

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES EN PEDIATRÍA CON TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

ANDRÉS NASCIMENTO, CARLOS ORTEZ, JESSICA EXPÓSITO, LAURA CARRERA, SILVIA CEREZO,
STEPHANIE LOTZ, IRENE ZSCHAECK, AGUSTÍN LUJAN, CHIARA GATNAU,
BERTA ESTÉVEZ, EDUARDO TIZZANO, DANIEL NATERA DE BENITO

Unidad de Patología Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital San Joan de Déu, Barcelona, España

Dirección postal: Andrés Nascimento, Hospital San Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu Nro 2, Esplugues de Llobregat 08950, Barcelona. España

E-mail: andres.nascimento@sjd.es

Resumen

Este artículo ofrece una visión general de las enfermedades neuromusculares en la infancia, dirigido a neurólogos pediátricos, con énfasis en aquellas que disponen de tratamientos específicos. Se destaca la atrofia muscular espinal (AME), donde terapias modificadoras de la enfermedad han cambiado de forma significativa la historia natural. A continuación, se abordan los síndromes miasténicos congénitos, subrayando la importancia del diagnóstico genético para elegir el tratamiento. En el campo de las distrofias musculares, se comentan los avances en la distrofia muscular de Duchenne. Las miopatías mitocondriales también se revisan, mencionando el uso de nucleósidos en el tratamiento del déficit de timidina quinasa 2. La enfermedad de Pompe se aborda por la disponibilidad de terapia de reemplazo enzimático y finalmente se comentan algunas miopatías metabólicas tratables, como las deficiencias del transportador de riboflavina. Esta revisión tiene como objetivo fomentar el diagnóstico precoz y el manejo personalizado de los trastornos neuromusculares, destacando el impacto de las terapias dirigidas en la mejora del pronóstico de estas enfermedades en la edad pediátrica.

Palabras clave: enfermedades neuromusculares, tratamientos modificadores, atrofia muscular espinal, síndromes miasténicos congénitos, miopatías

Abstrac

Neuromuscular diseases in pediatrics with specific treatments

This article provides an overview of neuromuscular diseases in childhood for pediatric neurologists, highlighting conditions with available specific treatments. It focuses on spinal muscular atrophy (SMA), where disease-modifying therapies have changed the natural history of the disease. Congenital myasthenic syndromes are addressed next, emphasizing the importance of genetic diagnosis for tailored therapies. In the field of muscular dystrophies, we will highlight advances in Duchenne. Mitochondrial myopathies are also reviewed, with mention of treatments such nucleoside for timidine kinase deficiency. Pompe disease is highlighted due to the availability of enzyme replacement therapy and finally, the article discusses treatable metabolic myopathies, such as riboflavin transporter deficiencies. This review aims to promote early diagnosis and personalized management in neuromuscular disorders.

Key words: neuromuscular diseases, disease-modifying treatment, spinal muscular atrophy, congenital myasthenic syndromes, myopathies

Las enfermedades neuromusculares en la infancia comprenden un grupo heterogéneo de

trastornos que afectan de forma primaria la motoneurona, el nervio periférico, la unión neuromuscular o la propia fibra muscular. La mayoría de estas enfermedades son poco prevalentes y muchas de ellas tienen un profundo impacto a nivel motor y respiratorio.

En los últimos años, los avances en genética molecular, terapias dirigidas y medicina de precisión han transformado sustancialmente el panorama de algunas de estas enfermedades¹. Este cambio de paradigma exige que los neuropediatras conozcan sus características clínicas, las consideren dentro del diagnóstico diferencial y se mantengan actualizados sobre las oportunidades terapéuticas emergentes².

El presente artículo ofrece una revisión de las enfermedades neuromusculares de base genética que cuentan con opciones terapéuticas específicas, excluyendo aquellas de origen inmunológico, que requieren un enfoque inmunomodulador específico. A través de una revisión estructurada según el nivel anatómico afectado, se presentan las entidades más relevantes en pediatría en las que el diagnóstico precoz y el tratamiento dirigido pueden modificar de forma significativa la evolución clínica, enfatizando la importancia de una atención multidisciplinaria proactiva y adaptada a esta nueva realidad terapéutica (Tabla 1).

