

Enfoque simplificado para el diagnóstico de enfermedades lisosomales en niños

(Simplified diagnostic approach in the lysosomal storage diseases in children)

Luis Carbajal Rodríguez,* Raymundo Rodríguez Herrera,** Jorge Zarco Román,** Arturo Perea Martínez,** Alfonso Copto García***

RESUMEN

En el mundo se han identificado más de 50 enfermedades por depósito lisosomal, las que aproximadamente ocurren como grupo en 1 de 5,000 nacidos vivos. Muestran una patogénesis común, un defecto genético en una o varias enzimas lisosomales específicas, dando lugar a una deficiente actividad enzimática. Los lisosomas en los macrófagos tienen hidrolasas ácidas que reducen las macromoléculas en pequeñas partículas para ser recicladas o eliminadas del cuerpo; si no se eliminan cabalmente se acumulan interfiriendo en la actividad celular normal a diferentes niveles, pudiendo ocasionar una posible muerte celular. Los tipos diferentes de sustratos acumulados en diversas células del cuerpo producen alteraciones en diferentes órganos con gran variabilidad en la expresión clínica. La evolución de estas enfermedades es crónica y progresiva, depende de la cantidad de sustrato acumulado, así como también su pronóstico es con relación al tiempo en que se hace el diagnóstico y se inicia el tratamiento; es por eso necesario que haya un entendimiento adecuado de estas enfermedades: consideradas «raras», progresivas, incurables y mortales.

Palabras clave: Lisosomas, enzimas, lisosomales, depósito lisosomal.

SUMMARY

There are more than 50 lysosomal storage disorder in the world. The incidence is approximately 1 in every 5,000 newborns. Lysosomal storage disorder shows a common pathogenetic pattern: a genetic defect in one or various specific lysosomal enzyme which leads to deficient enzymatic activities. Lysosomes in macrophages contain hydrolase acids that act on macro molecules to reduce them to small particles which are recycled or eliminated in the body. When the elimination of the substrate is not adequate, they are progressively accumulated in the cell, thereby interfere with the normal cellular activities at different levels, the outcome of which may be cell death. The different kinds of substrates accumulated in diverse cells of the body produce alterations in many organs with great variability in their clinical expression. The evolution is chronic and progressive depending on the quantity of accumulated substrates as well as its prognosis in relation to the time of its diagnosis and treatment. It is therefore necessary that there is adequate understanding of these disorders considered rare, progressive, incurable, and mortal.

Key words: Lysosomes, enzymes, lysosomal, storage.

Hay actualmente identificadas en el mundo más de 50 enfermedades por depósito lisosomal, y éstas ocurren aproximadamente como grupo en 1 de 5,000 nacidos vivos (*Cuadro 1*), por lo que hay la necesidad de que

estas enfermedades sean conocidas en cualquiera de las disciplinas médicas, en niños y en adultos; es por eso que el objetivo principal de este estudio es conocer estas enfermedades y de modo práctico estar preparados para hacer el diagnóstico correcto y el tratamientos oportuno de estos niños.

En general, este grupo de enfermedades tiene un defecto genético en una o varias de las enzimas lisosomales específicas: proteínas activadoras o proteínas de membrana, dando lugar a una deficiente actividad enzimática.

Los lisosomas en los macrófagos contienen hidrolasas ácidas, que transforman las macromoléculas en

* Dpto. de Medicina Interna. Jefe de la Clínica de Enfermedades por Depósito Lisosomal, Instituto Nacional de Pediatría.

** Adscrito al Dpto. de Medicina Interna, Instituto Nacional de Pediatría.

*** Hospital Ángeles México.

Cuadro 1. Enfermedades por depósito lisosomal.

