



Hospital Universitario
Ramón y Cajal



Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia(XV)

Guía clínica de la enfermedad de Pompe
en la infancia y adolescencia



S.I. Pascual Pascual
Jefe Sección, Servicio de Neuropediatría,
Hospital Universitario "La Paz", Madrid
Prof. Titular UAM

Esquema

- Enfermedad de Pompe
 - Evolución natural
 - Tratados con TES
- Guías de tratamiento de Pompe de inicio tardío
 - Guía española
 - Consenso Europeo
- Guía española de tratamiento de Pompe clásico (lactante)

Definición

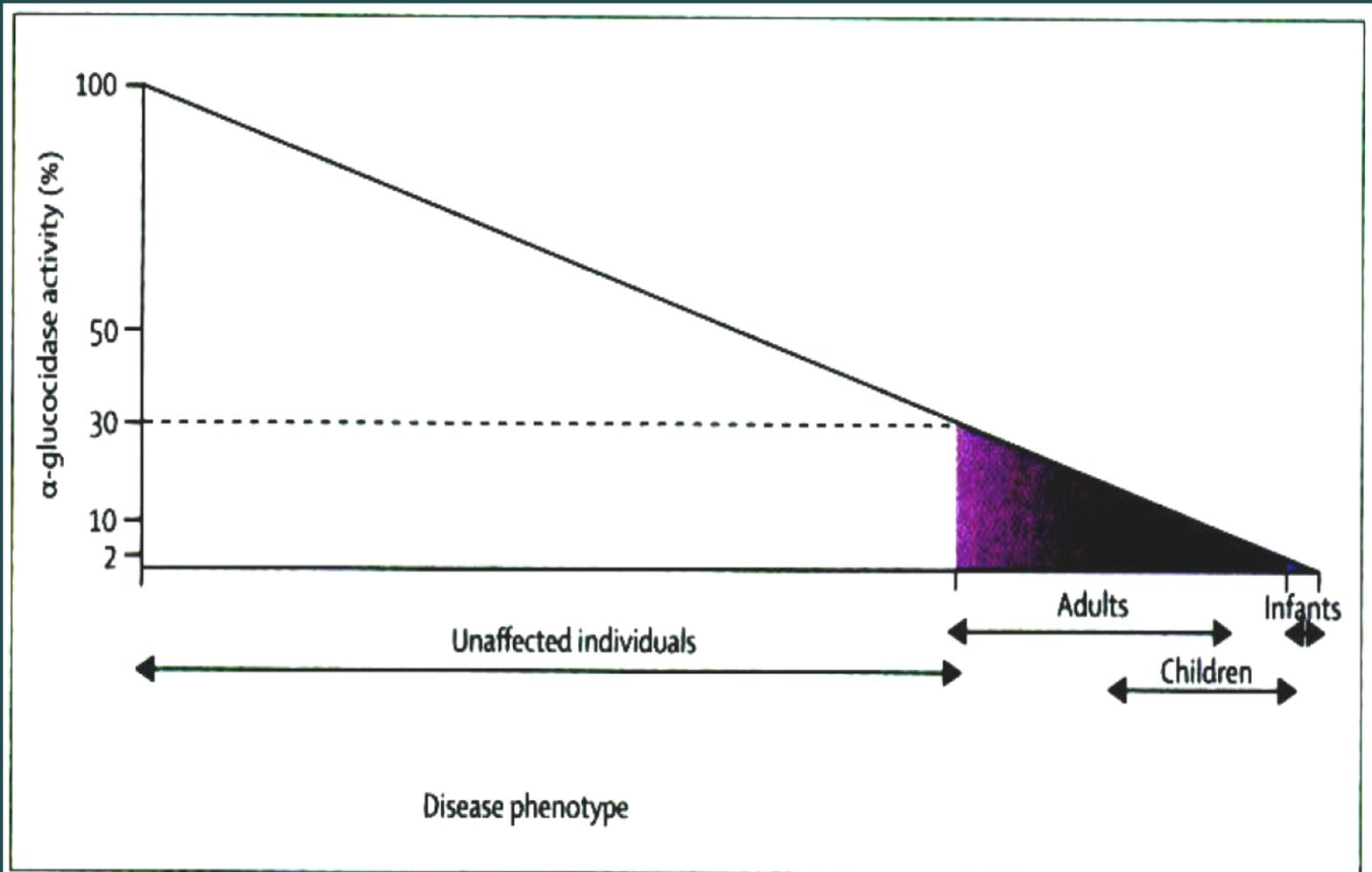
- Enfermedad rara, progresiva producida por una deficiencia o disfunción de la alfa-glucosidasa acida (GAA) lisosomal
- Espectro continuo de gravedad:
Desde la severa del RN hasta la más leve del adulto.

Lysosomal Storage Disease 2

Pompe's disease

Ans T van der Ploeg, Arnold JJ Reuser

Lancet 2008 372;1342-53



Espectro clínico

Dos principales subtipos:

- **Comienzo temprano, o “infantile-onset”**, antes de los 12 meses

Fenotipo clásico:

cardiopatía, muerte temprana, casi todos antes de 1 año de edad.

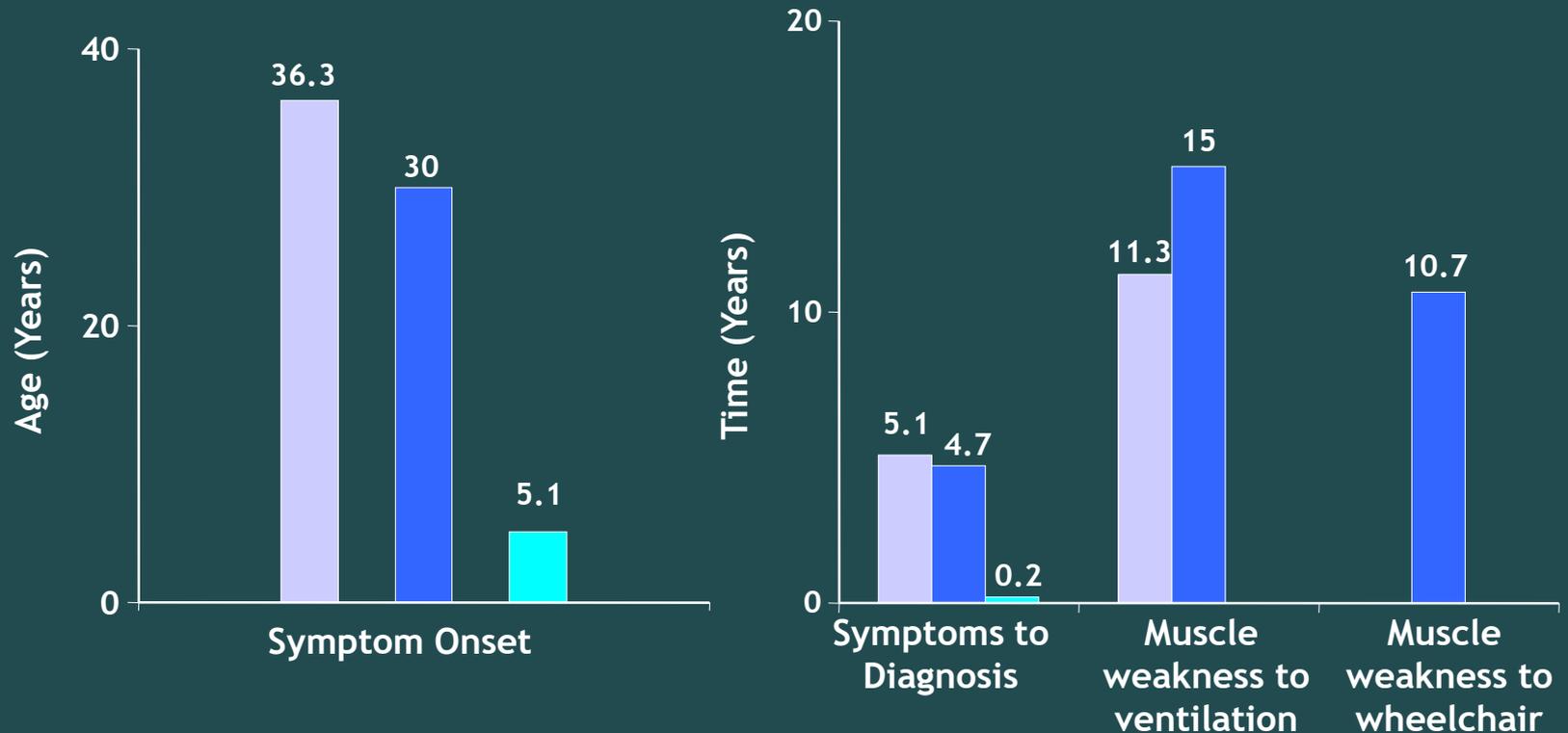
Fenotipo “infantile-onset” atípico: cardiomiopatía menos grave y mayor supervivencia con ventilación asistida (Slonim et al 2000).

- **Comienzo tardío**, después de los 12 m



Pompe de inicio tardío
Late-Onset Pompe Disease

Late-Onset Pompe Disease Natural History



■ Adults (Mellies) n = 20 ■ Adults (Genzyme) n = 15 ■ Juveniles (Mellies) n = 7

Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

• www.neurologia.com Rev Neurol 2012; 54 (8): 497-507

Rev Neurol 2015; 60 (7): 321-328

GUÍA

Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Eduardo Gutiérrez-Rivas, Isabel Illa, Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López, Juan J. Vílchez-Padilla, Juan Bautista-Lorite, Emilia Barrot, Adolfo López de Munain

RESEARCH

Open Access

Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study

Deniz Güngör^{1,2}, Michelle E.
Pieter A van Doorn^{1,4}, Arno

Un paciente con ERT tiene 59% menos de riesgo de muerte que uno no tratado.