Enfermedades de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal

Las enfermedades de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la degeneración progresiva de las motoneuronas espinales y del tronco encefálico, lo que conlleva a debilidad muscular y pérdida de funciones motoras, deglutorias y respiratorias. La forma más frecuente es la atrofia muscular espinal (AME), una enfermedad autosómica recesiva causada en más del 90% de los casos por una delección homocigota del exón 7 del gen *SMN1*, este gen codifica la proteína SMN. Su deficiencia conlleva la degeneración progresiva de motoneuronas, con una afectación clínica de gravedad variable, determinada en gran parte por el número de copias del gen modificador *SMN2*³.

Desde el punto de vista funcional, la clasificación tradicional de la AME se ha basado en la edad de inicio de los síntomas y en el máximo hito motor alcanzado. La forma más precoz, el tipo 0, se manifiesta en periodo prenatal, con artrogriposis, insuficiencia respiratoria al nacer y afectación multisistémica grave, mientras que el tipo 4, el más leve, aparece en la edad adulta (a partir de los 30 años) y progresa lentamente³.

La disponibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad ha transformado radicalmente el pronóstico, especialmente cuando se administran en fases presintomáticas. Este avance ha llevado a replantear la clasificación tradicional. Por ejemplo, niños con AME tipo 1 tratados de forma temprana pueden alcanzar hitos motores impensables hace solo unos años, como sentarse o caminar³⁻⁵.

Esta nueva realidad ha impulsado la implementación del cribado neonatal en varios países, con resultados alentadores en términos de preservación de funciones motoras, siendo con frecuencia la precocidad en la administración del tratamiento el factor determinante para que el paciente llegue o no a adquirir la capacidad de caminar. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los recién nacidos con 2 copias de *SMN2* identificados en los programas de cribado neonatal pueden ya presentar síntomas en el momento del inicio del tratamiento, lo que exige que los programas de cribado se acompañen de circuitos clínicos eficientes para comenzar la terapia sin demoras^{6,7}. En casos de diagnóstico prenatal de fetos con dos copias de *SMN2*, se ha planteado incluso adelantar el parto a las 36–37 semanas para iniciar el tratamiento lo antes posible o iniciar tratamiento con risdiplam en la madre durante el último trimestre del embarazo⁶.

Actualmente existen tres tratamientos aprobados por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) y la FDA (*Food and Drug Administration*):

- Nusinersen (Spinraza®): oligonucleótido antisentido administrado por vía intratecal que modula el empalme de *SMN2*. Ha demostrado eficacia y seguridad en ensayos como ENDEAR y CHERISH, mejorando la supervivencia y la función motora^{4,5}.

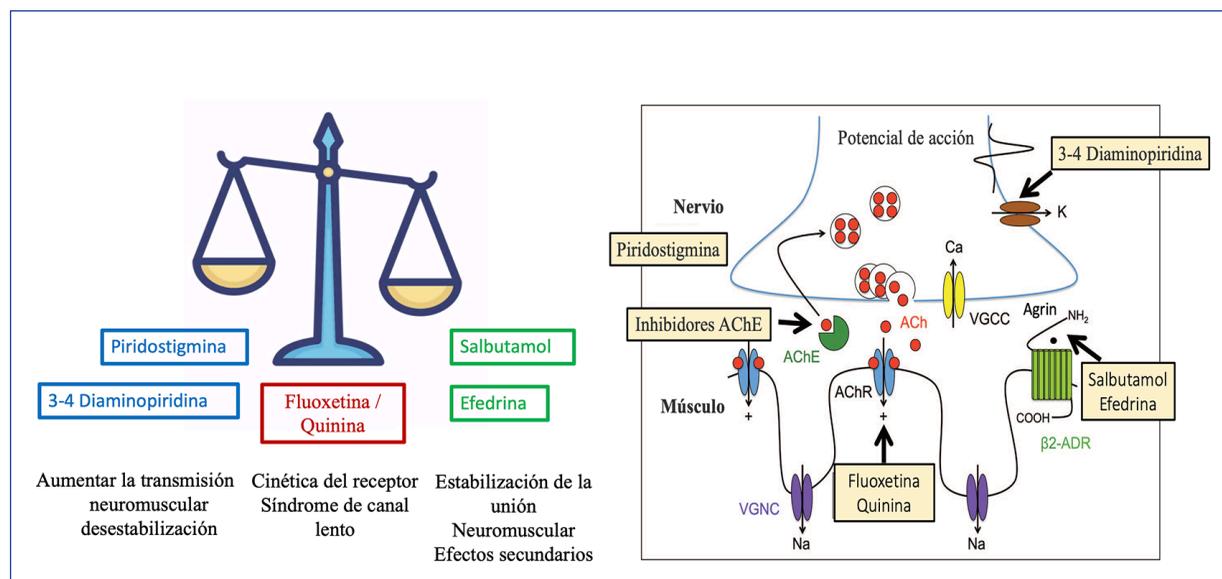
- Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®): terapia génica intravenosa (dosis única) que administra una copia funcional del gen *SMN1* me-

