



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA  
ESPECIALIDAD EN:  
PEDIATRIA

ENFERMEDADES  
LISOSOMALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA:  
REPORTE DE 3 CASOS CLINICOS.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA

PRESENTA:

**DRA. ELISABET MARTINEZ CARDOZO**

ASESOR CLINICO: DR. FEDERICO OSORIO ANTONIO.  
DRA. GRISELDA FUENTES FUENTES.

ASESOR METODOLOGICO: DRA ENEIDA SANCHEZ MEDINA.



TLAXCALA, TLAX.

AGOSTO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. EDMUNDO VICTOR DE LA ROSA MORALES  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

DR. RENE FARFAN QUIROZ  
PROFESOR TITULAR

---

DR. FEDERICO OSORIO ANTONIO  
ASESOR CLINICO

---

DRA. GRISELDA FUENTES FUENTES  
ASESOR CLINICO

---

DRA. ENEIDA SANCHEZ MEDINA  
ASESOR METODOLOGICO

## **DEDICATORIA**

### **A MI FAMILIA:**

Por el apoyo y comprensión que siempre me han brindado

### **A MIS MAESTROS:**

Por brindarme sus conocimientos, experiencias, apoyo y amistad incondicional durante estos tres años.

**Y A TODOS LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**LE DOY GRACIAS:**

**A DIOS:** por darme la oportunidad de cuidar la salud de los niños y de aprender de las circunstancias de la vida

**A MIS PADRES:** por su gran amor y apoyo incondicional.

**A MIS HERMANOS:** por su confianza, cariño y ánimos para seguir adelante.

**AL DR. FEDERICO OSORIO ANTONIO** por compartir sus conocimientos, asesoría y su tiempo para la realización de este proyecto.

**A LA DRA. GRISELDA FUENTES FUENTES Y LA DRA. ENEIDA SANCHEZ MEDINA** por su disponibilidad para enriquecer este trabajo, compartiendo sus conocimientos y experiencias

Y un agradecimiento especial a los **NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA**, por todo lo que aprendí en estos tres años junto con ellos, por enseñarme la bondad y enorme fortaleza que puede existir en un niño enfermo.

**A TODOS GRACIAS.**

## INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCION.....	6
II. ANTECEDENTES GENERALES.....	9
III. ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	17
IV. JUSTIFICACIÓN.....	29
V. OBJETIVO.....	30
VI. DESCRPCION DE CASOS.....	31
VII. DISCUSIÓN.....	45
VIII. CONCLUSIONES.....	48
IX. BIBLIOGRAFIA.....	50

## INTRODUCCION

Los errores innatos del metabolismo constituyen un grupo de enfermedades genéticas con herencia mendeliana, que se caracterizan por alteraciones bioquímicas secundarias a defectos en la estructura y/o función de proteínas que participan en el metabolismo celular, son individualmente raras pero colectivamente muy frecuentes con una incidencia de 1:1000 nacidos vivos<sup>1,2</sup>.

La variabilidad clínica de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada, con base en la alteración específica, surgen diferentes grupos con mecanismo fisiopatológico variado lo que condiciona su gran heterogeneidad clínica<sup>1</sup>. De acuerdo a lo anterior se pueden describir diferentes mecanismos fisiopatológicos ya sea por acumulación de sustrato, deficiencia de producto de la reacción enzimática, activación de vías metabólicas alternas, pérdida de moléculas a través de epitelios, acumulo de moléculas complejas o alteración en la activación de cofactores<sup>3</sup>. Figura 1.

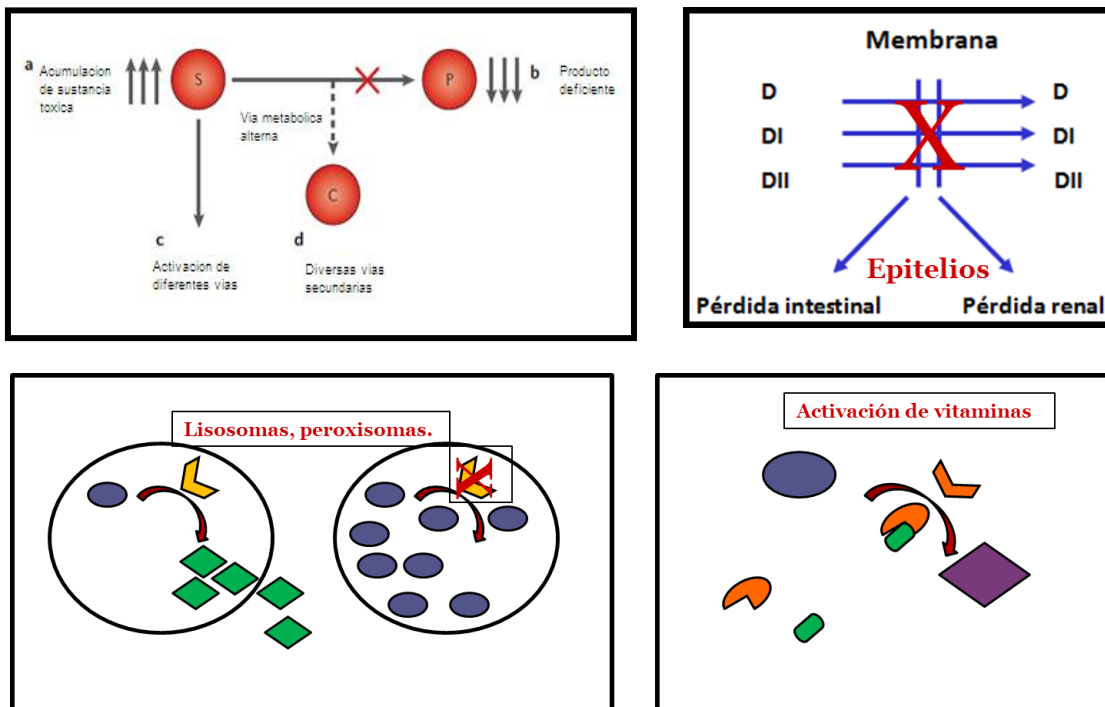
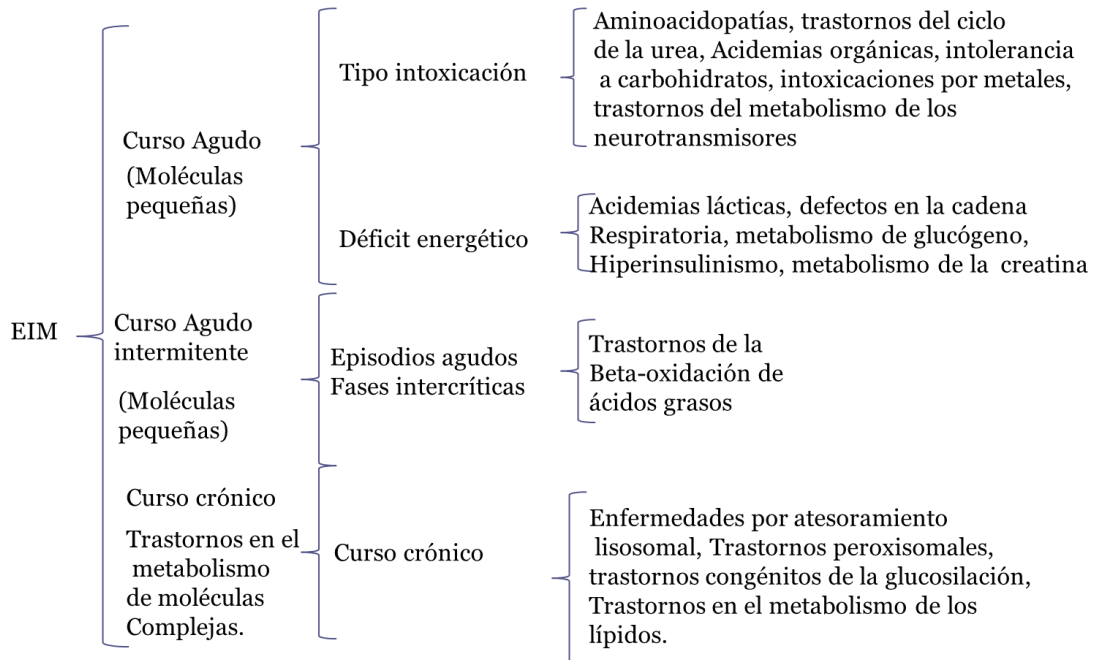


Figura 1.- Mecanismos fisiopatológicos de los errores innatos del metabolismo.<sup>4</sup>

De acuerdo a la evolución en el tiempo se pueden clasificar como agudas, agudas intermitentes o crónicas, esta evolución esta en relación con el tipo de metabolito acumulado o deficiente<sup>1,5</sup>. Cuadro 1.



Cuadro 1.- Clasificación de los errores innatos del metabolismo.

El cuadro clínico de las enfermedades metabólicas de evolución aguda se representa como un cuadro de “intoxicación” o de déficit energético. Dentro del primer grupo se encuentran aquellas enfermedades en donde predomina el acúmulo de un metabolito "tóxico" para el organismo y que se manifiesta tras un periodo neonatal libre de síntomas, con un cuadro progresivo de rechazo a los alimentos, vómito, somnolencia, convulsiones y coma. En el segundo grupo hay una deficiencia de producción de energía por trastorno mitocondrial o citoplasmático<sup>1,5</sup>.

En las formas “agudas intermitentes”, el paciente puede estar asintomático en las fases intercríticas y puede fallecer en el episodio agudo si no se realiza un tratamiento correcto<sup>1,5,6</sup>.

En el grupo de las enfermedades metabólicas de curso crónico, se incluyen trastornos en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas donde los síntomas



son permanentes, de forma progresiva e independientes de los eventos intercurrentes sin relación con la ingesta de alimentos; pueden manifestarse desde el nacimiento hasta la edad adulta con innumerables síntomas, por lo que son difíciles de reconocer y diagnosticar, a este grupo pertenecen los trastornos de depósito lisosomal, trastornos peroxisomales, trastorno en el procesamiento intracelular de la alfa<sub>1</sub>-antitripsina, trastornos congénitos de la glucosilación y errores congénitos de la síntesis de colesterol<sup>1,5,7</sup>.

En este trabajo se profundizará más en las enfermedades de depósito lisosomal, ya que los casos clínicos a presentar pertenecen a este grupo.

## ANTECEDENTES GENERALES

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo heterogéneo de trastornos con una evolución crónica, que pueden manifestarse en la niñez, se presentan con una incidencia de 1 en 7000 a 8000 nacidos vivos<sup>8</sup>. En este grupo de enfermedades, hay defectos en la síntesis y función de las hidrolasas lisosomales que llevan a cabo la degradación de los sustratos. Los lisosomas son pequeños organelos situados en el citoplasma celular de todas las células, están rodeados por una membrana en cuyo interior se encuentran enzimas hidrolíticas que llevan a cabo la degradación de una gran cantidad de macromoléculas producidas por el catabolismo celular<sup>10</sup>. Este es uno de los componentes del sistema vacuolar o endosoma-lisosoma, para el transporte y la digestión del material obtenido por endocitosis y tiene funciones de reciclaje de estas moléculas<sup>1,3,10</sup>.