LSDs: Clasificación	
• Esfingolipidosis — Gaucher (beta-glicosidasa) — Krabbe (galactocerebrosidasa) — Leucodistrofia met. (arisulfatasa A) — Niemann-Pick tipo A y B (esfingomielinasa) — Fabry (alfa-galactosidasa) — Gangliosidosis GM1 (beta-galactosidasa) — Farber (ceramidasa) — Tay-Sachs (hexosaminidasas B) — Sandhoff (hexosaminidasas A y B) • Mucopolisacaridosis — Tipos I, II, III, IV, VI y VII	• Glucogenosis — Pompe (tipo 2) • Oligosacaridosis — Alfa-manosidosa — Beta-manosidosa — Fucosidosa — Sialidosa — Galactosialidosa — Aspartilglucosaminuria — Ácido siálico — Schindler — Mucopolipidosis • Glucoproteínosis — CDG

pequeñas partículas que pueden ser recicladas o eliminadas del cuerpo; si éstas no son desechadas adecuadamente, el sustrato se acumula de manera progresiva, interfiriendo en la actividad celular normal a diferentes niveles, dando como resultado la posible muerte celular y una multiplicidad de signos y síntomas en el enfermo.

La primera EDL fue informada en 1955 por De Duve C y cols., quienes la dieron a conocer como enfermedad de Pompe o glucogenosis II; con el transcurso del tiempo se empezaron a identificar en grupos de enfermos por su déficit enzimático y su sustrato acumulado; más tarde se describieron sus particularidades clínicas, aunque no ha sido posible llegar a una estandarización de éstas, a pesar de que comparten bases patogénicas; sin embargo, los diferentes tipos de sustratos acumulados en las diversas células del cuerpo dan como resultado alteraciones en diferentes órganos y con una amplia variabilidad en la expresión clínica. En la gran mayoría de estos niños la evolución es crónica y progresiva, dependiendo de la cantidad de sustrato acumulado y su pronóstico dependerá del tiempo de su diagnóstico y tratamiento, ya que en un principio los datos clínicos pueden pasar inadvertidos o confundirse con otras enfermedades.

En la pasada década ocurrió un progreso significativo en cuanto al entendimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, particularmente con relación a las técnicas de «rastreo» en el recién nacido, obteniendo en papel filtro una gota de sangre para identificar una de estas enfermedades: Fabry, Gaucher, Niemann Pick, Pompe, Sandhoff y Tay-Sachs.

En algunos casos, como en la enfermedad de Gaucher, hay una marcada correlación genotipo fenotipo, además de una estrecha unión entre mutaciones de la

Cuadro 2. Modalidades terapéuticas.

Terapia de reemplazo enzimático (Gaucher tipo I, MPS I, II y VI, Fabry y Pompe)

Terapia farmacológica (enfermedad de Gaucher, cistinosis, enfermedad de Nieman-Pick tipo C)

Trasplante de células madre hematopoyéticas (MPS I, II y VI)

Trasplante de órganos (enfermedad de Fabry)

Terapia de reemplazo genético (No disponible)

enzima glucocerebrosidasa y el desarrollo de enfermedades mieloproliferativas, así como enfermedad de Parkinson; estos factores epigenéticos y del medio ambiente juegan un papel en el fenotipo, como es el caso de las enfermedades de Gaucher y Fabry.

Es necesario que haya entendimiento de estas «raras» enfermedades de curso progresivo, incurables y mortales.¹⁻¹⁶

CLASIFICACIÓN

Estas enfermedades se han clasificado en cuatro grandes grupos, dependiendo de la alteración en la macromolécula afectada, siendo reconocida como: I. Esfingolipidosis, II. Mucopolisacaridosis, III. Glucogenosis y IV. Glucoproteínosis.

Se describen algunas de ellas con las que ya se cuenta con tratamiento de reemplazo enzimático (Cuadros 2 a 9).

Cuadro 3. Enfermedad de Gaucher.

