

Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil

Samuel I. Pascual-Pascual, Andrés Nascimento, Cecilia M. Fernández-Llamazares, Constancio Medrano-López, Enrique Villalobos-Pinto, Mercedes Martínez-Moreno, Miriam Ley, Silvia Manrique-Rodríguez, Javier Blasco-Alonso

Resumen. La enfermedad de Pompe infantil tiene un pronóstico fatal a corto plazo si no se diagnostica precozmente ni se inicia un tratamiento enzimático sustitutivo lo antes posible. Un grupo de especialistas de las diferentes disciplinas involucradas en esta enfermedad ha revisado la evidencia científica actual y ha elaborado por consenso una serie de recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes. Se recomienda instaurar tratamiento enzimático en todo paciente con enfermedad de Pompe sintomática de comienzo en el primer año de vida, con diagnóstico clínico y enzimático, y una vez conocido el estado CRIM (material inmunológico con reactividad cruzada).

Palabras clave. Alfa-glucosidasa. Enfermedad de depósito de glucógeno de tipo II infantil. Enfermedad de Pompe. Infantil. Inicio precoz. Prueba de gota de sangre seca. rhGAA. Tratamiento enzimático sustitutivo.

Introducción

La enfermedad de Pompe o glucogenosis de tipo II es una enfermedad rara, hereditaria y multisistémica producida por acumulación de glucógeno en los lisosomas debido a la deficiencia de la enzima α -glucosidasa ácida (GAA). Se distinguen dos formas clínicas: la infantil y la de inicio tardío. En la forma infantil, también llamada clásica o de comienzo precoz, la enfermedad se manifiesta antes de los 12 meses de vida [1,2]. La incidencia estimada de la forma infantil es de 1/137.000 [3]. La enfermedad se produce por mutaciones del gen *GAA*, de las que se han descrito más de 450. Probablemente existen factores genéticos y epigenéticos que influyen en la expresión de la enfermedad [4].

La enfermedad de Pompe infantil causa una miopatía progresiva y a menudo mortal, aunque el espectro de gravedad es muy amplio [5]. En general, la gravedad se correlaciona de manera no lineal con la actividad de la GAA, que suele ser inferior al 1% de la normal en la forma infantil y se conserva hasta en un 20-40% en las formas de comienzo tardío [6]. En la forma clásica, descrita inicialmente por Pompe [1,7], los pacientes presentan miocardiopatía, hepatomegalia, debilidad e hipotonía. Corresponde al extremo más grave del espectro de la enfermedad. Hay una variante menos frecuente de esta forma clásica, la llamada 'atípica'. Sus síntomas son neuromusculares y aparecen antes de los 12 meses, pero la afectación cardíaca es mínima o inexistente, y la progresión de la enfermedad suele ser algo más lenta [1,2,8,9]. En ambos casos, la evaluación y el

manejo de los pacientes requieren un equipo multidisciplinar. Las medidas generales y paliativas siguen siendo esenciales en el manejo de la enfermedad, pero desde 2006 se dispone de un tratamiento enzimático sustitutivo (TES) específico.

Se han publicado directrices sobre el manejo de la enfermedad en distintos países [10-13]. En España, las guías [14,15] y los criterios de aplicación del TES [16,17] disponibles se refieren a la forma del adulto, salvo unos criterios del TES para la forma infantil en Cataluña [18]. Debido a que la forma infantil es más grave que la del adulto y muestra unas características diferentes, un grupo de especialistas de las diferentes disciplinas involucradas en la afectación multisistémica de esta enfermedad ha revisado la evidencia científica actual y ha elaborado una guía clínica del diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe infantil en España.

Metodología

En febrero de 2015 se efectuó una búsqueda en PubMed sin límite de fecha y con los términos '*Pompe disease*', '*glycogenosis type II*', '*infantile onset*' y '*classic*' para analizar toda la evidencia científica publicada relacionada con estos términos, así como una segunda búsqueda con los mismos pero añadiendo '*guidelines*' y '*consensus*'. Los autores revisaron la bibliografía y ese mismo mes se reunieron y acordaron aportar un documento para cada especialidad. A partir de esos textos, se ha redacta-

Servicio de Neurología Pediátrica; Hospital Universitario La Paz; UAM; Madrid (S.I. Pascual-Pascual). Unidad de Patología Neuromuscular; Servicio de Neurología; Hospital Sant Joan de Déu; U.B.CIBER; ISCIII; Barcelona (A. Nascimento). Servicio de Farmacia; Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo, Red SAMID; Instituto Carlos III; Madrid (C.M. Fernández-Llamazares, S. Manrique-Rodríguez). Sección de Cardiología Pediátrica; Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; UCM; Madrid (C. Medrano-López). Servicio de Pediatría; Hospital Niño Jesús; Madrid (E. Villalobos-Pinto). Sección de Rehabilitación Infantil; Servicio de Medicina Física y Rehabilitación; Hospital Universitario La Paz; Madrid (M. Martínez-Moreno). Servicio de Pediatría; Hospital Universitario Puerta del Mar; Universidad de Cádiz; Cádiz (M. Ley). Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil; Hospital Regional Universitario de Málaga; Málaga, España (J. Blasco-Alonso).

Correspondencia:

Dr. Samuel Ignacio Pascual Pascual. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. UAM. Paseo de la Castellana, 261. E-28046 Madrid.

E-mail:

ipascual@salud.madrid.org

Con el aval científico de:

Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SEPCPC) y Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).

