

Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío Desencadenada Por el Embarazo, Reporte de Una Variante Clínica Genómica Descrita Por Primera Vez en un Adulto

Late Onset Pompe's Disease In A Woman Triggered By Pregnancy, A Genomic Clinical Variant First Time Described In An Adult

Robert Salinas Suikouski,^{1,2} Fabricio González-Andrade,^{1,3} Gabriela Aguinaga-Romero^{1,3}

Resumen

Antecedentes: esta es la primera vez en el mundo que la variante NM_000152 (GAA_V001): c.1555A>G; p. (Met519Val), se describe en una mujer adulta, desencadenada por el embarazo. Es una mutación sin sentido por sustitución, homocigótica, probablemente patógena.

Reporte del caso: se trata de una mujer adulta mestiza, nacida y residente en Ecuador, que durante su período de lactancia, después de un embarazo y un parto por cesárea, debutó con un trastorno musculoesquelético. Se hospitalizó a la paciente en el Hospital Eugenio Espejo en Quito, Ecuador; donde ella ha sido readmitida por varias veces. Los hallazgos clínicos más relevantes fueron debilidad muscular proximal, debilidad muscular de las extremidades inferiores, dificultad para subir escaleras, insuficiencia respiratoria debido a debilidad muscular, edema de las extremidades inferiores, deterioro de las actividades de la vida diaria, ortopnea, trastornos del sueño y debilidad muscular. Además, encontró niveles elevados de creatina quinasa sérica, actividad enzimática y coenzima anormal, escoliosis lumbar, hipertensión arterial pulmonar, con regurgitación tricuspídea y regurgitación mitral leve, reemplazo graso del músculo esquelético, insuficiencia pulmonar, miopatía esquelética y descargas miotónicas en EMG.

Conclusión: esta es la primera vez en el mundo que la variante NM_000152 (GAA_V001): c.1555A>G; p. (Met519Val), la sustitución por una mutación sin sentido, homocigota, probablemente patógena se describe en un adulto. Es el primer caso desencadenado por el embarazo, el primer caso de inicio tardío descrito en Ecuador y el primer caso descrito en una mujer mestiza de Ecuador.

Palabras clave: enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IIb, edad de inicio; complicaciones del embarazo; variante genómica clínica.

Abstract

Background: this is the first time in the world that the variant NM_000152 (GAA_V001):c.1555A>G; p.(Met519Val), is a described in an adult woman, triggered by pregnancy. It is a substitution for a non-sense, homozygous, probably pathogenic mutation.

Case report: this is the case of a mestizo adult woman, born and resident in Ecuador, who during her breastfeeding period, after a pregnancy and cesarean delivery, it did debut with a musculoskeletal disorder. It hospitalized this patient at the Eugenio Espejo Hospital in Quito Ecuador; she has been re-admitted several times. Most relevant clinical findings were proximal muscle weakness, lower limb muscle weakness, difficulty in climbing stairs, respiratory insufficiency due to muscle weakness, edema of her lower limbs, impairment of activities of daily living, orthopnea, sleep disturbance, muscle weakness, elevated serum creatine kinase, abnormal enzyme/coenzyme activity, lumbar scoliosis, pulmonary arterial hypertension, with tricuspid regurgitation and mild mitral regurgitation, fatty replacement of skeletal muscle, pulmonary insufficiency, skeletal myopathy and myotonic discharges in EMG.

Conclusion: this is the first time worldwide that the variant NM_000152(GAA_V001):c.1555A>G; p.(Met519Val), a substitution by a missense mutation, homozygous, likely pathogenic is describe in an adult. It is the first case triggered by pregnancy, first case of late onset described in Ecuador, and first case described in a mestizo woman from Ecuador.

Keywords: Glycogen Storage Disease Type II, Glycogen Storage Disease Type IIb, Age of Onset; pregnancy complications; clinical genomic variant

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 2, 2020

¹Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Medicina Traslacional, Iquique N14-121 y Sodiro-Itchimbia, 170403, Quito, Ecuador.

