

Reacciones de hipersensibilidad a alglucosidasa alfa en enfermedad de Pompe: dos casos de desensibilización exitosa

Hypersensitivity reactions to alglucosidase alfa in Pompe disease: two cases of successful desensitization

Blair Ortiz-Giraldo¹ , Luis Carlos Santamaría-Salazar² ,
José Marcelino Mopán-Tique³ 

Resumen. La enfermedad de Pompe es un desorden neuromuscular autosómico recesivo de baja prevalencia, causado por la deficiencia total o parcial de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA), cuya única terapia de reemplazo enzimático disponible es la alglucosidasa alfa recombinante. Las reacciones adversas asociadas a la infusión se presentan con frecuencia. Se reportan dos casos de desensibilización exitosa con alglucosidasa alfa utilizando protocolos con dosis meta de 20 mg/kg, administrados quincenalmente; el primero de ellos, en una niña con historia de reacción adversa grave a los 15 meses de edad, en quien se utilizó un esquema con una dilución inicial de 1/10.000.000 de 28 pasos y una duración total de 13,1 horas. En el segundo caso, la paciente tuvo una reacción adversa grave a los 4 años de edad, se utilizó el protocolo de 22 pasos, concentración inicial de 1/1.000.000 y duración total de 7,2 horas. Se concluye que en pacientes con enfermedad de Pompe que presentan reacciones adversas durante la terapia de reemplazo enzimático, es posible realizar la desensibilización cada dos semanas con la dosis estándar de 20 mg/kg de forma exitosa, y progresivamente lograr la administración usual de la infusión.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, enfermedad del almacenamiento de glucógeno tipo II, hipersensibilidad, desensibilización inmunológica, enzima, alfa-glucosidasas, tratamiento.

¹ Médico, Especialista en Pediatría, Subespecialista en Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, Servicio de Neurología Infantil, Hospital San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: blair.ortiz@udea.edu.co.

² Médico, Especialista en Alergología Clínica, Servicio de Alergología, Hospital San Vicente Fundación. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico, Especialista en Alergología Clínica, Servicio de Alergología, Centro Médico Urocaq. Florencia, Caquetá, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:287-296. <https://doi.org/10.36384/01232576.592>.

Recibido el 15 de febrero de 2022; aceptado el 5 de abril de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[©].

Abstract. Pompe disease is a low prevalence autosomal recessive neuromuscular disorder, caused by total or partial deficiency of the acid alpha-glucosidase (GAA) enzyme, and its only available enzyme replacement therapy is the recombinant alglucosidase alfa. Infusion-associated adverse reactions occur frequently. Two cases of successful desensitization with alglucosidase alfa using protocols with a target dose of 20 mg/kg administered biweekly are reported; the first was a girl who had a history of serious adverse reaction at the age of 15 months, and undergone to a scheme with an initial dilution of 1/10,000,000 with 28 steps and a total duration of 13.1 hours. In the second case, the patient had a severe adverse reaction at the age of 4 years, a 22-step protocol was used with an initial concentration of 1/1,000,000 and a total duration of 7.2 hours. In conclusion, in patients with Pompe disease who presented adverse reactions during enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa, it is possible to perform desensitization every two weeks with the standard dose of 20 mg/kg, and progressively achieve the usual administration of the infusion.

Keywords: Pompe disease, glycogen storage disease type II, hypersensitivity, immunologic desensitization, enzyme, alpha-glucosidases, treatment.

Introducción

La enfermedad de Pompe, también conocida como enfermedad del almacenamiento de glucógeno tipo II, es un desorden neuromuscular autosómico recesivo de baja prevalencia, causado por la deficiencia total o parcial de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA, del inglés, *Acid Alpha-Glucosidase*). Actualmente se reconocen más de 560 mutaciones en el gen GAA localizado en el cromosoma 17, que incluyen mutaciones silenciosas, sin sentido y en el sitio de empalme, reordenamientos parciales de genes intragénicos pequeños y grandes, deleciones e inserciones [1]. La frecuencia estimada de la enfermedad es de 1 en 40.000 recién nacidos vivos [2]. El defecto enzimático resulta en la acumulación de glucógeno lisosomal en múltiples tejidos, principalmente en el músculo cardíaco y esquelético [3].