Declaración de intereses:

Todos los autores han recibido honorarios de Sanofi-Genzyme para la elaboración de esta guía y declaran no tener ningún otro conflicto de intereses. Sanofi-Genzyme ha colaborado financiando los servicios editoriales de Content

Ed Net Communications S.L. Sanofi-Genzyme no revisó, controló, aprobó ni participó en la redacción de los contenidos de la guía y, por tanto, no es responsable de la exactitud o integridad de la información vertida, quedando indemne, a todos los efectos, de cualquier contingencia que pudiera derivarse de su publicación.

Agradecimientos:

Al profesor Andreas Hahn, Department of Child Neurology, Justus-Liebig University, Giessen, Alemania, por sus valiosos comentarios al texto.

Aceptado tras revisión externa: 11.05.16.

Cómo citar este artículo:

Pascual-Pascual S, Nascimento A, Fernández-Llamazares CM, Medrano-López C, Villalobos-Pinto E, Martínez-Moreno M, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil. Rev Neurol 2016; 63: 269-79.

© 2016 Revista de Neurología

do un documento global consensuado por todos los autores. Se han añadido algunas referencias publicadas durante la elaboración de la guía.

Se valoró la evidencia científica y el grado de recomendación de acuerdo con la clasificación recomendada por la American Academy of Neurology [19,20]. Salvo que se indique específicamente, la evidencia para las recomendaciones de esta guía se basa en consensos de expertos.

Descripción clínica y evolución natural

La afectación con la que comienzan estos pacientes progresa con rapidez, especialmente los que tienen miocardiopatía [1,8]. En un estudio retrospectivo, multicéntrico e internacional en 168 pacientes con enfermedad de Pompe infantil que no habían recibido TES, el 82% presentaba hipotonía y el 78% dificultad respiratoria, con una edad media de fallecimiento de 8,7 meses (rango: 0,3-73 meses) [9,21].

Manifestaciones neuromusculares

La edad de aparición de los síntomas se encuentra entre los 2-4 meses de vida [1,2,8-10]. La afectación muscular se caracteriza por debilidad progresiva que disminuye la función motora, altera el control postural y condiciona el uso de patrones de movimiento compensatorios [8,10,22-24]. La mayoría de los pacientes presentan hipotonía desde el nacimiento, hipo- o arreflexia y debilidad en la musculatura de la cara, el tronco y las extremidades, con mayor afectación en la musculatura proximal de las extremidades inferiores [9]. La gran debilidad y la escasa movilidad causan deformidades y retracciones articulares [1,9,10,21]. Por otra parte, la debilidad de la musculatura orolingual y diafragmática condiciona de forma secundaria la afectación precoz de la función deglutoria y respiratoria [9,10], así como un retraso en el lenguaje expresivo debido a dificultades en la articulación y la fonación [10,24-27].

Manifestaciones respiratorias

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de morbimortalidad y de muerte prematura en este trastorno. Sin tratamiento específico, el paciente precisa ventilación mecánica a los 5,9 meses de media [10].

Las manifestaciones respiratorias más precoces son la debilidad de los músculos respiratorios y la alteración del mecanismo de la tos, lo que provocará infecciones respiratorias de las vías altas y neumonías de repetición. Estas infecciones también pue-

den deberse a las alteraciones de la deglución. En el lactante, la incapacidad para alimentarse es la manifestación clínica más evaluable y medible [11].

La presencia de letargia, irritabilidad, ronquidos nocturnos, pausas de apnea o sueño inquieto sugerirá un trastorno respiratorio del sueño [11], que puede preceder a los síntomas más típicos [10].

Manifestaciones cardíacas

La hipertrofia ventricular suele ser de evolución rápida y progresiva, y puede derivar en una miocardiopatía dilatada con deterioro grave e insuficiencia cardíaca terminal. Asimismo, el depósito de glucógeno puede provocar trastornos de conducción. Por otra parte, la afectación masiva del miocardio puede producir isquemia subendocárdica y perfusión coronaria inadecuada, lo que puede causar arritmias ventriculares graves y riesgo de muerte súbita [28,29]. Por lo tanto, la afectación cardíaca puede llevar a la muerte si no se inicia un tratamiento específico precozmente [11].

Manifestaciones gastrointestinales y nutricionales

En los lactantes puede observarse hepatomegalia, esplenomegalia, macroglosia y debilidad motora oral con facies miopática [30,31]. La debilidad muscular puede provocar disfagia, reflujo gastroesofágico, gastroparesia y estreñimiento [11]. Las alteraciones gastrointestinales y nutricionales provocan un retraso en el desarrollo o una ganancia insuficiente de peso [11].

Diagnóstico

En la forma infantil clásica, los síntomas aparecen antes del año de vida. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hipotonía grave, dificultad en la deglución, hipo o arreflexia, debilidad de los músculos faciales y miocardiopatía progresiva [32].

Ante la sospecha clínica, se debe investigar la actividad enzimática de la GAA. El test más accesible y rápido es la determinación en gota de sangre seca [1,9,21], que es útil para la detección rápida en neonatos, lactantes y niños [33]. Pueden originarse falsos positivos, por lo que su resultado debe confirmarse con la determinación de la actividad enzimática en linfocitos, leucocitos, músculos o fibroblastos. El diagnóstico sobre fibroblastos cultivados obtenidos por biopsia de piel ha sido hasta ahora el método de referencia, pero es invasivo y los resultados pueden tardar hasta seis semanas.