²Servicio de Neurología, Hospital Eugenio Espejo, Av. Gran Colombia s/n y Yaguachi, 170136, Quito, Ecuador

³Universidad San Francisco de Quito USFQ, Colegio Ciencias de la Salud, calle Diego de Robles s/n y Pampite, 170901, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Fabricio González-Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9095>

Universidad Central del Ecuador

Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Medicina Traslacional

Iquique N14-121 y Sodiro -Itchimbia, Sector El Dorado, 170403, Quito, Ecuador

Phone: +593-9-984536414

E-mail: fabriciogonzaleza@gmail.com

Introducción

La enfermedad por almacenamiento de glucógeno de inicio tardío (LOGS) es una forma de enfermedad de almacenamiento de glucógeno (GSD) debido a la deficiencia de maltosa ácida. Esta enfermedad causa miopatía metabólica degenerativa, que afecta principalmente a los músculos respiratorios y esqueléticos, debido a la acumulación de glucógeno dentro de los lisosomas. Los lisosomas son orgánulos relativamente grandes, formados principalmente por el aparato de Golgi responsable de la digestión celular. Es una enfermedad autosómica recesiva de origen mendeliano. El tipo de enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) (OMIM # 232300) es común en individuos con inicio antes de los 12 meses de edad con miocardiopatía concomitante, y en todos los individuos después de los 12 meses de edad.¹

La epidemiología mundial muestra que la prevalencia combinada de todas las formas de enfermedad de Pompe (GSD II) varía según el grupo étnico y la ubicación geográfica. Se estima que hay una frecuencia de 1 en 40.000 nacimientos en USA.¹ La incidencia combinada de esta enfermedad en Taiwán y el sur de China es de 1 por 50,000 poblaciones.² Entre los individuos de ascendencia europea, la incidencia de la enfermedad de aparición tardía es de uno por cada 60,000 habitantes.^{3,4} El Registro de Pompe de América Latina patrocinado por Genzyme Corporation (Cambridge, MA, EE. UU.), hasta el año 2011, registró a 53 personas con la enfermedad, de América Latina, que representan el 7% del total. La mitad de ellos eran menores de 18 años.⁵ Es importante remarcar que Ecuador tiene una población genéticamente trihíbrida, dividida en tres grupos étnicos principales: mestizos, nativos amerindios y afroamericanos.^{6,7}

Además, se ha reportado más de 200 variantes genómicas diferentes en el gen ácido alfa-glucosidasa (gen GAA).^{8,9} En adultos con LOPD, se estima que del 50 al 85% tienen la variante patógena c.336-13T> G, típicamente en el estado heterocigoto compuesto.¹⁰ El diagnóstico se establece en un probando con deficiencia de la actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida o presencia de variantes patogénicas bialélicas en GAA en las pruebas genéticas moleculares. El análisis de la secuencia genómica podría detectar del 83 al 93% de la proporción de probandos con variantes patogénicas, mientras que el análisis de delección/duplicación dirigida a genes solo detecta de 5 a 13%.¹¹⁻¹³

La información del gen está codificado como ORPHA 420429 en Orphanet; en CIE-10 con E74.0; en UMLS: C3888925; y en MIM 232300. La mutación se ubica en el segmento 17q25.3, y el número de fenotipo MIM es 232300; la clave de mapeo de fenotipo es 3; el gen/locus es GAA, y el número MIM del gen es 606800.^{10,12}

Por otro lado, las características clínicas implican formas más leves de enfermedad de Pompe que se presentan más tarde en la vida, con debilidad progresiva de los músculos esqueléticos del tronco y las extremidades inferiores. Los

pacientes a menudo tienen una forma de caminar particular y tienen dificultades para subir escaleras o levantarse de una silla. Los síntomas respiratorios comunes incluyen dificultad para respirar, respiración con trastornos del sueño y progresión a insuficiencia respiratoria. Otros síntomas pueden incluir escoliosis, aleteo escapular, dolor muscular, fatiga y caídas frecuentes.¹⁴ En el sistema músculo-esquelético, el paciente mostró debilidad en la cintura y extremidades, amiotrofia, hiporreflexia, trastornos de la marcha, intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, contracturas y deformidades. La debilidad se produjo en los músculos del hombro, que se ven más afectados que el grupo escápula-húmero. Las principales deformidades encontradas fueron lordosis, escoliosis y retraso en el desarrollo motor. Se definió a la intolerancia al ejercicio como cansancio temprano y fatiga.