La enfermedad de Pompe presenta un rango amplio de características clí-

nicas, dependiendo de la edad de inicio. La forma más severa es la de inicio infantil clásica, que se manifiesta antes del año de vida, se acompaña de cardiomiopatía, y su sobrevida es menor de 18 meses si no recibe el tratamiento. El fenotipo más leve es de inicio tardío, puede debutar desde la niñez hasta la adultez, y el compromiso cardíaco es menos severo [4]. La alglucosidasa alfa, una enzima recombinante humana (rhGAA, del inglés, *Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase*), es la única terapia de reemplazo enzimático disponible aprobada para el tratamiento de esta enfermedad [5], y su dosis estándar es de 20 mg/kg cada dos semanas. Los ensayos clínicos y estudios de seguridad posmercado mostraron que el 1% de los pacientes tratados con rhGAA desarrollaron choque anafiláctico y/o paro cardíaco que requirió maniobras de soporte vital, y el 14% desarrollaron reacciones que involucraron por lo menos dos sistemas corporales (cutáneo, respiratorio o cardiovascular) [6,7].

La producción endógena de IgG específica para alglucosidasa alfa (anticuerpos anti-rhGAA), disminuye significativamente la eficacia de la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes. Un importante factor determinante de estos anticuerpos es el estado del material inmunológico de reactividad cruzada del paciente (CRIM, del inglés, *Cross Reactive Immunological Material*). Los pacientes con CRIM negativo tienen mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-rhGAA [8,9], los cuales a títulos elevados se han asociado con reacciones infusionales.

Las reacciones más comunes asociadas con la terapia de reemplazo enzimático ocurren durante o inmediatamente luego de la infusión de la enzima [10]. Los mecanismos responsables de estas reacciones incluyen las mediadas por IgE y las no mediadas por IgE [11,12]; y en muchas ocasiones se requiere de un proceso de desensibilización, que es la inducción de tolerancia temporal a un medicamento que ha provocado reacciones de hipersensibilidad graves. Los protocolos de desensibilización establecidos involucran la reintroducción gradual de pequeñas dosis del medicamento en intervalos de tiempo fijos [13], sin embargo, es un procedimiento de alto riesgo porque pueden presentarse efectos adversos, como la anafilaxia [11]. Este reporte de casos tiene como objetivo describir el tratamiento exitoso de dos hermanas con enfermedad de Pompe, con historia de reacciones adversas moderadas y graves durante la infusión de alglucosidasa alfa, y con evidencia de títulos elevados de anticuerpos anti-rhGAA.

Caso clínico 1

Paciente de 5 años de edad, sexo femenino, con enfermedad de Pompe de

inicio infantil clásico, confirmado mediante dosaje enzimático y secuenciación genética, quien inició tratamiento con alglucosidasa alfa a la dosis convencional de 20 mg/kg intravenosa de forma quincenal; siempre se premedicaba con acetaminofén, loratadina y prednisolona. A los 15 meses de edad presentó choque anafiláctico con dificultad respiratoria, cianosis circumoral, náuseas, vómito y taquicardia a los 55 minutos después del inicio de la infusión del medicamento, por lo que requirió suspensión de la infusión y administración de adrenalina intramuscular. Fue evaluada por Alergología Clínica, quien programó protocolo de desensibilización para la siguiente aplicación del medicamento. Se realizó *prick test* (prueba cutánea de alergia) con alglucosidasa alfa 5.000 µg/mL en diluciones 1/100, 1/10 y 1/1 que resultó negativo. Ese mismo día, se inició protocolo de desensibilización de 28 pasos, con una dosis meta de 184 mg e iniciando con una concentración de 1/10.000.000, la cual fue exitosa (**tabla 1**).

Dos semanas después se realizó el mismo protocolo, pero se disminuyó el tiempo de administración (15 minutos entre cada paso), completándolo sin reacciones adversas. En la siguiente administración presentó anafilaxia en el paso 20, para lo cual se administró adrenalina intramuscular. Una vez se resolvieron los síntomas, se reinició en el paso 19 y se logró completar la administración de forma exitosa. Posteriormente se diseñó un protocolo con una dilución inicial de 1/1.000.000, el cual recibió exitosamente. Luego se administró un protocolo con concentración inicial de 1/100.000 y una dosis meta de 188 mg, que fue bien tolerado (**tabla 2**).