Es muy importante determinar el estado CRIM (material inmunológico con reactividad cruzada). En más de un 90% de los casos puede determinarse en menos de una semana mediante el análisis de las mutaciones genéticas [34,35]. Clásicamente, el diagnóstico se realiza mediante el análisis enzimático (Western blot) de GAA en los fibroblastos, pero puede tardar varias semanas. Un método reciente de Western blot en sangre puede detectar en 48-72 horas restos de GAA natural (CRIM positivo) [36]. Por tanto, con ambos análisis precoces, genético y enzimático, en menos de una semana se puede decidir el tratamiento.

En la tabla I se resumen los síntomas, los hallazgos en la exploración física y las pruebas complementarias y diagnósticas en pacientes con enfermedad de Pompe infantil.

Diagnóstico diferencial

Es importante tener en cuenta las enfermedades que cursan con síntomas similares [1,8] (Tabla II).

Evaluación

La evaluación ha de ser multidisciplinar. Se requiere un equipo con experiencia en esta enfermedad y es indispensable la figura del coordinador de los diferentes especialistas.

Los autores de esta guía recomiendan una serie de evaluaciones y pruebas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad de Pompe infantil y proponen un cronograma para el seguimiento (Tabla III).

Como norma general, se propugna una evaluación inicial, luego mensual durante los seis primeros meses de TES, trimestral hasta los 2 años de vida y posteriormente semestral [12].

Manejo

Las recomendaciones por especialidades se resumen en la tabla IV.

Tratamiento enzimático sustitutivo

El TES con α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) ha cambiado de forma radical la historia natural de los pacientes, en especial en los que tienen CRIM positivo y en los que el tratamiento se inicia de forma precoz [25,42,43].

Tabla I. Diagnóstico de la enfermedad de Pompe infantil clásica (< 1 año).

Síntomas de presentación más frecuentes	Neuromusculares	Hipotonía y debilidad Retraso en el desarrollo motor
	Respiratorios	Insuficiencia respiratoria (manifestada clínicamente por signos tan sutiles como el fallo de medro)
	Cardíacos	Cardiomegalia Insuficiencia cardíaca congestiva Arritmias Incidentes cardíacos durante la cirugía
	Gastrointestinales	Retraso en el crecimiento Dificultad en la alimentación
Hallazgos en la exploración	Neuromuscular	Retraso motor Hipotonía Hiporreflexia/arreflexia Actitud en libro abierto de las piernas Pseudohipertrofia gemelar
	Respiratorio	Insuficiencia respiratoria progresiva (hallazgo fundamental tanto en el diagnóstico como en el pronóstico)
	Cardíaco	Ritmo galope Sudoración profusa Cardiomegalia Miocardiopatía hipertrófica-progresiva-dilatada
Pruebas complementarias	Gastrointestinal	Macroglosia Boca abierta, debilidad en la musculatura facial Reflejos disminuidos o abolidos Retraso en el crecimiento Succión pobre Dificultad en la alimentación con babeo Hepatomegalia
	Exploraciones	Radiografía de tórax: cardiomegalia Electrocardiograma: onda R alta, intervalo PR corto y complejo QRS ancho Ecocardiograma: cardiomiopatía, hipertrofia muy importante y concéntrica Electromiograma: patrón miofático, descargas pseudomotónicas
	Analítica	Elevación de creatinina, GOT, GPT, GGT y LDH en sangre Glc4 elevada ^a en orina GAA en DBS, linfocitos o leucocitos disminuida Estudio de mutación conocida Si la DBS es positiva, estudios de confirmación Estado CRIM
Estudios de confirmación	ADN	Mutaciones de GAA
	Estudio enzimático	Actividad de GAA en los fibroblastos o el músculo
	Biopsia muscular	Vacuolas de glucógeno y autofagia (no es imprescindible para el diagnóstico)

ADN: ácido desoxirribonucleico; CRIM: material inmunológico con reactividad cruzada; DBS: actividad de GAA en sangre seca; GAA: enzima α -glucosidasa ácida; GGT: γ -glutamyl transpeptidasa; Glc4: tetrasacárido de glucosa; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; LDH: lactato deshidrogenasa.
^a Aunque no es específico de esta enfermedad, valores elevados de Glc4 permiten discriminar entre individuos sanos y enfermos [37]. Se ha encontrado correlación entre las cifras de Glc4 y la acumulación de glucógeno en el músculo esquelético [38].

Tabla II. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Pompe infantil.

