

Revisão sistemática das escalas utilizadas para avaliação funcional na doença de Pompe

Systematic review of functional assessment scales in Pompe disease

Alana Karla Savegnago¹, Rosângela Maria da Silva², Cíntia Jonhston³, Ana Maria Martins⁴, Ana Paula L. de Melo⁵, Werther Brunow de Carvalho⁶

RESUMO

Objetivo: Identificar as escalas utilizadas para avaliação funcional na doença de Pompe (DP) e descrever seu nível de evidência e recomendação.

Fontes de dados: Revisão sistemática sobre as escalas de avaliação funcional na DP. Pesquisa realizada nos bancos de dados Medline, Lilacs, Registro Cochrane de Ensaio Controlados Central (CCTR) e SciELO com artigos (exceto artigos de revisão) publicados entre 2000 e 2010. As palavras-chave utilizadas nos idiomas português e inglês foram: doença de depósito de glicogênio tipo II, atividades cotidianas, avaliação. Os artigos foram classificados em nível de evidência e recomendação.

Síntese dos dados: Foram incluídos 14 estudos que avaliaram desde recém-nascidos a adultos (amostra total=449). Foram encontradas as seguintes escalas na literatura: *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI) e sua forma adaptada para DP (Pompe-PEDI), *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), *Rotterdam Handicap Scale* (RHS), *Functional Independence Measure* (FIM), *Gross Motor Function Measure* (GMFM) e *Peabody Developmental Motor Scales* (PDMS-II). A maioria dos estudos apresentou nível de evidência III, por serem não randomizados. Grau de recomendação das

escalas: C para AIMS e Pompe-PEDI; D para GMFM e PDMS-II; E para RHS e FIM.

Conclusões: A maioria das escalas utilizadas para avaliação funcional na DP apresenta baixo nível de evidência e recomendação. As que apresentam melhor grau de recomendação (C) são as escalas AIMS e Pompe-PEDI aplicadas em Pediatria.

Palavras-chave: doença de depósito de glicogênio tipo II; atividades cotidianas; avaliação.

ABSTRACT

Objective: To identify functional assessment scales used in Pompe disease (PD) and to describe their levels of evidence and grades of recommendation.

Data source: Systematic review of the functional assessment scales used in PD. Review conducted in the databases Medline, Lilacs, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), and SciELO including articles (except review articles) published between 2000 and 2010. The key-words used in Portuguese and English were: glycogen storage disease type II, activities of daily living, assessment. The articles were classified according to their level of evidence and grade of recommendations.

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil
¹Aperfeiçoanda em Fisioterapia Pediátrica em Cuidados Intensivos e Semi-intensivos da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

²Mestranda em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Fisioterapeuta do Hospital São Paulo/SPDM e do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo, São Paulo, SP, Brasil

³Pós-doutoranda em Pneumologia pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Coordenadora dos Cursos de Especialização em Fisioterapia Pediátrica e Neonatal da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

⁴Pós-doutora em Dismorfologia pela *University of California*, Estados Unidos; Diretora do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo e Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

⁵Mestranda em Ciências da Saúde pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Vice-coordenadora do Serviço de Fisioterapia Pediátrica e Neonatal do Hospital São Paulo/SPDM, São Paulo, SP, Brasil

⁶Doutor em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Professor Titular em Terapia Intensiva/Neonatologia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Maria Martins
Rua Coronel Lisboa, 957 – Vila Clementino
CEP 04020-041 – São Paulo/SP
E-mail: ana.martins@unifesp.br

Fonte financiadora: Actelion, Biomarim, Genyme e Shire – auxílio para participação em congressos

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 5/5/2011

Aprovado em: 17/10/2011

Data synthesis: 14 studies assessing patients ranging from newborns to adults were included in the present review (total sample=449). The scales found in the literature were: Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) and its adapted version for PD (Pompe-PEDI), Alberta Infant Motor Scale (AIMS), Rotterdam Handicap Scale (RHS), Functional Independence Measure (FIM), Gross Motor Function Measure (GMFM), and Peabody Developmental Motor Scales (PDMS-II). Most studies had level of evidence III because they were non-randomized studies. The grades of recommendation of the scales were C for AIMS and Pompe-PEDI, D for GMFM and PDMS-II; and E for RHS and FIM.