Las enzimas lisosomales son glicoproteínas que se sintetizan en los pliegues del retículo endoplásmico rugoso; son trasladadas a la luz del mismo, donde sufren una *N*-glucosilación y son movidas al aparato de Golgi, allí adquieren el ligando de manosa 6 fosfato (M6P); para este proceso requieren la acción secuencial de dos enzimas, una fosfotransferasa y una diesterasa. Solo aquellas que tienen el ligando de M6P están destinadas al lisosoma; sin este, no podrán entrar al lisosoma y de esta manera la destrucción de los sustratos no se llevará a cabo, no todas las enzimas lisosomales adquieren el ligando de M6P: la glucocerebrosidasa no lo requiere, pero aún no es claro este proceso. El complejo enzima-ligando es transportado al endosoma donde se disocia, el receptor es reciclado y devuelto al aparato de Golgi para transportar una nueva hidrolasa y la enzima es incluida en el lisosoma por un endosoma<sup>1,10,11</sup>.

La patogénesis de las enfermedades de depósito lisosomal incluye defectos en múltiples niveles de la síntesis y degradación de las hidrolasas lisosomales, como defectos de la activación, defectos en los sustratos y defectos en las proteínas de membrana; la continua captación lisosomal de material no metabolizado produce

hipertrofia de los lisosomas, alterando la función celular destruyendo finalmente a las células afectadas, la acumulación del material no degradado resulta en alteraciones estructurales visibles con microscopio de luz y electrónico. En algunas enfermedades la acumulación del material de depósito lleva al aumento de citocinas o al aumento intracelular de óxido nítrico, lo que altera la función del macrófago. Otra alteración es el aumento del calcio intracelular, que contribuye a la muerte celular. En la enfermedad de Gaucher, la acumulación extralisosomal del material de depósito produce alteraciones de la señalización transmembrana e intracelular, lo que origina alteraciones en la función mitocondrial. La gravedad de estas enfermedades está relacionada con la actividad residual de las enzimas; se considera que existe un umbral para esta actividad, por debajo del cual viene la incapacidad para manejar el sustrato y la consiguiente acumulación. Se ha demostrado que cambios pequeños en esta actividad residual puede ocasionar alteraciones serias en la tasa de acumulación del sustrato, en general, se considera que a menor actividad residual de la enzima, mayor gravedad en las manifestaciones clínicas. La mayoría de estas enfermedades se deben a una alteración enzimática, pero pueden ser causadas por alteración de más de dos enzimas. Las manifestaciones clínicas no se dan únicamente por el acúmulo del material depositado, sino por interferencias intracelulares e intercelulares, especialmente en los mecanismos de señalización<sup>1,3,11,12,13</sup>.

La primera descripción de una enfermedad de depósito lisosomal fue en 1881 por Tay Sachs; pero hasta 1955 De Duve descubrió el lisosoma y en 1965, Hers estableció la asociación entre la deficiencia de una enzima y el desarrollo de una enfermedad de depósito lisosomal como la enfermedad de Pompe<sup>14</sup>. Las enfermedades lisosomales se pueden clasificar según el material que se deposita. cuadro 2.

GRUPO	ENFERMEDAD LISOSOMAL
GLUCOGENOSIS. Por deposito de glucógeno.	Tipo I Enfermedad de Von Gierke Tipo II POMPE Tipo III Cori y Forbes Tipo IV Enfermedad de Andersen Tipo V Mac Ardle Tipo VI Hers Tipo VII Enfermedad de Tauri Etc.
GLUCOPROTEINOSIS. Por deposito de glucoproteínas.	Manosidosis Fucosidosis Sialidosis Aspartilglucasaminuria Enfermedad de Schindler
DEFECTOS MÚLTIPLES DE ENZIMAS.	Deficiencia múltiple de sulfatasa Galactosialidosis Mucopolipidosis II/III Mucopolipidosis IV
DEFECTOS DEL TRANSPORTE LISOSOMAL	Cistinosis Enfermedad por depósito de ácido siálico
OTRAS ENFERMEDADES DEBIDAS A DEFECTOS DE PROTEÍNAS LISOSOMALES	Enfermedad de Danon Deficiencia de hialuronidasa
LIPIDOSIS	Enfermedad de Niemann-Pick C Enfermedad de Wolman Lipofuscinosis neuronal cerioidea

Cuadro 2. Clasificación de las enfermedades lisosomales. (Modificado de William Wilcox, 2004)

Continuación...

GRUPO	ENFERMEDAD LISOSOMAL
ESFINGOLIPIDOSIS. Acumulo de material de esfingolipidos.	Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann-Pick tipos A y B Enfermedad de Fabry Enfermedad de Farber Gangliosidosis GM1 Enfermedad de Sandhoff Enfermedad de Tay Sachs Leucodistrofia metacromática Enfermedad de Krabbe
MUCOPOLISACARIDOSIS. Deposito de glucosa-aminoglucanos o mucopolisacaridos.	Síndrome de Hurler Síndrome de Scheie Síndrome de Hunter Síndrome de Sanfilippo (variantes A, B, C y D) Síndrome de Morquio (variantes A y B) Síndrome de Maroteaux-Lammy Síndrome de Sly

Cuadro 2. Clasificación de las enfermedades lisosomales. (Modificado de William Wilcox, 2004).

Las enfermedades lisosomales son sistémicas, progresivas hacia el deterioro e irreversibles, pero con evolución variable aun en la misma enfermedad. La mayoría tienen alteración neurológica en grados variables, otras tienen afectación a nivel del tejido mesénquima y sistema reticuloendotelial<sup>1, 8, 15</sup>.

Las enfermedades lisosomales son de herencia autosómica recesiva, excepto las enfermedades de Hunter, Fabry y enfermedad de Danon, que son de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Se debe sospechar de una enfermedad de depósito lisosomal cuando hay antecedentes de hídrops fetal no inmune, retardo en el crecimiento intrauterino, retraso del desarrollo psicomotor, deterioro neurológico y muscular, hipotonía, visceromegalias, anomalías esqueléticas, facies tosca etc<sup>1, 2, 6</sup>. (cuadro 3 y 4).

SINTOMAS	SIGNOS
Edema articular Crisis episódicas de dolor en extremidades Acroparestesias Sensibilidad al frío y al calor Intolerancia al ejercicio Voz gruesa Infecciones recurrentes : (sinusitis, otitis media y neumonía)	Macrocefalia Macroglosia Facies tosca Hirsutismo Hernia umbilical e inguinal Esplenomegalia Hepatomegalia Hídrops fetalis no inmune

Cuadro 3. Signos y síntomas que nos hacen sospechar de una enfermedad lisosomal.

APARATO	MANIFESTACIONES CLINICAS
Alteraciones neurológicas	Retardo mental progresivo, pérdida de habilidades adquiridas, demencia progresiva, convulsiones, mioclonías, hipotonía, debilidad, distonía, hipertonía, espasticidad, neuropatía periférica.
Anomalías del comportamiento y psicosis	
Alteraciones oftalmológicas	Opacidad corneal, cataratas, manchas rojo cereza, degeneración macular, atrofia óptica, oftalmoplejia, parálisis de núcleos oculares, estrabismo.
Alteraciones cardíacas	Miocardiopatía inexplicada (hipertrofia miocárdica) Enfermedad valvular cardíaca, arritmia
Alteraciones renales	Proteinuria, isostenuria, disfunción tubular
Alteraciones cutáneas	Angioqueratomas, nódulos subcutáneos, ictiosis, hipohidrosis, pelo ralo y grueso.

Cuadro 4. Otras alteraciones a considerar de acuerdo al sistema afectado.

Para llegar a un diagnóstico de certeza se debe de contar con una historia clínica completa: incluyendo la historia familiar representado en un árbol genealógico que abarque 3 generaciones y exploración física completa<sup>6,8</sup>.

El interrogatorio debe ser dirigido para obtener datos precisos como la edad de los padres, exposición a teratógenos, las enfermedades maternas además de conocer la evolución del embarazo (amenazas de aborto); inicio, calidad y cantidad de los movimientos fetales, Si presentó restricción del crecimiento, debemos preguntar la evolución del trabajo de parto y el estado de salud durante las primeras semanas de vida. En el padecimiento actual se debe de ir de lo general, como el crecimiento y

desarrollo, a los detalles que nos puedan orientar al diagnóstico. La exploración física debe de ser completa y ordenada con especial atención en la inspección enfocándose a la búsqueda de alteraciones que sean características de padecimientos específicos. El diagnóstico adecuado debe partir del fenotipo clínico y en segundo término el fenotipo bioquímico, identificando el metabolito acumulado o por medio de un ensayo enzimático y cuando sea posible identificar la mutación causante de la enfermedad. Generalmente el abordaje de las enfermedades metabólicas debe ser multidisciplinario. La detección clínica de signos precoces de las enfermedades de depósito lisosomal sigue siendo uno de los más grandes retos a vencer por parte de los pediatras, antes de que el daño sea irreversible, especialmente en aquellas que ya se dispone de tratamiento enzimático específico. Los análisis bioquímicos enzimáticos y moleculares pueden realizarse en muestras de sangre (leucocitos), orina o fibroblastos. Sin embargo, son pruebas que no se realizan de forma rutinaria en los laboratorios y se requiere de centros especializados para su determinación. Anteriormente se consideraba importante el estudio morfológico de las células hematopoyéticas en sangre periférica y medula ósea, ya que los productos naturales que se acumulan en las enfermedades de depósito lisosomal, se pueden observar en este tipo de tejidos. Sin embargo actualmente se cuentan con otras herramientas diagnósticas más específicas<sup>1,2,7,9,14</sup>.

El diagnóstico preciso es fundamental para el asesoramiento genético en futuros embarazos ya que la mayoría de las enfermedades lisosomales se heredan de forma autosómica recesiva además que la eficacia de los tratamientos propuestos se basan en gran medida en la detección temprana e inicio del tratamiento antes de que la patología sea irreversible. Aunque la mayoría de las presentaciones clínicas de las diferentes enfermedades lisosomales resultan del almacenamiento del sustrato, estas presentan variaciones en función del tipo, cantidad y el sitio de almacenamiento, causando amplia variabilidad clínica lo que hace difícil establecer el diagnóstico. Afortunadamente se han desarrollado ensayos de laboratorio precisos basados en la

detección de los sustratos almacenados, de las enzimas y las mutaciones en los genes responsables, además de biomarcadores como la quitotriosidasa que puede de manera óptima ayudar a monitorizar la carga de la enfermedad como en la enfermedad de Gaucher durante el tratamiento. De las enfermedades que se pueden diagnosticar mediante determinación de la actividad enzimática se encuentran: la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick tipo A y B, deficiencia de lipasa ácida, Gangliosidosis GM1 y GM2, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, mucopolisidosis tipo 2 y 3, fucosidosis, mannosidosis, MPS tipo I, II y VI<sup>1,16</sup>. Cuando el ensayo enzimático no es posible se puede realizar análisis molecular del gen correspondiente para cada enfermedad para detectar mutaciones. Aunque en la población general no se realiza tamizaje para enfermedades lisosomales, si debería realizarse en los casos sospechosos o en población en riesgo<sup>13,15</sup>.

