

Enfermedad de Pompe

Pompe disease

Ángel A. García-Peña^{1*}, Fernando Suárez-Obando² y Julián Palomino-Doza^{3,4}

¹Unidad de Cardiología, Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; ²Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; ³Unidad de Cardiopatías Heredables, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

Resumen

La enfermedad de Pompe forma parte de las enfermedades relacionadas con alteraciones en el depósito o el metabolismo del glucógeno. También conocida como deficiencia de maltasa ácida, enfermedad de depósito de glucógeno tipo IIA y deficiencia de alfa-glucosidasa ácida (GAA), fue la primera enfermedad del depósito de glucógeno descrita. Tiene una transmisión autosómica recesiva heredada, con más de 200 variantes patogénicas descritas hasta el momento. Su frecuencia de presentación es muy baja, y su manifestación, gravedad y fenotipo, así como el momento de inicio de los síntomas, dependen del grado de actividad residual de la GAA o de su completa ausencia. La forma más grave, denominada enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil, se inicia antes de los 12 meses de edad y se presenta con cardiomiopatía hipertrófica rápidamente progresiva, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, hipotonía, debilidad muscular, dificultad respiratoria y pérdida progresiva de la independencia ventilatoria. Una forma menos grave, que generalmente se presenta después de los 12 meses de edad, denominada enfermedad de Pompe de inicio tardío, no suele presentar un compromiso cardíaco grave y sus síntomas principalmente están relacionados con el compromiso muscular proximal, que se manifiesta con debilidad muscular progresiva, pérdida de la autonomía para actividades musculares y finalmente compromiso de los músculos respiratorios. Por fortuna, se dispone de adecuados métodos para el diagnóstico y el seguimiento, y de una terapia de reemplazo enzimático que ha modificado de manera significativa el curso clínico de la enfermedad y su mortalidad.

Palabras clave: Enfermedad Pompe. Glucógeno.

Abstract

Pompe disease is part of the diseases related to storage alterations or abnormal metabolism of glycogen. This disease, also known as, acid maltase deficiency, type IIA glycogen storage disease or acid α -glucosidase deficiency (GAA), was the first described glycogen storage disease, it has an inherited autosomal recessive transmission with more than 200 pathogenic variants described so far. Its frequency of presentation is very low and its presentation, severity and phenotype, as well as at the time of onset of symptoms depend on the degree of residual activity of GAA or its complete absence. The most severe form, called classic infantile onset Pompe disease, begins before 12 months of age, presents with rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular outflow tract obstruction, hypotonia, muscle weakness, respiratory distress and

Correspondencia:

*Ángel A. García-Peña

E-mail: angel.garcia@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 25-01-2020

Fecha de aceptación: 23-03-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000041

Disponible en internet: 28-06-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(Supl 2):51-56

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

progressive loss of ventilatory independence. The less severe form, which generally presents after 12 months of age and is called late-onset Pompe disease, usually does not present a severe cardiac compromise and its symptoms are mainly related to proximal muscle compromise that manifests with progressive muscle weakness, loss of autonomy for muscular activities and finally compromise of the respiratory muscles. Fortunately, we have adequate methods for the diagnosis and follow-up, and enzyme replacement therapy that have significantly modified the clinical course of the disease and its mortality.

Key words: Pompe disease. Glycogen.

Introducción

La enfermedad de Pompe (EP) forma parte de un gran grupo de enfermedades relacionadas con alteraciones en el depósito o el metabolismo del glucógeno. Esta enfermedad, también conocida como deficiencia de maltasa ácida, enfermedad de depósito de glucógeno tipo IIA o deficiencia de α -glucosidasa ácida (GAA)^{1,2}, recibe su nombre en honor al patólogo holandés Johannes Cassianus Pompe, quien describió en 1932 una autopsia de una niña de 7 meses diagnosticada de hipertrofia miocárdica idiopática y debilidad muscular generalizada³. Posteriormente se reportaron casos similares que tenían en común el almacenamiento masivo de glucógeno vacuolar en todos los tejidos^{4,5}. En 1963, el químico Henri-Gery Hers describió el proceso de metabolismo lisosomal del glucógeno y predijo que existirían muchos otros trastornos del metabolismo o del almacenamiento por anomalía o deficiencia de enzimas lisosomales. La EP fue la primera enfermedad de depósito descrita, pero en este momento existen más de 60 enfermedades relacionadas con alguna anomalía del depósito o del metabolismo del glucógeno⁶.