Conclusions: Most functional assessment scales used in PD show low level of evidence and grade of recommendation. The scales showing the highest grade of recommendation (C) were the AIMS and Pompe-PEDI used in Pediatrics.

Key-words: glycogen storage disease type II; activities of daily living; evaluation.

Introdução

A doença de Pompe (DP), também conhecida como glicogenose tipo II, tem herança autossômica recessiva, sendo causada pela deficiência da enzima alfa-glicosidase-ácida (GAA) responsável pela degradação do glicogênio nos lisossomos. Essa deficiência enzimática resulta em acúmulo de glicogênio lisossômico em diferentes tecidos, sendo as células das musculaturas lisa, esquelética e cardíaca as mais afetadas^(1,2).

A forma infantil (*infantile-onset Pompe disease*) acomete crianças nos primeiros meses de vida, com as seguintes manifestações clínicas: cardiomiopatia (hipertrófica ou dilatada), hipotonia e fraqueza muscular de rápida progressão. Em geral, a criança evolui para óbito por falência cardiorrespiratória até o primeiro ano de vida.

A doença de início tardio (*late-onset Pompe disease*) pode se manifestar em qualquer idade, entre o primeiro ano até a sexta década de vida. Tipicamente a forma tardia não apresenta cardiomiopatia severa e a progressão da doença é mais lenta do que na forma infantil. A fraqueza muscular é o principal sintoma com predomínio na musculatura proximal e importante comprometimento dos membros inferiores, resultando em prejuízo da função motora e dificuldade na realização das atividades diárias. Com a progressão da doença, os pacientes necessitam de cadeira

de rodas para locomoção e podem vir a ser dependentes de ventilação pulmonar mecânica devido à insuficiência respiratória, sendo esta a principal causa de morbidade e mortalidade^(2,3).

O envolvimento musculoesquelético é caracterizado pela substituição progressiva do tecido contrátil por um tecido fibrótico inativo, causando perda progressiva da força muscular com comprometimento da função motora, alterações posturais e aparecimento de movimentos compensatórios. Alterações musculoesqueléticas secundárias incluem contraturas e deformidades comprometendo a funcionalidade^(3,4). A extensão e a distribuição da fraqueza muscular dependem da gravidade da doença. Frequentemente ela envolve todos os membros, é simétrica, sendo maior nos músculos proximais e nos membros inferiores^(1,4).

Atualmente, o tratamento da DP é feito através de terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima alfa-glicosidase recombinante humana, aprovada em 2006 pela *European Medicines Agency* e pela *Food and Drug Administration*^(3,4). A TRE tem proporcionado significante melhora na função dos músculos cardíaco e esquelético, prolongando a sobrevida e reduzindo a mortalidade⁽⁴⁾. No entanto, essa opção terapêutica impõe à prática clínica a utilização de métodos de avaliação específicos e validados na literatura, a fim de documentar mudanças em parâmetros relacionados à progressão da doença e à resposta terapêutica. Para monitorar a progressão da DP e guiar os tratamentos/intervenções necessários, é recomendada avaliação clínica e funcional em intervalos curtos de tempo, a cada três a seis meses, em ambas as apresentações clínicas da doença⁽³⁾.

As escalas de avaliação funcional para pacientes com DP são pouco conhecidas no meio médico. Essa doença exige métodos específicos de avaliação para identificar precocemente e monitorar as alterações funcionais, assim como traçar métodos adequados de prevenção e tratamento para essa população. Dessa forma, esta revisão sistemática teve como objetivo identificar as escalas de avaliação funcionais que possam ser utilizadas nestes casos e seu nível de evidência e recomendação.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática sobre as escalas de avaliação funcional na população pediátrica e adulta com DP.