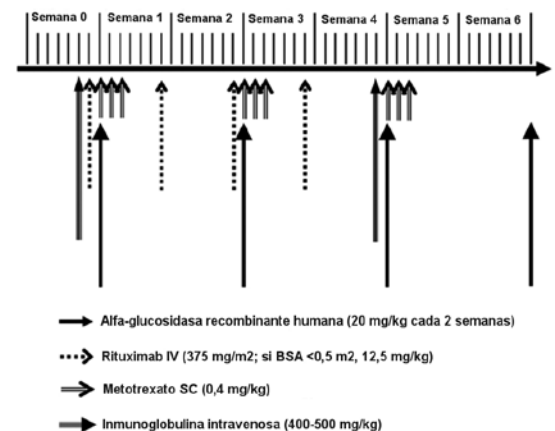
Signos y síntomas compartidos	Enfermedades más relevantes
Hipotonía, miopatía proximal progresiva, ausencia de reflejos, insuficiencia respiratoria	Enfermedad de Werdnig-Hoffman aguda (atrofia muscular espinal de tipo I)
Hipotonía, macroglosia	Hipotiroidismo
Hipotonía, hepatomegalia	Trastornos peroxisomales
Hipotonía, debilidad muscular y creatinfosfocinasa elevada, cardiomiopatía, insuficiencia respiratoria	Distrofia muscular congénita (algunas formas cursan con cardiomiopatía precoz) y miopatías congénitas
Hipertrofia biventricular	Miocardiopatía hipertrófica idiopática
Hepatomegalia, debilidad muscular, cardiomegalia, creatincinasa elevada	Enfermedad mitocondrial/ alteraciones de la cadena respiratoria
Disnea/insuficiencia respiratoria, dificultades para comer, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca	Fibroelastosis endocárdica
Cardiomegalia, miopatía, creatinfosfocinasa elevada	Enfermedades de almacenamiento de glucógeno: IIIa (enfermedad de Cori o Forbes) y IV (enfermedad de Andersen)
Cardiomegalia, cardiomiopatía, miopatía, almacenamiento vacuolar del glucógeno	Enfermedad de Danon
Cardiomegalia	Miocarditis

El TES aumenta la supervivencia global de los enfermos con enfermedad de Pompe (evidencia de grado III) [8,22,43-45]. En la enfermedad de Pompe infantil, los resultados publicados indican una gran mejora de la supervivencia, la función cardíaca y la función respiratoria [42,46] en comparación con la evolución natural [9,21]. La mejoría es generalizada, tanto de la musculatura periférica como de la cardíaca y de la deglución. No obstante, debido a la gravedad de la afectación multiorgánica, la mejoría no siempre se expresa como un avance significativo de la independencia motora y de la calidad de vida.

Cuanto más tempranamente se instaure el tratamiento, mejores son los resultados [43,45,47-53], especialmente si es en el período neonatal [43,47]. Por ello, el diagnóstico precoz resulta crucial.

Estado CRIM

La mayoría de los pacientes tienen residuos de GAA natural, es decir, son pacientes CRIM positivos, y forman menos anticuerpos contra la rhGAA. Sin embargo, un 25,1-32% de los pacientes son CRIM negativos, no tienen restos de GAA natural y tien-

Figura. Pauta de inmunomodulación que incluye rituximab, metotrexato e inmunoglobulina intravenosa [35]. BSA: área de superficie corporal.

den a presentar títulos elevados de anti-rhGAA [34,54]. Estos casos, tras una respuesta inicial al TES, muestran un deterioro clínico grave [35]. El pronóstico en los pacientes CRIM negativos tratados con TES se correlaciona con la tasa de anti-rhGAA, con un mayor deterioro en los que tienen un título más elevado de anticuerpos [53,54]. Aunque el pronóstico de los pacientes CRIM negativos tratados es muy malo [53,55], puede mejorarse significativamente mediante tratamiento inmunomodulador [56,57]. La pauta más empleada es rituximab, metotrexato e inmunoglobulina intravenosa (Figura), que ha de iniciarse justo antes de la primera dosis del TES. Es una pauta de cinco semanas, con administración mensual de la inmunoglobulina durante 5-6 meses [35]. Por lo tanto, el diagnóstico del estado CRIM resulta indispensable antes de iniciar el TES. Con los datos actuales, debe considerarse obligatorio añadir el tratamiento de inducción de inmunotolerancia en los casos CRIM negativos y en los CRIM positivos con un título de anticuerpos elevado y persistente.

Criterios de indicación del TES

- Todo paciente con enfermedad de Pompe de inicio en el primer año de vida, sintomático, con diagnóstico clínico y enzimático y con los resultados de CRIM.
- Incluye los casos con la forma clásica y miocardiopatía grave y los que tienen una forma infantil atípica y sintomáticos.

Tabla III. Cronograma de seguimiento de la enfermedad de Pompe infantil (pruebas a realizar en las fechas resaltadas en gris).

	Inicio del TES	Edad								> 2 años
		Meses								
		3	6	9	12	15	18	21	24	
Anamnesis y exploración física		Mensual los seis primeros meses		Cada tres meses				Cada seis meses		
CPK, GOT, GPT, GGT		Cada 3-6 meses según evolución								
Tetrasacáridos (Glc4)									Cada seis meses	
α -glucosidasa ^a										
Anticuerpos anti-rhGAA		Cada tres meses				Cada seis meses después del primer año				
CRIM ^a										
Evaluación neurológica	Exploración neurológica		Coincidiendo con las revisiones clínicas						Cada seis meses	
	Escala de Alberta (AIMS)									
	Escala PEDI-Pompe									A partir de los 2 años, cada seis meses
	Test WISC									A partir de los 6-7 años
	6MWT									Cada año en niños > 5 años que pueden caminar
	Escala North Star									Cada año en niños > 5 años
	Tests cronometrados: caminar 10 m, subir/bajar 4 escalones y levantarse del suelo									Cada año en niños > 5 años
	PEATC y/o audiometría								Cada 12 meses	
Evaluación respiratoria	Frecuencia respiratoria		Coincidiendo con las revisiones clínicas y también según interurrencias y evolución clínica							
	Radiografía de tórax		Según interurrencias y evolución clínica							
	Examen de esputo ^a		Semestral en niños con ventilación mecánica y en los casos de portador							
	Pulsioximetría en decúbito y sedestación + capnografía									Si se dispone de la tecnología, en niños > 5-6 años que colaboren
	Gasometría venosa/capilar ^b		Cada seis meses o coincidiendo con cada extracción para analítica o según las circunstancias clínicas							
	CV durante el llanto/ flujo inspiratorio negativo								Cada seis meses	
	Poligrafía/polisomnografía ^e								Cada seis meses	
Evaluación cardiológica	Ecocardiografía		Mensualmente los 6 primeros meses y cada 3-6 meses hasta los 24 meses de tratamiento. También si hay arritmias en el electrocardiograma						Cada seis meses	
	Electrocardiograma		Mensualmente los 6 primeros meses y cada 3-6 meses hasta los 24 meses de tratamiento. También si hay arritmias en el electrocardiograma						Cada seis meses	
	Electrocardiograma Holter		Cada 3-6 meses hasta los 24 meses de tratamiento. También si hay arritmias en el electrocardiograma						Cada seis meses	