La EP se caracteriza por ser heredada siguiendo un patrón autosómico recesivo; el gen que codifica la GAA se encuentra en el *locus* 17q21-25⁷. Las variantes patogénicas de este gen producen una disminución de la actividad de la GAA, inversamente correlacionada con la gravedad clínica. En condiciones normales, la GAA se sintetiza a partir de un precursor con un tamaño de 110 kDa, el cual sufre múltiples modificaciones en la porción rugosa del retículo endoplasmático y posteriormente en el lisosoma. Es activada por el clivaje de las porciones aminoterminal y carboxiterminal que genera la activación catalítica de esta enzima, la cual escinde los enlaces alfa 1,4 y 1,6 en glucógeno, maltosa e isomaltasa. En caso de ausencia o disminución de su actividad, se acumula el glucógeno en vacuolas dentro de los lisosomas y del citoplasma de las células, y finalmente se genera el daño tisular asociado con la EP⁷.

La EP es una enfermedad rara, con una incidencia de menos de 1 por cada 100,000 recién nacidos^{1,8}. La incidencia varía según los grupos poblacionales:

1/40,000 en afroamericanos, 1/50,000 en China, 1/40,000 en Dinamarca y 1/146,000 en Australia¹. La mayoría de las mutaciones identificadas se encuentran en una sola familia o en un pequeño grupo poblacional, y en la mayoría de los casos los pacientes son heterocigotos compuestos. Las mutaciones identificadas se localizan a lo largo de todo el gen y afectan a diferentes regiones involucradas en el complejo proceso de generar GAA completamente funcional, incluida la síntesis de proteínas, modificaciones postraduccionales y tráfico y maduración lisosomal⁶. Algunas mutaciones se encuentran comúnmente en pacientes de ciertos orígenes étnicos; por ejemplo, c.-32-13T>G (IVS1) es el defecto más común en los caucásicos^{9,10}.

Clasificación y características clínicas

Por muchos años se consideró la EP como una enfermedad principalmente muscular, pero ahora se reconoce el compromiso multisistémico. Se han realizado múltiples clasificaciones que representan diferentes fenotipos y gravedad de presentación; sin embargo, se aceptan dos grandes grupos basándose en el momento de inicio de los síntomas y caracterizados por diferentes grados de compromiso cardíaco. El primer grupo corresponde a la forma más grave de EP, denominada enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, *classic infantile onset Pompe disease*). Dentro de este grupo hay una forma clásica, que inicia antes de los 12 meses de edad, caracterizada por miocardiopatía hipertrófica rápidamente progresiva, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, hipotonía, debilidad muscular, dificultad respiratoria, hepatomegalia y pérdida progresiva de la independencia ventilatoria. Con frecuencia se observan macroglosia, problemas alimentarios y retardo en el desarrollo psicomotor. En los casos no tratados, la supervivencia al año es mínima, en general por causas cardiovasculares o respiratorias.

Un segundo subgrupo de inicio infantil, denominado forma infantil no clásica, se caracteriza por su aparición a partir del primer año de vida, por retraso en los hitos del desarrollo, debilidad muscular progresiva e

hipertrofia del ventrículo izquierdo con infrecuente progresión a insuficiencia cardíaca⁸⁻¹¹.

El segundo grupo corresponde a una variante menos grave que generalmente se presenta de manera más tardía en la infancia o inclusive en la adolescencia o la adultez, y se denomina enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, *late-onset Pompe disease*). Esta forma no suele cursar con compromiso cardíaco y sus síntomas están relacionados sobre todo con el compromiso muscular proximal, que se manifiesta con debilidad muscular progresiva, pérdida de la autonomía para actividades musculares y finalmente compromiso de los músculos respiratorios^{7,12,13}. En diversas cohortes se han descrito hallazgos infrecuentes e inespecíficos desde el punto de vista cardíaco en este grupo de pacientes, concluyendo en la mayoría de los casos que no son atribuibles al defecto enzimático^{14,15}.