Os critérios de inclusão utilizados na seleção de artigos para a revisão foram o tipo de desenho do estudo (ensaios clínicos randômicos, coorte, caso-controle, transversal, relato e série de casos), o idioma (português, inglês) e o uso de escalas funcionais utilizadas para avaliar a função motora e a independência funcional da população pediátrica e adulta com DP, dependentes ou não de suporte ventilatório, de dispositivos de mobilidade (exemplo, cadeira de rodas) e em uso ou não de terapia de reposição enzimática. Foram excluídos os estudos focados somente na DP, sem a utilização de escalas de avaliação funcional, ou aqueles que as utilizaram em outras doenças genéticas relacionadas a erros inatos do metabolismo.

Para a pesquisa foi feita uma busca eletrônica manual nos bancos de dados Medline, Lilacs Registro Cochrane de Ensaios Controlados Central (CCTR) e SciELO com artigos (exceto artigos de revisão) publicados entre 2000 e 2010. As palavras-chave utilizadas nos idiomas português e inglês, respectivamente, foram: doença de depósito de glicogênio tipo II, atividades cotidianas, avaliação, *glycogen storage disease type II, activities of daily living, assessment*.

Os artigos selecionados foram classificados em nível de evidência (de I a V, sendo I o maior nível de evidência) e recomendação (de A a E, sendo A o maior grau de recomendação) segundo Cook *et al*⁽⁵⁾ (Quadro 1). A análise da qualidade dos artigos foi realizada por dois avaliados

res independentes, os quais obtiveram concordância na classificação dos mesmos.

Resultados

Foram encontrados 25 estudos, dos quais 14 estavam em acordo com os critérios de inclusão desta revisão sistemática. Esses artigos avaliaram desde recém-nascidos a adultos, com uma amostra total de 449 indivíduos. Os 11 estudos restantes foram excluídos por não abordarem escalas de avaliação funcional.

As escalas encontradas na literatura para avaliação funcional na população com DP foram: cinco estudos com a escala *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI) e sua forma adaptada para DP (Pompe-PEDI); sete estudos com a *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS); dois estudos com a *Rotterdam Handicap Scale* (RHS); um estudo com o *Functional Independence Measure* (FIM); dois estudos com o *Gross Motor Function Measure* (GMFM) e um com a *Peabody Developmental Motor Scales* (PDMS-II). Cinco estudos utilizaram mais de uma escala para avaliação funcional. A escala Pompe-PEDI é a única específica e validada para esta doença⁽⁶⁾.

A maioria dos estudos apresentou nível de evidência III, por serem não randomizados. Grau de recomendação das escalas: C para AIMS e Pompe-PEDI; D para GMFM e PDMS-II; E para RHS e FIM. A Tabela 1 apresenta os artigos encontrados, a classificação do nível de evidência científica e as escalas de avaliação funcional utilizadas.

Quadro 1 - Classificação do grau de recomendação e nível de evidência para artigos científicos, segundo Cook *et al*⁽⁵⁾

Graus de recomendação	
A	Suportadas por, pelo menos, duas investigações de nível I
B	Suportadas por somente uma investigação de nível I
C	Suportadas somente por investigações de nível II
D	Suportadas por, pelo menos, uma investigação de nível III
E	Suportadas por evidências de nível IV ou V
Níveis de evidência	
Nível I	Estudos aleatórios; grande número de pacientes; resultados claros; risco baixo de erro alfa (falsos-positivos) ou beta (falsos-negativos)
Nível II	Estudos aleatórios; pequeno número de pacientes; resultados incertos; risco moderado a elevado de erro alfa (falso-positivo) ou beta (falso-negativo)
Nível III	Estudos não aleatórios, controles contemporâneos
Nível IV	Estudos não aleatórios, controles históricos e opinião de especialistas
Nível V	Séries de casos; estudos não controlados e opinião de especialista