Una vez que se identifica un individuo afectado con una enfermedad lisosomal, se debe de estudiar a la familia para el asesoramiento genético ya que puede haber portadores asintomáticos y así establecer los riesgos de recurrencia<sup>15</sup>.

Anteriormente el tratamiento de las enfermedades lisosomales era sintomática de las complicaciones de la enfermedad, pero en estos últimos años se ha logrado un avance significativo y se ha aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) terapias para las siguientes enfermedades: la enfermedad de Gaucher tipo 1, de Fabry, MPS tipo I, II, y VI y enfermedad de Pompe, aunque nuevas modalidades se encuentran en fase de desarrollo para estos y otras enfermedades lisosomales que por el momento son intratables, con el objetivo de aliviar y retrasar el progreso de las manifestaciones neurológicas, mejorar el funcionamiento de los órganos y sistemas y reducir el costo de la terapia. Aunque se ha demostrado que la terapia de reemplazo enzimático aún tiene limitaciones, estos han mejorado la calidad de vida de los pacientes. La terapia de reemplazo enzimático no cruza la barrera hematoencefálica, por lo tanto no mejora las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC)<sup>1,2,14</sup>.



Otra de las modalidades terapéuticas es el trasplante de medula ósea, lo que proporciona a nivel celular la capacidad de producir la enzima faltante, el éxito de estas depende de la deficiencia enzimática específica y la etapa de la enfermedad. La limitación de esta modalidad de tratamiento incluye las propias de trasplante de un órgano, la respuesta inmune y sus complicaciones. Otra modalidad que ha mostrado resultados es el injerto de células madres mesenquimales adicionales, aunque aún está en fase de investigación<sup>5,8,10</sup>.

Otro tratamiento disponible es la terapia de reducción de sustrato, que tiene como objetivo inhibir parcialmente la biosíntesis del sustrato comprometido, como El Miglustat que ha sido aprobado para la enfermedad de Gaucher tipo 1 en Europa, Estados Unidos e Israel y se utiliza cuando la terapia de reemplazo enzimático no es una posibilidad o en combinación con este, aunque esta modalidad se encuentra todavía en fase experimental<sup>5,8</sup>.

Debido al éxito limitado de la terapia de reemplazo enzimático en el alivio de las manifestaciones óseas y del SNC y el riesgo de la respuesta inmune después de un tratamiento a largo plazo, se ha desarrollado la terapia génica que se encuentra en fase de desarrollo, una de las principales ventajas es el potencial para la expresión a largo plazo de la terapéutica, siendo su objetivo proporcionar los niveles terapéuticos de la enzima deficiente a todo órgano o sistema afectado, que se puede realizar de forma ex vivo o in vivo. La estrategia ex vivo es modificar genéticamente las células mediante el uso de un virus como vector que lleva el gen para la enzima y poder corregir la deficiencia. El enfoque in vivo es inyectar un vector de transferencia de genes directamente en un tejido o en la circulación (como en hígado, músculo y sistema nervioso central), aún se está llevando a cabo en modelos animales y no está listo para ensayos clínicos en pacientes<sup>1,5,8,15</sup>.

## ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Las mucopolisacaridosis (MPS) son trastornos genéticos caracterizados por alteración en el catabolismo de los glucosaminoglicanos (GAG). Cada tipo es causada por una deficiencia en la actividad de una enzima lisosomal, que degrada los GAG. Esta enfermedad es bioquímicamente caracterizada por una acumulación de estas moléculas parcialmente degradadas dentro de los lisosomas y en los líquidos corporales, que puede afectar a múltiples órganos y sistemas y causar daño celular progresivo. Las MPS son heredadas de forma autosómica recesiva y afecta por igual a ambos sexos, a excepción de la MPS tipo II que se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X. Las MPS se clasifican con base en la deficiencia enzimática<sup>17,18</sup>.

Cuadro 5.

NOMBRE		ENZIMA DEFICIENTE	SUSTRATO ACUMULADO
Mucopolisacaridosis I H	Hurler	$\alpha$ -L-Iduronidasa	Dermatan sulfato, heparan sulfato
Mucopolisacaridosis I S	Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidasa	Dermatan sulfato, heparan sulfato
Mucopolisacaridosis I H/S	Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidasa	Dermatan sulfato, heparan sulfato
Mucopolisacaridosis II	Hunter severo	Iduronatosulfatasa	Dermatan sulfato, heparan sulfato
Mucopolisacaridosis II moderado	Hunter moderado	Iduronatosulfatasa	Dermatan sulfato, heparan sulfato
Mucopolisacaridosis III A	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatasa (sulfamidase)	Heparan sulfato
Mucopolisacaridosis III B	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-Acetyl-glucosaminidase	Heparan sulfato
Mucopolisacaridosis III C	Sanfilippo C	Acetyl-CoA- $\alpha$ -glucosaminidaacetiltransferasa	Heparan sulfato
Mucopolisacaridosis III D	Sanfilippo D	N-Acetylglucosamine 6 sulfatasa	Heparan sulfato
Mucopolisacaridosis IVA	Morquio A	Galactosa 6-sulfatasa (N-acetylgalactosamina 6-sulfatasa)	Keratan sulfato, condroitin 6 sulfato
Mucopolisacaridosis IVB	Morquio B	B-galactosidase	Keratan sulfato
Mucopolisacaridosis V	No utilizado		
Mucopolisacaridosis VI	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamina 4-sulfatasa (arylsulfatasa B)	Dermatan sulfato
Mucopolisacaridosis VII	Sly	B- Glucuronidasa	Dermatan sulfato, heparanslfato, condroitin 4_,6_sulfato
Mucopolisacaridosis VIII	No utilizado		
Mucopolisacaridosis IX		Hialuronidasa	Hialuronato

Cuadro 5. Clasificación de las mucopolisacaridosis. Modificado (Elizabeth F y cols).

2010.

## MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1

La MPS tipo I o síndrome de Hurler fue descrito por primera vez por el Dr. Gertrud Hurler en 1919, posteriormente en 1972, determinó que se debía a una deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa, actualmente se sabe que esta deficiencia es secundaria a mutaciones en el gen IDUA que mapea en el locus 4p16.3<sup>19</sup>.

La deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa, puede dar una gran variedad de manifestaciones clínicas pero se han reconocido tres entidades fenotípicas principales: síndrome de Hurler y síndrome de Scheie que representan la forma severa y leve respectivamente y una tercera forma de severidad intermedia conocida como Síndrome Hurler-Scheie<sup>17,20</sup>.

El síndrome de Hurler, es un trastorno progresivo que afecta múltiples órganos y sistemas que conducen a la muerte de forma temprana. Los afectados parecen normales al nacimiento, pero pueden presentar una hernia inguinal o umbilical que puede ser motivo de consulta de primera vez. El diagnóstico se realiza comúnmente entre los 4 a 18 meses; a esta edad, presentan deformidades esqueléticas e infecciones recurrentes vías respiratorias, hernias umbilicales y/o inguinales, rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia y macroglosia. Algunos presentan retraso en el desarrollo en otros casos presentan un desarrollo normal entre los 2 a los 4 años seguido de deterioro progresivo, la mayoría solo desarrolla habilidades lingüísticas, también presentan pérdida de la audición en forma progresiva con cuadros repetitivos de infecciones de las vías respiratorias, opacidad corneal progresiva que comienza durante el primer año de vida y pueden desarrollar glaucoma, en algunos casos se han descrito hidrocefalia comunicante. Las causas habituales de muerte en estos pacientes son las infecciones respiratorias o complicaciones cardiovasculares. En los estudios radiológicos se observan macrocefalia, con cierre prematuro de las suturas lambdaidea y sagital y disostosis múltiple, en la columna presentan hipoplasia de las vértebras lumbares y cifosis, en los huesos largos se observan ensanchamiento diafisario, con metafisis irregulares y epífisis mal desarrollados, los arcos costales

adquieren forma de remo, con estrechamiento en extremos distales y aplanamiento en la parte media, las falanges son acortadas y de forma trapezoidal, con ensanchamiento de las diáfisis<sup>17,20,21, 22</sup>.

El síndrome de Hurler-Scheie se caracteriza por la evolución progresiva de la disostosis múltiple con mínima discapacidad intelectual. La presencia de la opacidad corneal, rigidez articular, sordera y enfermedad cardíaca valvular aparece a principios de la adolescencia, evolucionando en forma progresiva hasta la discapacidad completa. Los pacientes también pueden presentar paquimeningitis cervical con compresión de la médula cervical debido a la acumulación de mucopolisacáridos en la duramadre. En esta forma intermedia no desarrollan hidrocefalia. El inicio de los síntomas se observa generalmente entre los 3 y 8 años de edad, el diagnóstico se hace comúnmente entre los 10 y 20 años de edad y la supervivencia de los pacientes alcanza la edad adulta. Aunque generalmente las complicaciones respiratorias y la afectación cardíaca contribuyen a la mortalidad<sup>18</sup>.

El síndrome Scheie es la forma leve de la enfermedad, afecta las articulaciones de las manos y los pies causando rigidez y dolor, además presentan deformidad en pie cavo y genu valgo<sup>23</sup>.

Las manifestaciones oftalmológicas se caracterizan por glaucoma y degeneración de la retina, con opacidad de la córnea que causa una significativa discapacidad visual, el acumulo de glucosaminoglucanos en las vías respiratorias altas puede causar apnea obstructiva del sueño comprometiendo la vida, en estos casos la traqueotomía puede ser benéfica<sup>17,18,21</sup>.

La enfermedad valvular aórtica, se produce debido a la acumulación de mucopolisacáridos en la insuficiencia valvular, por lo que el reemplazo de estas válvulas ha sido una medida benéfica<sup>23</sup>.

Además de la evaluación clínica y radiológica, se pueden solicitar otros auxiliares de diagnóstico como el análisis cualitativo o cuantitativo de los GAGs en orina o plasma, el análisis mediante espectrometría de masas en tándem de la actividad enzimática de

$\alpha$ -L-iduronidasa y el análisis molecular del gen IDUA, a través de secuenciación directa del DNA<sup>17,18</sup>.

El tratamiento de la MPS tipo 1 se realiza con terapia de reemplazo enzimático con la infusión de Laronidasa de forma semanal, o a través de trasplante de médula ósea con la finalidad de disminuir los depósitos de GAG en órganos y sistemas para mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>20,21</sup>.