Tabla III. Cronograma de seguimiento de la enfermedad de Pompe infantil (pruebas a realizar en las fechas resaltadas en gris) (cont.).

	Inicio del TES	Edad								> 2 años
		Meses								
		3	6	9	12	15	18	21	24	
Evaluación nutricional	Antropometría: peso (kg), talla (cm), IMC, plicometría, medida perímetro abdominal	Coincidiendo con las revisiones clínicas								
	Observación de la ingesta	Coincidiendo con las revisiones clínicas								
	Análítica nutricional	En caso de alteración de los parámetros nutricionales anteriores o si los índices nutricionales están alterados								
	Videofluoroscopia ^c	Según evolución clínica								
	Tránsito esofagogastroduodenal ^d	En caso de clínica digestiva o respiratoria sospechosa de reflujo gastroesofágico								
	DEXA (según el resultado, análisis del metabolismo óseo)									A partir de los 3 años, cada dos años
	Control de escoliosis y cifosis	Exploración clínica rutinaria coincidiendo con las revisiones clínicas. Si hay indicios de escoliosis o cifosis, radiografía de columna completa en sedestación								

6MWT: prueba de la marcha en seis minutos; AIMS: escala motora para lactantes de Alberta; CPK: creatinfosfocinasa; CV: capacidad vital; DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía; GAA: enzima α -glucosidasa ácida; GGT: γ -glutamyl transpeptidasa; Glc4: tetrasacárido de glucosa; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; IMC: índice de masa corporal; PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral; PEDI: inventario de evaluación de la discapacidad en pediatría; rhGAA: α -glucosidasa ácida recombinante humana; TES: tratamiento enzimático sustitutivo; WISC: escala de inteligencia de Wechsler para niños. ^a En el diagnóstico; ^b Si no se dispone de capnografía; ^c Exploración con fibroendoscopio flexible si el paciente no colabora; ^d Si es necesario, puede realizarse pH-metría esofágica o impedanciometría bioeléctrica; ^e Según disponibilidad.

Criterios de exclusión para el TES

- Pacientes muy graves que ya estén con ventilación invasiva por insuficiencia respiratoria. No se deben excluir los casos con necesidad de ventilación invasiva aguda por fallo cardíaco.
- Presencia de otra enfermedad potencialmente fatal que no pueda ser mejorada por el TES.

Posología

La dosis autorizada es de 20 mg/kg cada dos semanas [58]. No se ha demostrado que la administración de 40 mg/kg cada dos semanas mejore significativamente la supervivencia o la calidad de vida, pero, en cambio, puede asociarse a un incremento de efectos adversos [42,59] (véase 'Reevaluación del TES').

No se dispone de datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis según la edad del paciente ni ante la presencia de insuficiencia renal o insuficiencia hepática [58].

Reevaluación del TES

- Cada seis meses, reevaluar la eficacia del tratamiento según los parámetros señalados (Tabla III).
- Continuar el TES si hay mejoría o estabilización.
- Si tras una mejora inicial se produce un deterioro, definido como la imposibilidad de adquirir nuevos hitos motores o la aparición de fallo cardiorrespiratorio [60], excepcionalmente puede valorarse un aumento de la dosis a 20 mg/kg/semana o a 40 mg/kg cada dos semanas. No hay evidencia científica de que mejore el resultado, aunque es una pauta que algunos grupos han adoptado en estas situaciones. Un estudio reciente de un pequeño número de casos, en el que se han utilizado dosis mayores antes de que ocurra un deterioro franco, sugiere que se podrían conseguir mejores resultados [61]. En cualquier caso, si no se objetivara una mejora de la función motriz o cardiorrespiratoria en sucesivas evaluaciones, se deberá volver a la dosis recomendada de 20 mg/kg cada dos semanas.

Tabla IV. Resumen de recomendaciones para el manejo de la enfermedad de Pompe infantil.