Enzima deficiente	Glucocerebrosidasa Glucosidasa ácida β (catabolismo de la glucosilceramida)		
Macromolécula afectada	Esfingolípidos (catabolismo de los glucocerebrósidos)		
Gen mutado	GBA + de 300 mutaciones N370S, L444P, 84GG y E1US 2 + 1		
Cromosoma	1 (q-21-31)		
Tipo de herencia	Autosómica recesiva		
Etnia	Tipo I Panétnica Judíos ashkenazi	Tipo II Panétnica	Tipo III Panétnica polacos, suecos y árabes
Incidencia	Judíos ashkenazi 1:1,000	1:200,000	1:100,000
Prevalencia	Judíos ashkenazi 1:450 Población general 1:40,000 a 1:60,000	1:100,000	1:50,000
Frecuencia de portadores	Judíos ashkenazi 1:14 Población general 1:500		
Tipos clínicos	No neuronopático	Neuronopático agudo	Neuronopático subagudo (subtipos a, b, c)
% de presentación	92%	1%	7%
Órganos afectados	Bazo, hígado, médula ósea, huesos y sistema nervioso central		
Diagnóstico	• Determinación de la actividad enzimática en leucocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos (lecturas < de 305 de actividad) • Estudio molecular de las mutaciones así como de quitotriosidasa y fosfatasa ácida • Diagnóstico citomorfológico en biopsias de médula ósea, ganglios o hígado (macrófagos cargados con glucocerebrósidos)		
Pronóstico	Tipo I: bueno	Tipo II: malo	Tipo III: reservado
Tratamiento	• Terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa, velaglucerasa alfa o taliglucerasa alfa, cada 15 días toda la vida		

Referencias: 17-30

Cuadro 4. Enfermedad de Fabry.

Enzima deficiente	Alfa galactosidasa A
Macromolécula afectada	Esfingolípidos (catabolismo de la globotriaosilceramida GL3)
Gen mutado	Alfa galactosidasa A más de 160 mutaciones
Cromosoma	Xq 22
Tipo de herencia	Recesivo ligado al cromosoma X
Etnia	Panétnica
Incidencia	Hombres 1:40,000-476,000 Mujeres 1:100,000
Prevalencia	1:5,000
Frecuencia de portadores	Los hijos varones tienen 50% de probabilidad de que padezcan la enfermedad y las hijas 50% de ser portadoras
Tipos clínicos	Manifestaciones tempranas <35 años y tardías >35 años
Órganos afectados	• Cerebro (accidente cerebrovascular) • Corazón (miocarditis, endocarditis) • Piel (angioqueratomas, hipo o anhidrosis) • Ojos (opacidad corneal)
Diagnóstico	• Determinación de la actividad enzimática en plasma, leucocitos u otros grupos celulares o en gotas de sangre seca en papel filtro • Estudio molecular de las mutaciones
Pronóstico	Reservado a evolución
Tratamiento	• Terapia de reemplazo enzimático con técnica de DNA recombinante agalsidasa alfa y/o beta, catorcenalmente toda la vida

Referencias: 31-48

www.medigraphic.org.mx

Cuadro 5. Mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler).

Enzima deficiente	α L, iduronidasa		
Macromolécula afectada	Mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (heparán y dermatán sulfato)		
Gen mutado	W402X q70X P533R		
Cromosoma	4locus 4P 16.3		
Tipo de herencia	Autosómica recesiva		
Etnia	Panétnica		
Incidencia	Forma severa 1:100,000 a	Forma intermedia 1: 280,000	Forma atenuada 1:500,000 recién nacidos vivos
Frecuencia de portadores	1/160		
Tipos clínicos	Forma severa Síndrome de Hurler	Forma intermedia Síndrome de Hurler-Scheie	Forma atenuada Síndrome de Scheie
% de presentación	50-80%	20%	10%
Órganos afectados	• Sistema nervioso central (retraso psicomotor con hidrocefalia, mielopatía cervical progresiva, con compresión medular) • Sistema nervioso periférico (compresión de nervios y tendones) • Huesos (disostosis múltiple, miopatía, talla baja) • Ojos (opacidad corneal, glaucoma atrofía óptica y ceguera) • ONG (obstrucción de la vía aérea, otitis media, pérdida de la audición, SOAS) • Pulmones (atelectasias, <i>cor pulmonale</i>) • Corazón (displasia valvular, cardiomiopatía, fibroelastosis) • Tubo digestivo (hepatoesplenomegalia, hernias)		
Diagnóstico	• Determinación de la actividad enzimática en leucocitos plasma y cultivo de fibroblastos. Estudio molecular de las mutaciones		
Pronóstico	Reservado al tipo de presentación clínica		
Tratamiento	• Terapia de reemplazo enzimático: αL-iduronidasa recombinante cada semana toda la vida • Trasplante de médula ósea o de células de cordón umbilical		