## **GANGLIOSIDOSIS GM1**

Otra de las enfermedades lisosomales es la deficiencia hereditaria de la enzima lisosomal  $\beta$ -galactosidasa, que causa Gangliosidosis GM1 y enfermedad de Morquio tipo B; con herencia autosómica recesiva. La gangliosidosis GM1 es una enfermedad lisosomal, que presenta 3 fenotipos de acuerdo al grado de la deficiencia enzimática; Tipo 1 o forma infantil temprana, Tipo 2 o Infantil tardía, tipo 3 o forma adulta<sup>24,25</sup>.

La enfermedad de Morquio B es un fenotipo clínicamente leve de la enfermedad de Morquio A. Se caracteriza de displasia esquelética generalizada con opacidad corneal, talla baja, pectus carinatum, plastipondilia, hipoplasia de odontoides, cifoescoliosis y genu valgo. No hay implicación del sistema nervioso central aunque la compresión de la médula espinal puede ocurrir en la etapa tardía de la enfermedad<sup>24</sup>.

La gangliosidosis GM1 afecta a ambos sexos por igual, la forma infantil de la enfermedad es más frecuente que las otras. La edad de comienzo y el curso clínico típico es en la infancia temprana, en algunos pacientes puede presentarse el retardo en el desarrollo desde el nacimiento, pero esto es variable, en los casos de inicio más tardío se han reportado en menor. La evolución del tipo 1, en el primer año de curso con rigidez y espasticidad generalizada. A comparación de la forma tardía que puede pasar entre 10 a 30 años para que se encuentre totalmente incapacitado y postrado en la cama. En la tipo 1 los signos y síntomas aparecen en la infancia temprana, pero algunos pueden mostrar anomalías neurológicas o físicas inmediatamente

después del nacimiento, en los casos graves hay poco apetito, succión débil y la ganancia de peso es inferior de acuerdo a su edad. En ocasiones se puede encontrar ascitis y/o edema en extremidades. La detención del desarrollo neurológico se observa frecuentemente de los 3 a los 6 meses de edad, también presentan reflejos osteotendinosos aumentados con presencia de signos piramidales, la hipotonía muscular generalizada en la etapa inicial de la enfermedad se cambia gradualmente a rigidez y espasticidad asociándose con convulsiones frecuentes<sup>24,26</sup>.

La mancha rojo cereza en la macula es de importancia diagnóstica y a menudo se observa opacidad corneal, en etapas tardías hay atrofia óptica y la retina se encuentra edematosa. En los casos típicos, los cambios dismórficos como la piel áspera y gruesa, con prominencia frontal, puente nasal deprimido, orejas grandes, de implantación baja, el aumento de la distancia entre la nariz y el labio superior, hirsutismo en la frente y el cuello, hipertrofia gingival y macroglosia además de las displasias esqueléticas generalizadas son evidentes y progresivas como la cifoescoliosis dorsolumbar, con manos anchas y los dedos cortos, los músculos atróficos, con articulaciones rígidas y contracturas generalizadas aunque estas últimas manifestaciones no son evidentes en la mayoría; predomina más el deterioro neurológico, por lo tanto no es fácil determinar el tipo clínico con base en los cambios físicos del paciente; también podemos encontrar en algunos pacientes hepato-esplenomegalia. Estos pacientes cursan con una evolución tórpida llevando a la muerte de manera temprana<sup>24,26,27</sup>.

El tipo 2 o la forma infantil tardía / juvenil, se han agrupado dos subtipos la forma infantil/juvenil y la adulto /crónico<sup>24</sup>.

Pueden presentar cuadriplejía espástica con reflejo de Babinski y flexión del cuello positivo, los discos ópticos son pálidos; pero no se observa la mancha rojo cereza, tampoco hay visceromegalias, ni dismorfias faciales, aunque puede haber casos de cuadros clínicos atípicos<sup>27</sup>.

La tipo 3 (adulto/crónica) es una entidad clínica rara, siendo la distonía la principal manifestación neurológica, el desarrollo neurológico al inicio es normal, la edad de aparición es variable desde los 4 hasta los 27 años de edad, en la mayoría de los casos se encuentra alteración en la marcha o el habla, distonía progresiva y severa con signos piramidales, no se observa deterioro de la función intelectual, no hay mancha color rojo cereza pero si la presencia de opacidad en la córnea, tampoco evidencia de dismorfismo craneofacial y con cambios mínimos a nivel vertebral<sup>24</sup>.

Pueden cursar con cuadros clínicos atípicos como la presencia de telangiectasias aisladas o en grupo a nivel de abdomen, pubis, muslo y la cara, con dismorfia, visceromegalia y signos neurológicos a temprana edad. En algunos se ha descrito extensas manchas mongolicas, afectación cardiaca como una miocardiopatía progresiva<sup>27</sup>.

Los cambios radiológicos que se observan en los huesos son trabéculas gruesas, con deformidades vertebrales e hipoplasia en la región toracolumbar como consecuencia de un disco intervertebral anterior herniado provocando una cifosis progresiva o por efecto de la gravedad ante el crecimiento y desarrollo del cuerpo vertebral. La edad ósea esta retardada, los huesos largos son cortos y la región del eje medio es ancha con extremos estrechos, los huesos metacarpianos se vuelven en forma de cuña con una contracción proximal siendo con más frecuencia el quinto metacarpiano más expandido y deformado. Otros datos clínicos son dolicocefalia, costillas amplias, huesos iliacos acampanados, displasia acetabular y cabezas femorales aplanadas con osificación irregular y presencia de dislocación de la cadera bilateral<sup>26</sup>.

En la tomografía axial y resonancia magnética de cráneo muestran atrofia difusa cortical, más a nivel del núcleo caudado, con dilatación ventricular leve, además de pérdida de mielinización en la sustancia blanca en pacientes de inicio temprano, aunque en algunos pueden ser normal. En la resonancia magnética se puede encontrar una señal hiperintensa en los ganglios basales, en el tálamo, tronco encefálico y el cerebelo de forma bilateral, lo que indica detención de mielinización en

las edades de 14 a 18 meses y se observa hipointensidad de la sustancia blanca, en T1 y en los ganglios basales, se puede realizar SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotones) utilizando Tc 99-HMPAO mostrando hipoperfusión bilateral de los ganglios basales, de forma simétrica. Se puede demostrar calcificación de los ganglios basales por estudio de rayos X de cráneo. También se puede realizar espectroscopia que puede revelar disminución del nivel del N-acetil aspartato, lo que sugiere una relativa escasez de los axones y las neuronas, el aumento de mio-inositol sugiere cambios en la materia blanca gliótica y un compuesto adicional el guanidinoacetato o Galb1-6 Galb1 4Nac 112-1HMRS puede ser útil para el seguimiento de la eficacia de nuevos tratamientos en el futuro próximo<sup>24,26</sup>.

En cuanto al tratamiento, la distonía se mejora de forma notable con la administración oral de trihexifenidilo<sup>27</sup>.

Recientemente se han sintetizado inhibidores de la enzima de forma in Vitro con N-octil-4-epi-b-valienamina (Noev) y N-octil-b-valienamina (NOV) y sirven como estabilizadoras de proteínas chaperonas en la célula (terapia chaperona química)<sup>24,27</sup>.

## **LEUCODISTROFIA METACROMATICA**

La leucodistrofia metacromática es un trastorno con herencia autosómico recesivo en el cual hay un defecto en la desulfatación de glicolípidos 3-O sulfogalactosil, esto ocurre en los glucolípidos sulfatados en las vainas de mielina en el sistema nervioso central y periférico y en menor medida en órganos como los riñones, páncreas, corteza suprarrenal, la vesícula biliar y el hígado<sup>28</sup>.

En la leucodistrofia metacromática los glucolípidos sulfatados se acumulan en los lisosomas de los tejidos y son responsables de su coloración metacromática<sup>29</sup>.

Se ha llegado a la conclusión de que la oligodendroglia en la sustancia blanca, de los pacientes con leucodistrofia metacromática son inicialmente capaces de contrarrestar el desequilibrio causado por el exceso de sulfatidos y mantener la homeostasis de la



membrana de mielina, sin embargo cuando se supera la capacidad de la célula para compensar el defecto metabólico, la membrana de la mielina empieza a romperse. Otro mecanismo propuesto es que la sulfogalactosil esfingosina (lisosulfatide), es altamente citotóxico y podría acumularse debido a desulfatación defectuosa y causar ruptura de la mielina en la sustancia blanca cerebral y medula espinal, por lo tanto debe de ser considerado en la patogénesis<sup>28,29,30</sup>.

Las manifestaciones clínicas e histopatológicas de las leucodistrofias metacromáticas están determinadas por la desmielinización observada en el sistema nervioso central y periférico<sup>31</sup>.

En 1921, Witte describe un paciente con la acumulación de material metacromático no solo en el cerebro sino en el hígado, riñones y testículos. En 1925, Scholz propuso que las anomalías en la mielina que se observa podrían ser debido a un defecto en las células gliales, conocida por años como “esclerosis cerebral difusa”, en 1938 se le cambio el nombre a leucoencefalopatía metacromática y en 1963 se demostró que se debe a la deficiencia de arilsulfatasa A (ARSA). En 1975, se describen informes de individuos aparentemente normales con niveles muy bajos de ARSA en las familias con pacientes que padecen leucodistrofia metacromática, referidos como pseudodeficiencia de ARSA, posteriormente se relacionó con un alelo que conduce una baja expresión de la enzima, siendo difíciles de diferenciar de los pacientes con leucodistrofia metacromática<sup>28,30,31</sup>.

La desulfatación de los residuos de 3-O-sulfogalactosil en glucolípidos depende de la acción combinada de arilsulfatasa A y saposina B una proteína activadora no enzimática, la deficiencia de cualquiera de estas dos proteínas causan leucodistrofia metacromática. Se han descrito más de 63 mutaciones alélicas diferentes del del gen ARSA, este es mapeado en el brazo largo del cromosoma 22 banda q13. El gen ARSA consta de 8 exones que abarca solo 3,2kb de DNA genómico. En la forma infantil tardía es causada por es alelos nulos homocigóticos, a comparación de las formas juveniles y adultas de la leucodistrofia metacromática, donde uno o ambos

alelos están asociados con cierta actividad residual, hay evidencia que la gravedad de la enfermedad se correlaciona inversamente con la actividad residual de ASA<sup>28,29,30</sup>.

Por lo tanto las manifestaciones clínicas comprenden dos trastornos: deficiencia de ARSA y la deficiencia de saposina B, siendo más frecuente la primera<sup>31</sup>.

Las formas clínicas de las leucodistrofias metacromáticas se pueden dividir de acuerdo a la edad de inicio: la forma infantil, tardío/ juvenil y adulto<sup>32</sup>.

El inicio clínico y la gravedad de los síntomas en las leucodistrofias metacromáticas muestran gran variedad. La forma infantil tardía suele ser reconocido entre los 6 meses a 4 años de edad y muerte en la infancia temprana. Existe una clasificación por Hagberg que dividido su curso clínico en cuatro estadios: <sup>31,32,33</sup>.