Enfoque diagnóstico

Al ser una enfermedad poco frecuente, se requiere un alto grado de sospecha clínica que depende del momento de presentación, la gravedad de los síntomas y los órganos comprometidos. En general, los valores de la creatina cinasa sérica (total) están elevados en los pacientes con EP, pero un valor normal en aquellos con LOPD no excluye el diagnóstico. Otras enzimas, como la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa y la lactato deshidrogenasa, a menudo están elevadas¹. La mayoría de los pacientes con EP tiene unas cifras elevadas de tetrasacárido de glucosa en orina, que son más altas en los lactantes que en los adultos. Esta prueba puede ser útil para apoyar el diagnóstico y para el seguimiento de los efectos de la terapia de reemplazo enzimática (TRE). Las radiografías de tórax revelan cardiomegalia masiva en la IOPD, y la evaluación cardíaca debería incluir un electrocardiograma y un ecocardiograma⁷. Los hallazgos más frecuentes en el electrocardiograma son intervalo P-R corto, bradicardia, complejos QRS altos y aumento de la dispersión del QT. El ecocardiograma revela un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo con o sin obstrucción de su tracto de salida².

La resonancia magnética cardíaca es una herramienta sensible para la detección de anomalías funcionales y estructurales del miocardio en diferentes miocardiopatías. Para el caso de la EP, los principales hallazgos podrían resumirse en hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica del miocardio subclínica, realce tardío del gadolinio de origen no isquémico (en particular en la pared inferolateral del ventrículo izquierdo basal)

y otros hallazgos inespecíficos, como dilatación de la aurícula izquierda¹⁴.

La miocardiopatía hipertrófica secundaria a depósito de glucógeno es un signo típico de IOPD en la que no hay función residual de la GAA. La diferente respuesta del corazón y del músculo esquelético con distintos grados de deficiencia enzimática se puede atribuir a la abundante cantidad de glucógeno en las fibras del músculo esquelético en comparación con los cardiomiocitos. Aunque la mayor parte del glucógeno se convierte en el citoplasma, en teoría un mayor glucógeno citoplasmático conduce a un mayor almacenamiento lisosomal a través de la autofagia¹. Los estudios ultraestructurales han revelado la acumulación de grandes cantidades de glucógeno en unos cuerpos unidos a una sola membrana, llamados glucogenosomas. En la EP, estos se han encontrado en varios sitios, como el músculo estriado, el hígado, el riñón, la piel, el páncreas, el cerebro y el ojo. Sin embargo, en el músculo estriado, gran parte del glucógeno se encuentra fuera de los lisosomas, lo que podría deberse a la rotura de estos por presión mecánica durante la contracción muscular. La liberación concomitante de hidrolasas ácidas explica por qué se encuentran fibras musculares degeneradas y necróticas, restos celulares y fibras de mielina observadas con el microscopio electrónico¹².

La función pulmonar debe ser explorada mediante estudios funcionales, que incluyen presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima, capacidad vital forzada y capacidad vital. La capacidad vital se mide en posición erguida y supina; esta última ayuda a evaluar el grado del compromiso diafragmático¹⁶. La resonancia magnética de extremidades puede ser útil para evaluar la extensión y la localización de los cambios musculares en los pacientes con LOPD. Aunque la actividad enzimática es deficiente en todos los músculos, algunos grupos de músculos están relativamente bien conservados incluso durante las etapas avanzadas de la enfermedad. La resonancia magnética también puede ayudar a identificar el sitio óptimo para la obtención de una biopsia muscular.

Los hallazgos histológicos de las biopsias musculares muestran miopatía vacuolar, cuyo alcance generalmente se correlaciona con la gravedad de los síntomas clínicos. Las vacuolas son positivas y sensibles a la diastasa para ácido peryódico de Schiff y fosfatasa ácida, una combinación que confirma la naturaleza del material de almacenamiento y su origen lisosómico. El valor diagnóstico de las biopsias musculares en los pacientes adultos es bastante limitado y correctamente cuestionado, porque diferentes grupos de músculos, e

incluso fibras dentro del mismo grupo muscular, presentan patología muy variable^{17,18}.