	Fisioterapia respiratoria manual o con un dispositivo <i>Cough Assist In-Exsufflator</i> [10]
Estimular el aclaramiento de las secreciones	Broncodilatadores (junto con fisioterapia) [10]
	Entrenamiento de los músculos inspiratorios [39]
Asma: broncodilatadores y corticoesteroides inhalados u orales [32]	
Infecciones respiratorias: tratamiento intensivo y precoz [32]	
Manejo respiratorio	Sin hipoventilación: nocturna o continua
	Síndrome de apnea obstructiva del sueño: CPAP nasal
	Hipoventilación nocturna: ventilación mecánica no invasiva con BIPAP
	Hipoventilación diurna y nocturna: BIPAP o traqueotomía con ventilación mecánica
	Si la CPAP o la BIPAP no corrigen la hipoxia: añadir O ₂ suplementario
	Intentar evitar la intubación orotraqueal
Vacunaciones: las vacunas incluidas en el calendario mínimo de vacunación, además de la antineumocócica y la antigripal en los mayores de 6 meses [32]	
Profilaxis frente a virus respiratorio sincitial con palivizumab en los menores de 2 años [40]	
Manejo cardíaco	Miocardiopatía hipertrófica: β-bloqueante (propranolol el primer año de vida; propranolol u otros en años posteriores) [11]
	Edema pulmonar: furosemida y espironolactona [11]
	Insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular: carvedilol en vez de propranolol + un IECA (+ un calcioantagonista si hay dolor torácico) [11]
	Arritmias por reentrada, de repetición o que no responden al tratamiento médico: ablación [11]
	Prevención de eventos cardiovasculares en situaciones de riesgo (infecciones, alt. hidroelectrolíticas): monitorización estricta en centros o unidades de referencia [11]
	Profilaxis de la endocarditis [11]
Prevención de eventos cardiovasculares en caso de procedimientos quirúrgicos o anestésicos [41], con monitorización estrecha. Se desaconseja la práctica ambulatoria de estos procedimientos, así como el uso de propofol y bloqueantes neuromusculares como agentes despolarizantes. La ketamina y el etomidato son dos de los fármacos más seguros. Precaución con los gases anestésicos	
Manejo digestivo y nutricional	Manejo de las secreciones, la saliva y el apetito
	Mantener la estimulación oral
	Manejo de la deglución y el reflujo gastroesofágico
	Modificación de la textura de los alimentos
	Tratamiento logofoniatrico
	Sonda nasogástrica/nasoduodenal o gastroyeyunostomía si es necesario
Manejo nutricional	40-45% de hidratos de carbono complejos de absorción lenta (limitar azúcares simples)
	25-30% de grasas
	20-30% de proteínas
	Suplementos nutricionales artificiales (L-alanina)
	Vitamina D y calcio (prevención de la osteopenia/osteoporosis)
Rehabilitación/manejo neuromuscular	Evitar posturas en flexión durante el descanso. Es prioritario mantener una alineación raquídea adecuada desde la primera infancia, valorando la necesidad de sistemas de posicionamiento [10]
	El ejercicio físico, fundamentalmente el aeróbico y evitando ejercicios de resistencia, debe formar parte de la rutina diaria junto con los estiramientos [10]
	Rehabilitación respiratoria [10] (véase 'Manejo respiratorio')
	Abordaje de los trastornos del habla y la disfagia
	Estimulación oral y de la succión sin objetivo alimenticio
	Tratamiento de las disartrias flácidas [10]
	Ortesis de un miembro inferior o superior si son necesarias
Equipamiento ortésico y productos de apoyo	Adaptación de la silla de ruedas a cada paciente, con posible prescripción de una silla de ruedas eléctrica a partir de los 24 meses
	Valorar productos de apoyo para facilitar la independencia funcional y la integración social [10]

BIPAP: presión positiva nocturna; CPAP: presión positiva continua; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

- La concentración de Glc4 disminuye tras iniciar el TES, por lo que puede ser utilizada para monitorizar la respuesta al tratamiento [62].

Criterios de retirada del TES

- Hipersensibilidad y efectos adversos graves relacionados con la infusión.
- Complicaciones y deterioro progresivo multiorgánico, especialmente en los pacientes CRIM negativos (consensuar con los padres).

Excepciones

Un paciente asintomático, diagnosticado en el primer año de vida por alteración analítica y enzimática o genética, debe ser vigilado periódicamente y no requiere TES. De acuerdo con la guía de tratamiento de la enfermedad de Pompe de comienzo tardío [14], el tratamiento se iniciará si el paciente empieza a presentar sintomatología clínica.

En casos muy graves, excepcionalmente se recomienda iniciar el tratamiento antes de tener los resultados del estado CRIM. En esta situación no hay datos para recomendar o desaconsejar la inmunomodulación, aunque probablemente se trate de pacientes CRIM negativos y, por tanto, podría ser aconsejable.

Efectos adversos

La mayoría de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos han sido leves o moderadas [58]. Sin embargo, durante la perfusión es necesario disponer de medidas de soporte, incluyendo un equipo de reanimación cardiopulmonar, por si se produce una reacción anafiláctica grave [58]. La mayoría de las reacciones a la infusión se controlan reduciendo la velocidad de perfusión, interrumpiendo temporalmente la administración o con pretratamiento con antihistamínicos orales, antipiréticos o corticoesteroides [63]. Otro posible efecto adverso es la inmunogenicidad por generación de anticuerpos IgG anti-rhGAA durante los tres meses posteriores al inicio del TES. La aparición de títulos más altos de anticuerpos parece ser más frecuente en los pacientes CRIM negativos, en los tratados con dosis dobles de enzima [58] o en los que se demora más el comienzo del TES [61]. Se recomienda monitorizar a los pacientes en tratamiento para detectar reacciones sistémicas inmunomediadas [58].

Evolución en pacientes tratados con TES

Las secuelas que se observan a largo plazo en los su-

pervivientes tratados con TES son fallo respiratorio, miopatía con debilidad generalizada [25], fatiga, arritmias [25], reflujo gastroesofágico [30], ptosis palpebral, pérdida auditiva, disartria por debilidad bucolinguofacial [31], alteraciones de la mielinización [64,65] y pubarquia precoz [66].