En el sistema respiratorio hay disnea de esfuerzo, ortopnea, problemas respiratorios al dormir, síndrome de apnea/hipopnea del sueño con somnolencia diurna y dolor de cabeza matutino, tos débil e infecciones respiratorias frecuentes. Otros hallazgos son la hemorragia subaracnoidea debido a la ruptura del aneurisma cerebral (especialmente en la arteria basilar), disfagia, dificultad para masticar y pérdida de peso.¹⁵⁻¹⁷

Este artículo reporta un caso de una mujer mestiza, étnicamente descendiente de una mezcla entre Nativos Amerindios y europeos caucásicos. El origen étnico es esencial, como se ha informado en otros estudios⁷ porque hay una subrepresentación de ciertas minorías étnicas en los estudios científicos.⁸ Este artículo tiene como objetivo mostrar una nueva variante genómica no descrita previamente en adultos con un inicio fenotípico característico.

Reporte de caso

Se describe una nueva variante clínica del genoma. El diagnóstico molecular del gen GAA mediante Secuenciación de Nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS) encontró una mutación sin sentido por sustitución, homocigota bialélica, variante denominada NM_000152 (GAA_V001): c.1555A>G; p. (Met519Val), variante probablemente patógena, que codifica la proteína p.M519V. La prueba fue realizada el 13/03/2017 en el Laboratorio DLE®, que está acreditado por el CDC y el CAP. Este informe es la primera vez que esta variante se describe en una mujer adulta. La tabla 1 muestra los datos de la variante genómica.

Tabla 1. Variante.

Alelo	Desconocido
Patogenicidad reportada	Patogénico
Patogenicidad concluyente	Patogénico
Cambio reportado en el ADN	c.1555A>G
Proteína	p.M519V
Variantes	Huie (1994) Hum Mutat 4:291 ¹¹
dbSNP ID	-