Estadio I: presentan hipotonía de las extremidades, con marcha inestable, con reflejos osteotendinosos pueden estar disminuidos o ausentes secundario a una polineuropatía progresiva, tiene poca duración, de meses a un año de edad.

Estadio II: el paciente ya no puede ponerse de pie, con retraso mental, disartria y afasia, se puede observar nistagmo, atrofia óptica y un color grisáceo de la mácula, la neuropatía es dolorosa de forma intermitente en brazos y piernas, con ataxia. Con duración de meses.

Estadio III: Hay datos clínicos piramidales que causa parálisis flácida, cuadriplejía espástica con reflejos patológicos tales como los reflejos plantares extensores, además presenta alteración bulbar y parálisis pseudobulbar, causando dificultades en la alimentación y obstrucción de la vía digestiva. El 25% de los niños pueden presentar convulsiones. Con deterioro progresivo del habla aunque aún pueden sonreír y responder.

Estadio IV: en esta etapa los pacientes no hay interacción al medio exterior, se encuentran en estado de descerebración, sin movimientos voluntarios. Tienen que ser alimentados por una sonda nasogástrica o gastrostomía. Esta etapa puede durar varios años, la muerte generalmente ocurre alrededor de los 5 años después de la aparición de los síntomas clínicos<sup>32,33</sup>.

La forma juvenil se presenta entre los 4 años de edad y la pubertad o hasta los 16 años. Los pacientes presentan un deterioro gradual en el rendimiento escolar, problemas del habla, deambulaci3n t3rpida e incontinencia adem3s de trastornos emocionales y de conducta. Con incapacidad para caminar en un a3o, desarrolla paresia esp3stica y ataxia cerebelosa, pueden predominar en algunas manifestaciones extrapiramidales (como alteraciones posturales, aumento del tono muscular, temblor), la diferencia es que los reflejos osteotendinosos est3n presentes. En un 50% de los pacientes desarrollan atrofia 3ptica, pueden presentar convulsiones, finalmente progresa a cuadriplejia completa a un estado de descerebraci3n, alteraci3n en la alimentaci3n, etc. Adem3s pueden presentar un cuadro de colecistitis aguda, pancreatitis o compromiso secundario de la ves3cula que puede manifestarse como una masa abdominal que puede ser cl3nicamente silente, tambi3n pueden presentar hemorragia digestiva por hemobilia. La mayor3a de los pacientes mueren a los 20 a3os<sup>28,31,33</sup>.

La forma adulta es m3s evidente despu3s de la pubertad, hay disminuci3n de las capacidades intelectuales, mal desempe3o escolar o laboral, con labilidad emocional y d3ficit de memoria, pensamientos desorganizados, alteraciones en el comportamiento o s3ntomas psiqui3tricos como alucinaciones o delirios adem3s de incontinencia urinaria a veces fecal, no es infrecuente que el diagn3stico inicial sea esquizofrenia o psicosis por depresi3n. Los signos de neuropat3a perif3rica son a menudo ausentes. Se desarrolla espasticidad progresiva con par3lisis de los brazos y las piernas, con un aumento de los reflejos osteotendinosos y reflejos plantares extensores. Pueden estar presentes la ataxia, s3ntomas extrapiramidales como movimientos coreoatet3sicos y diston3as como atrofia 3ptica y signos de disfunci3n bulbar. Son raras las crisis epil3pticas. La duraci3n de esta es de pocos a3os a varias d3cadas<sup>31</sup>.

En estas variantes, los primeros signos son trastornos de la marcha y retraso mental. En la infancia, se pueden encontrar signos comunes como son la ceguera, perdida del habla, tetraparesia, neuropat3a perif3rica y convulsiones. En el adulto los trastornos del

comportamiento y demencia son los principales signos que pueden causar un error diagnóstico con una enfermedad de psicosis. La enfermedad puede progresar muy lentamente hasta décadas<sup>31,33</sup>.

Para el diagnóstico los estudios de imagen son útiles como la tomografía computarizada, resonancia magnética de cerebro y con espectroscopia además de la medición de las velocidades de conducción del nervio y estudios de potenciales evocados<sup>34</sup>.

En la tomografía computarizada se observa una disminución simétrica en la sustancia blanca, multifocal, bien definido, más notable a nivel frontal y occipital, consecuencia de la pérdida de mielina de forma gradual y dilatación ventricular, con datos de atrofia cerebral leve que pueden presentarse en la forma infantil tardía, en los lóbulos parietal y occipital, aunque otros pueden ser a nivel frontal<sup>35</sup>.

En la secuencia T2 de la resonancia magnética se observa la señal hiperintensa difusa tanto periventricular y subcortical de la sustancia blanca. Las lesiones de la sustancia blanca en las imágenes observadas en T1 son ligeramente hipointensas<sup>36</sup>.

En la resonancia magnética con espectroscopia revela una marcada reducción de N-acetil aspartato en la materia blanca y gris como un signo de degeneración neuroaxonal y el mio-inositol se incrementa en la sustancia blanca<sup>37,38</sup>.

La ocurrencia de convulsiones parciales ha sido explicada por el retraso en la transmisión sináptica producida por la desmielinización, en consecuencia la conducción a través del cuerpo calloso es insuficiente para producir una convulsión secundariamente generalizada. El electroencefalograma puede ser normal en etapas tempranas de la enfermedad, pero a veces puede estar alterado antes de presentarse los síntomas, pueden observarse ondas lentas asimétricas, con descargas irregulares, con distribución focal variable<sup>28,39</sup>.

La velocidad de conducción nerviosa motora y sensorial se reduce, con disminución en la amplitud de los potenciales de acción del nervio<sup>28</sup>.

En el líquido cefalorraquídeo, las proteínas son normales en etapas tempranas, en cuanto progresa la enfermedad, el nivel de proteínas aumenta y puede exceder de 50mg/dl<sup>28,32</sup>.

El diagnóstico se basa en los signos clínicos y hallazgos de laboratorio y la determinación de la deficiencia de ARSA o saposina B<sup>39</sup>. El diagnóstico prenatal es posible gracias a la determinación de la actividad ARSA en cultivos de células de líquido amniótico o de las vellosidades coriales<sup>40</sup>. El diagnóstico se complica por el hecho de que la ausencia de la actividad de ARSA no excluye su presencia. No existe tratamiento específico para la leucodistrofia metacromática<sup>41</sup>. La rehabilitación física es útil para prevenir las contracturas, la vigabatrina se ha utilizado para este fin y además de control de la ataxia y convulsiones otro de los métodos es el trasplante de médula ósea. En la forma infantil tardía, esta terapia no es efectiva incluso puede acelerar la enfermedad. El continuar en seguimiento y vigilancia de estos pacientes después de la realización del trasplante, nos proporcionará en un futuro información sobre si el trasplante es una opción terapéutica valiosa. La prevención de la enfermedad se limita solo a la posibilidad diagnóstica prenatal y la identificación de portadores en familias de riesgo conocido o en poblaciones con una alta incidencia<sup>28,39,40</sup>.

## JUSTIFICACION

Los trastornos de almacenamiento lisosomal tienen una incidencia de 7000 a 8000 nacidos vivos. Por lo tanto es probable que muchos médicos durante el curso de su práctica médica se encuentren con estos pacientes, incluyendo los especialistas así como a los médicos generales, se sabe que es un manejo multidisciplinario, además se han definido claramente cada una de las formas clínicas de algunos trastornos, por lo tanto las cifras de incidencia actuales realizados en estos trastornos son subestimadas. Con la creciente disponibilidad de tratamientos específicos de las enfermedades de almacenamiento lisosomal y de los recursos diagnósticos y tratamiento; se han de cumplir dos retos importantes. El primero es aumentar la detección de estos trastornos metabólicos por los médicos por medio de signos y síntomas, con el fin de no retrasar el diagnóstico preciso y temprano para proporcionar una terapia específica antes del desarrollo de lesiones irreversibles.

En el hospital infantil de Tlaxcala han sido diagnosticados varios pacientes con enfermedades lisosomales por lo que la sensibilización de los médicos de primer contacto acerca de estas enfermedades permitirá el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida de los pacientes; así pues resulta imprescindible publicar los casos diagnosticados para difundir el abordaje diagnóstico clínico, bioquímico y molecular y tratamientos actuales para la atención integral y multidisciplinaria de los pacientes con estas enfermedades.

**OBJETIVO:**

Describir las características clínicas, abordaje diagnóstico y tratamiento de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1, Gangliosidosis GM1 y leucodistrofia metacromática atendidos en el Hospital Infantil de Tlaxcala, con el fin de concientizar cada vez más a los médicos en formación para su detección temprana, que conozcan las herramientas diagnósticas y el tratamiento para este tipo de enfermedades, y poder realizar un diagnóstico temprano y preciso para proporcionar una terapia específica antes del desarrollo de lesiones irreversibles.

## DESCRIPCION DE LOS CASOS

### Caso 1:

Paciente masculino de 1 año 4 meses enviado a valoración por malformación de columna, madre de 28 años, aparentemente sana, padre de 30 años aparentemente sano, sin consanguinidad ni endogamia, un hermano de 5 años aparentemente sano. Figura 2 (representación de árbol genealógico).

El paciente es producto de la gesta 2, llevo control prenatal, refiere ingesta de multivitamínicos, nacido a término en medio hospitalario, eutócico, peso al nacimiento de 3500 gramos, talla: 54cm, Apgar 7/9, presentó asfixia neonatal que requirió ventilación mecánica por una semana, egresado a los 25 días, con diagnóstico de neumonía congénita, acidosis metabólica remitida, hiperbilirrubinemia multifactorial remitida. Desarrollo psicomotor: sonrisa social al mes, fijación de la mirada al mes, sostén cefálico a los 5 meses, sedestación a los 8 meses, rodamiento a los 9 meses, bipedestación a los 16 meses, lenguaje: emite sonidos guturales a los 6 meses, balbuceo a los 8 meses, desarrollo de lenguaje solo 4 palabras a los 12 meses.

A la exploración física se encuentra peso de 9,200gr por debajo del tercer percentil y talla de 77cm en percentil veinticinco, masculino normocéfalo con perímetro cefálico de 46 cm. en percentil veinticinco, facies tosca, frente prominente, hipertriosis, cabello grueso, con opacidad corneal bilateral, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, punta nasal ancha, cavidad oral con encías hipertróficas y dentición deficiente, labios gruesos, pabellón auricular engrosado, cuello corto, tórax ancho y corto, columna con cifosis dorsolumbar y manchas hiperpigmentadas en cara posterior del tronco, en campos pulmonares se ausculto rudeza respiratoria, ruidos cardiacos rítmicos sin fenómenos agregados, abdomen con hepatomegalia con borde hepático de 2 cm del reborde costal, genitales masculinos bien diferenciados, testículos descendidos, extremidades superiores e inferiores con piel gruesa, limitación de los arcos de movilidad en articulaciones de codos y rodillas, tendencia de la mano



en garra, reflejos osteotendinosos aumentados, desarrollo neurológico y del lenguaje retardados. Figuras 3 y 4.