Tabla 1 | Principales enfermedades neuromusculares con opción a tratamientos dirigidos

Enfermedad	Presentación clínica	Diagnóstico	Tratamiento específico	Respuesta esperada	Comentarios
Atrofia muscular espinal (AME)	Hipotonía, debilidad proximal, fallo respiratorio, arreflexia y fasciculaciones lengua	Estudio MLPA: SMN1 y copias del gen SMN2	Nusinersen, risdiplam, onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®)	Mejora motora significativa, prolongación de la supervivencia	Cribado neonatal cada vez más implementado; tratamiento precoz cambia el pronóstico. Seguimiento multidisciplinar proactivo
Síndromes miasténicos congénitos	Ptosis, debilidad fluctuante, fatigabilidad, crisis respiratorias	EMG: Decremento, doble potencial, Jitter. Estudio genético NGS: panel de miastenias congénitas, incluir genes de miopatías	Anticolinesterásicos, salbutamol, efedrina, 3,4-DAP, fluoxetina/quinina (canal lento). Selección del tratamiento en base al defecto genético	Respuesta variable pero generalmente positiva según gen y cinética del receptor	Importancia de diagnóstico genético preciso para terapia dirigida, diagnóstico diferencial con miopatías y síndrome de Prader Will
Distrofia muscular de Duchenne	Debilidad muscular progresiva, marcha de pato, CPK elevada	CPK elevada, MLPA o NGS para mutaciones en <i>DMD</i>	Corticoides, givinostat, Ataluren <i>exon skipping</i> , terapia génica (delandistrogene moxeparvovec)	Retraso de la progresión	Seguimiento multidisciplinar indispensable; aprobación de terapias no homogénea
Miopatía mitocondrial por déficit de TK2	Debilidad rápidamente progresiva axial, proximal y de musculatura respiratoria	Genética TK2, biopsia, análisis RRF depleción del mtDNA	Terapia con nucleósidos (programa de acceso compasivo o ensayo clínico)	Mejoría de fuerza, función respiratoria, bulbar y supervivencia	Enfermedad ultrarara, respuesta muy dependiente de inicio precoz en forma infantil. Tratamiento multidisciplinar proactivo
Defecto ETFDH (GAIL)	Debilidad muscular, intolerancia al ejercicio	Acilcarnitinas, CPK, ETFDH genético, EMG, biopsia muscular: miopatía lipídica	Riboflavina en altas dosis	Normalización bioquímica y mejoría clínica progresiva	Sospechar ante debilidad, intolerancia al ejercicio con CPK normal o moderadamente elevada
Enfermedad de Pompe (infantil/juvenil)	Debilidad axial, respiratoria, bulbar y de miembros, cardiomiopatía, macroglosia	Actividad de GAA, genética GAA, biopsia muscular, ecocardiograma	Terapia de reemplazo enzimático alglucosidasa alfa y avalglucosidasa para las formas infantiles.	Mejoría de función cardíaca, motora, respiratoria y supervivencia	Control cardíaco y respiratorio regular. Seguimiento multidisciplinar proactivo
Neuropatía periférica por déficit de riboflavina (BVVL)	Neuropatía motora, sordera, insuficiencia respiratoria	Variante patogénica en SLC52A2 o SLC52A3, clínica compatible	Riboflavina oral en altas dosis (15-50 mg/kg/día)	Mejoría clínica y sostenida, depende del inicio precoz (respuesta parcial)	Diagnóstico diferencial clave en neuropatías del lactante y niño pequeño

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification; SMN: survival motor neuron; 3,4-DAP: 3,4-diaminopiridina; CPK: creatina fosfoquinasa; NGS: next generation sequencing; DMD: gen de la distrofina; TK2: timidina quinasa 2; RRF: fibras rojo rasgadas; mtDNA: ADN mitocondrial; ETFDH: electron transfer flavoprotein dehydrogenase; GAA: alfa-glucosidasa ácida; BVVL: síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere

Figura 1 | Mecanismos de acción de las diferentes opciones terapéuticas en las miastenias congénitas



ChR: receptor de acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; VGNC: canales de sodio dependientes de voltaje (voltage-gated Na⁺ channels); VGCC: canales de calcio dependientes de voltaje (voltage-gated Ca²⁺ channels); ACh: acetilcolina; β2-ADR: receptor adrenérgico beta-2; Na⁺, Ca²⁺, K⁺: iones de sodio, calcio y potasio

diante un vector AAV9. Indicada para pacientes menores de 2 años, ha mostrado eficacia en estudios como START y STRIVE. Es importante tener centros capacitados y profesionales con experiencia para el manejo de los potenciales efectos adversos^{4,5}.

- **Risdiplam (Evrysdi®)**: modulador oral de empalme de SMN2, con buen perfil de seguridad y fácil administración^{4,5}. Ensayos como FIREFISH y SUNFISH han confirmado su eficacia en todos los grupos funcionales.

La mejora en la supervivencia y la adquisición de nuevos hitos motores ha generado una nueva realidad clínica que requiere un enfoque multidisciplinar integral y proactivo, adaptado a los nuevos fenotipos⁵.

Finalmente, se encuentran en investigación terapias combinadas orientadas a aumentar la masa, como los inhibidores de la antimiostatina que han mostrado resultados preliminares prometedores⁵.

Neuropatías hereditarias

Las neuropatías por deficiencia de riboflavina, también conocidas como síndrome de Fazio-Londe o Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL), son trastornos neurometabólicos raros de base

genética causados por mutaciones en los genes SLC52A2 o SLC52A3, que codifican los transportadores de riboflavina RFVT2 y RFVT3, respectivamente. Estas variantes patogénicas provocan un defecto en el transporte celular de vitamina B2, esencial para múltiples procesos metabólicos⁷.

El cuadro clínico se caracteriza por una neuropatía motora y sensitiva, de inicio en la infancia o adolescencia. El cuadro incluye afectación de pares craneales (parálisis facial, disfonía, disfagia), debilidad de predominio bulbar y respiratoria, pérdida auditiva neurosensorial precoz y, en algunos casos, afectación de extremidades. Sin tratamiento, la progresión puede ser rápida, con riesgo de insuficiencia respiratoria y muerte⁷.

El diagnóstico precoz es crucial, ya que el tratamiento con riboflavina en dosis altas (15–50 mg/kg/día por vía oral) puede detener la progresión e incluso revertir los síntomas neurológicos⁷. Este diagnóstico debe ser considerado en todo paciente con neuropatía motora de inicio infantil o juvenil, especialmente si se acompaña de pérdida auditiva y síntomas bulbares.

Alteraciones de la unión neuromuscular

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son trastornos genéticos en los que se altera la

transmisión neuromuscular como consecuencia de variantes patogénicas en genes que codifican diversas proteínas de la unión neuromuscular⁸. Su presentación es relativamente heterogénea, pero suelen manifestarse desde el período neonatal o la infancia con debilidad fluctuante/fatigabilidad, ptosis, dificultad respiratoria y/o disfagia. Algunos casos pueden cursar durante los primeros años de vida con crisis de apnea potencialmente mortales⁸.

El diagnóstico genético es fundamental, ya que el tratamiento varía según el gen afectado o impacto funcional de la variante en la cinética del receptor de acetilcolina. Por ejemplo, los defectos en *DOK7*, *COLQ* o aquellos que provocan un síndrome de canal lento, no responden a anticolinesterásicos y su uso incluso puede agravar el cuadro clínico. En estos casos, los agonistas β 2-adrenérgicos como el salbutamol/efedrina estarían indicados^{8,9}. En defectos presinápticos como los causados por *VAMP1*, se ha observado que la asociación de 3,4-diaminopiridina al tratamiento con anticolinesterásicos y/o salbutamol puede tener un efecto positivo adicional⁹. En algunos subtipos, la combinación de piridostigmina con salbutamol puede potenciar la respuesta clínica⁸.

Los SMC deben incluirse en el diagnóstico diferencial de lactantes con hipotonía y debilidad. Su reconocimiento permite instaurar tratamientos accesibles, de bajo coste⁹.

