

Enfermedad de Pompe de inicio infantil en siete niños mexicanos

Luz M. Sánchez-Sánchez,^{1*} Carmen Ávila-Rejón,² Rubicel Díaz-Martínez,³ Brenda Díaz-Murillo,⁴ Ekaterina Kazakova,⁵ Jaime López-Valdez,⁶ Valentina Martínez-Montoya,⁵ Julio Olaiz-Urbina,⁴ Pablo Radillo-Díaz,⁵ Edgar Ricárdez-Marcial,⁷ Roberto Sandoval-Pacheco,⁸ Benjamín Torres-Octavo⁹ e Imelda Vergara-Sánchez¹⁰

¹Servicio de Pediatría, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo León; ²Servicio de Genética, Hospital de Especialidades 14, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz; ³Servicio de Genética, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Secretaría de Salud, Tabasco; ⁴Servicio de Pediatría, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Baja California Sur; ⁵Departamento Médico de Enfermedades Raras, Sanofi Alta Especialidad, Ciudad de México; ⁶Servicio de Genética, Centenario Hospital "Miguel Hidalgo", Secretaría de Salud, Aguascalientes; ⁷Servicio de Genética, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁸Servicio de Urgencias de Pediatría, Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México; ⁹Laboratorio de Fibra Nerviosa Delgada, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México; ¹⁰Servicio de Neurología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Yucatán. México

Resumen

Introducción: La enfermedad de Pompe (EP) es una forma rara de miopatía metabólica; la presentación infantil clásica es severa y el fallecimiento acontece antes del año de vida, y la forma no clásica es de progresión más lenta y la sobrevivencia puede superar el año. **Objetivo:** Describir genotipo y características de pacientes mexicanos con EP de inicio infantil. **Métodos:** Se incluyeron siete pacientes con enfermedad confirmada mediante actividad enzimática y estudio molecular del gen GAA. Se revisaron las mutaciones en bases de datos genómicas. **Resultados:** La mediana de la edad de inicio de los síntomas fue de cuatro meses (1-12 meses) y la edad de diagnóstico fue de ocho meses (4-16 meses). Todos los pacientes tenían cardiomiopatía: cuatro que fallecieron antes del año presentaron mutaciones que predicen enfermedad severa (c.2431dup, c.2560C>T, c.655G>A, c.1987delC) y CRIM (cross-reactive immunologic material) negativo; tres sobrevivieron después del año de edad con terapia de reemplazo enzimático, uno casi cinco años, otro 18 meses y una niña tenía casi tres años al momento de este informe; sus variantes patogénicas predecían enfermedad potencialmente menos severa (c.1979G>A, c.655G>A, c.1447G>A) y CRIM positivo. **Conclusión:** Existió buena correlación entre genotipo y fenotipo en niños con enfermedad de Pompe.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Pompe infantil. Miopatía metabólica. Niños.

Infantile-onset Pompe disease in seven Mexican children

Abstract

Introduction: Pompe disease (PD) is a rare form of metabolic myopathy; the classic infantile presentation is severe, with death occurring before reaching one year of life, and the non-classical form is of slower progression and survival can exceed one year. **Objective:** To describe the genotype and characteristics of Mexican patients with infantile-onset PD. **Methods:** Seven patients with PD confirmed by enzymatic activity determination and GAA gene molecular analysis were included. Mutations

Correspondencia:

*Luz M. Sánchez-Sánchez

E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción: 27-01-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000027

Gac Med Mex. 2022;158:275-280

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. 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/>).

were reviewed in genomic databases. **Results:** Median age at symptom onset was four months (1-12 months) and age at diagnosis was eight months (4-16 months). All patients had cardiomyopathy: four who died before one year of age had mutations that predicted severe disease (c.2431dup, c.2560C>T, c.655G>A, c.1987delC) and were negative for cross-reactive immunologic material (CRIM). Three patients survived after one year of age with enzyme replacement therapy; one survived almost five years, another 18 months, and one girl was almost three years of age at the time of this report; their pathogenic variants predicted potentially less severe disease (c.1979G>A, c.655G>A, c.1447G>A) and they were positive for CRIM. **Conclusion:** There was a good correlation between genotype and phenotype in children with Pompe disease.

KEYWORDS: Infantile Pompe disease. Metabolic myopathy. Children.