Aunque la distribución del compromiso de los músculos esqueléticos es regional, el deterioro es variable; principalmente al inicio se afectan los miembros inferiores y paraespinales, seguidos por las extremidades superiores y los músculos respiratorios. En el muslo, la debilidad es más evidente en los extensores, los aductores y los abductores de la cadera, y luego en los flexores de la cadera; los músculos posteriores del muslo son selectivamente afectados, de forma temprana el aductor mayor y el semimembranoso, y más tarde la cabeza larga del bíceps femoral y el semitendinoso. Los músculos de las piernas y de los pies se involucran mínimamente hasta las últimas etapas de la enfermedad. En cuanto a la cintura escapular, la debilidad también está presente en los fijadores escapulares, en particular en el trapecio inferior, los músculos romboides y subescapular, con una moderada afectación posterior del serrato anterior, el deltoides y el supraespinoso. Es frecuente encontrar una protuberancia de la escápula, definida como «escápula alargada o alada», que es claramente perceptible en posición de reposo y cuando el individuo levanta los brazos hacia anterior o lateral¹³.

La progresión de la debilidad motora conduce a la aparición de escoliosis y luego a hiperlordosis lumbar, debido a la disminución de la fuerza de los músculos del tronco. Más raramente, los pacientes pueden presentarse con un «síndrome de columna rígida», como en otros trastornos miopáticos. La debilidad facial y bulbar también está presente en la LOPD. Es bien sabido que la debilidad de la lengua (a menudo un signo temprano), así como la afectación de los músculos bulbares, causan trastornos de la deglución, disfagia y disartria. Los pacientes con LOPD también podrían presentar una mayor incidencia de anomalías oftalmológicas, como ptosis palpebral, estrabismo y, con menor frecuencia, oftalmoplejía¹³.

Diagnóstico diferencial

Dadas la complejidad y la variedad de síntomas y del compromiso de órganos es evidente la necesidad de tener una alta sospecha clínica y considerar siempre diagnósticos alternativos. Varias enfermedades raras cursan con miocardiopatía, hipotonía y miopatía en la infancia, como la enfermedad de Werdnig-Hoffman (atrofia muscular espinal), la enfermedad de Danon, las glucogenosis de los tipos III y IV, la miopatía nemalínica, la miopatía miofibrilar y las miopatías mitocondriales.

Las enfermedades que pueden parecerse a la LOPD incluyen algunas formas de distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular de Duchenne-Becker, distrofia facioescapulohumeral, síndromes escapuloperoneales, síndrome de rigidez de la columna vertebral, miastenia grave, polimiositis, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y glucogenosis de los tipos V y VI⁶. Los fenotipos tanto musculares como cardíacos y los estudios enzimáticos y musculares permiten realizar este diagnóstico diferencial.

Diagnóstico enzimático y molecular

Todos los pacientes tienen una deficiencia de la enzima lisosomal. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico enzimático dependen de la elección del tejido, el tipo de muestra, el sustrato y las condiciones de la evaluación. Pueden utilizarse varios tipos de muestras de tejido para realizar el diagnóstico. Los fibroblastos cutáneos cultivados tienen el mayor grado de actividad de GAA, y el uso de 4-metilumbeliferil- α -D-glucopiranosido como sustrato artificial proporciona una prueba lo suficientemente específica y sensible para detectar hasta un 1-2% de residuos de actividad enzimática. Esta prueba puede distinguir entre los lactantes con la forma infantil clásica de la enfermedad y los niños y adultos con actividad residual. Los lactantes con IOPD tienen menos del 1% de actividad residual; los niños y los adultos tienen actividad residual, pero en general no superan el 30% de la actividad normal promedio¹⁶. Otros tejidos y células que pueden ser utilizados para realizar el diagnóstico son el músculo, los linfocitos purificados, las células mononucleares y líneas de células linfoides. Sin embargo, históricamente la medición más confiable de GAA se realiza en cultivos de fibroblastos o músculo, debido a la posibilidad de presentar actividad de isoenzimas alternas, por ejemplo la maltasa-glucoamilasa¹⁹.

La medición de la actividad GAA en fibroblastos cutáneos es el estándar de diagnóstico. Los fibroblastos cultivados de una biopsia de piel y su uso para el diagnóstico pueden demorar de 4 a 6 semanas, y por lo tanto puede retrasarse significativamente el diagnóstico. La biopsia de tejido muscular, aunque es un método más invasivo, permite evaluar la actividad GAA muscular y el contenido de glucógeno, que se analizará de manera directa y rápida. Sin embargo, el sitio de la biopsia muscular puede afectar los resultados debido a la variabilidad de la acumulación de glucógeno en los diferentes músculos y los distintos tipos de fibras musculares dentro de cada músculo¹⁷.