Miopatías y distrofias musculares

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen *DMD*, que provocan la disminución/ausencia de distrofina, una proteína clave para la estabilidad del sarcolema. Su progresión es heterogénea y no lineal, lo que ha dificultado la evaluación de la eficacia de nuevas terapias. Sin embargo, en los últimos años se han producido avances terapéuticos relevantes, que pueden agruparse en dos grandes estrategias: aquellas que modulan el impacto de la deficiencia de distrofina y aquellas que buscan restaurar su expresión^{10,11}.

Terapias moduladoras de la deficiencia de distrofina

- Corticoides: la prednisona y el deflazacort son el tratamiento estándar, habiendo demostrado capacidad para retrasar la pérdida de la marcha y ralentizar la afectación respiratoria y cardíaca. Requieren un control riguroso debido a sus efectos secundarios. La vamorolona es un corticoide disociativo, recientemente aprobado, que conserva los efectos antiinflamatorios con un mejor perfil de seguridad, especialmente en lo relativo al crecimiento y salud ósea¹¹.

- Ataluren: indicado en pacientes con mutaciones sin sentido (*nonsense*), promueve la lectura del codón de parada prematuro, y permite la producción parcial de distrofina. Aunque fue aprobado en la Unión Europea, recientemente se ha retirado su aprobación a pesar de evidencia positiva mostrada en estudios de vida real (estudio STRIDE)¹².

- Givinostat: inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), aprobado recientemente por FDA y EMA. Su acción se basa en la reducción de la fibrosis y el mantenimiento de la regeneración muscular^{10,11}.

Terapias dirigidas a aumentar la expresión de distrofina

- Terapias de salto de exón: permiten omitir exones delecionados para restaurar el marco de lectura del *DMD*, con el objetivo de producir una distrofina funcional. La FDA ha aprobado oligonucleótidos dirigidos a los exones 51 (eteplirsén), 53 (golodirsén, viltolarsén) y 45 (casimersén)^{10,11}.

- Terapia génica: delandistrogene moxeparvovec es la primera terapia génica aprobada para DMD por la FDA. Utiliza vectores adenoasociados (AAV) para introducir una microdistrofina funcional. Ha demostrado mejoras clínicamente significativas. Aunque los resultados son prometedores, se destaca la necesidad de seguimiento continuo para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo¹¹.

Los avances en terapia génica también han comenzado a transformar el abordaje de otras distrofias musculares, especialmente las distrofias de cinturas. Los resultados preliminares en términos de seguridad, expresión génica y posible beneficio funcional, son prometedores.

Miopatía metabólica sensible a riboflavina por deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (RR-MADD)

Esta miopatía metabólica está causada por alteraciones en genes que codifican las flavoproteínas implicadas en la cadena de transferencia de electrones (*ETF*, *ETFB*, *ETFDH*). Puede manifestarse en la infancia o en la adolescencia en forma de debilidad muscular proximal, intolerancia al ejercicio, hipotonía o episodios de descompensación metabólica¹³.

El tratamiento con dosis altas de riboflavina permite una restauración parcial o completa de la función de las flavoproteínas, con una mejoría notable de la fuerza muscular, normalización de CK y prevención de nuevos episodios. Se puede asociar carnitina o coenzima Q10 como coadyuvantes¹³.

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II) es un trastorno autosómico recesivo causado por el déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA), que da lugar a una acumulación de glucógeno en el tejido muscular, especialmente el corazón y los músculos esqueléticos. Existen dos formas principales con relevancia pediátrica: la forma infantil clásica, con inicio antes de los 12 meses, cardiomiopatía hipertrofia y debilidad muscular generalizada; y la forma de inicio tardío, más frecuente en adolescentes, con debilidad axial y de cinturas, y compromiso respiratorio¹⁴.

La terapia de reemplazo enzimático (ERT) con alglucosidasa alfa o la nueva formulación recientemente aprobada, avalglucosidasa alfa, han transformado el pronóstico, especialmente en la forma infantil. En muchos casos se logra una prolongación significativa de la supervivencia y la adquisición de hitos motores como la marcha independiente¹⁴. Es fundamental incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de la hipotonía neonatal asociada a cardiomiopatía hipertrófica.

Déficit de timidina quinasa 2

El déficit de timidina quinasa 2 (TK2) es una miopatía mitocondrial autosómica recesiva que causa una alteración en la síntesis de ADN mitocondrial. Se presenta en la infancia de forma

rápidamente progresiva, con debilidad axial y respiratoria, pérdida de hitos motores y muerte en los primeros años de vida¹⁵.