Referencias: 49-59

Cuadro 6. Mucopolisacaridosis tipo II (enfermedad de Hunter).

Enzima deficiente	Iduronato 2 sulfatasa
Macromolécula afectada	Mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (heparán, dermatán, keratán y condroitin sulfato)
Gen mutado	I2s pseudogen I2S ₁ , IQSP ₁
Cromosoma	Xq28
Tipo de herencia	Recesiva ligada al X
Etnia	Panétnica
Incidencia	1:170,000 recién nacidos masculinos
Prevalencia	3.4 a 3.5: 100,000 en judíos ashkenazi y sefardíes es el doble
Tipos clínicos	Forma severa < 2 a 4 años Forma atenuada > 4 años
Órganos afectados	• Sistema nervioso central (retraso psicomotor) • Musculoesquelético: (facies tosca macrocefalea, disostosis múltiple) • Sistema nervioso: (compresión del nervio óptico). ONG: (obstrucción de la vía aérea, pérdida de la audición) • Gastrointestinal: (hepatomegalia, hernias inguinales y umbilicales, diarrea crónica) • Cardiovascular: (valvulopatía)
Diagnóstico	• Determinación enzimática en cultivo de fibroblastos, leucocitos, plasma, líquido amniótico • Determinación de glicosaminoglicanos en orina (pueden aparecer en MPS I y VII) • Análisis de las mutaciones
Pronóstico	Dependiendo del tipo de presentación
Tratamiento	• Terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa recombinante cada semana toda la vida

Referencias: 60-69

Cuadro 7. Mucopolisacaridosis VI (síndrome de Maroteaux-Lamy).

Enzima deficiente	n-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B)
Macromolécula afectada	Glicosaminoglicanos (dermatán sulfato)
Gen mutado	Y ₂ 10c (10%) 80 mutaciones
Cromosoma	Gen ARSB en cromosoma 5
Tipo de herencia	Autosómica recesiva
Etnia	Panétnica Brasil y Portugal
Incidencia	1:238-1:300,000
Tipos clínicos	Aguda y crónica
Órganos afectados	• Musculoesquelético (disostosis múltiple, artropatía crónica) • ONG (obstrucción de las vías aéreas superiores, otitis crónica, hipoacusia) • Gastrointestinal (hepatoesplenomegalia) • Cardiovascular (enfermedad cardiopulmonar) • Sistema nervioso (compresión espinal, neuropatías, ceguera, función intelectual normal)
Diagnóstico	• Determinación de la enzima en leucocitos, fibroblastos • Glicosaminoglicanos en orina, en cromatografía, en capa fina o en electroforesis
Pronóstico	Reservado a su evolución
Tratamiento	• Terapia de reemplazo enzimático con n-acetilgalactosamina 4 sulfatasa • Cada semana toda la vida

Referencias: 70-75

Cuadro 8. Glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe).