Abstract

Background: Pompe disease is a rare metabolic myopathy for which disease-specific enzyme replacement therapy (ERT) has been available since 2006. ERT has shown efficacy concerning muscle strength and pulmonary function in adult patients. However, no data on the effect of ERT on the survival of adult patients are currently available. The aim of this study was to assess the effect of ERT on survival in adult patients with Pompe disease.

Methods: Data were collected as part of an international observational study conducted between 2002 and 2011, in which patients were followed on an annual basis. Time-dependent Cox's proportional hazards models were used for univariable and multivariable analyses.

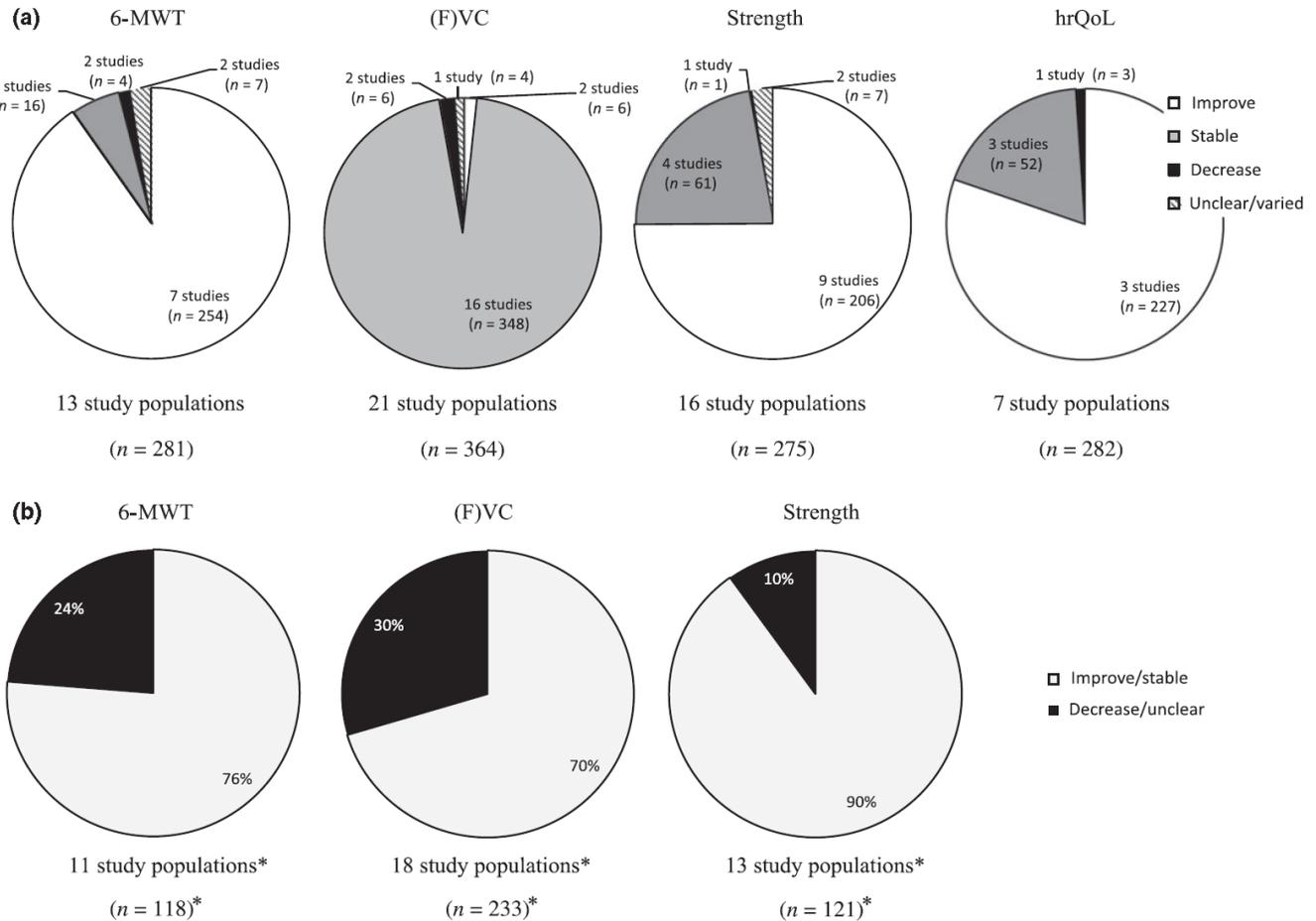
Results: Overall, 283 adult patients with a median age of 48 years (range, 19 to 81 years) were included in the study. Seventy-two percent of patients started ERT at some time during follow-up, and 28% never received ERT. During follow-up (median, 6 years; range, 0.04 to 9 years), 46 patients died, 28 (61%) of whom had never received ERT. After adjustment for age, sex, country of residence, and disease severity (based on wheelchair and ventilator use), ERT was positively associated with survival (hazard ratio, 0.41; 95% CI, 0.19 to 0.87).

Conclusion: This prospective study was the first to demonstrate the positive effect of ERT on survival in adults with Pompe disease. Given the relatively recent registration of ERT for Pompe disease, these findings further support its beneficial impact in adult patients.

European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience

A. T. van der Ploeg^a, M. E. Kruijshaar^a, A. Toscano^{b,1}, P. Laforêt^{c,1}, C. Angelini^{d,1}, R. H. Lachmann^e, S. I. Pascual Pascual^{f,9}, M. Roberts^{h,1}, K. Rösler^{i,1}, T. Stulnig^l, P. A. van Doorn^k, P. Y. K. Van den Bergh^{h,1}, J. Vissing^{m,1} and B. Schoser^{n,1}, On behalf of the European Pompe Consortium²

Revisión de RESULTADOS en 26 estudios poblacionales (44 trabajos)



Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

• www.neurologia.com Rev Neurol 2012; 54 (8): 497-507

Inicio del tratamiento enzimático sustitutivo

RECOMENDACIONES

A)- Inicio de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) de todo paciente sintomático (con síntomas y signos objetivables de cualquier alteración funcional).

Reevaluación semestral de los casos asintomáticos para detectar precozmente el inicio de los signos/síntomas e instaurar el tratamiento.

Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Eduardo Gutiérrez-Rivas, Isabel Illa, Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López, Juan J. Vilchez-Padilla, Juan Bautista-Lorite, Emilia Barrot, Adolfo López de Munain

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

B) El seguimiento constará de la valoración de múltiples aspectos, realizando al menos **las siguientes pruebas semestralmente** en un servicio de referencia:

1.- **Estado de nutrición.**

2.- **Fuerza muscular** mediante:

Escala MRC aplicada a una serie de grupos musculares proximales.

3.- **Función muscular** mediante:

Marcha en 6 minutos (6MWT) y

Tests cronometrados (andar 10 metros, subir y bajar 4 escaleras, tiempo en levantarse del suelo).

4.- **Función pulmonar:** CVF en sedestación y decúbito, MIP y MEP.

5.- **Encuestas al paciente:**

Nivel de actividad mediante escala Rash-build Pompe Specific Activity (R-PACT) y

Escala de severidad de fatiga (FSS).

6.- **Control estrecho de los efectos adversos del TES**

7.- **Cuantificar anticuerpos anti alfaglicosidasa** trimestralmente durante 2 años y anualmente más adelante.

ESCALA MRC DE MÚSCULOS DEL TRONCO Y MÚSCULOS PROXIMALES EN LAS EXTREMIDADES:

- ✓ flexores del cuello,
- ✓ aductores y abductores del hombro,
- ✓ flexores y extensores del codo,
- ✓ flexores y extensores de las caderas, y
- ✓ flexores y extensores de la rodilla.



- Se determina la contracción máxima de cada grupo muscular en dos intentos y se califica el mejor de ambos,
- Evaluando de 0 a 5.
Se puede hacer la puntuación global de los miembros superiores y la de los miembros inferiores.

Test cronometrados



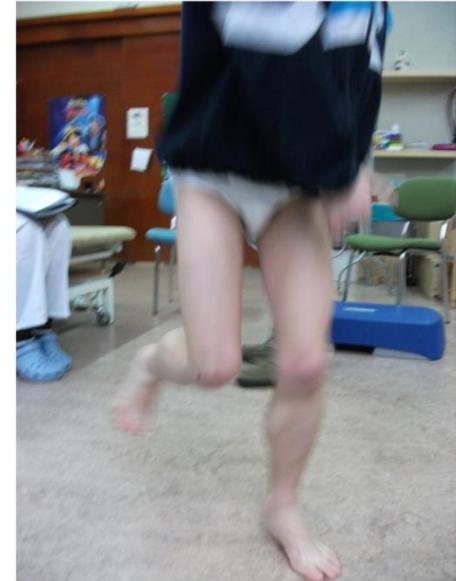
MARCHA DE 6 MINUTOS (6MWT)



SUBIR Y BAJAR 4 ESCALERAS



ANDAR 10 METROS



Test cronometrados, cont



TIEMPO EN LEVANTARSE DEL SUELO



European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience

A. T. van der Ploeg^a , M. E. Kruijshaar^a, A. Toscano^{b,1}, P. Laforêt^{c,1}, C. Angelini^{d,1}, R. H. Lachmann^e, S. I. Pascual Pascual^{f,9}, M. Roberts^{h,1}, K. Rösler^{i,1}, T. Stulnig^j, P. A. van Doorn^k, P. Y. K. Van den Bergh^{l,1}, J. Vissing^{m,1} and B. Schoser^{n,1}, On behalf of the European Pompe Consortium²