Un porcentaje importante de pacientes tratados con TES a largo plazo adquiere y mantiene la deambulación autónoma [8,25,67]. Sin embargo, puede haber grupos musculares con debilidad residual [1,10,25,42,67], así como problemas de alimentación y manejo de secreciones [30,31]. Este nuevo patrón en la distribución de la debilidad sugiere que se está desarrollando un nuevo fenotipo. Reconocer dicho patrón y sus consecuencias permitirá diseñar medidas preventivas para evitar o minimizar complicaciones articulares [22,42,67].

El desarrollo cognitivo en los pacientes tratados con TES a largo plazo varía entre normal y un retraso leve [64,68,69], el cual suele acompañarse de déficit auditivo y de la comunicación [64,65,69]. Para la valoración cognitiva, se recomienda utilizar escalas adecuadas a la posible dificultad del lenguaje expresivo, que persiste a pesar de un TES precoz [10,22,26,27,67].

Terapia génica

Los resultados en modelos experimentales son prometedores. Sin embargo, actualmente, el obstáculo principal para el uso de la terapia génica es la demostración de su seguridad [70,71].

Consejo genético

Se recomienda ofrecer consejo genético a los padres de los pacientes, así como a los pacientes adultos, y determinar la mutación del paciente cuando sea posible. En cuanto al diagnóstico prenatal, es preferible el estudio molecular cuando ambas mutaciones son conocidas. Si este no es posible, o cuando el análisis enzimático y el molecular se hagan juntos, es preferible el estudio enzimático en las vellosidades coriónicas en la semana 11 de gestación. Si las mutaciones son conocidas, puede confirmarse el déficit de actividad enzimática en amniocitos en la semana 16 de la gestación.

El consejo genético no consiste sólo en informar del riesgo de recurrencia de la enfermedad, que es del 25% para cada embarazo si ambos padres son portadores. Es necesario conocer la enfermedad, los recursos disponibles, las opciones existentes para evi-

tar el riesgo de recurrencia y la capacidad de la familia para adaptarse a la enfermedad. El profesional ideal para dar la información es un genetista clínico o, en su defecto, el especialista responsable del paciente. Por otra parte, el consejo genético obliga a plantearse una serie de consideraciones éticas [72].

Bibliografía

- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C: 1-7.
- Di Rocco M, Buzzi D, Tarò M. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myol* 2007; 26: 42-4.
- Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3389-420.
- Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JLM, 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.
- Ley-Martos M, Salado-Reyes MJ, Espinosa-Rosso R, Solera-García J, Jiménez-Jiménez L. Variabilidad en la presentación clínica en la enfermedad de Pompe: evolución tras terapia de reemplazo enzimático. *Rev Neurol* 2015; 61: 416-20.
- Van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342-53.
- Pompe JC. Over Idiopathische hypertrophie van het hart. *Nederl Tijdschr Geneesk* 1932; 76: 304-12.
- Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 1-11.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148: 671-6.
- 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.
- Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Management and treatment of glycosidosis type II. *Neurology* 2008; 71 (Suppl 2): S12-36.
- Llerena JC, Horowitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr* 2009; 155 (Suppl 4): S47-56.
- Chakrapani A, Wraith E, Vellodi A, Reynolds F, Fenton M, Petros A, et al. Guidelines for the management of infantile Pompe disease 2010. URL: <http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20130325152319/>. [18.01.2016].
- Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2012; 54: 497-507.
- Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Pascual-Pascual SI, Pérez-López J, Vilchez-Padilla JJ, Bautista-Lorite J, et al. Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2015; 60: 321-8.
- Criterio y recomendaciones de uso de la glucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud. URL: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=/contenidos/gestioncalidad/gasistencial/farmacia/protocolo/Criterio_recomendaciones_uso_alglucosidasa.pdf. [18.01.2016].
- Criteris clínics en relació amb alglucosidasa alfa per al tractament de pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe en l'àmbit del CatSalut. URL: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/documents/arxius/criteris_clinics_pompe.pdf. [18.01.2016].
- Criteris clínics en relació amb alglucosidasa alfa per al tractament de pacients amb formes infantils de la malaltia de Pompe en l'àmbit del CatSalut. URL: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/documents/arxius/criteris_alglucosidasa_alfa_pompe_infantil.pdf. [18.01.2016].
- French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008; 71: 1634-8.
- Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008; 71: 1639-43.
- Marsden D. Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genet Med* 2005; 7: 147-50.
- Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alpha in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11: 210-9.
- Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArmeay S, Mackey J, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 437-45.
- Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8: 318-27.
- Prater SN, Banugaria SG, DeArmeay SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med* 2012; 14: 800-10.
- Kamphoven JHJ, De Ruiter MM, Winkel LPF, Van den Hout HMP, Bijman J, De Zeeuw CI, et al. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 14-20.
- Muller CW, Jones HN, O'Grady G, Suárez AH, Heller JH, Kishnani PS. Language and speech function in children with infantile Pompe disease. *J Pediatr Neurol* 2009; 7: 147-56.
- Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, Kanter RJ, Chen YT, Ansong AK, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8: 313-7.
- Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idress SF, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8: 297-301.
- Jones HN, Muller CW, Lin M, Banugaria SG, Case LE, Li JS, et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia* 2010; 25: 277-83.
- Van Gelder CM, Van Capelle CI, Ebbink BJ, Moor-Van Nugteren I, Van den Hout JMP, Hakkesteegt MM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 505-11.
- 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. *Neurología Argentina* 2014; 6: 1-18.
- 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.
- Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, et al. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C: 40-9.
- Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearnley SM, Milleson C, Sheets KB, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile Pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One* 2013; 8: e67052.
- Wang Z, Okamoto P, Keutzer J. A new assay for fast, reliable CRIM status determination in infantile-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2014; 111: 92-100.