El uso de nucleósidos (deoxicidina y deoxitimidina), han demostrado una recuperación significativa de funciones motoras, estabilización respiratoria e incluso recuperación de la marcha. Se recomienda incluir esta miopatía mitocondrial en el estudio genético ampliado de las miopatías^{15,16}.

Consideraciones finales y perspectivas futuras

En los últimos años, los avances en terapias avanzadas han transformado el abordaje de algunas enfermedades neuromusculares, marcando el inicio de una era en la medicina de precisión. La disponibilidad de estos tratamientos ha puesto de relieve la importancia crítica del diagnóstico y la intervención precoz.

A pesar de su baja prevalencia individual, el impacto acumulado de estas enfermedades tratables en términos de discapacidad y carga socio-sanitaria, justifica su priorización en el diagnóstico diferencial. La inclusión de algunas de ellas en programas de cribado neonatal, junto con el desarrollo de biomarcadores pronósticos y escalas funcionales más objetivas y sensibles, permitirá optimizar los algoritmos clínicos y orientar mejor las decisiones terapéuticas.

El futuro del manejo de las enfermedades neuromusculares pasa por un enfoque integral, multidisciplinar y personalizado, que combine el acceso temprano al diagnóstico, el uso racional de terapias innovadoras, el seguimiento estrecho de la evolución clínica y la participación en registros y estudios colaborativos. Solo así podremos garantizar una atención más eficaz, equitativa y centrada en el paciente.

Conflicto de intereses: Andrés Nascimento ha recibido financiación para formación, participación en congresos y en ensayos clínicos de Novartis, Roche, Sanofi, Biogen, Sarepta, Pfizer, Italfarmaco, PTC, UCB y SRK. Eduardo Tizzano ha recibido financiación para actividades académicas de Biogen, Roche, Novartis y SRK. Carlos Ortez ha recibido financiación para asistencia a congresos y actividades académicas de Roche, PTC, Italfarmaco. Laura Carrera, Jessica expósito, Daniel Natera han recibido financiación para actividades educativas y participación en congresos de Novartis, Roche o Genzyme. El resto de los autores no refieren conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rathore G, Kang PB. Pediatric neuromuscular diseases. *Pediatr Neurol* 2023; 149:1-14.
2. Ryan MM. Gene therapy for neuromuscular disorders: prospects and ethics. *Arch Dis Child* 2022; 107:421-6.
3. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017;27: 883-9.
4. Ramdas S, Oskoui M, Servais L. Treatment options in spinal muscular atrophy: a pragmatic approach for clinicians. *Drugs* 2024; 84:747-62.
5. Ryan MM. Gene therapy for neuromuscular disorders: prospects and ethics. *Arch Dis Child* 2022; 107:421-6.
6. Tizzano EF, Lindner G, Chilcott E, Finkel RS, Yáñez-Muñoz RJ. In utero therapy for spinal muscular atrophy: closer to clinical translation. *Brain* 2025; 7:123.
7. Foley AR, Menezes MP, Pandraud A, et al. Treatable childhood neuronopathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain* 2014; 137:44-56.
8. Natera-de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, González-Quereda L, et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord* 2017; 27:1087-98.
9. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. The neuromuscular junction and wide heterogeneity of congenital myasthenic syndromes. *Int J Mol Sci* 2018; 19:1677-99.
10. D'Ambrosio ES, Mendell JR. Evolving therapeutic options for the treatment of duchenne muscular dystrophy. *Neurotherapeutics* 2023; 20:1669-81.
11. Markati T, Oskoui M, Farrar MA, Duong T, Goemans N, Servais L. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol* 2022; 21:814-29.
12. Mercuri E, Osorio AN, Muntoni F, et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015-2022): 2022 interim analysis. *J Neurol* 2023; 270:3896-913.
13. Cornelius N, Frerman FE, Corydon TJ, et al. Molecular mechanisms of riboflavin responsiveness in patients with ETF-QO variations and multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mol Genet* 2012; 21:3435-48.
14. Pfrimmer C, Smitka M, Muschol N, et al. Long-Term outcome of infantile onset pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy - data from a German-Austrian cohort. *J Neuromuscul Dis* 2024; 11:167-77.
15. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet* 2018; 55:515-21.
16. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, et al. Deoxynucleoside therapy for thymidine kinase 2-deficient myopathy. *Ann Neurol* 2019; 86:293-303.