Introducción

La enfermedad de Pompe (EP) es una miopatía metabólica rara, progresiva y a menudo fatal, causada por mutaciones en el gen *GAA*, que dan lugar en forma secundaria a deficiencia o ausencia de alfa-glucosidasa ácida, con el consecuente almacenamiento de glucógeno en los lisosomas de los músculos.¹

El fenotipo varía según la edad de inicio, el involucramiento de órganos y la velocidad de progresión de la enfermedad. El espectro clínico es heterogéneo, pero en un intento de clasificar la enfermedad en función de la presentación clínica se ha dividido en formas infantiles (clásica y no clásica) y de inicio tardío (juvenil y del adulto).²

Los pacientes con EP de inicio infantil presentan miocardiopatía hipertrófica desde los primeros meses de vida, debilidad muscular e hipotonía. La muerte ocurre por insuficiencia cardiorrespiratoria generalmente antes del primer año de vida. La EP infantil no clásica progresa más lentamente; los síntomas habitualmente comienzan antes de los 12 meses de edad y los pacientes pueden sobrevivir más allá del primer año de vida.³

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alfa-glucosidasa (alfa-glucosidasa ácida recombinante humana) es el tratamiento específico actual de la EP.⁴

En este trabajo describimos el genotipo y características de siete pacientes mexicanos con EP infantil.

Métodos

Revisión retrolectiva de expedientes clínicos de pacientes con EP infantil. Se contactó a médicos que habían diagnosticado o tratado a pacientes con EP de inicio infantil en México que aceptaron participar enviando información de forma anónima y confidencial. De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento

informado para manejo de datos, acorde a los lineamientos de cada institución de salud y a las buenas prácticas clínicas internacionales. La enfermedad se confirmó mediante determinación de actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida en gota de sangre seca y estudio molecular del gen *GAA*, el cual se llevó a cabo mediante secuenciación de nueva generación.

Se revisaron bases de datos de variantes patogénicas de EP; la clasificación de estas en patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna y benigna se efectuó de acuerdo con las directrices del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica. Se analizaron los datos clínicos con estadística descriptiva.

Resultados

Se reportan siete niños mexicanos con EP de inicio infantil. Dos pacientes fueron diagnosticados en la Ciudad de México, uno en Aguascalientes, uno en Yucatán, uno en Veracruz, uno en Baja California Sur y otro en Tabasco. La mediana de edad de inicio de los síntomas fue cuatro meses (rango de uno a 12 meses) y al diagnóstico, ocho meses (rango de cuatro a 16 meses). Los especialistas responsables del diagnóstico fueron genetistas y pediatras. La enfermedad se confirmó mediante determinación de la actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida y análisis molecular. Ningún paciente fue sometido a electromiografía o a biopsia de músculo. En un paciente se registró antecedente familiar sugerente de EP (sin diagnóstico confirmado): una hermana que murió a los 12 meses de insuficiencia cardiorrespiratoria e hipotonía. Todos los pacientes presentaban cardiomiopatía diagnosticada por ecocardiograma. La creatinina cinasa media basal fue de 1090 UI/L (rango 246-1924 UI/L) (Tabla 1).

Al momento de este informe, solo una paciente continuaba viva: una niña de 28 meses en quien se inició TRE con alfa-glucosidasa alfa a partir de los 14 meses. Tres niños manifestaron la sintomatología

Tabla 1. Características de siete pacientes mexicanos con enfermedad de Pompe infantil

Paciente	Estado de procedencia	Sexo	Edad en meses			AHF	Estado al informe	CK basal (UI/L)	Cardiomiopatía	Ventilación mecánica	TRE
			Al iniciar síntomas	Al diagnóstico	Al informe						
1	Ciudad de México	F	1	4	NA	No	Falleció (4 meses)	1830	Sí	Sí	No
2	Aguascalientes	M	3	4	NA	No	Falleció (7 meses)	NR	Sí	Sí	Sí (3 dosis)
3	Yucatán	F	2	12	28	No	Vivo	786	Sí	No	Sí (26 dosis y sigue en TRE)
4	Ciudad de México	M	3	4	NA	Sí	Falleció (57 meses)	246	Sí	No	Sí (4 años)
5	Veracruz	F	4	10	NA	No	Falleció (10 meses)	1924	Sí	Sí	1 dosis
6	Baja California Sur	M	12	16	NA	No	Falleció (18 meses)	666	Sí	Sí	Sí (4 dosis)
7	Tabasco	F	6	6	NA	No	Falleció (7 meses)	NR	Sí	Sí	No

AHF: antecedentes heredo-familiares; CK: creatina cinasa; TRE; terapia de reemplazo enzimático.

antes de los 12 meses de edad, pero sobrevivieron más allá de esta edad, lo cual sugiere la forma infantil no clásica. De los seis pacientes fallecidos, cuatro murieron antes de los 12 meses de edad, uno a los 18 meses y otro a los 57 meses de edad. Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se describe la cuantificación enzimática de alfa-glucosidasa ácida y las variantes patogénicas de los pacientes en los dos alelos del gen *GAA*. Todos tenían actividad enzimática inferior a la normal. Los pacientes 1, 2, 4, 6 y 7 eran homocigotos a una variante patogénica de EP. El paciente 5 era heterocigoto con distintas variantes patogénicas en el exón 14. La paciente 3 presenta una variante patogénica en el exón 14 y una variante de significado incierto en el exón 19.