Enzima deficiente	Alfa glucosidasa alfa o maltasa ácida		
Macromolécula afectada	Glucógeno		
Gen mutado	IVS-I en caucásicos Asp645 glu en Taiwan Avg 854X en africanos 140 mutaciones		
Cromosoma	17q25.2-q25.3		
Tipo de herencia	Autosómica recesiva		
Etnia	Panétnica		
Incidencia	1:40,000-1:300,000		
Prevalencia	5,000-10,000		
Tipos clínicos	Infantil clásico (rápidamente progresivo)	Infantil no clásico	Infantil juvenil (aparición tardía) adulto
Órganos afectados	Corazón (cardiomiopatía) Musculoesquelético (debilidad muscular proximal grave y progresiva) Pulmón (insuficiencia respiratoria e infecciones) Gastrointestinal (hepatoesplenomegalia, macroglosia)		
Diagnóstico	Determinación de la actividad enzimática en fibroblastos, músculo, leucocitos Amniocentesis en vellosidades coriónicas. Actividad de la enzima en papel filtro y análisis por fluorometría o espectrometría de masas Análisis de las mutaciones. Creatinina, aspartasa, alanina aminotransferasa, deshidrogenasa láctica y glucosa tetrasacárida, están elevadas		
Pronóstico	Reservado a evolución		
Tratamiento	• Terapia de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida humana recombinante • Cada dos semanas toda la vida		

Referencias: 76-89

Cuadro 9. Enfermedad de NIEMANN PICK Tipo C.

Enzima deficiente	Alteración intracelular en el transporte de lípidos			
Macromolécula afectada	Esfingolipidosis			
Gen mutado	NPC1 (95%) NPC2 (5%)			
Cromosoma	NPC1: 18q11-q12 NPC2: 14q 24-3			
Tipo de herencia	Autosómica recesiva			
Etnia	Panétnica			
Incidencia	1:150,000			
Tipos clínicos	Forma infantil temprana <2 años	Forma tardía 2-6 años	Forma juvenil 6-15 años	Forma adulta >16 años
Órganos afectados	Hígado (colestasis neonatal, hepatoesplenomegalia) Sistema nervioso (parálisis supranuclear de la mirada vertical, ataxia, disartria, trastornos cognitivos, cataplexia, epilepsia mioclónica, distonía, síntomas neuropsiquiátricos)			
Diagnóstico	Búsqueda de acúmulo de colesterol libre no esterificado en fibroblastos mediante técnica de la Filipina. Secuencia de los genes			
Pronóstico	Reservado a evolución			
Tratamiento	• Terapia de reducción de sustrato, impidiendo su síntesis • Miglustat			

Referencias: 90-94

Referencias

- Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics*. 2004; 114: 909-916.
- Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr*. 2004; 144: S3-S14.
- Zetina ME, González NA. Enfermedades lisosomales hereditarias I. los resultados iniciales de un programa de diagnóstico en México. *Rev Invest Clin*. 1989; 41: 319-326.
- Zetina ME, González Noriega A. Hereditary lysosomal diseases in Mexico II. Laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis. *Rev Invest Clin*. 1990; 42: 165-173.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281: 249-254.
- Duve C, Pressman B, Gianetto R. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue. *Biochem J*. 1955; 60: 604-617.
- Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963; 86: 11-16.
- Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol*. 2003; 60: 322-328.
- Marsden D, Levy H. Newborn screening of lysosomal storage disorders. *Clin Chem*. 2010; 56: 1071-1079.
- Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004; 5: 554-565.
- Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet*. 2007; 121: 1-22.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1651-1661.
- Costello R, O'Callaghan T, Sébahoun G. Gaucher disease and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47: 1365-1358.
- Barba-Romero MA, Deegan P, Giugliani R, Hughes D. Does geographical location influence the phenotype of Fabry disease in women in Europe? *Clin Genet*. 2010; 77: 131-140.
- Elstein D, Gellman A, Altarescu G. Disease severity in sibling pairs with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 79-83.