Fuente: UCSC Genome Browser, Ensembl

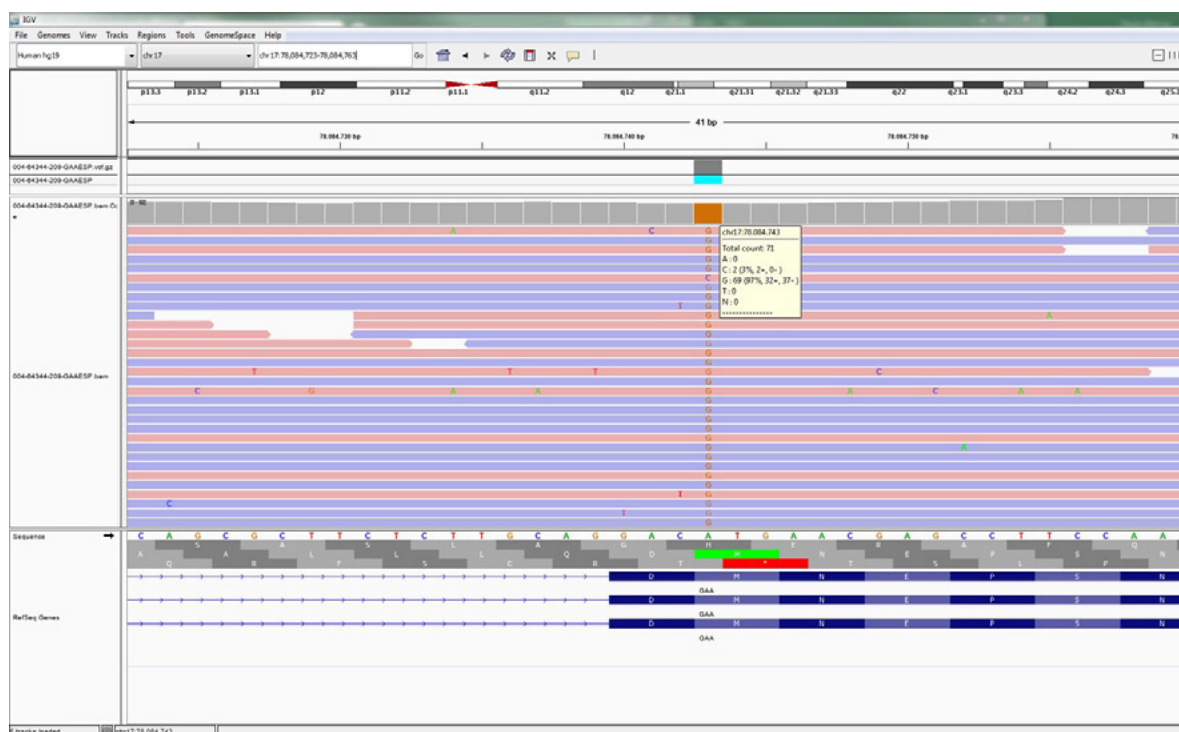


Figura 1. Imagen de la variante - c.1555A> G; pags. (Met519Val). Gen GAA secuenciación. Porcentaje de bases con una cobertura mínima de 20x - 99%. El nucleótido obtuvo una cobertura de 71x, y el 97% de las lecturas contenían la variante homocigota.

Esta variante estuvo presente en una mujer de 22 años en diagnóstico clínico (nacida el 20/12/1996), nacida y residente en Ecuador, de origen étnico mestizo, durante su periodo de lactancia después del embarazo y parto por cesárea, hospitalizada en Hospital Eugenio Espejo de Quito, Ecuador. En este documento se utilizará la ontología del fenotipo humano (información de la versión) (<http://www.human-phenotype-ontology.org>).¹⁸

La principal molestia fue debilidad muscular proximal (HP: 0003701) de dos meses de evolución, y también mostró debilidad muscular de las extremidades inferiores (HP: 000734), que comenzó inmediatamente después de la cesárea. Esta forma es una forma de debilidad muscular proximal de inicio tardío (HP: 0003694). El examen físico del aparato motor reveló una disminución de la fuerza muscular proximal de las extremidades superiores e inferiores, debilidad muscular proximal (HP: 0003701), trofismo muscular preservado, reflejos musculoesqueléticos simétricos y sensibilidad normal. Mantiene los patrones motores, la postura tiene una espalda alineada y la marcha determina la deambulación independiente. La historia obstétrica informa que este es el primer embarazo, con gestaciones 1, parto 0, cesárea 1. La historia personal dice que ella es una mujer de 22 años (nacida el 20/12/1996), en el primer trimestre de su primer embarazo, que presentó dificultad para subir escaleras (HP: 0003551) y abordar vehículos. A los siete meses de embarazo, dormía sentada debido a insuficiencia respi-

ratoria secundaria a debilidad muscular (HP: 0002747). Además, se observó edema de las extremidades inferiores (HP: 0010741) y deterioro de las actividades de la vida diaria (HP: 0031058), como vestirse o bañarse sola.

Debido a la condición clínica de esta paciente, se realizó una cesárea a los siete meses para obtener un producto femenino viable. Después de eso, al mes ingresó por insuficiencia respiratoria debido a debilidad muscular (HP: 0002747). Cuando fue dada de alta del hospital, aumentó la debilidad en sus cuatro extremidades, Por esta razón, no podía sostener a su hijo o levantar cosas de peso moderado. Además, mostró extrema dificultad para subir escaleras o subirse a vehículos. Durante los siguientes meses, mostró ortopnea (HP: 0012764), trastornos del sueño (HP: 0002360) y frecuentes despertares. Un año y dos meses después del parto, la paciente presentó insuficiencia respiratoria debido nuevamente a debilidad muscular (HP: 0002747), por lo que ingresó nuevamente en la UCI. Ameritó tres hospitalizaciones para recibir asistencia de ventilación mecánica. En una de esas hospitalizaciones, se le realizó una traqueotomía. Desde entonces, la paciente ha seguido dependiendo de la oxigenoterapia.