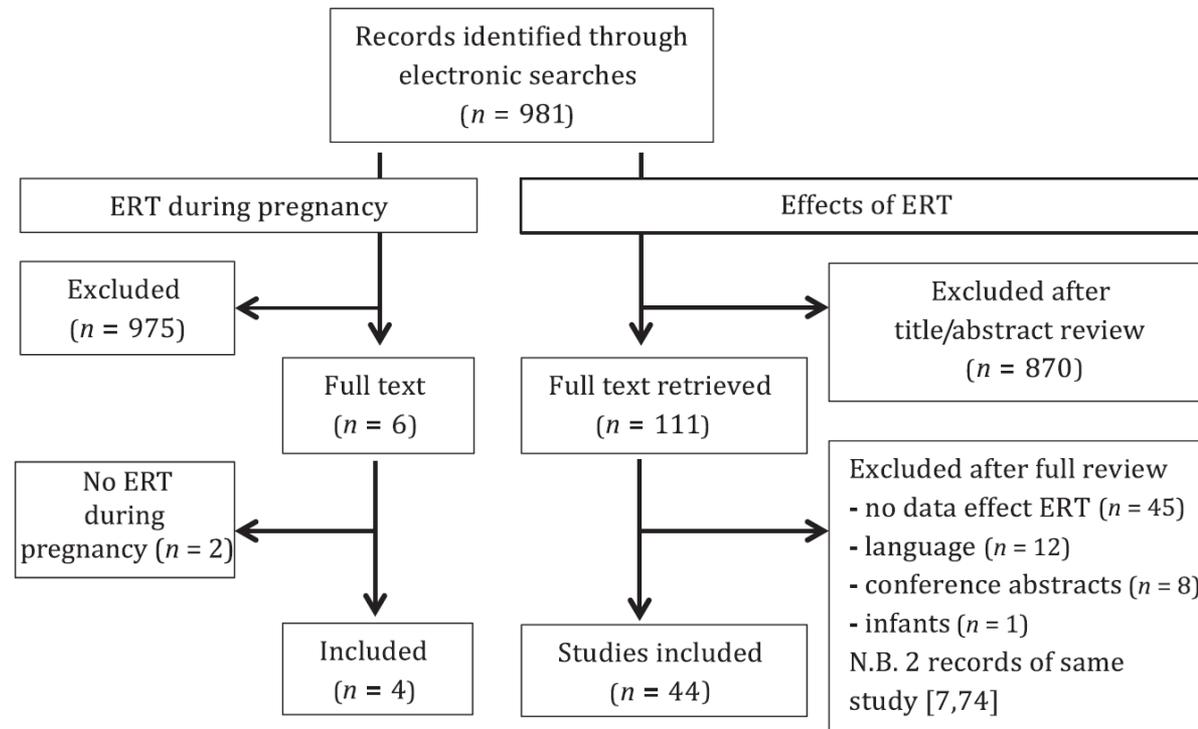


Figure 1 Flowchart of studies included in the systematic review. ERT, enzyme replacement therapy.

RECOMENDACIONES de TES

Iniciar el tratamiento en los pacientes que cumplan todos estos criterios:

1) **Diagnóstico confirmado** con:

Actividad enzimática (leucos, fibroblastos o músculo) * y/o

Mutaciones patogénicas en ambos alelos del gen GAA

Nota: El test DBS debe ser siempre confirmado con estudio GAA en leucocitos , fibroblastos o músculo.

2) **Paciente sintomático** (debilidad muscular o alteracion respiratoria en los tests.

3) **Compromiso** de seguir el tratamiento y monitorización.

4) El médico debe realizar el seguimiento regular.

5) Debe existir actividad respiratoria o muscular residual y relevante

6) No debe tener otra enfermedad grave que limite la vida

RECOMENDACIONES de RETIRADA del TES

Debe considerarse en cualquiera de estos casos:

- 1) **Reacciones graves** a la infusión
- 2) **Alta tasa de Ac** que reduzcan significativamente el efecto del TES
- 3) **Deseo del paciente**
- 4) **Incumplimiento** del programa de infusiones o evaluaciones.
- 5) **Existencia de otra enfermedad grave** en estado avanzado.
- 6) **Ausencia de estabilización o mejora** de la función muscular esquelética o respiratoria tras 2 años de tratamiento

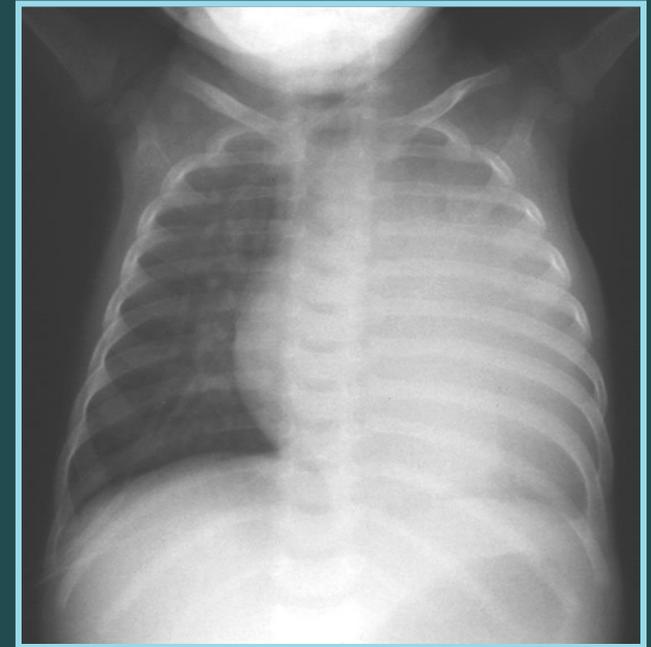
NOTA: Si tras la retirada del tratamiento se observa deterioro más rápido, se podrá considerar la reintroducción del TES.

Se puede considerar la continuación del TES en el embarazo y lactancia

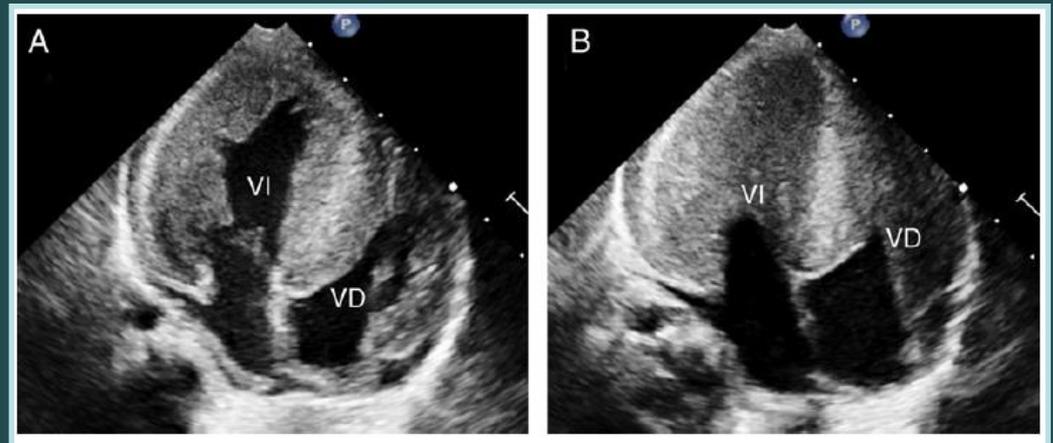
Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil

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

Enf. Pompe de inicio temprano (clásico)



- Miopatía m. esquelético
- Cardiomiopatía



MÉTODO

- Búsqueda en PubMed sin límite de fecha, en feb 2015.
- Redacción consensuada del documento.
- Añadidas nuevas referencias bibliográficas.

Diagnóstico de la Enf. Pompe infantil clásica

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)
	CARDIACOS Cardiomegalia Insuficiencia cardiaca congestiva Arritmias Incidentes cardiacos durante cirugía
	GASTROINTESTINALES Retraso en el crecimiento Dificultad en la alimentación

Diagnóstico de la Enf. Pompe infantil clásica

Hallazgos en la exploración	NEUROMUSCULAR Retraso motor Hipotonía Hiporreflexia/arreflexia Actitud en libro abierto de las piernas Pseudohipertrofia gemelar
	RESPIRATORIO Insuficiencia respiratoria progresiva
	CARDIACO Ritmo galope Sudoración profusa Cardiomegalia Miocardiopatía hipertrófica-progresiva-dilatada
	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

SOSPECHA CLINICA:

- GAA en sangre, gota seca (DBS)
- CONFIRMACION del déficit enzimático en linfocitos, leucocitos, músculo o fibroblastos.
- ESTUDIO DE MUTACIONES.

Diagnóstico de la Enf. Pompe infantil clásica

Pruebas complementarias	EXPLORACIONES Rx tórax: cardiomegalia ECG: onda R alta, intervalo PR corto y complejo QRS ancho Ecocardiografía: cardiomiopatía, hipertrofia muy importante y concéntrica EMG: patrón miopático, descargas pseudomiótónicas
	ANALÍTICA Elevación CK, GOT, GPT, GGT y LDH en sangre Glc4 elevada ^a en orina Actividad GAA en sangre seca (DBS), linfocitos o leucocitos disminuida Estudio mutación conocida Si DBS positivo, estudios de confirmación Estado CRIM
Estudios de confirmación	ADN Mutaciones de GAA
	ESTUDIO ENZIMÁTICO Actividad de GAA en fibroblastos o músculo
	BIOPSIA MUSCULAR Vacuolas de glucógeno y autofagia. No es imprescindible para el diagnóstico.

El estado CRIM (*cross-reactive immunologic material*).

CRIM positivos: tiene residuos de GAA natural,
Forman menos Ac contra la rhGAA.