37. Bobillo-Lobato J, Durán-Parejo P, Tejero-Díez P, Jiménez-Jiménez LM. Glucosa tetrasacárido como biomarcador diagnóstico de la enfermedad de Pompe: estudio en 35 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 106-10.
38. Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C: 50-8.
39. Jones HN, Crisp KD, Moss T, Strollo K, Robey R, Sank J, et al. Effects of respiratory muscle training (RMT) in children with infantile-onset Pompe disease and respiratory muscle weakness. *J Pediatr Rehabil Med* 2014; 7: 255-65.
40. Medrano-López C, García-Guereta L, Fernández-Pineda L, Malo-Concepción P, Maroto-Alvaro E, Santos de Soto J, et al. Clinical consensus on respiratory syncytial virus (RSV) infection prophylaxis and the use of palivizumab in paediatric cardiology. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 432.
41. Ing RJ, Cook DR, Bengur RA, Williams EA, Eck J, Dear G de L, et al. Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: a physiological approach. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 514-9.
42. 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.
43. Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr* 2015; 166: 985-91.
44. Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUBMB Life* 2010; 62: 33-40.
45. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Diessel J, Schmidt D, Motz R, et al. Outcome of patients with classical infantile Pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep* 2015; 20: 65-75.
46. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai ACH, 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.
47. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124: e1116-25.
48. 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.
49. Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 747-50.
50. Rohrbach M, Klein A, Köhli-Wiesner A, Veraguth D, Scheer I, Balmer C, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 751-7.
51. Cho A, Kim SJ, Lim BC, Hwang H, Park JD, Kim GB, et al. Infantile Pompe disease: clinical and genetic characteristics with an experience of enzyme replacement therapy. *J Child Neurol* 2012; 27: 319-24.
52. Amartino HM, Cavagnari BM. Enzyme replacement therapy in the infantile form of Pompe disease: Argentinean experience in a seven-year follow up case. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110: 323-7.
53. Van Gelder CM, Hoogveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, Van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 305-14.
54. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, Goldstein J, Stefanescu MC, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med* 2015; 17: 912-8.
55. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 26-33.
56. Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 194-5.
57. Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, Dimmock D, Hershkovitz E, Champion M, et al. Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med* 2012; 14: 135-42.
58. Agencia Europea del Medicamento. Myozyme, INN-alglucosidase alfa. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000636/WC500032125.pdf. [20.01.2016].
59. Hunley TE, Corzo D, Dudek M, Kishnani P, Amalfitano A, Chen YT, et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics* 2004; 114: e532-5.
60. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 321-32.
61. Van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogveen-Westerveld M, Van der Beek NA, Reuser AJ, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inherit Metab Dis* 2016; Jan 14. [Epub ahead of print].
62. Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med* 2009; 11: 536-42.
63. El-Gharbawy AH, Mackey J, DeArme S, Westby G, Grinnell SG, Malovrh P, et al. An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 118-22.
64. Ebbink BJ, Aarsen FK, Van Gelder CM, Van den Hout JMP, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology* 2012; 78: 1512-8.
65. Chien YH, Lee NC, Peng SF, Hwu WL. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy. *Pediatr Res* 2006; 60: 349-52.
66. Tan QKG, Stockton DW, Pivnick E, Choudhri AF, Hines-Dowell S, Pena LDM, et al. Premature pubarche in children with Pompe disease. *J Pediatr* 2015; 166: 1075-8.
67. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66: 329-35.
68. Spiridigliozzi GA, Heller JH, Kishnani PS. Cognitive and adaptive functioning of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy: long-term follow-up. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C: 22-9.
69. Spiridigliozzi GA, Heller JH, Kishnani PS, Van der Ploeg AT, Ebbink BJ, Aarsen FK, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology* 2013; 80: 1173.
70. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life* 2011; 63: 979-86.
71. Todd AG, McElroy JA, Grange RW, Fuller DD, Walter GA, Byrne BJ, et al. Correcting neuromuscular deficits with gene therapy in Pompe disease. *Ann Neurol* 2015; 78: 222-34.
72. Van El CG, Rigger T, Reuser AJJ, Van der Ploeg AT, Weinreich SS, Cornel MC. Newborn screening for Pompe disease? a qualitative study exploring professional views. *BMC Pediatr* 2014; 14: 203.

Clinical guidelines for infantile-onset Pompe disease

Summary. Infantile-onset Pompe disease has a fatal prognosis in the short term unless it is diagnosed at an early stage and enzyme replacement therapy is not started as soon as possible. A group of specialists from different disciplines involved in this disease have reviewed the current scientific evidence and have drawn up an agreed series of recommendations on the diagnosis, treatment and follow-up of patients. We recommend establishing enzyme treatment in any patient with symptomatic Pompe disease with onset within the first year of life, with a clinical and enzymatic diagnosis, and once the CRIM (cross-reactive immunological material) status is known.

Key words. Alpha-glucosidase. Dried blood spot test. Early onset. Enzyme replacement therapy. Infantile-onset glycogen storage disease type II. Infantile. Pompe disease. rhGAA.