El examen físico neurológico mostró un MRC 4/5 en las extremidades superiores proximales, y 3/3 en las extremidades inferiores proximales y los músculos axiales, y 5/5 en los músculos distales en las cuatro extremidades. Los reflejos musculares profundos fueron 2/5. Mostró sensibilidad normal y respuesta flexora plantar bilateral.

Los principales hallazgos de laboratorio fueron creatina quinasa sérica elevada (HP: 0003236), la primera vez 392 UI/L, la segunda vez 345 UI/L (normal <140 UI/L), los valores aumentaron al menos 2.4 a 2.8 veces en este paciente. Otros laboratorios diferenciales encontrados fueron ácido láctico 0,47 mmol/L y deshidrogenasa láctica 233 UI/L, entre valores normales. MuSK y AchR fueron negativos. La aldolasa, los anticuerpos antinucleares, antisintetasa (anticuerpos anti-Jo-1) y AchR fueron negativos. La actividad anormal de la enzima/coenzima (HP: 0012379), es decir, la actividad enzimática de la alfa-glucosidasa en las manchas de sangre seca, medida por fluorímetro mostró un valor de 1.28 μ mol/20H/L (rango 8.53-35.40), con una disminución de la actividad de \sim 85%. La deficiencia parcial se asocia con las formas de inicio tardío (actividad GAA 2% -40% de los controles sanos).

En la radiografía de tórax de rutina, no se observó cardiomegalia. Otros hallazgos radiográficos mostraron escoliosis lumbar leve (HP: 0004626) de convexidad izquierda. La ecocardiografía Doppler mostró función sistólica biventricular normal, hipertensión arterial pulmonar moderada (HP: 0002092) con regurgitación tricuspídea (HP: 0005180) grado II/IV y regurgitación mitral leve (HP: 0001653). La tomografía axial computarizada de tórax estuvo dentro de los parámetros normales para la edad del paciente. La resonancia magnética muscular mostró reemplazo graso del músculo esquelético (HP: 0012548) en la base de la lengua, músculos paraespinales lumbares, músculos abdominales y glúteos.

Otras pruebas realizadas fueron pruebas funcionales pulmonares (PFT), en donde la espirometría mostró insuficiencia pulmonar (HP: 0010444) con FEV1 de 60%. La electromiografía (EMG) reveló un patrón de miopatía esquelética (HP: 0003756). La EMG mostró descargas miotónicas (HP: 0100284) en ausencia de miotonía clínica en los músculos del tórax paraespinal y el tensor de la fascia lata. No mostró dificultad para tragar ni pérdida auditiva sensorial.

En resumen, los hallazgos clínicos más relevantes fueron debilidad muscular proximal de las extremidades inferiores, dificultad para subir escaleras, insuficiencia respiratoria debido a debilidad muscular, edema de las extremidades inferiores, deterioro de las actividades de la vida diaria, ortopea, trastornos del sueño. En el laboratorio, los principales hallazgos fueron creatina quinasa sérica elevada, actividad anormal de enzimas/coenzimas, escoliosis lumbar, hipertensión arterial pulmonar, con regurgitación tricuspídea y regurgitación mitral leve, reemplazo graso del músculo esquelético, insuficiencia pulmonar, miopatía esquelética en EMG y descargas miotónicas en EMG.

Discusión

Se realizó el diagnóstico diferencial con varias patologías similares. Entre ellas, la Distrofia muscular de la cintura escapular, que es un grupo heterogéneo de dis-

trofias musculares caracterizadas por debilidad proximal que afecta a las cintura pélvicas y de los hombros. Se pudo observar insuficiencia cardíaca y respiratoria en una forma específica de la enfermedad. En este caso, es poco probable debido a los hallazgos encontrados en las pruebas de genética molecular de esta paciente. Con la Distrofia muscular de Duchenne-Becker, donde hay debilidad muscular proximal progresiva, insuficiencia respiratoria y dificultad para deambular; y que afecta principalmente a hombres. En este caso, la herencia está ligada a cromosoma X. El análisis molecular muestra con mayor frecuencia deleciones del gen DMD. Con la Polimiositis, caracterizada por debilidad muscular progresiva, simétrica e inexplicable.