Tabela 1 - Classificação dos estudos que utilizaram escalas para avaliação funcional na doença de Pompe

	Delimitação	Amostra	Escalautilizada
Haley <i>et al</i> ⁽⁶⁾	Nível III	30 crianças e jovens de 0,5-22,1* anos	PEDI
Haley, Fragala e Skrinar ⁽⁷⁾	Nível III	30 crianças e jovens de 0,5-22,1* anos	Pompe-PEDI
Haley <i>et al</i> ⁽⁸⁾	Nível IV	26 crianças de 0,4-14* anos	Pompe-PEDI
Winkel <i>et al</i> ⁽⁹⁾	Nível III	2 crianças e 1 adulto de 11-32* anos	PEDI GMFM
Kishnani <i>et al</i> ⁽¹⁰⁾	Nível II	18 crianças de 4,6±1,7** meses	Pompe-PEDI AIMS
Kishnani <i>et al</i> ⁽¹¹⁾	Nível II	18 crianças de 4,6±1,7** meses	AIMS
Klinge <i>et al</i> ⁽¹²⁾	Nível III	2 crianças de 3,1 e 5,9 meses	AIMS
Klinge <i>et al</i> ⁽¹³⁾	Nível III	2 crianças de 14,0 e 16,8 meses	AIMS
Van den Hout <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾	Nível III	4 crianças de 2,5-8,0* meses	AIMS
But <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾	Nível V	1 criança de 5,5 meses	AIMS
Chien <i>et al</i> ⁽¹⁶⁾	Nível III	6 crianças de 7-40* dias	AIMS PDMS-II
Hagemans <i>et al</i> ⁽¹⁷⁾	Nível IV	257 adultos de 48±13** anos	RHS
Hagemans <i>et al</i> ⁽¹⁸⁾	Nível IV	52 adultos de 48±16** anos	RHS
Case <i>et al</i> ⁽¹⁹⁾	Nível V	1 adulto de 63 anos	GMFM FIM

PEDI: *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*; GMFM: *Gross Motor Function Measure*; AIMS: *Alberta Infant Motor Scale*; PDMS-II: *Peabody Developmental Motor Scale*; RHS: *Rotterdam Handicap Scale*; FIM: *Functional Independence Measure*; *idade em mínimo-máximo; **idade em média±desvio padrão

Discussão

As escalas de avaliação funcional têm como objetivo verificar e monitorar o desempenho funcional, assim como auxiliar na elaboração de métodos de prevenção e de tratamento para crianças e adultos com algum grau de incapacidade física⁽⁷⁾. Esta revisão sistemática identificou as escalas utilizadas para avaliação funcional de crianças e adultos com DP descritas na literatura. Observou-se que, até então, seis escalas⁽⁶⁻¹⁹⁾ foram utilizadas, sendo apenas a escala Pompe-PEDI específica e validada para essa população⁽¹⁻³⁾.

Foram encontrados cinco estudos que utilizaram a escala PEDI e sua forma adaptada para Pompe. A PEDI é um instrumento de avaliação funcional abrangente que mensura a capacidade e o desempenho de atividades funcionais, incluindo o autocuidado e a mobilidade. Ela foi projetada principalmente para a avaliação de crianças. Ela pode ser aplicada para avaliar adolescentes, se as suas capacidades funcionais estiverem abaixo do esperado para uma criança de sete anos de idade sem deficiência. Nestes estudos, ela foi utilizada para avaliar pessoas desde quatro meses a 32 anos de idade^(6,8).