CRIM negativos (sin restos de GAA natural). Son 25-32% de los pacientes
Tienden a presentar títulos elevados de anti-rhGAA.

- Tras respuesta inicial al TES, muestran un deterioro clínico grave.
- Pronóstico, generalmente malo. Correlaciona con tasa de Ac.
- Puede mejorarse con tratamiento inmunomodulador

DETERMINAR el estado CRIM (*cross-reactive immunologic material*).

Por análisis de las mutaciones genéticas, sensibilidad 90% .

En < 1 semana

Por análisis enzimático (*western blot*) de GAA en fibroblastos.

En varias semanas

En sangre (*western blot*), 3-4 días

(Wang et al, *Mol Genet Metab* 2014;111:92–100)

Diagnóstico diferencial de Enf. 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 tipo I)
Hipotonía, macroglosia	Hipotiroidismo
Hipotonía, hepatomegalia	Trastornos peroxisomales
Hipotonía, debilidad muscular y CPK elevadas, cardiomiopatía, insuficiencia respiratoria	Distrofia muscular congénita (algunas formas cursan con cardiomiopatía precoz) y miopatías congénitas
Hipertrofia biventricular	Miocardopatía hipertrófica idiopática
Hepatomegalia, debilidad muscular, cardiomegalia, CK elevadas	Enfermedad mitocondrial/Alteraciones de la cadena respiratoria
Disnea/insuficiencia respiratoria, dificultades para comer, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca.	Fibroelastosis endocárdica
Cardiomegalia, miopatía, CPK elevadas	Enfermedades de almacenamiento de glucógeno: IIIa (Enfermedades de Cori o Forbes) y IV (enfermedad de Andersen)
Cardiomegalia, cardiomiopatía, miopatía, almacenamiento vacuolar del glucógeno	Enfermedad de Danon
Cardiomegalia	Miocarditis

Tipo infantil clásico. Historia Natural. J Pediatr 2006;148:671-6

A RETROSPECTIVE, MULTINATIONAL, MULTICENTER STUDY ON THE NATURAL HISTORY OF INFANTILE-ONSET POMPE DISEASE

PRIYA S. KISHNANI, MD, WUH-LIANG HWU, MD, PHD, HANNA MANDEL, MD, MARC NICOLINO, MD, PHD, FLORENCE YONG, MS, AND DEYANIRA CORZO, MD, ON BEHALF OF THE INFANTILE-ONSET POMPE DISEASE NATURAL HISTORY STUDY GROUP*

Objective To characterize the natural progression of infantile-onset Pompe disease.

Study design Retrospective chart reviews of 168 patients with documented acid α -glucosidase deficiency and symptom onset by 12 months of age; Kaplan-Meier analysis of total and ventilator-free survival time; Cox proportional hazards regression modeling of mortality risk factors.

Results The median age at symptom onset was 2.0 months (range 0 to 12 months), 4.7 months at diagnosis (range: prenatal to 4.2 months), 5.9 months at first ventilator support (range 0.1 to 31.1 months), and 8.7 months at death (range 0.3 to 73.4 months). Survival rates at 12 months of age were 25.7% overall and 16.9% ventilator-free; at 18 months 12.3% and 6.7%. Cardiomegaly (92%), hypotonia (88%), cardiomyopathy (88%), respiratory distress (78%), muscle weakness (63%), feeding difficulties (57%), and failure to thrive (53%) appeared after a median age of \sim 4.0 months. Multiple covariate analysis

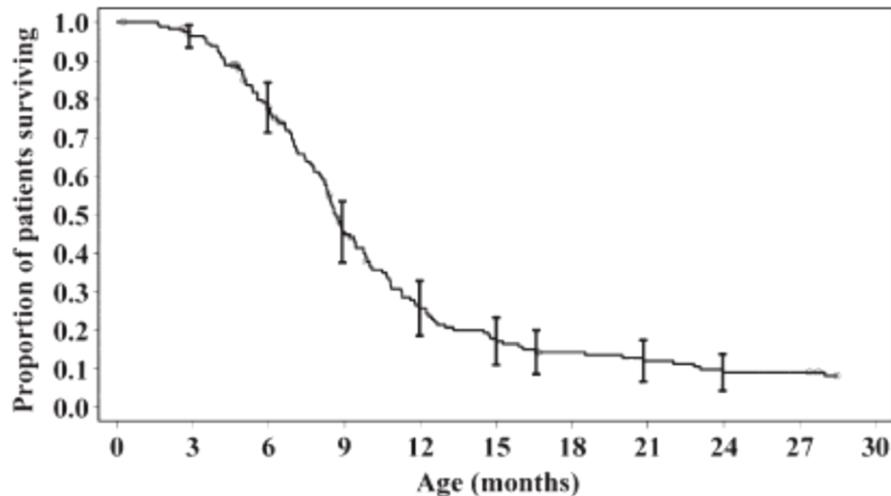


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of survival time since birth in patients with infantile-onset Pompe disease. Bars represent 95% confidence intervals.

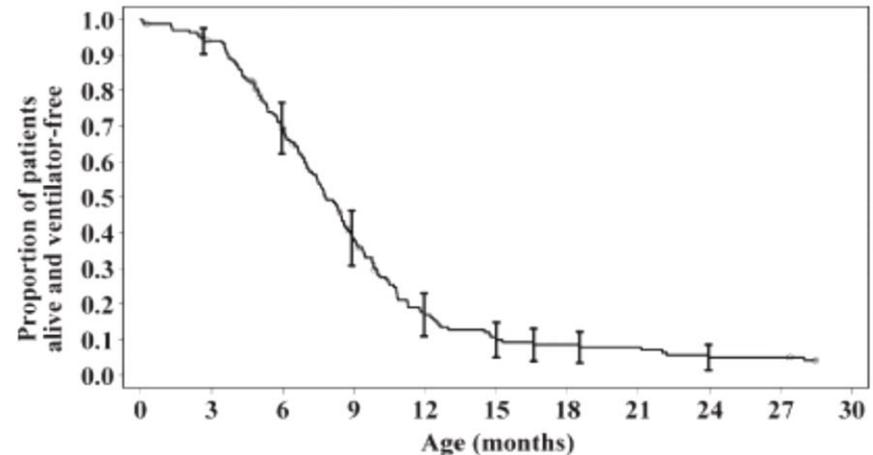


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of ventilator-free survival time since birth in patients with infantile-onset Pompe disease. Bars represent 95% confidence intervals.

TES. Eficacia

Classic Pompe disease tratados (TES) Myozyme®.- Seguimiento

Early Treatment With Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival of Infants With Pompe Disease

PRIYA S. KISHNANI, DEYA CORZO, NANCY D. LESLIE, DANIEL GRUSKIN, ANS VAN DER PLOEG, JOHN P. CLANCY, ROSELLA PARINI, GILLES MORIN, MICHAEL BECK, MISLEN S. BAUER, MIKAEL JOKIC, CHEN-EN TSAI, BRIAN W. H. TSAI, CLAIRE MORGAN, TARA O'MEARA, SUSAN RICHARDS, ELISA C. TSAO, AND HANNA MANDEL

Department of Pediatrics [P.S.K.], Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710; Department of Clinical Research [D.C., C.M., T.O., S.R., E.C.T.], Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts 02142; Department of Pediatrics [N.D.L.], Cincinnati

LONG-TERM BENEFIT OF ALGLUCOSIDASE ALFA

Table 1. *Survival, ventilation status, and motor function in individual patients*

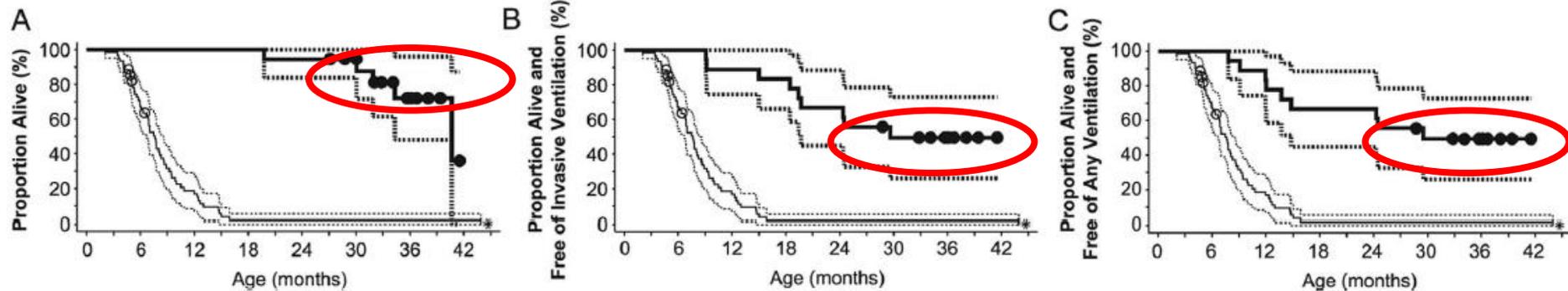
Patient ID	Dose	Survival status	Age at end of study (or death) in months	Ventilation status	Motor function at final AIMS assessment		
					Age (mo)	Study week	Motor function status
A	40	Died	40.7	Invasive	35.7	Week 130	Minimal gains
B	20	Alive	41.5	No ventilation	29.5	Week 104	Walking
C*†	40	Died	31.9	Invasive	26.4	Week 90	Minimal gains
D‡	20	Died	19.8	Invasive	17.8	Week 52	Minimal gains
E	20	Alive	39.4	Invasive	37.6	Week 142	Minimal gains
F	40	Alive	39.4	No ventilation	21.8	Week 64	Walking
G	40	Alive	35.7	No ventilation	16.2	Week 52	Walking
H	20	Alive	36.7	No ventilation	35.7	Week 130	Walking
I	20	Alive	36.1	No ventilation	35.7	Week 130	Walking
J	40	Alive	38.1	No ventilation	36.7	Week 130	Sitting
K	20	Alive	34.1	No ventilation	33.0	Week 116	Sitting
L†	40	Died	34.3	Invasive	25.1	Week 104	Minimal gains
M†	20	Alive	30.0	Invasive	33.0	Week 116	Sitting
N	40	Alive	28.8	No ventilation	16.0	Week 34	Walking
O	20	Alive	32.8	No ventilation	32.7	Week 116	Walking
P§	40	Alive	32.0	Invasive	30.6	Week 104	Minimal gains
Q	40	Died	30.1	Invasive	24.2	Week 78	Sitting
R	20	Alive	27.1	Invasive	25.6	Week 104	Minimal gains