Recientemente se han utilizado nuevos métodos para determinar la actividad de la GAA en sangre, que suelen ser adecuados para el cribado neonatal, pero en principio pueden utilizarse como un procedimiento diagnóstico de primera línea en caso de que la obtención o el envío de muestras de sangre o de otros tejidos sean difíciles. Los sistemas múltiples que miden la actividad de varias enzimas lisosomales simultáneamente, ya sea por sonda inmunofluorescente o por espectroscopía, son útiles para realizar un adecuado cribado neonatal¹.

Ninguno de los procedimientos enzimáticos discrimina de manera confiable personas portadoras no afectadas y no portadoras. La secuenciación directa, en particular utilizando paneles de secuenciación de nueva generación, es un procedimiento de diagnóstico más eficiente y sencillo que los procedimientos enzimáticos. Entre sus ventajas se encuentra la identificación de portadores heterocigotos. El gen que codifica la GAA está localizado en el cromosoma 17q25.2-q25.3 y contiene 19 exones codificantes. La enfermedad presenta una amplia variabilidad genética, con más de 200 variantes asociadas descritas a día de hoy. Ante la sospecha clínica, incluso con resultados poco claros desde el punto de vista enzimático, está indicada la realización de secuenciación directa¹.

Tratamiento

Es útil contar con un equipo multidisciplinario liderado por un médico con experiencia en el tratamiento de la EP. Los miembros del equipo deben incluir especialista en enfermedades metabólicas, genetista y bioquímico, además de otros como cardiólogo, neumólogo, neurólogo, fisiatra especialista en patología neuromuscular, intensivista, ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, otorrinolaringólogo, audiólogo y dietista metabólico. Todos los especialistas involucrados en el cuidado de una persona con EP deben tener conocimiento de la enfermedad y de sus amplias manifestaciones y desafíos, incluido el impacto psicológico y emocional de esta devastadora enfermedad en los pacientes y sus familias²⁰.

La TRE fue aprobada para uso humano en 2006. Se basa en el concepto de que las enzimas lisosomales recombinantes pueden ser internalizadas por las células a través del receptor de manosa-6-fosfato y luego entregadas a los lisosomas, donde se procesan aún más para reemplazar la función de las hidrolasas deficientes. Con tratamiento específico disponible, hubo interés en agregar la EP a los estudios de cribado

neonatal en la evaluación de recién nacidos, y en marzo de 2015 fue incorporada al tamizaje neonatal habitual en los Estados Unidos¹².

El beneficio de la terapia se ve afectado negativamente por las respuestas inmunitarias. Casi todos los pacientes con EP desarrollan anticuerpos contra las proteínas exógenas, pero el impacto de la respuesta inmunitaria es particularmente perjudicial en aquellos con IOPD clásica que no producen GAA endógena. Estos pacientes pueden tener material inmunitario de reactividad cruzada negativo y desarrollan altos títulos de anticuerpos asociados con deterioro clínico que a menudo conduce a la muerte, a pesar del TRE. Para estos casos, es posible usar protocolos terapéuticos para la inducción de tolerancia en los pacientes con material inmunitario de reactividad cruzada negativo; el más utilizado es una combinación de rituximab con metotrexato, con o sin gammaglobulinas intravenosas¹³.

El momento de inicio de la TRE es de crucial importancia para su resultado: cuanto antes, mejor. El inicio de la terapia en la IOPD es antes de los 6 meses de edad, idealmente dentro de los primeros días después del nacimiento, y la dosis inicial es de 20 mg/kg a la semana, que pueden aumentarse hasta 40 mg/kg a la semana según la respuesta enzimática. Los beneficios de la TRE incluyen una tasa de mortalidad cinco veces menor en los tratados que en aquellos que no la reciben (cociente de riesgo: 0.21; intervalo de confianza del 95%: 0.11-0.41). En los pacientes tratados, la capacidad vital forzada mejoró rápidamente en los primeros meses de tratamiento (un aumento promedio del 1.4%) y luego regresó gradualmente a la línea de base, seguido de un ligero descenso después de 2 a 3 años, mientras que en los pacientes no tratados se observó una disminución continua. La mejora en el test de la marcha de 6 minutos fue más pronunciada durante los primeros 20 meses de tratamiento y se mantuvo en el tiempo⁶.