Con Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V, enfermedad de McArdle, donde la concentración sérica de CK está elevada y hay calambres musculares con esfuerzo; la herencia es autosómica recesiva; y el diagnóstico se basa en hallazgos biológicos que revelaban una falta de elevación de lactato en sangre durante la prueba isquémica del antebrazo, exceso de glucógeno y actividad deficiente de fosforilasa en la biopsia muscular. Además de esto, la herencia en patologías como la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VI y la enfermedad de Hers es autosómica recesiva. Esta enfermedad muestra hipotonía, hepatomegalia, debilidad muscular y concentración sérica elevada de CK también. El diagnóstico se basa en hallazgos bioquímicos que revelan exceso de glucógeno y deficiencia parcial de fosforilasa total y activa en la biopsia hepática. Otras enfermedades son síndromes de escápula-húmero, distrofia miotónica-2, síndrome de la columna rígida, miastenia gravis, atrofia muscular espinal, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipos IIIa, IV, V y VII, enfermedad de Danon, miopatías mitocondriales e hipercolesterolemia asintomática.

En cuanto al tratamiento, evolución y seguimiento, la paciente no recibió ninguna indicación dietética, pero sí fisioterapia con ejercicios de fortalecimiento muscular, estiramiento y flexibilidad. No se prescribió ningún tratamiento específico para la enfermedad hasta ahora. La paciente está esperando el tratamiento de reemplazo enzimático. La atención ambulatoria adicional incluyó terapia respiratoria para fortalecer los músculos respiratorios y el manejo de Bipap. Las complicaciones reportadas fueron el ingreso en la UCI tres veces en dos años con una estadía promedio de dos meses. La causa de admisión a UCI fue insuficiencia respiratoria debido a complicaciones respiratorias.

En relación a la perspectiva de la paciente, esta se encuentra esperando la terapia de reemplazo enzimático para reducir el número de ingresos en la UCI, terapia que además evita el empeoramiento de la enfermedad.

En Ecuador, solo cinco casos de enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD) fueron diagnosticados

previamente en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, Ecuador (datos no publicados). Ninguno de esos casos tiene este tipo de mutación. La hermana de la paciente, de 27 años (nacida el 23/03/1992), también presentó una variante GAA anormal con una mutación en el exón 11, c.1555A> G p.Met519Val, heterocigoto, variante probablemente patógena. Ella todavía está asintomática. Esta paciente también presentó las mutaciones c.1726G> A (p.Gly576Ser) y c.2065G> A (p.Glu689Lys).

Estas alteraciones se han reportado previamente en forma cis, y juntas se clasifican como un alelo de pseudodeficiencia en individuos homocigotos para la mutación; clinicamente existe una reducción significativa de la actividad de la enzima alfa-glucosidasa (10% de lo normal) sin características fenotípicas de la enfermedad de Pompe. La hermana es, por lo tanto, tan solo portadora de esta enfermedad.

Por otro lado, la mutación sin sentido M519V aparece en el sitio catalítico enzimático contenido en los codones 513-520. Se identificó por homología con el sitio catalítico conocido de la enzima sacarosa/isomaltasa relacionada con la mutagénesis in vitro y, con la unión con el inhibidor específico del sitio P-conduritol epoxidasa. Esta región de la proteína se conserva en enzimas homólogas de levadura a humanos. Se demostró la naturaleza nociva de la mutación sin sentido M519V por la pérdida de actividad enzimática después de la transfección transitoria. Tan solo se ha descrito en un niño afroamericano con GSDII de inicio infantil de inicio ligeramente más tardío y una supervivencia más prolongada que la de la enfermedad de Pompe infantil clásica, por primera vez pero nunca en un adulto, como es nuestro caso. En este paciente, no se identificó la mutación en el segundo alelo. Por eso, los autores no pueden -al momento- determinar la causa de la presentación clínica más leve de la enfermedad en este paciente.

La variante genómica GAA de la enfermedad de Pompe se encuentra en el exón 11; la nomenclatura de ADN es c.1555A> G; la nomenclatura en el ARN es r.(1555a>g); la nomenclatura de proteína es p.(Met519Val). La variante de ADN encontrada es una sustitución puntual por una mutación sin sentido, que de acuerdo a la clasificación del American College of Medical Genetics es probablemente patógena, menos severa, que muestra un fenotipo con alelo nulo, infantil clásico; mientras el fenotipo bi-alélico, no se ha descrito anteriormente.