Classic Pompe disease tratados (TES) Myozyme®.- Seguimiento

Early Treatment With Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival of Infants With Pompe Disease

PRIYA S. KISHNANI, DEYA CORZO, NANCY D. LESLIE, DANIEL GRUSKIN, ANS VAN DER PLOEG, JOHN P. CLANCY, ROSELLA PARINI, GILLES MORIN, MICHAEL BECK, MISLEN S. BAUER, MIKAEL JOKIC, CHEN-EN TSAI, BRIAN W. H. TSAI, CLAIRE MORGAN, TARA O'MEARA, SUSAN RICHARDS, ELISA C. TSAO, AND HANNA MANDEL

Department of Pediatrics [P.S.K.], Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710; Department of Clinical Research [D.C., C.M., T.O., S.R., E.C.T.], Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts 02142; Department of Pediatrics [N.D.L.], Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio 45229; Department of Genetics [D.G.], Emory University Medical Center, Atlanta, Georgia 30332; Division of Metabolic Diseases and Genetics [A.P.], Erasmus Medical Center, Rotterdam 3015G, The Netherlands; Department of Pediatrics [J.P.C.], University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35233; Department of Pediatrics [R.P.], University Milano-Bicocca, Milan 20052, Italy; Département de Pédiatrie [G.M.], CHU Amiens, Amiens 80054, France; Metabolic Unit [M.B.], Universitäts-Kinderklinik Mainz, Mainz 55131, Germany; Department of Genetics [M.S.B.], Children's Hospital, Miami, Florida 33155; Practicien Hospitalier [M.J.], Réanimation Pédiatrique, Caen 14033, France; Tzu-Chi General Hospital [C.-E.T.], Hua-Lien, Taiwan 970, Republic of China; Chi-Mei Foundation Hospital [B.W.H.T.], Yung-Kang City, Taiwan 710, Republic of China; Metabolic Unit [H.M.], Rambam Medical Centre, Haifa 35254, Israel



Enf. Pompe: TES en miocardiopatía.



NIH Public Access

Author Manuscript

Pediatr Cardiol. Author manuscript; available in PMC 2009 May 18.

Published in final edited form as:

Pediatr Cardiol. 2008 November ; 29(6): 1033–1042. doi:10.1007/s00246-008-9267-3.

Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid α -Glucosidase for Infants with Pompe Disease

Jami C. Levine¹, Priya S. Kishnani², Y. T. Chen², J. Rene Herlong², and Jennifer S. Li²

¹ Department of Cardiology, Children's Hospital Boston and Pediatrics, Harvard Medical School, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA, e-mail: jami.levine@cardio.chboston.org

² Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Abstract

Background—Infantile Pompe disease (glycogen storage disease type 2) is a fatal disorder caused by deficiency of acid α -glucosidase. This deficiency results in glycogen accumulation in the lysosomes of many tissues including cardiac muscle. The disease is characterized by profound hypotonia, poor growth, organomegaly, and cardiomegaly. Severe hypertrophic cardiomyopathy often is present in early infancy, and most patients die of cardiac or respiratory failure in the first year of life. This report describes the cardiac response of infants with Pompe disease to a phase 2 trial of enzyme replacement therapy (ERT).

Methods—Eight patients with classical infantile Pompe disease were given intravenous recombinant human GAA (rhGAA) for 1 year. Cardiac monitoring included echocardiography, electrocardiograms (ECGs), chest radiographs, and clinical cardiac evaluation at 4, 8, 12, 24, 36, and 52 weeks. At 52 weeks, 6 patients were alive.

Results—Most of the treated patients had rapid regression of ventricular hypertrophy in response to ERT, with near normalization of posterior wall thickness, ventricular mass, and ventricular size. Systolic ventricular function was preserved despite rapid changes in ventricular mass and size. Concomitantly, ECGs documented lengthening of the PR interval and decreased ventricular voltages, whereas chest radiographs documented a decreased cardiothoracic ratio. Symptoms of pulmonary congestion were diminished, and survival was improved.

Conclusion—The cardiovascular system responds quickly and strikingly to ERT with rhGAA, suggesting rapid reversal of excessive glycogen storage in cardiac muscle cells. Changes in ventricular mass and function are maintained throughout 1 year of follow-up evaluation and associated with decreased morbidity and prolonged survival.

Table 2

Median laboratory parameters

Parameter	Baseline (<i>n</i> = 8) Range	52 weeks (<i>n</i> = 6) Range	<i>p</i> value
LV mass by 2D echo (g/m^2)	191 (157–565)	87 (53–124)	<0.001
PR interval on ECG (ms)	90 (80–100)	120 (100–140)	<0.001
Sv1 + RV6 on ECG (mV)	54 (40–71)	36 (18–60)	0.02
Cardiothoracic ratio on CXR	0.70 (0.60–0.73)	0.57 (0.55–0.60)	0.06

LV, left ventricular; PR, 2D, two-dimensional; ECG, electrocardiogram; CXR, chest X-ray

Enf. Pompe: TES en miocardiopatía.



NIH Public Access

Author Manuscript

Pediatr Cardiol. Author manuscript; available in PMC 2009 May 18.

Published in final edited form as:

Pediatr Cardiol. 2008 November ; 29(6): 1033–1042. doi:10.1007/s00246-008-9267-3.

Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid α -Glucosidase for Infants with Pompe Disease

Jami C. Levine¹, Priya S. Kishnani², Y. T. Chen², J. Rene Herlong², and Jennifer S. Li²

¹ Department of Cardiology, Children's Hospital Boston and Pediatrics, Harvard Medical School, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA, e-mail: jami.levine@cardio.chboston.org

² Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

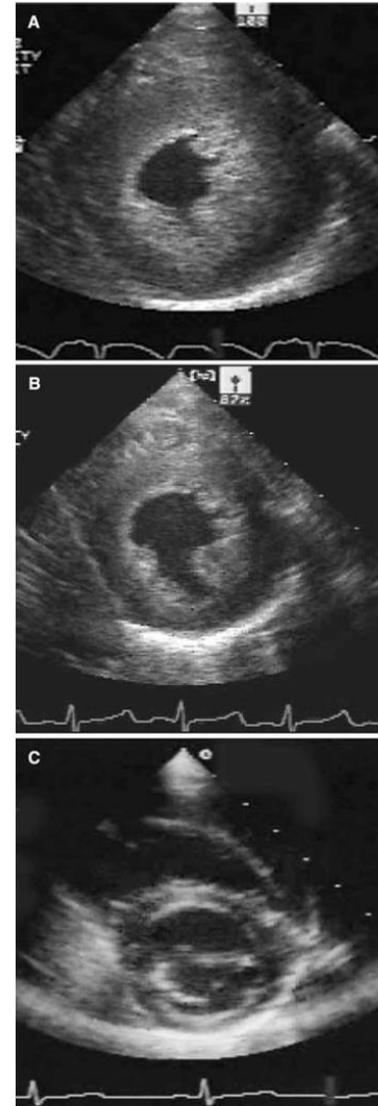
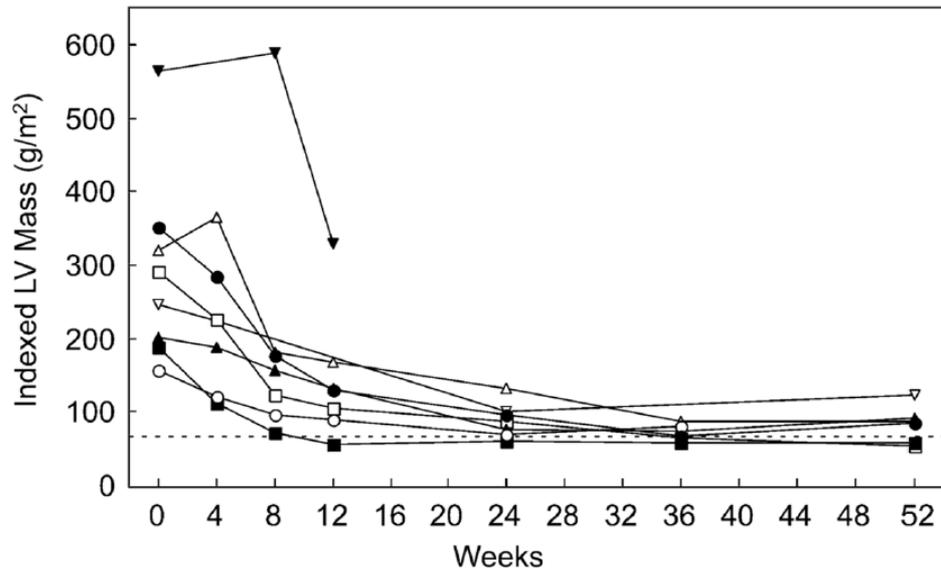


Fig. 5.