Haley *et al*⁽⁶⁾ realizaram um estudo para adaptar a escala PEDI para indivíduos com a deficiência da enzima GAA. Os autores modificaram a escala original e incluíram 77 itens de mobilidade e 19 itens sobre autocuidado, os quais refletem as habilidades e incapacidades presentes na DP. Os pais de 30 crianças e jovens (média de idade 7,7±5,6 anos) foram entrevistados por telefone. A pontuação obtida na escala

Pompe-PEDI foi comparada com a escala PEDI original e o teste de confiabilidade foi realizado com os pais de seis crianças, sendo o coeficiente de correlação intraclasse (ICC) de 0,99 para habilidades de autocuidado e de 0,98 para habilidades de mobilidade. A validade da escala Pompe-PEDI foi determinada pela comparação da pontuação obtida com o *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS), que é um sistema padronizado com cinco níveis, representando os graus de limitação da função motora grosseira. Os autores demonstraram a validade da escala Pompe-PEDI de discriminar diferenças na função motora, quando comparada com o GMFCS. Como resultado do estudo, a escala Pompe-PEDI mostrou-se um instrumento válido para avaliar e monitorar mudanças funcionais de crianças e jovens com DP.

Em outro estudo, Haley, Fragala e Skrinar⁽⁷⁾ avaliaram o grau de incapacidade física dessas crianças e jovens por meio da aplicação da escala Pompe-PEDI por entrevista telefônica. Para estimar o atraso funcional, os autores utilizaram a escala original PEDI para calcular a pontuação apropriada para a idade nas categorias mobilidade e autocuidado. As duas escalas, original e adaptada, serviram como base para criar um teste adaptado por computador para reduzir o tempo de avaliação⁽⁸⁾. Neste estudo, os autores avaliaram a pontuação obtida na avaliação funcional de crianças de quatro meses a 14 anos de idade de dois estudos prévios^(7,8): 26 crianças com DP em que foi utilizada a escala Pompe-PEDI e 373 crianças com outras doenças, que participaram do estudo de desenvolvimento e padronização da escala PEDI.

Outros dois estudos^(9,10) aplicaram a escala PEDI e Pompe-PEDI para avaliar os efeitos do tratamento com reposição de GAA recombinante na função motora. O primeiro é um estudo piloto⁽⁹⁾ de seguimento que avaliou três indivíduos com a forma tardia da DP (idades de 11, 16 e 32 anos), sendo aplicada também a escala GMFM, para avaliar a motricidade grossa. O segundo é um estudo multicêntrico controlado e randomizado⁽¹⁰⁾ que aplicou a escala de Pompe-PEDI juntamente com a AIMS em 18 crianças (idade média de 4,6±1,7 meses) gravemente afetadas pela forma infantil clássica da DP.

A AIMS é um instrumento utilizado para avaliar as aquisições motoras adquiridas desde o nascimento até os 18 meses de idade. Em um estudo⁽¹¹⁾ de extensão do trabalho de Kishnani *et al*⁽¹⁰⁾, no qual foram descritos os efeitos em longo prazo do tratamento contínuo com a GAA recombinante na mesma amostra de 18 crianças, a AIMS foi aplicada até que o paciente atingisse a pontuação máxima permitida por esta escala. A idade da última avaliação funcional variou entre 16 e 37,6 meses, sendo a maior parte acima da idade padronizada.

Alguns estudos⁽¹²⁻¹⁵⁾ aplicaram a AIMS para avaliar os efeitos da terapia com reposição enzimática. Chien *et al*⁽¹⁶⁾, em 2009, acompanharam seis neonatos (idade de sete a 40 dias de vida) de um programa piloto de triagem neonatal durante 14 a 33 meses de tratamento e aplicaram duas escalas de avaliação, a AIMS e a PDMS-II. A primeira identificou atraso no desenvolvimento motor na amostra e a segunda, maior atraso na função motora grosseira do que na fina. A PDMS-II é uma escala de avaliação do desenvolvimento motor grosso e fino para lactentes e crianças (de seis meses a seis anos de idade), sendo composta por quatro subtestes de função motora grossa e duas de motricidade fina.