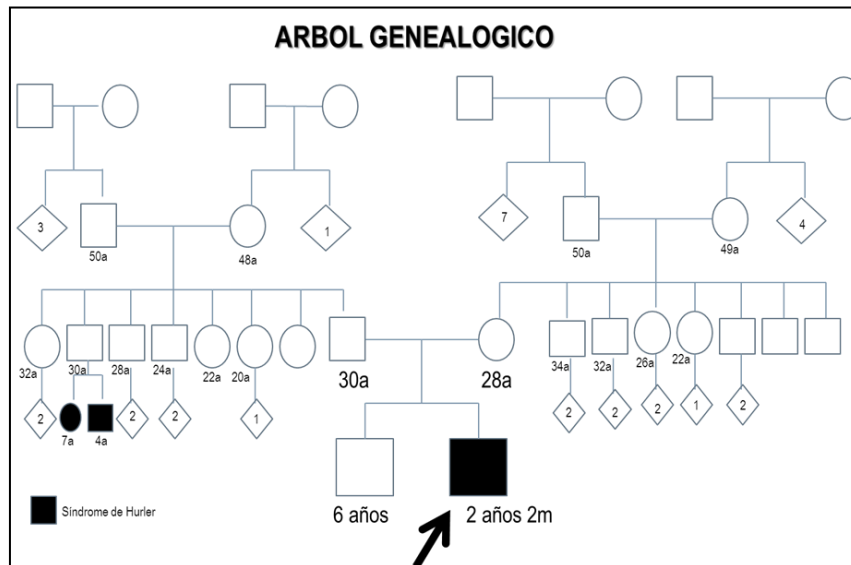


Figura 2: Árbol genealógico del paciente. Observándose dos primos paternos con Síndrome de Hurler. Patrón de herencia autosómico recesivo.



Figura 3: a) se observa cifosis lumbar, b) dismorfismo facial.



Figuras 4. c) Limitación de los arcos de movilidad en hombros y mano en forma de garra y d) se observa cuello corto, tórax ancho, cifosis dorsal y mancha mongólica.

Se solicitó biimetría hemática, química sanguínea, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, enzimas cardíacas, perfil tiroideo, radiografías de tórax, columna cervical, dorsal y lumbosacra, brazos, antebrazos y manos. Se envió a los servicios de genética, neurología, audiolología, oftalmología, ortopedia y otorrinolaringología.

## Caso 2.

Paciente femenino de 1 año 6 meses enviada por malformación de columna, es hija de madre de 28 años, padre de 27 años, ambos aparentemente sanos, se refirió consanguinidad entre en tercer grado, cuenta con dos hermanos de 8 años aparentemente sano y el segundo hermano Fallecido a los 14 meses por cuadro de neumonía con antecedente de hidrocefalia, insuficiencia cardiaca, insuficiencia tricúspidea y pulmonar, comunicación interauricular y epilepsia. Figura 5 (árbol genealógico).

La paciente es producto de la tercera gesta, ingesta de multivitamínicos durante el embarazo, se obtiene vía vaginal, a las 32 semanas de gestación, peso 2,300 grs, talla 49 cm, Apgar 7/9, presento asfixia neonatal requiriendo maniobras de reanimación avanzada, se hospitalizó por síndrome de dificultad respiratoria y se egresa al segundo día con diagnóstico de asfixia neonatal remitida, hipertensión arterial pulmonar, hipotonía central, desnutrición crónica moderada y subluxación congénita de cadera bilateral. Desarrollo psicomotor: sonrisa social a los 7 meses, sin sostén cefálico ni de tronco, no realiza prensión, mano empuñada, sin oposición del pulgar, no fija la mirada, sin sedestación, lenguaje no desarrollado, no emite sonidos. Se refirió antecedentes de hospitalizaciones por cuadros de neumonía, gastroenteritis y deshidratación.

En la exploración física se encuentra con peso de 7,000 gr. que se encuentra debajo del percentil 3 talla 69 cm debajo del percentil 3, perímetro cefálico de 44cm en el percentil 3. Se encuentra lactante con edad menor a la cronológica, con actitud pasiva, hipotrofica, hipoactiva, adecuado estado de hidratación, con palidez de tegumentos, exantema papular generalizado no pruriginoso, cráneo con fontanela anterior de 2cm por 1 cm, adecuada implantación de cabello, simetría facial, ojos simétricos, pupilas

isocóricas normorelecticas, narinas permeables, sin seguimiento visual, pobres reflejos de protección de la vía aérea, cuello cilíndrico, tráquea central, tórax normolíneo, campos pulmonares sin agregados, ruidos cardiacos rítmicos, cifoescoliosis en unión dorso-lumbar abdomen blando, depresible, con hepatomegalia, genitales femeninos bien diferenciados, , movilidad espontánea de las cuatro extremidades, con signos de subluxación congénita de la cadera bilateral, reflejos osteotendinosos simétricos y aumentados, con tono muscular incrementado. Sin sostén cefálico, retraso en la erupción dental. Figura 6, 7 y 8.

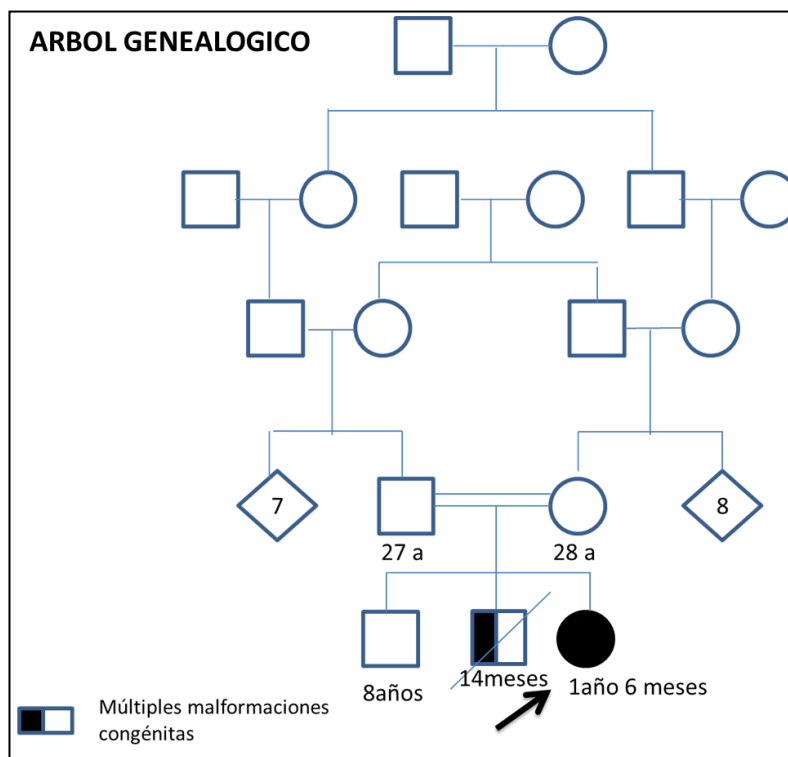


Figura 5. Árbol genealógico del paciente. Observándose consanguinidad en la pareja.

Patrón de herencia autosómico recesivo.



Figura 6. Facies tosca.



Figura 7. Espasticidad generalizada.



Figura 8. Se observa la cifo-escoliosis dorso-lumbar.

Se envió a los servicios de ortopedia, genética, neurología, nutrición, oftalmología, estomatología, cardiología.

Se solicitó biometría hemática, enzimas musculares, química sanguínea, pruebas de función hepática (TGO, TGP, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina), pruebas de función renal, perfil tiroideo, tamiz metabólico ampliado, tamiz auditivo y perfil TORCH.

Se solicitó radiografía de tórax anteroposterior, radiografía de columna dorsal, ultrasonido renal, ecocardiograma, electroencefalograma y resonancia magnética.

### **Caso 3.**

Paciente femenino que acude a los 2 años de edad, es enviada por síndrome regresivo. Es hija de madre de 22 años de edad y padre de 27 años de edad, ambos sanos sin consanguinidad ni endogamia, tiene un hermano de 3 años de edad aparentemente sano. Figura 9 (árbol genealógico).

La paciente es producto de la gesta 2, con control prenatal e ingesta de multivitamínicos a partir del tercer mes, con un embarazo normoevolutivo, de término, se obtiene por vía abdominal, con peso de 2850gr, talla de 54cm Apgar 8/9, llora y respira al nacer, se egresa al día siguiente sin complicaciones. Desarrollo psicomotor: sonrisa social el primer mes, sostén cefálico a los 3 meses, sedestación a los 6 meses, gateo a los 8 meses, bipedestación a los 11 meses, deambulación asistida a los 12 meses, realiza marcha independiente a los 15 meses, balbuceo a los 6 meses, monosílabos a los 8 meses, inicia a decir palabras a los 11 meses completando su vocabulario a los 16 meses 20 palabras.

Inicia su padecimiento a los 17 meses de edad, con pérdida de habilidades previamente adquiridas, actualmente no habla, solo llora, no camina, no hay sedestación, con pobre sostén cefálico e incremento del tono muscular.

A la exploración física se encuentra peso de 11,000grs en percentil 10, talla de 82.5cm en percentil 10, perímetro cefálico de 47.5cm en percentil 50, se encuentra con incremento del tono muscular, pobre sostén cefálico, no hay sedestación, no realiza marcha, conserva seguimiento visual y auditivo, sueño intermitente, tendencia a la irritabilidad, cráneo normal, pupilas isocóricas, normoreflexivas, narinas permeables, cavidad oral hidratada, tráquea central, tórax simétrico sin agregados, área precordial con ruidos cardíacos rítmicos, abdomen blando, depresible, no doloroso, peristalsis presente, sin hepatoesplenomegalia, genitales femeninos, Tanner 1, extremidades superiores simétricas, con contractura en manos y muñecas, toma objetos de forma

independiente y ocasional, en extremidades inferiores con actitud de extensión de cadera y rodillas así como deformidad en varo de ambos pies. Figura 10.