16. Beutler E, Grabowski G. Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York, New York: McGraw Hill; 2001: 3635-3668.
17. Zimran A, Gelbart T, Westwood B. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1,226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet*. 1991; 49: 855-859.
18. Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics, and treatment. *Adv Hum Genet*. 1993; 21: 377-441.
19. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1. Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004; 144: 112-120.
20. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002; 75: A13-24.
21. Kaplan P, Mazur A, Manor O. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr*. 1996; 129: 149-153.
22. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology*. 2005; 10: 151-156.
23. Aker M, Zimran A, Abrahamov A. Abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher disease. *Br J Haematol*. 1993; 83: 187-191.
24. Miller A, Brown LK, Pastores GM. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet*. 2003; 63: 368-376.
25. Altarescu G, Hill S, Wiggs E. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr*. 2001; 138: 539-47.
26. Campbell P, Harris C, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher Disease. *Neurology*. 2004; 63: 385-7.
27. Bembi B, Zambito MS, Sidransky E. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology*. 2003; 61: 99-101.
28. Tylki SA, Vellodi A, El Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographics and clinical features in 141 patients enrolled in the ICGG Gaucher Registry. *J Inherited Metab Dis*. 2010 Jan 19[Epub ahead of print].
29. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet*. 1971; 23: 62-66.
30. Carbajal RL, Voirol GA, Mora MI, Rodríguez HR, Zarco RJ. Gaucher disease in Mexico. Epidemiologic overview. *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32: 277-280.
31. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th Ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3733-3774.
32. Radillo P. Grupo Mexicano de Especialistas en Enfermedad de Fabry. Guía para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2009; 5: 505-514.
33. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 338-346.
34. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med*. 2007; 9: 34-45.
35. Alroy J, Sabnis S, Koop JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 134-138.
36. Branton M, Schiffmann R, Sabnis S, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*. 2002; 81: 122-138.
37. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciarus B, Wanner C. Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1600-1607.
38. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol [Revista en línea]*. 2008; 4: 327-336.
39. Ruiz-de Gauna R, Minguela-Pesquera I, Ocharan-Corcueria J, Gimeno-Martin I, Chenna AA. El entorno social de los pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología*. 2008; 28: 133-136.
40. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*. 1996; 40: 8-17.
41. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 671-676.
42. Nguyen TT, Gin TM, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33: 164-168.
43. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005; 115: 344-355.
44. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol*. 2007; 254: 1433-1442.
45. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr*. 2004; 144: 20-26.
46. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamois NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29: 397-404.
47. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol*. 2004; 337: 319-335.
48. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006; 118: 924-932.
49. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2001; 3421-3452.
50. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005; 94: 872-877.
51. Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med*. 2005; 7: 143-146.
52. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6: 489-506.
53. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. 2000; 47: 223-228.
54. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver GR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW,