Sobre la correlación genotipo-fenotipo en nuestra serie, conforme a las bases de datos de variantes del gen *GAA* en la EP se identificó que los pacientes 1, 2, 5 y 7 tenían un genotipo que predice una enfermedad severa (variantes patogénicas c.2431dup, c.2560C>T, c.655G>A, c.1987delC) y CRIM (*cross-reactive immunologic material*) negativo; murieron antes del primer año de

vida. Los pacientes 3, 4 y 6 presentaron un genotipo que predice una enfermedad potencialmente menos severa (variantes patogénicas c.1979G>A, c.655G>A, c.1447G>A) y lograron sobrevivir después de los 12 meses (Tabla 2).

Discusión

La EP es una miopatía metabólica rara de espectro clínico heterogéneo. En un intento por clasificar la enfermedad en función de la presentación clínica, se ha dividido en formas infantiles (clásicas y no clásicas) y de inicio tardío (aparición juvenil y adulta).⁵ La incidencia parece variar según el origen étnico y la geografía. La forma de inicio infantil tiene una frecuencia estimada de 1:138 000 recién nacidos vivos y la incidencia general de la EP es de aproximadamente 1:40 000, que incluye la enfermedad de inicio tardío.⁶ En México se desconoce su incidencia.

En este reporte de casos describimos el genotipo y características de siete pacientes mexicanos con EP de inicio infantil.

Tabla 2. Mutaciones y predicción de la severidad, fenotipo y CRIM en siete niños mexicanos con enfermedad de Pompe infantil

Paciente	Enzima (nmol/mL/hora)	Mutación 1	Mutación 2	Predicción de la severidad	Predicción del fenotipo	Predicción del CRIM
1	0.13	Exon 17 c.2431dup (p.Leu811Profs*73)	Exon 17 c.2431dup (p.Leu811Profs*73)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
2	0.97	Exon 18 c.2560C>T (p.Arg854Ter)	Exon 18 c.2560C>T (p.Arg854Ter)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
3	0.06	Exon 14 c.1979G>A (p.Arg660His)	Exon 19 c.2799G>A(p.Lys933Lys)	Potencialmente menos severa	De la infancia	Positivo
4	0.6	Exon 3 c.655G>A (p.Gly219Arg)	Exon 3 c.655G>A (p.Gly219Arg)	Potencialmente menos severa	Infantil clásico	Positivo
5	0.3	Exon 14 c.1615G>A (p.Glu539Lys)	Exon 14 c.1987delC(p.Gln663Serfs*33)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
6	0.14	Exon 10 c.1447G>A (p.Gly483Arg)	Exon 10 c.1447G>A (p.Gly483Arg)	Potencialmente menos severa	Infantil clásico	Positivo
7	0.06	Exon 14 c.1987delC (p.Gln663Serfs*33)	Exon 14 c.1987delC (p.Gln663Serfs*33)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo

CRIM: cross-reactive immunologic material.

Kishani *et al.* estudiaron a 168 pacientes con EP infantil y reportaron cardiomegalia (92 %), hipotonía (88 %), miocardiopatía (88 %), dificultad respiratoria (78 %), debilidad muscular (63 %), dificultades para la alimentación (57 %) y falla de medro (53 %).⁶ Todos los pacientes que describimos presentaban cardiomiopatía y debilidad muscular y cinco (71.4 %), dificultades para la alimentación y falta de crecimiento.

En la literatura se reporta que en promedio la mediana de edad al inicio de los síntomas es de dos meses (rango de 0 a 12 meses), al diagnóstico de 4.7 meses, al requerir ventilación mecánica de 5.9 meses y a la muerte de 8.7 meses (rango de 0.3 a 73.4 meses).⁶ En nuestra serie, la edad al inicio de los síntomas fue de cuatro meses (rango de uno a 12 meses) y al diagnóstico de ocho meses (rango de cuatro a 16 meses). El retraso en el diagnóstico puede deberse al desconocimiento de la EP en el ámbito médico, por lo que es importante insistir que esta enfermedad debe considerarse en todo bebé con hipotonía, especialmente si se asocia a cardiomiopatía.