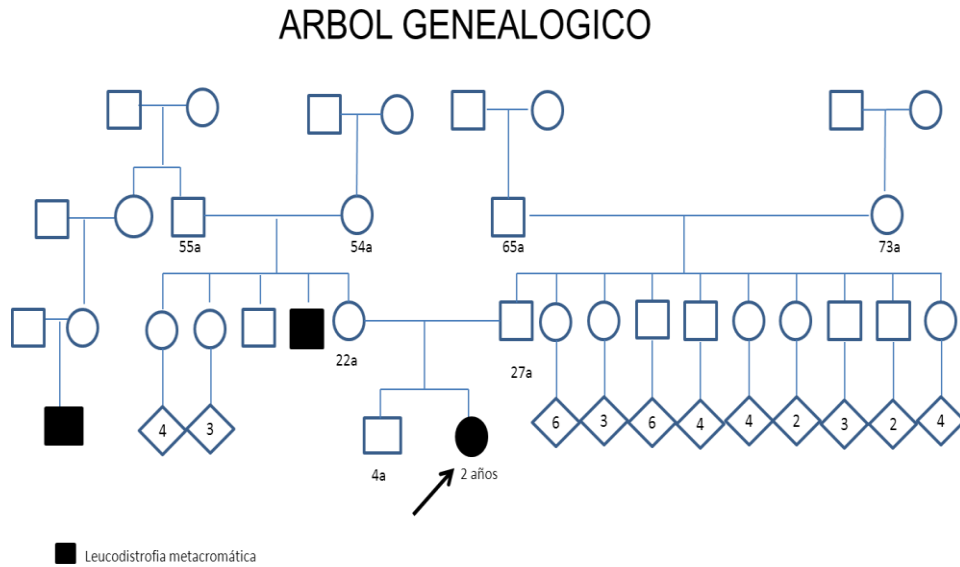


Figura 9. Árbol genealógico del paciente. Observándose un familiar con el mismo padecimiento. Patrón de herencia autosómico recesivo.



Figura 10.

Se envía a valoración por el servicio de genética, ortopedia, neumología, nutrición, cirugía. Se solicitó biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de función renal, enzimas cardíacas. Se solicita potenciales evocados auditivos, resonancia magnética de encéfalo con gadolinio.

## RESULTADOS

### Caso 1

En la radiografía de columna tóraco-lumbar anteroposterior se observa ensanchamiento de los arcos costales (en forma de remo), escoliosis a nivel tóraco-lumbar, en la proyección lateral se observa disostosis de la columna vertebral que condiciona cifosis a nivel de L3 – L5 observándose vertebras ovoideas y presencia de espículas en forma de gancho (forma de zapato zueco). Figura 11.

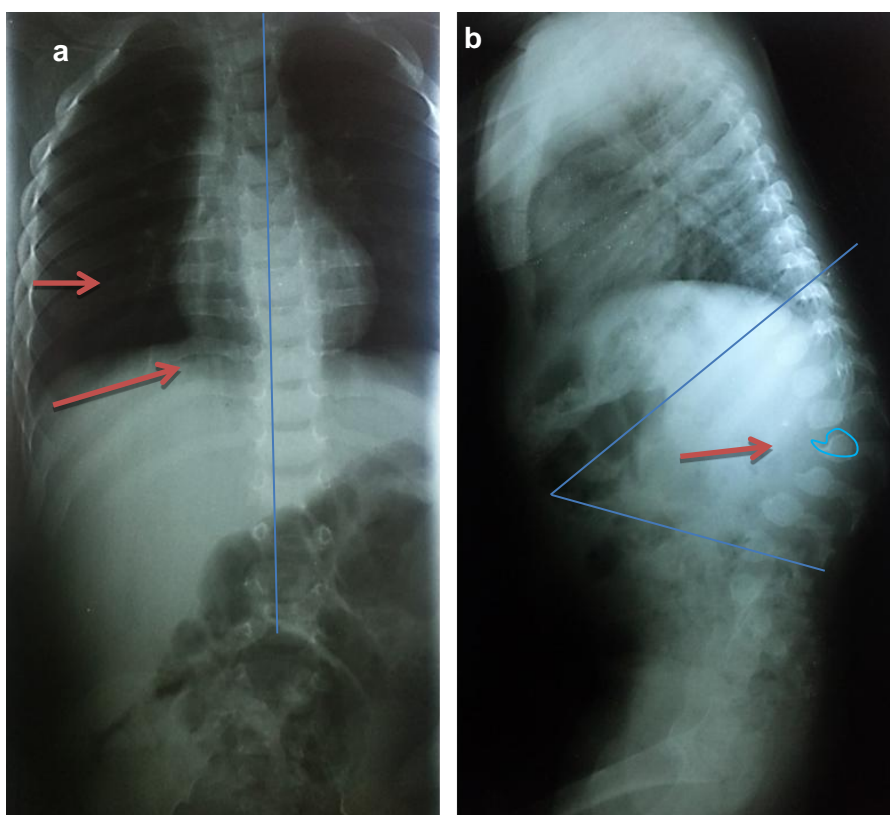


Figura 11. a) Radiografía de columna anteroposterior, con inclinación lateral hacia la derecha y ensanchamiento de los arcos costales. b) Radiografía de columna lateral con cifosis tóraco-lumbar y vertebras en forma de zapato sueco.

La biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función renal, perfil tiroideo, enzimas musculares en parámetros normales, Las pruebas de funcionamiento



hepático reporta elevación de la transaminasa sérica glutámico-oxalacético (TGO),y transaminasa sérica glutámico-pirúvico (TGP).

Se realizó análisis de la actividad enzimática de  $\alpha$ -L-iduronidasa por espectrometría de masas en tándem con reporte de 0,1  $\mu\text{mol/l/h}$  (referencia:  $\geq 2,5 \mu\text{mol/l/h}$ ), y análisis molecular que reporto una mutación heterocigota c.46\_57del, en el exón 1 y dos variantes c.299G>A p.R100K en el exon 2 y c.299+1G>T en la unión exón intrón 2 y 2 polimorfismos en los exones 1 y 7. Cuadro 6.

Localización	Nuc. Change	Cambio AA
Ex01	c.24C>A(het)	p.A8A
<b>Ex01</b>	<b>c.46-57del(het)</b>	-
<b>Ex02</b>	<b>c.299G&gt;A(het)</b>	<b>p.R100K</b>
<b>Int02</b>	<b>c.299+1G&gt;A (het)</b>	-
Ex07	c.891C>T(het)	p.N297N

Cuadro 6. Análisis molecular

#### Caso 2

Los estudios complementarios como la biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función renal, enzimas cardiacas se reportaron dentro de parámetros normales. El tamiz metabólico neonatal y el tamiz auditivo fueron normales. El ultrasonido renal reportó aumento difuso de ecogenicidad y cambios sugestivos de nefropatía crónica bilateral.

La pruebas de funcionamiento hepático reportó el aspartato aminotransferasa (AST): 140 U/L (20-60U/L), alanino aminotransferasa (ALT): 67U/L (13-45U/L), DHL: 772 U/L (110-295 U/L) y FA: 253U/L (150-420 U/L). El perfil tiroideo: TSH: 1.15 mUI/ml, T3T: 0.5ng/dl, T4T: 5.8 $\mu\text{g/dl}$ , T3L: 1.95ng/dl, T4L: 0.98ng/dl, perfil TORCH: Anticuerpos anti-toxoplasma: 0.01UI/ml Anticuerpos anti-rubeola: 35 UI/ml anticuerpos anti-citomegalovirus: 13.1 UI/ml.

Se realizó análisis de la actividad enzimática para mucopolisacaridosis tipo 1 reportándose  $\alpha$ -L-iduronidasa: 1527.6 dentro de parámetros, por lo que se realizó

extensión de estudios enzimáticos para mucopolisacaridosis tipo II y VI reportándose iduronidato-2-sulfatasa: 0.03, arylsulfatasa b: 0.34 siendo normales, también se realizó para actividad de  $\beta$ -glucosidasa, reportándose: 0.04, rangos normales de 0.5 a 3.2nmol. Cuadro 7.

Parámetro	Resultado
$\alpha$ -iduronidasa	1527.63nmol
Iduronat-2 sulfatase	0.03 nmol
Arylsulfatasa B	0.34 nmol
<b>B- galactosidasa</b>	<b>0.04 nmol</b>

Cuadro 7. Análisis molecular

El electroencefalograma: reporto frecuencia y amplitud dominante delta, generalizado, asimétrico de distribución temporal continua, gradiente anteroposterior no íntegro con sincronía inadecuada inter hemisférica, paroxismos aislados de polipuntas y ondas agudas fronto temporales izquierda sin generalización secundaria.

La evaluación de fondo de ojo reportó papila amarillo-blanquecina, bordes delimitados, retina muy pálida, con punto rojizo en la macula (mancha rojo cereza).

Se realizó radiografía de tórax que muestra cardiomegalia moderada con ICT:0.57, crecimiento de cavidades derechas, reforzamiento parahiliar bilateral. Figuras 12 y 13.

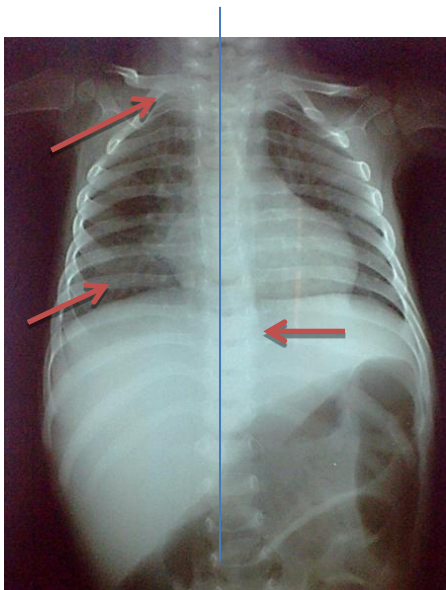


Figura 12. Radiografía de Tórax anteroposterior. Crecimiento de cavidades derechas, infiltrado parahiliar bilateral, engrosamiento claviclar en el extremo esternal, costillas amplias, disostosis múltiple, escoliosis lumbar.

Figura 13. Radiografía de columna tóraco-lumbar lateral. Se observan deformidades vertebrales e hipoplasia en la región tóraco-lumbar (imagen en espolón) con cifosis.



Se realizó ecocardiograma con datos de hipertrofia del ventrículo derecho, comunicación interventricular, foramen oval permeable, función sistólica y diastólica normal, PSAP 26mmHg.

Se realizó resonancia magnética donde observan zonas extensas de desmielinización que involucran toda la sustancia blanca en ambos hemisferios.

### Caso 3

La biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función renal, perfil tiroideo, enzimas musculares en parámetros normales, Las pruebas de funcionamiento hepático reporta elevación de la transaminasa sérica glutámico-oxalacético (TGO) y transaminasa sérica glutámico-pirúvico (TGP).

Se realizó análisis de la actividad enzimática de arilsulfatasa A reportándose en 2 nmol/ mg. Rango normal 212-894 nmol/mg cuadro 8.

Localización	Nuc. Change	Cambio AA
<b>Ex02</b>	<b>c.293C&gt;T(het)</b>	<b>p.S98F</b>
<b>Ex03</b>	<b>c.474C&gt;A(het)</b>	<b>p.C158X</b>
Ex06	c.1055A>G(het)	p.N352S
Ex07	c.1178C>G(het)	p.T393S

Cuadro 8. Análisis molecular

Se realizó imagen de resonancia magnética simple de encéfalo y con gadolinio donde observan lesiones desmielinizantes de sustancia blanca diseminadas. Figura 14, 15 y 16.