Echocardiographic appearance of the left ventricle. (a) Image of the left ventricle at end diastole before the start of treatment. (b) Image from the same patient after 4 weeks of therapy. (c) Image of the same patient after 52 weeks of therapy



Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth

Yin-Hsiu Chien, MD, PhD^{1,2}, Ni-Chung Lee, MD, PhD^{1,2}, Chun-An Chen, MD², Fuu-Jen Tsai, MD, PhD³, Wen-Hui Tsai, MD, PhD⁴, Jeng-Yi Shieh, MD, PhD⁵, Hsiang-Ju Huang, MS⁶, Wei-Chung Hsu, MD, PhD⁷, Tzu-Hsun Tsai, MD, PhD⁸, and Wuh-Liang Hwu, MD, PhD^{1,2}

Objective To determine the benefit of newborn screening for the long-term prognosis of patients with classic infantile-onset Pompe disease (IOPD).

Study design A cohort of patients with classic IOPD were diagnosed by newborn screening, treated with recombinant human acid α -glucosidase (rhGAA), and followed prospectively. Outcome measurements included survival, left ventricular mass, serum creatinine kinase, motor function, mental development, and systemic manifestations.

Results Ten patients who presented with left ventricular hypertrophy at diagnosis received rhGAA infusions starting at a median age of 16 days (6-34 days). All patients were cross-reactive immunologic material-positive. After a median treatment time of 63 months (range 28-90 months), all could walk independently, and none required mechanical ventilation. All patients had motor capability sufficient for participating in daily activities, but muscle weakness over the pelvic girdle appeared gradually after 2 years of age. Ptosis was present in one-half of the patients, and speech disorders were common. Anti-rhGAA antibody titers were low (median maximal titer value 1:1600, range: undetectable ~ 1:12 800).

Conclusion By studying patients treated since birth who have no significant anti-rhGAA antibody interference, this prospective study demonstrates that the efficacy of rhGAA therapy is high and consistent for the treatment of classic IOPD. This study also exposes limitations of rhGAA treatment. The etiology of the manifestations in these early-treated patients will require further study. (*J Pediatr* 2014; ■: ■ - ■).



Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth

Yin-Hsiu Chien, MD, PhD^{1,2}, Ni-Chung Lee, MD, PhD^{1,2}, Chun-An Chen, MD², Fuu-Jen Tsai, MD, PhD³, Wen-Hui Tsai, MD, PhD⁴, Jeng-Yi Shieh, MD, PhD⁵, Hsiang-Ju Huang, MS⁶, Wei-Chung Hsu, MD, PhD⁷, Tzu-Hsun Tsai, MD, PhD⁸, and Wuh-Liang Hwu, MD, PhD^{1,2}

Table. Detailed clinical data of 10 patients

Patient	Mutation 1	Mutation 2	Age of ERT start (days)	LVMI at baseline/6 mo after ERT, g/m ²	Age of independent walk, mo	Current age, mo	Weakness of hip extensors	Hearing loss	Ptosis	Vision	Cognitive function tests	WMH	Titer values maximal/latest
1	c.1935C>A (p.D645E)	c.[1411_1414del; 752C>T; 761C>T] (p.[E471Pfs*5; S251L; S254 L])	26	120/66	14	91	+	M*	-	Astigmatism	91 (CDIIT)	+	2 800/6400
2	c.1935C>A (p.D645E)	c.2842insT (p.L948Sfs*70)	29	170/80	20	90	+	C*	+	Astigmatism	86 (CDIIT)	+	600/1600
3	c.1935C>A (p.D645E)	c.784G>A (p.E262K)	17	186/67	14	82	+	C*	-		85 (CDIIT)	+	1600/800
4	c.1935C>A (p.D645E)	c.1935C>A (p.D645E)	34	120/71	12.5	76	+	N	-	Myopia	64 (CDIIT)	+	600/1600
5	c.1935C>A (p.D645E)	c.[1062C>G; 1286A>G] (p.[Y354X; Q429R])	12	109/68	12	72	+	M*	+		89 (CDIIT)	+	6400/800
6	c.1935C>A (p.D645E)	c.1197_1208del (p.V400_N403del)	14	124/84	18	55	+	N	-	Myopia	90 (CDIIT)	NA	200/UD
7	c.1935C>A (p.D645E)	c.2040+1G>T (splicing)	48	70/52	14	51	+	C	-		NA	hypo	3200/800
8	c.1935C>A (p.D645E)	c.1935C>A (p.D645E)	6	168/63	12	34	-	N	+		89 (BSID-II)	N	1600/100
9	c.1935C>A (p.D645E)	c.1935C>A (p.D645E)	14	137/63	15	32	+	N	+		74 (BSID-II)	N	6400/200
10	c.1935C>A (p.D645E)	c.1197_1208del (p.V400_N403del)	16	120/58	20	28	+	C*	-	Myopia	70 (BSID-II)	Hypo	UD/UD

BSID-II, Bayley Scales of Infant Development-II; C, conductive hearing loss; CDIIT, Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers; Hypo, hypomyelination; M, mixed type of hearing loss; N, normal; NA, not analyzed; Titer, anti-rhGAA IgG antibodies titer; UD, undetectable; WMH, white matter hyperintensity.

*With ventilation tube insertion.



Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth

Yin-Hsiu Chien, MD, PhD^{1,2}, Ni-Chung Lee, MD, PhD^{1,2}, Chun-An Chen, MD², Fuu-Jen Tsai, MD, PhD³, Wen-Hui Tsai, MD, PhD⁴, Jeng-Yi Shieh, MD, PhD⁵, Hsiang-Ju Huang, MS⁶, Wei-Chung Hsu, MD, PhD⁷, Tzu-Hsun Tsai, MD, PhD⁸, and Wuh-Liang Hwu, MD, PhD^{1,2}

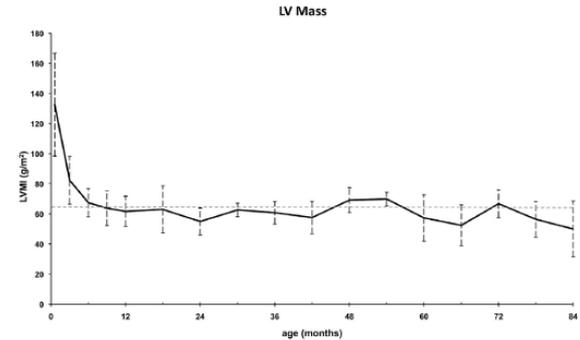


Figure 2. Mean LVMI from baseline through the present for patients diagnosed by NBS. Normal range <math><65 \text{ g/m}^2</math> (dashed line). LV, left ventricle.

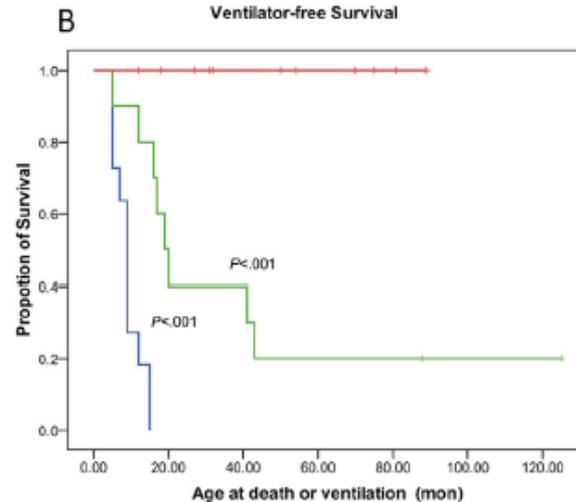
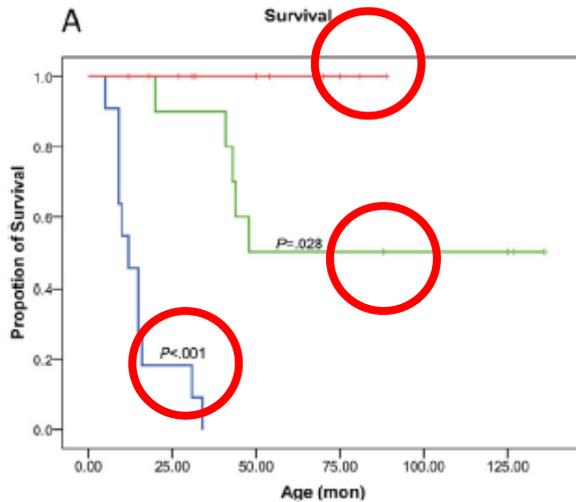


Figure 1. Survival and motor outcomes of patients who were diagnosed by NBS compared with those diagnosed clinically. Red represents the screened cases (NBS); green represents the clinical cases (clinical cases); and blue represents cases from the natural history survey (untreated cases). A, Kaplan-Meier survival curve for age at death. B, Kaplan-Meier survival curve of patients free from ventilation support.



Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth

Yin-Hsiu Chien, MD, PhD^{1,2}, Ni-Chung Lee, MD, PhD^{1,2}, Chun-An Chen, MD², Fuu-Jen Tsai, MD, PhD³, Wen-Hui Tsai, MD, PhD⁴, Jeng-Yi Shieh, MD, PhD⁵, Hsiang-Ju Huang, MS⁶, Wei-Chung Hsu, MD, PhD⁷, Tzu-Hsun Tsai, MD, PhD⁸, and Wuh-Liang Hwu, MD, PhD^{1,2}

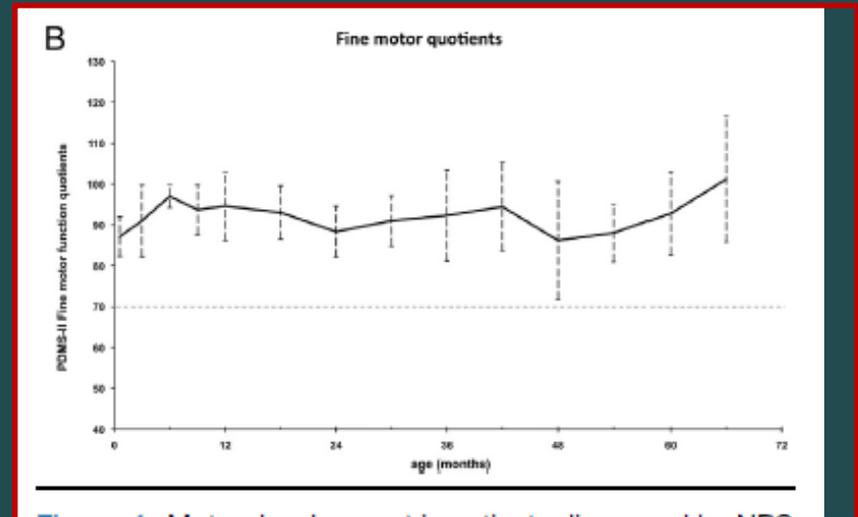
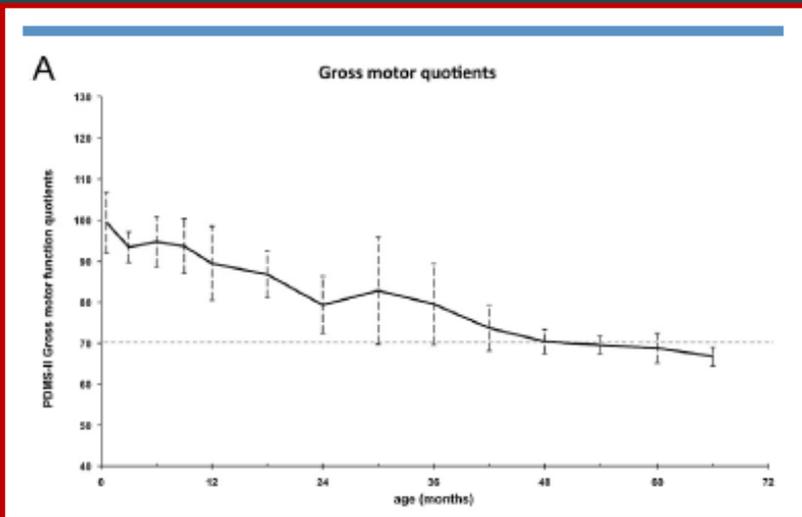


Figure 4. Motor development in patients diagnosed by NBS was evaluated by the PDMS-II. The scores were normalized and presented as quotients (Normal mean = 100, 1 SD = 15). **A,** Mean gross motor quotient (the gray dashed line indicates the lower limit of 2 SD, ie, 70). **B,** Mean fine motor quotient (the gray dashed line indicates the lower limit of 2 SD, ie, 70).



Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth

Yin-Hsiu Chien, MD, PhD^{1,2}, Ni-Chung Lee, MD, PhD^{1,2}, Chun-An Chen, MD², Fuu-Jen Tsai, MD, PhD³, Wen-Hui Tsai, MD, PhD⁴, Jeng-Yi Shieh, MD, PhD⁵, Hsiang-Ju Huang, MS⁶, Wei-Chung Hsu, MD, PhD⁷, Tzu-Hsun Tsai, MD, PhD⁸, and Wuh-Liang Hwu, MD, PhD^{1,2}

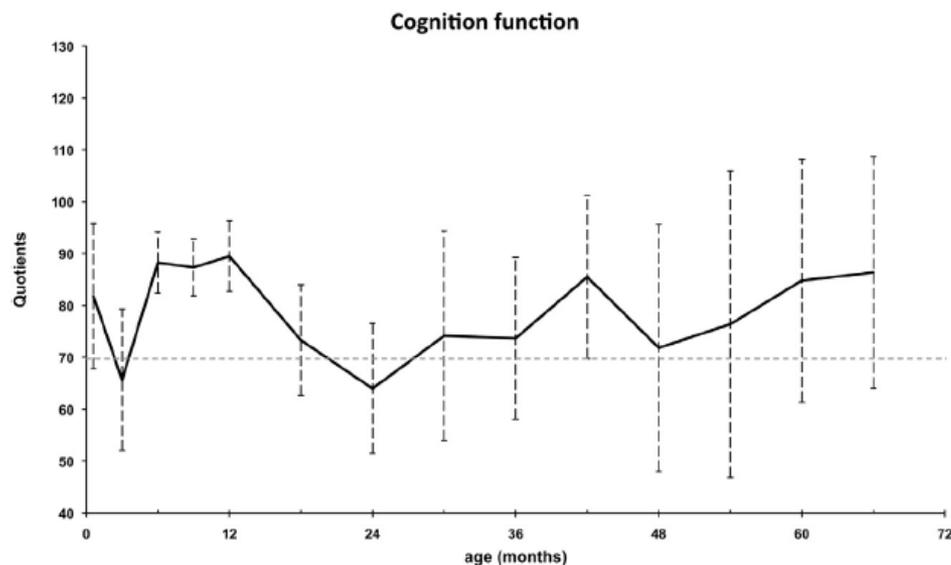
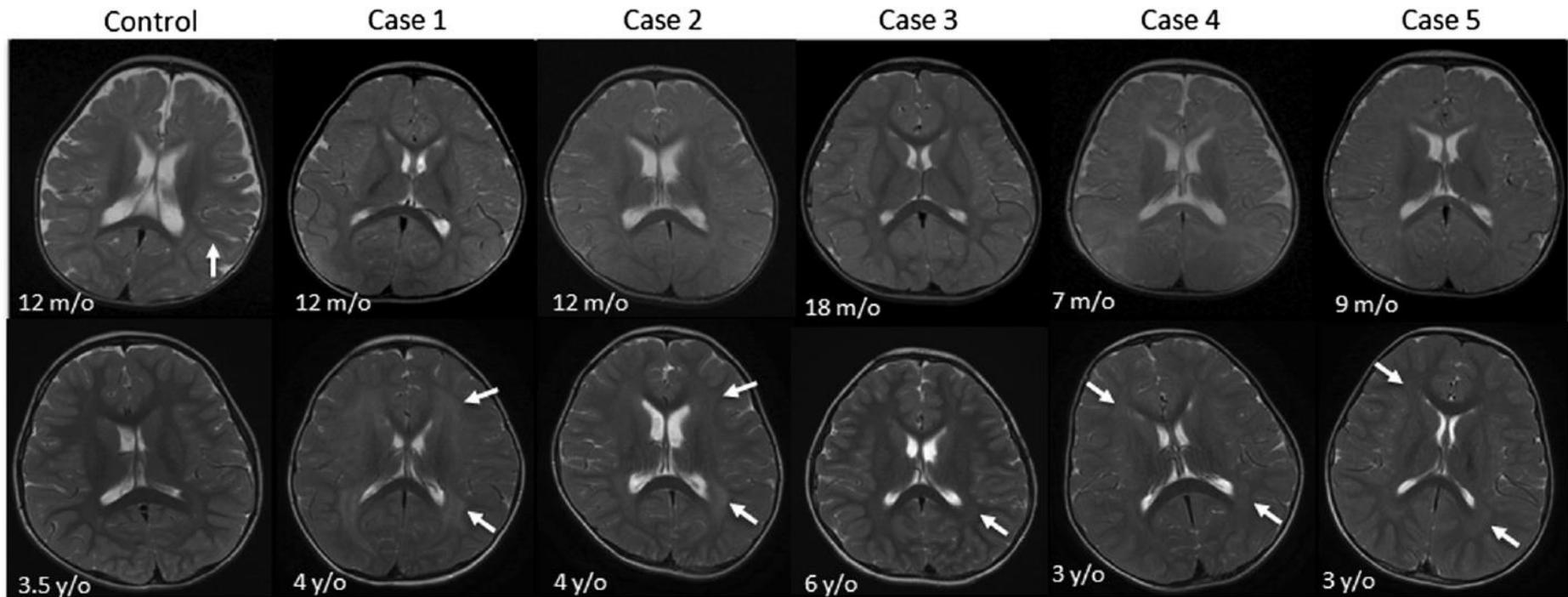


Figure 6. Cognitive functions in patients diagnosed by NBS were evaluated by the cognitive subsets of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers for patients older than 4 years and by the mental development index of the Bayley Scales of Infant Development-II for patients between one and 42 months of age. The scores were normalized and are presented as quotients (normal mean = 100, 1 SD = 15; the *gray dashed line* indicates the lower limit of 2 SD, ie, 70).



Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth

Yin-Hsiu Chien, MD, PhD^{1,2}, Ni-Chung Lee, MD, PhD^{1,2}, Chun-An Chen, MD², Fuu-Jen Tsai, MD, PhD³, Wen-Hui Tsai, MD, PhD⁴, Jeng-Yi Shieh, MD, PhD⁵, Hsiang-Ju Huang, MS⁶, Wei-Chung Hsu, MD, PhD⁷, Tzu-Hsun Tsai, MD, PhD⁸, and Wuh-Liang Hwu, MD, PhD^{1,2}



Pompe infantil en TES a largo plazo

Nuevo fenotipo

- miopatía con debilidad generalizada con distribución en parte diferente del fenotipo de la EP de inicio tardío
- ptosis palpebral
- disartria por debilidad bucolinguofacial
- fatigabilidad
- arritmias
- reflujo gastroesofágico
- pérdida auditiva
- alteraciones de la mielinización
- pubarquia precoz

Criterios de TES

Criterios de inclusión

- EP de inicio en el primer año de vida, sintomático, con diagnóstico clínico y enzimático y con los resultados de CRIM.
- Incluye a los casos con la forma infantil atípica que sean sintomáticos.