Progresivamente se logró incrementar la concentración inicial y la velocidad

Tabla 1. Protocolo de desensibilización con dosis meta de 184 mg

Paso	Mezcla	Volumen infundido (mL)	Tiempo (minutos)	Dosis administrada (µg)	Dosis acumulada (µg)
1	M1	1,4	20	0,0186	0,0186
2	M1	2,8	20	0,0373	0,0559
3	M1	5,6	20	0,0746	0,1305
4	M1	11,7	20	0,1559	0,2864
5	M2	1,2	20	0,184	0,4704
6	M2	2,4	20	0,368	0,8384
7	M2	4,8	20	0,736	1,5744
8	M2	9,6	20	1,472	3,0464
9	M3	1,4	20	1,86	4,9064
10	M3	2,8	20	3,73	8,6364
11	M3	5,4	20	7,2	15,8364
12	M3	10,8	20	14,4	30,2364
13	M4	1,8	20	18	48,2364
14	M4	3,7	20	37	85,2364
15	M4	7,36	20	73,6	158,8364
16	M4	14,7	20	147	305,8364
17	M5	1,8	20	180	485,8364
18	M5	3,7	20	370	855,8364
19	M5	7,36	20	736	1.591,8364
20	M5	14,7	20	1.470	3.061,8364
21	M6	1,8	30	1.800	4.861,8364
22	M6	3,7	30	3.700	8.561,8364
23	M6	7,36	30	7.360	15.921,8364
24	M6	14,7	30	14.700	30.621,8364
25	M7	16,7	30	18.436	49.057,8364
26	M7	33,3	60	36.763	85.820,8364
27	M8	75	120	73.578	159.398,8364
28	M8	25	60	24.526	183.924,8364
Número de pasos 28	-	Total líquidos 292,68 mL	Tiempo total 790 min= 13,1667 h	-	Dosis total 184 mg

Detalles del protocolo: dosis 20 mg/kg/día, peso de la paciente 9,2 kg, tiempo total 13,17 horas, volumen total infundido 292,7 mL, concentraciones M1: 0,0133333333 µg/mL, M2: 0,153333 µg/mL, M3: 1,33333 µg/mL, M4: 10 µg/mL, M5: 100 µg/mL, M6: 1.000 µg/mL, M7: 1.104 µg/mL, y M8: 981,04 µg/mL.

Tabla 2. Protocolo de desensibilización con dosis meta de 188 mg

Paso	Mezcla	Volumen infundido (mL)	Tiempo (minutos)	Dosis administrada (µg)	Dosis acumulada (µg)
1	M1	1,88	15	1,88	1,88
2	M1	3,76	15	3,76	5,64
3	M1	7,52	15	7,52	13,16
4	M1	15,04	15	15,04	28,2
5	M2	1,88	15	18,8	47
6	M2	3,76	15	37,6	84,6
7	M2	7,52	15	75,2	159,8
8	M2	15,04	15	150,4	310,2
9	M3	1,88	15	188	498,2
10	M3	3,76	15	376	874,2
11	M3	7,52	15	752	1.626,2
12	M3	15,04	15	1.504	3.130,2
13	M4	1,88	15	1.880	5.010,2
14	M4	3,76	15	3.760	8.770,2
15	M4	7,52	15	7.520	16.290,2
16	M4	15,04	15	15.040	31.330,2
17	M5	16	20	18.048	49.378,2
18	M5	34	20	38.352	87.730,2
19	M6	60	60	100.269,2	187.999,4
Número de pasos 19	-	Total líquidos 222,8 mL	Tiempo total 340 min=5,6 h	-	Dosis total 188 mg

Detalles del protocolo: dosis 20 mg/kg/día, peso de la paciente 9,4 kg, tiempo total 5,6 horas, volumen total infundido 222,8 mL, concentraciones M1: 1 µg/mL, M2: 10 µg/mL, M3: 100 µg/mL, M4: 1.000 µg/mL, M5: 1.128 µg/mL, y M6: 1.671,15 µg/mL.

de infusión, hasta llegar a administrarse la terapia de reemplazo enzimático de forma convencional con adecuada tolerancia. Aunque la paciente desarrolló títulos altos de anticuerpos anti-rhGAA (1:51.200), esto no se tradujo en disminución de la eficacia del tratamiento y sigue tolerando la infusión del biológico. También se realizó medición de niveles de IgE específica sérica por inmunoCAP, que resultó negativa (<0,35 kUA/L).

Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino de 9 años de edad, hermana de la paciente del caso anterior, con enfermedad de Pompe de inicio juvenil, y tratamiento con alglucosidasa alfa de forma quincenal, premedicada con acetaminofén, loratadina, prednisolona y metoclopramida. A los 4 años de edad comenzó a presentar en la primera hora después del inicio de la infusión, eritema cutá-

neo, vómito y opresión torácica, lo cual obligaba a suspender la infusión por 1 hora, tratar los síntomas, y reanudarla a la mitad de la velocidad de la infusión. Los síntomas continuaban apareciendo a pesar de utilizar premedicación con difenhidramina, prednisolona y acetaminofén. Fue evaluada por Alergología y se decidió realizar esquema de desensibilización. Se utilizó protocolo con una dosis meta de 350 mg y una dilución inicial de 1/1.000.000, con dosis incrementales cada 15 minutos hasta el paso 16, y cada 20 minutos hasta el paso 21, con un tiempo total de administración de 7,2 horas (**tabla 3**).

Progresivamente se realizaron en cada infusión, incrementos en la concentración inicial y velocidad de infusión, hasta lograr la administración de la dosis completa de forma convencional, siempre utilizando premedicación con antihistamínico, esteroide y antipirético. Posterior a la desensibilización, se documentaron títulos altos de anticuerpos anti-rhGAA (1:25.600), sin repercusiones en la respuesta terapéutica. La medición de los niveles de IgE específica sérica por inmunoCAP resultó negativa (<0,35 kUA/L).

Discusión

La enfermedad de Pompe es una glucogenosis que no presenta hipoglicemia, pero se manifiesta con miopatía, cardiomiopatía y retardo del desarrollo. El diagnóstico se establece mediante la medición enzimática de la GAA y se confirma mediante la secuenciación del mismo gen [5]. La terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa, hasta el momento, es la única alternativa terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Pompe [5,14], no obstante, existen otras alternativas en investigación; Sanofi Genzyme, en

un estudio de fase 3, ha desarrollado la Neo-GAA, que es una enzima con mayor afinidad por el receptor, y tiene mayor eficacia comparada a la enzima de reemplazo tradicional, a menor dosis [5,15]. También, la enzima avalglucosidasa alfa, en estudio de fase 3, ha proporcionado evidencia de una mejora clínicamente significativa en comparación a la alglucosidasa alfa, tanto en la función respiratoria, la deambulacion, como en la resistencia funcional [16].

Con respecto al tratamiento para las reacciones infusionales, se describen tres opciones. En primer lugar, la prevención y manejo estándar, donde se incluye la premedicación y la disminución de la velocidad de infusión; en segundo lugar, la inmunomodulación, cuyo objetivo es disminuir la respuesta de anticuerpos mediante la supresión de los linfocitos B, utilizando rituximab y metotrexate antes de administrar la primera dosis de alglucosidasa alfa en pacientes negativos para CRIM; y, finalmente, la desensibilización [17], con algunos casos reportados en la literatura para la desensibilización específica para la alglucosidasa alfa [3,17-22].

Antes de realizar cualquier procedimiento de desensibilización, se debe hacer una evaluación individual del balance riesgo/beneficio, y el beneficio debe sobrepasar el riesgo. En los casos presentados no se había logrado controlar las reacciones adversas a pesar de la premedicación y disminución de la velocidad de infusión de la alglucosidasa alfa, por lo que, basados en el mayor beneficio, se decidió realizar el esquema de desensibilización. Los protocolos de desensibilización exitosa con alglucosidasa alfa desarrollados hasta el año 2015, iniciaban con esquemas de administración semanal y una dosis de 10 mg/kg [19]. En el caso de las pacientes presentadas, ante la necesidad de sumi-

Tabla 3. Protocolo de desensibilización con dosis meta de 350 mg

Paso	Mezcla	Volumen infundido (mL)	Tiempo (minutos)	Dosis administrada (µg)	Dosis acumulada (µg)
1	M1	4	15	0,35	0,35
2	M1	8	15	0,7	1,05
3	M1	16	15	1,4	2,45
4	M1	32	15	2,8	5,25
5	M2	4	15	3,5	8,75
6	M2	8	15	7	15,75
7	M2	16	15	14	29,75
8	M2	32	15	28	57,75
9	M3	4	15	35	92,75
10	M3	8	15	70	162,75
11	M3	16	15	140	302,75
12	M3	32	15	280	582,75
13	M4	4	15	350	932,75
14	M4	8	15	700	1.632,75
15	M4	16	15	1.400	3.032,75
16	M4	32	15	2.800	5.832,75
17	M5	4	20	3.500	9.332,75
18	M5	8	20	7.000	16.332,75
19	M5	16	20	14.000	30.332,75
20	M5	32	20	28.000	58.332,75
21	M6	10	20	40.833,33	99.166,08
22	M6	20	30	81.666,66	180.832,74
23	M6	30	40	122.499,99	303.332,73
24	M7	20	20	46.667,25	349.999,98
Número de pasos 24	-	Total líquidos 380 mL	Tiempo total 430 min= 7,2 h	-	Dosis total 350 mg