Conclusión

Esta es el primer reporte en el mundo en que la variante NM_000152 (GAA_V001): c.1555A>G; p.(Met519Val) se describe, presentando una sustitución por una mutación sin sentido, homocigota, probablemente patógena en un adulto. También es el primer caso desencadenado por el embarazo, de inicio tardío descrito en Ecuador, y es el primer caso reportado en una mujer mestiza de Ecuador.

Referencias

1. Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998;79(1):69-72. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k
2. Lin CY, Hwang B, Hsiao KJ, Jin YR. Pompe's disease in Chinese and prenatal diagnosis by determination of alpha-glucosidase activity. *J Inher Metab Dis.* 1987;10(1):11-17. doi:10.1007/BF01799482
3. Aulsems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(6):713-716. doi:10.1038/sj.ejhg.5200367
4. Momosaki K, Kido J, Yoshida S, et al. Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet.* 2019;64(8):741-755. doi:10.1038/s10038-019-0603-7
5. Martins AM, Kerstenezky M, Linares A, et al. Utility of rare disease registries in latin america. *JIMD Rep.* 2011;1:111-115. doi:10.1007/8904_2011_25Santangelo R, González-Andrade F, Børsting C, Torroni A, Pereira V, Morling N.
6. Santangelo R, González-Andrade F, Børsting C, Torroni A, Pereira V, Morling N. Analysis of ancestry informative markers in three main ethnic groups from Ecuador supports a trihybrid origin of Ecuadorians. *Forensic Sci Int Genet.* 2017;31:29-33. doi:10.1016/j.fsigen.2017.08.012
7. González-Andrade F. Standardized clinical criteria and sweat test combined as a tool to diagnose Cystic Fibrosis. *Heliyon.* 2018;4(12):e01050. Published 2018 Dec 17. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e01050
8. Redwood S, Gill PS. Under-representation of minority ethnic groups in research--call for action. *Br J Gen Pract.* 2013;63(612):342-343. doi:10.3399/bjgp13X668456
9. Pompe Center del Erasmus MC de Rotterdam. http://www.pompevariantdatabase.nl/pompe_mutations_view.php?editid1=835
10. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease. 2007 Aug 31 [Updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
11. Huie ML, Tsujino S, Sklower Brooks S, et al. Glycogen storage disease type II: identification of four novel missense mutations (D645N, G648S, R672W, R672Q) and two insertions/deletions in the acid alpha-glucosidase locus of patients of differing phenotype. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;244(3):921-927. doi:10.1006/bbrc.1998.8255

12. Huie ML, Hirschhorn R, Chen AS, Martiniuk F, Zhong N. Mutation at the catalytic site (M519V) in glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Hum Mutat.* 1994;4(4):291-293. doi:10.1002/humu.1380040410
13. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):278. doi:10.21037/atm.2019.04.13
14. Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinicalpathological conference: a 45-year-old man with Pompe's disease and dilated cardiomyopathy. *Mt Sinai J Med.* 2001;68(3):205-212.
15. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):163-172. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.004
16. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, Herbelin L, Barohn RJ, Dimachkie MM. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014 Aug;32(3):751-76, ix. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
17. Huie ML, Hirschhorn R, Chen AS, Martiniuk F, Zhong N. Mutation at the catalytic site (M519V) in glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Hum Mutat.* 1994;4(4):291-3.
18. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky L, Jacobsen J, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Research.* (2018) doi: 10.1093/nar/gky1105.

Disponibilidad de datos y materiales: Los datos que respaldan este manuscrito están disponibles previa solicitud al autor correspondiente.

Consentimiento para publicación: La paciente y la institución citada en este documento dieron su consentimiento para usar esta información.

Financiamiento: Los recursos financieros para la elaboración de la presente investigación no provienen de ningún fondo, sino de su autogestión.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todos los colegas médicos y profesionales del hospital que, de alguna manera, facilitaron el desarrollo de esta investigación.