Criterios de exclusión

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

El estado CRIM

CRIM negativos

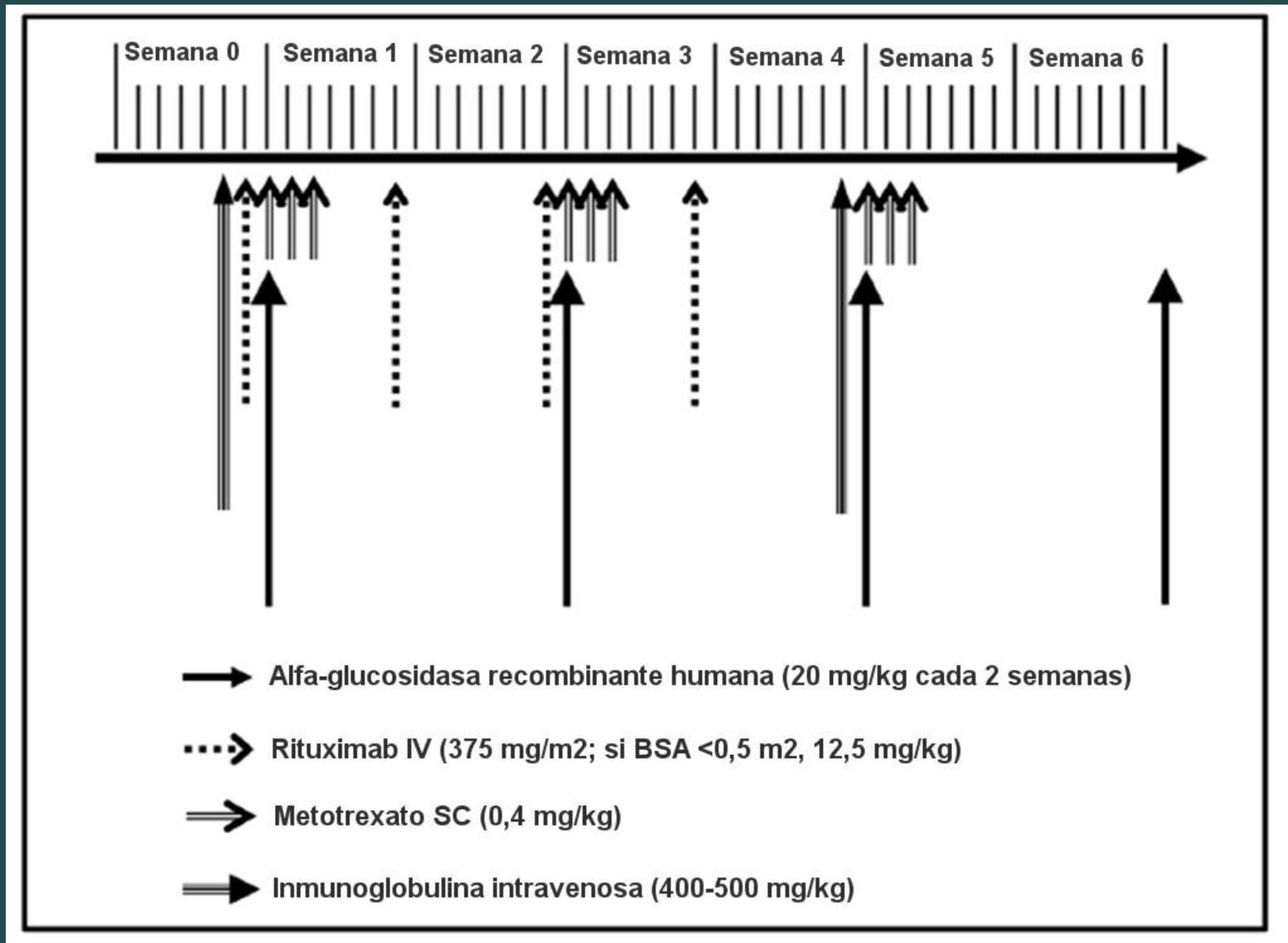
- Tras respuesta inicial al TES, muestran un deterioro clínico grave.
- Pronóstico, generalmente malo. Correlaciona con tasa de Ac.
- Puede mejorarse con tratamiento inmunomodulador:

rituximab, metotrexato e inmunoglobulina IV, justo antes de la primera dosis de TES.

Pauta de 5 semanas, con administración mensual de la inmunoglobulina durante 5-6 meses.

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 Ac elevado y persistente.**

Inmunomodulación



Criterios de TES

Posología

- 20 mg/kg cada dos semanas
- No se ha demostrado que 40 mg/kg cada dos semanas mejore la supervivencia o la calidad de vida, y puede asociarse a un incremento de efectos adversos.

Reevaluación del TES

- Cada 6 meses, según los parámetros de Tabla.
- Continuar el TES si hay mejoría o estabilización.
- Si tras una mejora inicial se produce un deterioro*, valorar un aumento de la dosis a 20 mg/kg/semana o a 40 mg/kg/2 semanas
- Si no se objetivara mejora motriz y/o cardiorrespiratoria en sucesivas evaluaciones, volver a la dosis 20 mg/kg/2 semanas.

* **DETERIORO:** imposibilidad de adquirir nuevos hitos motores, aparición de fallo cardiorrespiratorio.

Rev Neurol 2016; 63 (6): 269-279

Tabla 3. Cronograma de seguimiento de la enfermedad de Pompe infantil

Prueba/evaluación	Inicio del TES	Edad								
		Meses								>2 años
		3	6	9	12	15	18	21	24	
Anamnesis y exploración física		Mensual los 6 primeros meses		Cada 3 meses						Cada 6 meses
CPK, GOT, GPT, GGT		Cada 3-6 meses según evolución								
Tetrasacáridos (Glc4)										Cada 6 meses
Alfa-glucosidasa ^a										
Ac anti-rhGAA		Cada 3 meses				Cada 6 meses después del primer año				
CRIM ^a										
<i>Evaluación neurológica</i>										
Exploración neurológica		Coincidiendo con las revisiones clínicas								Cada 6 meses
Escala de Alberta (AIMS)										
Escala PEDI-Pompe										A partir de los 2 años, cada 6 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
Test 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
<i>Evaluación respiratoria</i>										
Frecuencia respiratoria		Coincidiendo con las revisiones clínicas y también según interurrencias y evolución clínica								

Alberta Infant Motor Scale

STUDY #

PRONE

Pr
C
Pr
Tu

Extended Arm Support



Arms extended
Chin tucked and chest elevated
Lateral weight shift

Rolling Prone to Supine Without Rotation



Movement initiated by head
Trunk moves as one unit

Swimming



Active extensor pattern

Reaching from Forearm Support



Active weight shift from one side
Controlled reach with free arm

Pivoting



Pivots
Movement in arms and legs
Lateral trunk flexion

Rolling Prone to Supine with Rotation



Trunk rotation

Four-Point Kneeling (1)



Legs flexed, abducted, and externally rotated
Lumbar lordosis
Maintains position

SUPINE

S
C
I
P
F
R

Hands to Feet



Can maintain legs in mid-range
Pelvic mobility present

Active Extension



Pushes into extension with legs

Rolling Supine to Prone Without Rotation



Lateral head righting
Trunk moves as one unit

Rolling Supine to Prone with Rotation



Trunk rotation

SITTING

Unstabilized Sitting



Scapular adduction and humeral extension
Cannot maintain position

Sitting With Arm Support



Thoracic spine extended
Head movements free from trunk; propped on extended arms

Unstabilized Sitting Without Arm Support



Cannot be left alone in sitting indefinitely

Weight Shift in Unstabilized Sitting



Weight shift forward, backward, or sideways
Cannot be left alone in sitting

Sitting Without Arm Support (1)



Arms move away from body
Can play with a toy
Can be left alone in sitting

Reach With Rotation in Sitting



Sits independently
Reaches for toy with trunk rotation

STANDING

S
:
-
N

Supported Standing (3)



Hips in line with shoulders
Active control of trunk
Variable movements of legs

Cronograma de seguimiento de la enfermedad de Pompe infantil

Prueba/evaluación	Inicio del TES	Edad								>2 años
		Meses								
		3	6	9	12	15	18	21	24	
Rx 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 6 meses o coincidiendo con cada extracción para analítica o según las circunstancias clínicas								
CV durante el llanto/flujo inspiratorio negativo										Cada 6 meses
Poligrafía/polisomnografía ^e										Cada 6 meses
<i>Evaluación cardiológica</i>										
Ecocardiografía		Mensualmente los 6 primeros meses y cada 3-6 meses hasta los 24 meses de tratamiento. También si arritmias en ECG								Cada 6 meses
ECG		Mensualmente los 6 primeros meses y cada 3-6 meses hasta los 24 meses de tratamiento. También si arritmias en ECG								Cada 6 meses
Holter ECG		Cada 3-6 meses hasta los 24 meses de tratamiento. También si arritmias en ECG								Cada 6 meses
<i>Evaluación nutricional</i>										
Antropometría: peso (kg), talla (cm), IMC, plicometría, medida del perímetro abdominal		Coincidiendo con las revisiones clínicas								
Observación de la ingesta		Coincidiendo con las revisiones clínicas								
Analítica nutricional		En caso de alteración de los parámetros nutricionales anteriores o si los índices nutricionales están alterados.								
Videofluoroscopia ^c		Según evolución clínica								
Tránsito EGD ^d		En caso de clínica digestiva o respiratoria sospechosa de RGE								
DEXA. Según el resultado, análisis del metabolismo óseo										A partir de los 3 años, cada 2 años
Control de escoliosis y cifosis		Exploración clínica rutinaria coincidiendo con las revisiones clínicas. Si hay indicios de escoliosis o cifosis, Rx de columna completa en sedestación								

MUCHAS GRACIAS