- Vogelstein B (eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition, Vol. III. McGrawHill. Medical Publishing Division, 2001; 3421.
55. Clarke LA, Portigal C. Mucopolysaccharidosis type I. Genet Reviews. 2002 Available at www.genetests.org
56. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med*. 2003; 5: 286-294.
57. Hall CW, Liebaers I, Di Natale P. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol*. 1978; 50: 439-456.
58. Terlato N, Cox G. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med*. 2003; 5: 286-294.
59. Clarke LA, MacFarland J. La Mucopolisacaridosis-I (MPS-I). In: Clarke LA, Kaweski C, Di Ilio L, Hahn S (eds). La Sociedad Canadiense de Mucopolisacaridosis y Enfermedades Relacionadas, Inc., Vancouver: Gráfica e Imprenta Tick, 2001.
60. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics*. 2008; 121: 377-386.
61. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 1011-1017.
62. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000; 105(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e10
63. Bach G, Eisenberg F Jr, Cantz M, Neufeld EF. The defect in the Hunter syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973; 70: 2134-2138.
64. Young ID, Harper PS. Incidence of Hunter's syndrome. *Hum Genet*. 1982; 60: 391-392.
65. Zlotogora J, Schaap T, Zeigler M, Bach G. Hunter syndrome in Jews in Israel: further evidence for prenatal selection favoring the Hunter allele. *Hum Genet*. 1991; 86: 531-533.
66. Li P, Bellows AB, Thompson JN. Molecular basis of iduronate-2-sulfatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J Med Genet*. 1999; 36: 21-27.
67. Lin SP, Chang JH, Lee-Chen GJ, Lin DS, Lin HY, Chuang CK. Detection of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS II patients and carriers. *Clin Chim Acta*. 2006; 369: 29-34.
68. Dean CJ, Bockmann MR, Hopwood JJ, Brooks DA, Meikle PJ. Detection of mucopolysaccharidosis type II by measurement of iduronate-2-sulfatase in dried blood spots and plasma samples. *Clin Chem*. 2006; 52: 643-649.
69. Muenzer J, Wraith JE, Beck M. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) [published correction appears in *Genet Med*. 2006; 8: 599]. *Genet Med*. 2006; 8: 465-473.
70. Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Reha Med*. 2010; 3: 89-100.
71. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120: 405-418.
72. Giugliani R, Harmatz P, Wraith J. Directrices para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120: 1-14.
73. Poorthuis B, Wevers R, Kleijer W. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105: 151-156.
74. Whitley CB, Ridnour MD, Draper KA, Dutton CM, Neglia JP. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. *Clin Chem*. 1989; 35: 374-379.
75. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age-a sibling control study. *Clin Genet*. 2010; 77(5): 492-498.
76. D'Ancona GG, Wurm J, Croce CM. Genetics of type II glycosidosis: assignment of the human gene for acid alpha-glucosidase to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979; 76: 4526-4529.
77. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001: 3389-3420.
78. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006; 8: 267-288.
79. Kuo WL, Hirschhorn R, Huie ML, Hirschhorn K. Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence *in situ* hybridization. *Hum Genet*. 1996; 97: 404-406.
80. Becker JA, Vlach J, Raben N. 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.
81. Aulsems MG, Verbiest J, Hermans MP. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7: 713-716.
82. Howell RR, Byrne B, Darras B, Kishnani P, Nicolino M, van der Ploeg A. Diagnostic challenge for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med*. 2006; 8: 289-296.
83. Li Y, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem*. 2004; 50: 1785-1796.
84. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab*. 2006; 88: 307-314.
85. Young SP, Stevens RD, An Y, Chen YT, Millington DS. Analysis of a glucose tetrasaccharide elevated in Pompe disease by stable isotope dilution-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2003; 316: 175-180.
86. Baethmann M. *Pompe disease*. 1st ed. Bremen: UNI-MED: Verlag AG, D 2008; pp. 11-102.
87. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL. Recombinant human acid (alpha)-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68: 99-109.
88. Van Capelle CI, Winkel LPF, Hagemans MLC, Shapira SK, Arts WFM, van Doorn PA. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord*, in press. 2008.
89. Van der Ploeg AT, Marsden DL. Response to treatment with Myozyme in juvenile patients with Pompe disease. *Mol Gen Metab*. 2007; 90: 227-65.
90. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, Hwu WL, Korenke GC, Bembi B. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009; 98: 250-254.
91. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R. Clinical experience with miglustat

therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metabol.* 2010; 99: 358-366.

92. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu L, Rohrbach M. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NPC): A multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metabol.* 2009; 98: 243-249.
93. Patterson MC, Darleen V, Jacklin E, Larry A, Harbajan CB, Luzy C. Long-Term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol OnlineFirst.* 2009; 00: 1-6.
94. Wraith JE, Darleen V, Jacklin E, Larry A, Harbajan CB, Luzy C. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick

disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metabol.* 2010; 99: 351-357.

Correspondencia:

Dr. Luis Carbajal Rodríguez
Dpto. de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Pediatría,
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
04530, México, D.F.
Tels: 1084-5518 y 1084-0900, ext. 1357

www.medigraphic.org.mx