Detalles del protocolo: dosis 20 mg/kg/día, peso de la paciente 17,5 kg, tiempo total 7,2 horas, volumen total infundido 380 mL, concentraciones M1: 0,0875 µg/mL, M2: 0,875 µg/mL, M3: 8,75 µg/mL, M4: 87,5 µg/mL, M5: 875 µg/mL, M6: 4.083,333 µg/mL, M7: 2.333,3625 µg/mL.

nistrar el medicamento en la dosis eficaz para evitar la progresión de la enfermedad, y teniendo en cuenta la dificultad que representaba para las pacientes y cuidadores el desplazamiento, el incremento en los costos económicos deriva-

dos de una visita semanal, y el riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad durante el procedimiento, se diseñaron protocolos de desensibilización con alglucosidasa alfa a dosis de 20 mg/kg para administración quincenal.

La dosis de inicio de los protocolos de desensibilización está determinada por la gravedad de la reacción índice; en pacientes con historias de anafilaxia grave, la dosis inicial debería estar entre 1/1.000.000 y 1/10.000 de la dosis terapéutica completa [23]. Teniendo en cuenta la gravedad de la reacción de hipersensibilidad inicial en la paciente del caso 1, se decidió implementar un protocolo de desensibilización con una menor dosis inicial (dilución 1/10.000.000), a diferencia de la paciente del caso 2 cuya reacción de hipersensibilidad fue menos grave, y se desarrolló un protocolo con una dosis de inicio mayor (dilución 1/1.000.000).

Los mecanismos inmunológicos de las reacciones infusionales a la terapia enzimática con alglucosidasa alfa aún no están completamente dilucidados. Las propuestas incluyen mecanismos mediados por IgE y mecanismos no mediados por IgE como la activación del complemento, liberación de citoquinas a través de anticuerpos IgG y la activación directa de los mastocitos. En modelos murinos de anafilaxia mediada por IgG, se ha observado que antígenos pueden inducir la liberación de factor activador de plaquetas por los macrófagos, basófilos y neutrófilos, a través de los receptores de la fracción cristalizante gamma tipo III y IV (FcγRIII y IV); en tales modelos, a diferencia de la anafilaxia mediada por IgE, la IgG parece requerir niveles más altos de anticuerpos específicos IgG y de antígenos, probablemente debido a la baja afinidad de los receptores para la fracción gamma, comparado con los receptores para la fracción cristalizante epsilon tipo I de la IgE [11,24,25]. En las pacientes presentadas no se detectó IgE específica contra alglucosidasa alfa por métodos *in vivo* e *in vitro*, pero se documentaron títulos altos de anti-rhGAA, lo cual sugiere que los meca-

nismos de sus reacciones no estaban mediados por IgE, sino probablemente por IgG.

La implementación de la inducción de tolerancia inmune se ha postulado para los pacientes que no han desarrollado anticuerpos anti-rhGAA e incluye una combinación de medicamentos como rituximab, sirolimus, ciclofosfamida, inmunoglobulina venosa, micofenolato de mofetilo, metotrexate, bortezomib y plasmaféresis [5,26]. Las dos pacientes aquí presentadas tenían títulos altos de anti-rhGAA posdesensibilización, sin embargo, no hubo disminución en la eficacia del tratamiento ni criterios para iniciar el tratamiento de inducción de tolerancia inmune. En estos casos no se contempló su uso, pues se tenía documentada la presencia de anticuerpos anti-rhGAA cuando iniciaron las reacciones de hipersensibilidad, además el balance riesgo/beneficio era mayor considerando los efectos secundarios de la inmunosupresión prolongada.

Conclusión

La enfermedad de Pompe es una enfermedad de depósito lisosomal autosómica recesiva rara, y la única alternativa terapéutica actual es la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa. La desensibilización es un procedimiento que ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes que presentan reacciones adversas infusionales que no responden a la premedicación, ni a la modificación de la tasa de infusión de alglucosidasa alfa. Se presentaron dos casos de desensibilización exitosa a alglucosidasa alfa, donde se utilizaron protocolos ajustados a la gravedad de la reacción adversa, y se logró progresivamente llegar a la administración convencional sin microdiluciones, y bajo premedicación.