El desarrollo de la TRE sin duda fue un gran logro científico y comercial en la historia de la EP. La introducción de la TRE cambió drásticamente el curso natural de la enfermedad en los lactantes y resultó en una supervivencia mucho más larga. Son promisorios los resultados de los estudios de terapia génica con adenovirus adenoasociados, que han logrado mejorar el compromiso muscular en ratones KO por vía hepática, que puede ser una fuente de GAA secretada para la corrección cruzada del compromiso del músculo esquelético. Los vectores retrovirales, como los lentivirus, se han utilizado con éxito *in vitro* en líneas celulares deficientes en GAA e *in vivo* en ratones KO. Sin

embargo, la preocupación sobre la seguridad de los vectores retrovirales en los estudios clínicos se mantiene, ya que puede integrarse en el genoma en sitios aleatorios, con el consiguiente riesgo de generación de defectos en los genes subyacentes. Además, las repeticiones terminales largas en los extremos del genoma viral podrían promover la expresión de oncogenes cercanos¹⁴.

Conclusiones

La EP es una enfermedad rara de depósito cuya afectación cardíaca se presenta principalmente en las formas infantiles. El cardiólogo debe conocer las manifestaciones típicas para realizar un diagnóstico de sospecha e identificar las posibles complicaciones asociadas.

Los incansables esfuerzos científicos en los últimos 60 años nos han permitido mejorar el proceso de identificación y diagnóstico de la EP en sus diferentes formas de presentación. Se han logrado importantes avances en el cribado neonatal y en el diagnóstico molecular y genético de la enfermedad, identificando múltiples mutaciones causales. Desde el año 2006, con la introducción y el uso clínico de la TRE, se ha modificado de manera significativa el curso de la enfermedad, con buenos resultados clínicos, mejorando la calidad de vida y los síntomas, y en general aumentando la supervivencia de los pacientes con IOPD o LOPD. A día de hoy, se han documentado promisorios resultados de la terapia génica, que constituye la frontera de la investigación en esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372:1342-53.
2. Soliman Oll, Van Der Beek NAME, Van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, Van Dalen BM, et al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med*. 2008;264:333-9.
3. Pompe J. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1932;76:304.
4. Bischoff G. Zum klinischen Bild der Glykogen-Speicherungs-Krankheit (Glykogenose). *Zeitschrift für Kinderheilk*. 1932;52:722.
5. Putschar W. Über angeborene Glykogenspeicher-Krankheit des Herzens. „Thesaurismosis glycogenica (v. Gierke)“. *Beitr Path Anat*. 1932;90:222.
6. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15:928-42.
7. Faysoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med*. 2008;19:57-9.
8. Galeotti A, De Rosa S, Uomo R, Dionisi-Vici C, Deodato F, Taurisano R, et al. Orofacial features and pediatric dentistry in the long-term management of infantile Pompe disease children. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:329.
9. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S. Schwere chronische respiratorische Insuffizienz bei adulter Glykogenose typ II (morbus Pompe): Erfolgreiche Therapie mittels Enzymersatz. *Med Klin*. 2007;102:570-3.
10. Winkel LPF, Hagemans MLC, Van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252:875-84.
11. Van den Hout HMP, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, 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.
12. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol*. 2019;39:12-24.
13. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med*. 2019;7:284.
14. Boentert M, Florian A, Dräger B, Young P, Yilmaz A. Pattern and prognostic value of cardiac involvement in patients with late-onset Pompe disease: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:91.
15. Forsha D, Li JS, Smith PB, Van Der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2011;13:625-31.
16. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol*. 2013;70:923-7.
17. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, et al. Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:472-85.
18. Cuddeback EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2012;45:319-33.
19. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8:267-88.
20. Van Der Ploeg AT, Reuser AJJ, Faysoil A, Nair V, Belanger EC, Veinot JP, et al. *Ann Transl Med*. 2019;39(4):1-7.