La muerte ocurre antes de los 12 meses de edad en la EP infantil clásica. En la variante no clásica, la progresión de la enfermedad es más lenta, la miocardiopatía menos grave y los pacientes pueden sobrevivir más allá del primer año de vida, aunque los síntomas comienzan antes de los 12 meses.⁶ En nuestra serie, tres pacientes tenían EP infantil no clásica: una

paciente, en quien se inició la TRE a los 14 meses, al momento de este informe tenía 28 meses; otro manifestó los síntomas iniciales a los 12 meses, se empezó la TRE a los 16 meses y sobrevivió hasta los 18 meses; otro paciente fue diagnosticado a los cuatro meses y se inició TRE a los seis meses, con la que sobrevivió casi hasta los cinco años. El curso clínico de la enfermedad ha cambiado con el advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa.⁷

El diagnóstico clínico es confirmado por la ausencia o reducción acentuada de la actividad de la alfa-glucosidasa ácida.⁷ Todos los pacientes tenían baja actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida; posteriormente, el análisis molecular confirmó el diagnóstico. Ningún paciente requirió biopsia de músculo para establecer el diagnóstico, ya que el estudio en gota de sangre seca es rápido, sencillo y no invasivo.

Algunas investigaciones reportan que los pacientes con EP pueden presentar niveles elevados (raramente superiores a 2000 U/L) o normales de creatinina cinasa.^{8,9} En nuestra serie, se encontraron niveles entre 246 y 1924 UI/L, similares a los reportados en otras publicaciones.

El gen GAA se localiza en el cromosoma 17q25, mide -28 kb de largo, contiene 20 exones y codifica un péptido de 952 aminoácidos con un peso molecular de 110 kDa.¹⁰ La "Pompe disease GAA variant database" (<http://www.pompevariantdatabase.nl>)

enumera y clasifica todas las variantes reportadas del gen GAA, incluye datos clínicos de pacientes recolectados de la literatura, adapta el sistema de clasificación para la severidad de las variantes y agrega la predicción del CRIM de acuerdo con la variante patogénica.¹¹

En nuestra serie, se observó una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo predicho. Los pacientes en los que se predijo una enfermedad severa murieron antes de los 12 meses de edad; los pacientes con una enfermedad predicha como menos severa sobrevivieron más allá de esa edad.

La presencia de variantes patogénicas puede variar de un país a otro. En China y Taiwán, las variantes más frecuentemente reportadas son c.2662G>T y c.1935C>A.¹² En Brasil y Colombia, una de las variantes más comunes es c.2560C>T, al igual que en la población afroamericana.¹³⁻¹⁵ Uno de nuestros pacientes era homocigoto para esta variante.

Al-Hassnan reportó 18 pacientes con EP infantil quienes recibían TRE; tres presentaron la variante c.655G>A y todos murieron entre los 12 y 28 meses.¹⁶ Uno de nuestros pacientes en quien se identificó esta variante sobrevivió casi cinco años con TRE.

En México, la variante c.1987delC fue reportada previamente en la huasteca potosina.^{17,18} En nuestro estudio, en dos pacientes se identificó esta variante: uno de Veracruz y otro de Tabasco, lo cual plantea la teoría de que esta mutación no solo es típica de la huasteca potosina, sino que puede tener una frecuencia alélica elevada en otras regiones del país.

La variante c.2431dup, informada en publicaciones europeas, es una mutación panétnica con un posible efecto fundador en la población alemana.¹⁹

En las bases de datos genómicas encontramos casi todas las mutaciones reportadas, con la severidad, el fenotipo y el CRIM predichos,¹⁹ con excepción de las variantes c.2799G>A exón 19 y c.1615G>A exón 14.

A pesar de que la variante c.2799G>A exón 19 fue clasificada como de significado incierto al realizar nuestro análisis de las secuencias, se comporta como una mutación sinónima con un cambio lisina-lisina en la posición 933 de la proteína (p.Lys933Lys). Lo anterior hace pensar que esta mutación no concuerda con la actividad enzimática documentada en la paciente que la presentó ni explica los síntomas típicos de EP infantil. Creemos que la paciente tiene otra variante no detectada mediante la secuenciación de nueva generación y que es necesario complementar el análisis molecular que incluya regiones no codificantes más allá de los sitios flanqueantes exón/intrón.