Agradecimientos

A las pacientes y sus familias por facilitar la historia clínica, ayudas diagnósticas y autorización para la publicación, quienes tienen conocimiento y están de acuerdo con aparecer en la publicación.

Referencias

1. **Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarino S, Zizzo C, Francofonte D, et al.** Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)* 2020;12:15856-15874. <https://doi.org/10.18632/aging.103794>.
2. **Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, 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;79:69-72. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980827\)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k).
3. **Lipinski SE, Lipinski MJ, Burnette A, Platts-Mills TA, Wilson WG.** Desensitization of an adult patient with Pompe disease and a history of anaphylaxis to alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2009;98:319-321. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.07.001>.
4. **Meena NK, Raben N.** Pompe disease: New developments in an old lysosomal storage disorder. *Biomolecules* 2020;10:1339. <https://doi.org/10.3390/biom10091339>.
5. **Kohler L, Puertollano R, Raben N.** Pompe disease: From basic science to therapy. *Neurotherapeutics* 2018;15:928-942. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>.
6. **Chen M, Zhang L, Quan S.** Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011539.pub2>.
7. **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. *Pediatric research* 2009;66:329-335. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94>.
8. **Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, et al.** The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med* 2011;13:729-736. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182174703>.
9. **Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al.** Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab Rep* 2010;99:26-33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.003>.
10. **Karimian Z, Whitley CB, Rudser KD, Utz JRJ.** Delayed infusion reactions to enzyme replacement therapies. *JIMD Rep* 2017;34:63-70. https://doi.org/10.1007/8904_2016_8.
11. **Turgay-Yagmur I, Unal-Uzun O, Kucukcongariyavas A, Kulhas-Celik I, Toyran M, Gunduz M, et al.** Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:460-467. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.010>.
12. **Aranda CS, Ensina LF, Nunes IC, Mallozi MC, Mendes C, Martins AM, et al.** Diagnosis and management of infusion-related hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: The role of desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:354-356. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.012>.
13. **Castells M.** Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:585-606. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.012>.
14. **Kuehn BM.** New treatment approved for adults and children with pompe disease. *JAMA* 2021;326:1000. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15588>.
15. **Zhu Y, Jiang JL, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, et al.** Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther* 2009;17:954-963. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.37>.
16. **Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al.** Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase

- alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021;20:1012-1026. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00241-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00241-6).
- 17. Baruteau J, Broomfield A, Crook V, Finnegan N, Harvey K, Burke D, et al.** Successful desensitisation in a patient with CRIM-positive infantile-onset pompe disease. *JIMD rep* 2014;12:99-102. https://doi.org/10.1007/8904_2013_250.
- 18. El-Gharbawy AH, Mackey J, DeArmeý S, Westby G, Grinnell SG, Malovrh P, et al.** An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab* 2011;104:118-122. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.07.004>.
- 19. Karagol IH, Bakirtas A, Yilmaz O, Topal E, Kucukcongar A, Ezgu FS, et al.** Desensitisation of the youngest patient with Pompe disease in response to alglucosidase alfa. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:372-375. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.02.012>.
- 20. Capanoglu M, Dibek Misirlioglu E, Azkur D, Vezir E, Guvenir H, Gunduz M, et al.** IgE-mediated hypersensitivity and desensitisation with recombinant enzymes in Pompe disease and type I and type VI mucopolysaccharidosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:198-202. <https://doi.org/10.1159/000446154>.
- 21. Gagnaniello V, Fecarotta S, Pecoraro A, Tarallo A, Catzola A, Spadaro G, et al.** Desensitization of two young patients with infantile-onset Pompe disease and severe reactions to alglucosidase alfa. *Neurol Sci* 2019;40:1453-1455. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03744-3>.
- 22. Toh TSW, Chong KW, Goh AEN, Goh JCY, Ting TW, Tan ES, et al.** Enzyme replacement therapy desensitization in a child with infantile onset Pompe disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020. [Epub ahead of print] 16 de febrero de 2020. <https://doi.org/10.12932/ap-060919-0638>.
- 23. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al.** General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-1366. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x>.
- 24. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F.** SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26:801-804. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.07.006>.
- 25. Cianferoni A.** Non-IgE-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1123-1131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.012>.
- 26. Desai AK, Li C, Rosenberg AS, Kishnani PS.** Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann Transl Med* 2019;7:285. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.27>.