A RHS é uma escala breve que avalia o nível de independência nas atividades de vida diária em pacientes com desordens neuromusculares, utilizada em dois estudos^(17,18). O estudo transversal de seguimento⁽¹⁸⁾ aplicou um questionário em uma amostra de 52 indivíduos com idade acima de 18 anos (média 48±16 anos) após um e dois anos do

início do projeto de pesquisa. Outro estudo transversal prospectivo⁽¹⁷⁾ avaliou a aplicabilidade da escala RHS em indivíduos com DP. Foram também analisadas as respostas a um questionário em uma amostra de 257 indivíduos com idade acima dos 18 anos (média de 48±13 anos). O teste de confiabilidade foi realizado com um subgrupo de 29 indivíduos que completou a RHS duas vezes num intervalo de aproximadamente um mês (ICC=0,94), recomendando o seu uso na DP.

No relato de caso⁽¹⁹⁾ de uma mulher com 63 anos de idade acometida pela forma tardia da DP, que recebeu tratamento com reposição enzimática durante dois anos, a sua avaliação funcional foi realizada pelas escalas GMFM e FIM. Esta última é amplamente utilizada em diversas doenças que ocasionam alterações funcionais e avalia o desempenho global nas atividades de vida diária, tanto no domínio motor, como no cognitivo.

Na população pediátrica, as escalas aplicadas com maior frequência foram a AIMS, principalmente em lactentes, e as escalas PEDI e Pompe-PEDI em crianças mais velhas e jovens com capacidade funcional inferior ao esperado para uma criança de sete anos. Em pacientes adultos, a RHS foi a escala mais utilizada.

As escalas de avaliação funcional, na DP foram utilizadas principalmente para avaliar os efeitos de terapias com reposição enzimática. Entretanto, elas também podem ser indicadas para avaliar o desempenho funcional antes e após a instituição de programas de reabilitação.

Conclusões

A maioria das escalas utilizadas para avaliação funcional na DP apresenta baixo nível de evidência e de recomendação. As que apresentam melhor grau de recomendação (C) são as escalas AIMS e Pompe-PEDI, aplicadas em Pediatria.

Apenas a escala Pompe-PEDI é específica para a avaliação funcional na DP. Somente a escala RHS teve sua aplicabilidade avaliada em pacientes com esta doença, entretanto, ela é limitada para indivíduos com idade acima de 18 anos.

Referências bibliográficas

1. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE *et al*. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-88.
2. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144 (Suppl 5):S35-43.
3. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV *et al*. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr* 2009; 155 (Suppl 4):S47-56.
4. Bembé B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L *et al*. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71 (23 Suppl 2):S12-36.

5. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotics agents. *Chest* 1992;102 (4 Suppl):305S-11.
6. Haley SM, Fragala MA, Aseltine R, Ni P, Skrinar AM. Development of a disease-specific disability instrument for Pompe disease. *Pediatr Rehabil* 2003;6:77-84.
7. Haley SM, Fragala MA, Skrinar AM. Pompe disease and physical disability. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:618-23.
8. Haley SM, Ni P, Fragala-Pinkham MA, Skrinar AM, Corzo D. A computer adaptive testing approach for assessing physical functioning in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:113-20.
9. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF *et al*. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55:495-502.
10. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL *et al*. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
11. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP *et al*. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66:329-35.
12. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Görlinger K *et al*. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005;15:24-31.
13. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005;36:6-11.
14. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC *et al*. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:e448-57.
15. But WM, Lee SH, Chan AO, Lau GT. Enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease during the critical period and identification of a novel mutation. *Hong Kong Med J* 2009;15:474-7.
16. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, *et al*. Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009;124:e1116-25.
17. Hagemans ML, Laforêt P, Hop WJ, Merkies IS, Van Doorn PA, Reuser AJ *et al*. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord* 2007;17:537-43.
18. Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006;66(4):581-3.
19. Case LE, Koeberl DD, Young SP, Bali D, DeArmev SM, Mackey J *et al*. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset Pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab* 2008;95:233-5.