El estatus CRIM es importante para predecir la respuesta al tratamiento con alglucosidasa alfa. Los pacientes CRIM positivos tienen mejor respuesta a la TRE que los pacientes CRIM negativos, quienes tienen respuesta pobre debido al desarrollo de anticuerpos anti-Rh GAA, que neutralizan la alglucosidasa alfa.²⁰ El estatus CRIM se puede predecir con base en la mutación, ya que las bases de datos sobre variantes patogénicas de la EP incluyen la predicción del CRIM.

Esta evaluación no pretende generalizar la forma de presentación de la EP de inicio infantil en México, donde existe poca información al respecto, por lo que resulta esencial dar a conocer esta enfermedad rara para efectuar diagnósticos y tratamientos oportunos.

Conclusión

Este trabajo es una revisión de siete casos de EP de inicio infantil en México; cuatro de ellos tenían una forma muy severa de la enfermedad y murieron antes del primer año de vida (EP infantil clásica) y los otros tres tenían enfermedad menos severa (EP infantil no clásica). La correlación genotipo-fenotipo concordó con las bases de datos de EP, pero dos variantes no fueron identificadas.

Agradecimientos

A todos los médicos comprometidos con los niños con enfermedades raras.

Financiamiento

No se requirió financiamiento ni se recibió compensación alguna para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Ekaterina Kazakova, Valentina Martínez-Montoya y Pablo Radillo-Díaz trabajan en el Departamento Médico de Enfermedades Raras, Sanofi Alta Especialidad. Su participación estribó en el análisis de la información y apoyo en la redacción, sin participar en la discusión.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963;86:11-16.
2. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr.* 2004;144:S35-S43.
3. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr.* 2000;137:283-285.
4. van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GPA, Bakker HD, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003;112:332-340.
5. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148:671-676.
6. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8:267-288.
7. Khallaf HHA, Propst J, Geffrard S, Botha E, Pervaiz MA. CRIM-negative Pompe disease patients with satisfactory clinical outcomes on enzyme replacement therapy. *JIMD Rep.* 2013;9:133-137.
8. van der Beek N, de Vries J, Hagemans M, Hop W, Kroos M, Wokke JHJ, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:88.
9. Al-Ghamdi F, Darras BT, Ghosh PS. Spectrum of neuromuscular disorders with HyperCKemia from a tertiary care pediatric neuromuscular center. *J Child Neurol.* 2018;33:389-396.
10. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Michelakakis H, Pomponio R, van der Ploeg A, Halley D, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 60 novel GAA review of Pompe disease 225 sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. *Hum Mutat.* 2012;33:1161-1165.
11. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019;7:278.
12. Chen X, Liu T, Huang M, Wu J, Zhu J, Guo Y, et al. Clinical and molecular characterization of infantile-onset Pompe disease in mainland Chinese patients: identification of two common mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21:391-396.
13. Oba-Shinjo SM, da Silva R, Andrade FG, Palmer RE, Pomponio RJ, Ciociola KM, et al. Pompe disease in a Brazilian series: clinical and molecular analyses with identification of nine new mutations. *J Neurol.* 2009;256:1881-1890.
14. Becker JA, Vlach J, Raben N, Nagaraju K, Adams EM, Hermans MM, et al. The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen-storage disease type II. *Am J Hum Genet.* 1998;62:991-994.
15. Niño MY, Mateus HE, Fonseca DJ, Kroos MA, Ospina SY, Mejía JF et al. Identification and functional characterization of GAA mutations in Colombian patients affected by Pompe disease. *JIMD Rep.* 2013;7:39-48.
16. Al-Hassnan ZN, Khalifa OA, Bubshait DK, Tulbah S, Alkorashy M, Alzaidan H, et al. The phenotype, genotype, and outcome of infantile-onset Pompe disease in 18 Saudi patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;7:50-54.
17. Esmer C, Becerra R, Peña C, Bravo A. A novel homozygous mutation at the GAA gene in Mexicans with early-onset Pompe disease. *Acta Myol.* 2013;32:95-99.
18. Grijalva-Pérez A, Esmer C, Romero-Hidalgo S, Rojo-Domínguez A, Rosas-Madrugal S, Velázquez-Cruz R, et al. Prevalence and ancestral origin of the c.1987delC GAA gene mutation causing Pompe disease in Central Mexico. *Meta Gene.* 2018;15:60-64.
19. de Faria DOS, Groen S, Hoogeveen-Westerveld M, Nino MY, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, et al. Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Hum Mutat.* 2021;42:119-134.
20. van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:305-314.