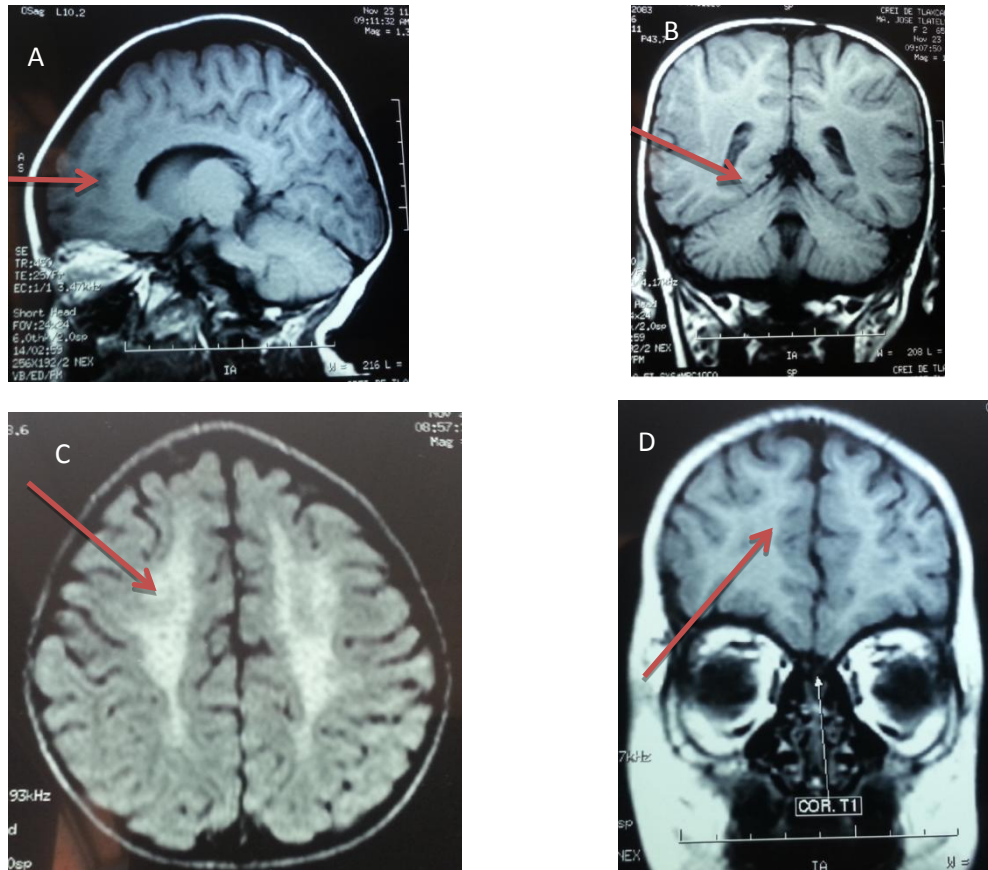


Figura 14. A, B, C y D Señal hiperintensa difusa tanto periventricular y subcortical de la sustancia blanca.

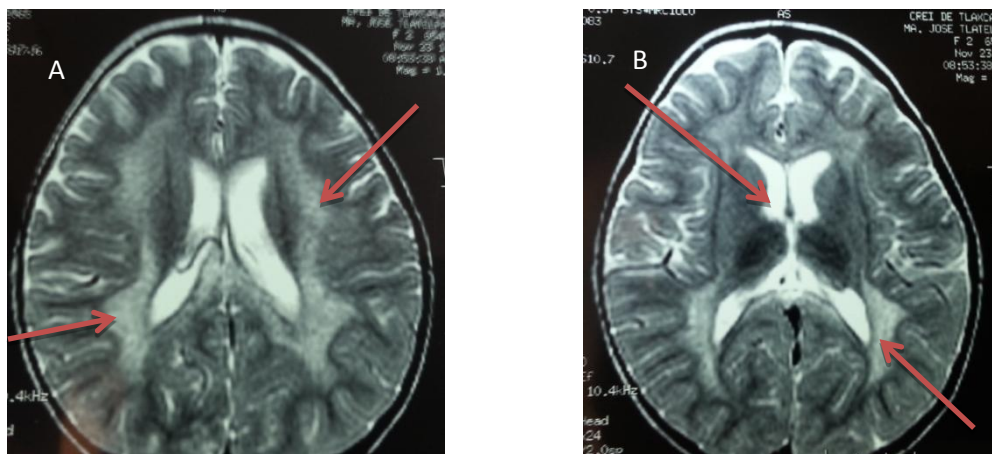


Figura15. A y B anomalías de la materia blanca confluyente y bilateral, esencialmente simétrica. Las lesiones de la sustancia blanca en las imágenes observadas en T1 son ligeramente hipointensas.

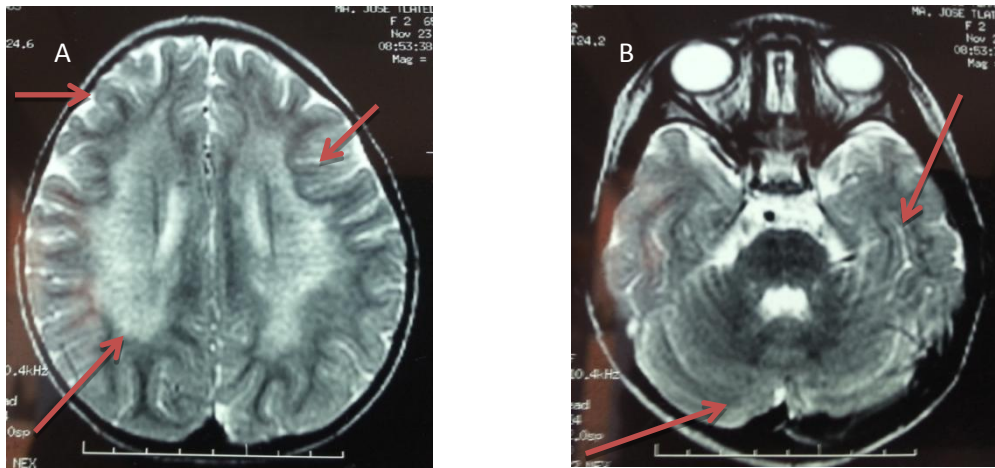


Figura 16. A y B la localización más frecuente se encuentra en zonas frontales, parieto-occipital, periventricular, subcortical difusa cerebral y en la fosa posterior.

## DISCUSION

Las enfermedades de depósito lisosomal, son trastornos metabólicos de frecuencia rara, y más aún si los abordamos de manera individual. Esta baja frecuencia condiciona el desconocimiento por parte de los médicos acerca de la existencia de estas enfermedades, que a su vez genera retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento. En los casos clínicos aquí presentados, se puede observar el desconocimiento de estas entidades ya que aunque en retrospectiva los pacientes presentaban muchos datos clínicos sugestivos de la enfermedad, estos fueron abordados con un diagnóstico erróneo como una displasia ósea, resulta pues imprescindible, sensibilizar más a los médicos de primer contacto para sospechar estas enfermedades. Otra causa común en el retraso del diagnóstico de estos pacientes es la variabilidad clínica en las enfermedades de depósito lisosomal, pues se ha observado que aun dentro de una misma familia con una misma mutación, la presentación clínica es variable, además en algunos casos aunque se sospeche del padecimiento en algunos centros hospitalarios no hay accesos o también hay desconocimiento en relación con los estudios especializados de diagnóstico como el análisis de actividad enzimática o análisis molecular. También es muy importante tener en cuenta que el retraso en el diagnóstico de estos pacientes genera daño neurológico que en la mayoría de las veces es irreversible.

Actualmente existe tratamiento de reemplazo enzimático para varias enfermedades de depósito lisosomal, sin embargo los altos costos de dichas terapias, limita su uso clínico, desde hace varios años, a través de instituciones como el IMSS y el ISSSTE ya se podía tener acceso a estas terapias, y desde hace 2 años, la secretaria de salud a través del programa seguro popular cubre el tratamiento para varias enfermedades de este tipo. Por lo tanto la situación actual debería motivar el tamizaje de las enfermedades de depósito lisosomal en pacientes con datos clínicos sugerentes de

dichas entidades, ya que el pronóstico se ve ensombrecido por el retraso en el diagnóstico, cuando el daño neurológico y visceral está establecido.

En los casos clínicos aquí presentados, se logró corroborar el diagnóstico específico a través del análisis de la actividad enzimática y el análisis molecular.

En el caso 1, la actividad de la enzima alfa-I iduronidasa se encontró disminuida, lo que permitió establecer el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo 1 o síndrome de Hurler, en este caso los estudios moleculares se extendieron a toda la familia, encontrando al padre portador de la delección c.46-57del en el exón 1, mismo que heredó al paciente las otras dos variantes c.299G>A y c.299+1G>A, provienen del alelo materno, que aunque no han sido reportadas en la literatura se observó que si pueden ser patológicas, el resultado del análisis molecular del hermano del paciente reportó ser portador heterocigoto de las dos variantes provenientes del alelo materno, la actividad enzimática de alfa-I iduronidasa se reportó dentro de rangos normales, lo que llamó la atención fue el resultado del análisis molecular de la mamá ya que la secuenciación del gen IDUA se reportó sin mutaciones, lo que hace pensar que en este caso puede tratarse de un Mosaicismo gonadal. El asesoramiento genético, está pendiente de concluirse hasta que se realice nueva secuenciación para confirmar dicho fenómeno.

En el caso 2, se documentó consanguinidad, lo que es común en las enfermedades lisosomales, ambos padres eran primos en segundo grado, la actividad enzimática de la beta galactosidasa se reportó de 0.04 nmol, por debajo de los rangos normales (0.5 a 3.2nmol), lo que motivó a realizar la secuenciación del gen de la beta galactosidasa, reportándose una mutación homocigota de la que ambos padres eran portadores; finalmente se determinó que la paciente sufría de gangliosidosis GM1.

En el caso 3, se documentó un síndrome regresivo, que por las características clínicas y de neuroimagen hicieron sospechar de una leucodistrofia metacromática, la actividad de la enzima arilsulfatasa A fue de 2 nmol/ mg. Por debajo del rango normal (212-894 nmol/mg), finalmente el análisis molecular del gen reportó una mutación heterocigota

c.293C>T en el exón2 de un alelo, y una mutación heterocigota c.474C>A en el exón 3 esta segunda mutación aunque no está descrita en la literatura, se comprobó que causaba un codón de paro en el exón 3, lo que generaba una proteína no funcional. Finalmente en la mayoría de la literatura se describen a los pacientes con enfermedades de depósito lisosomal, como pacientes sanos al nacer, mientras que en los casos 1 y 3 aquí descritos se documentaron complicaciones neonatales como asfixia, hiperbilirrubinemia y sepsis neonatal.



## CONCLUSIONES

El abordaje multidisciplinario de los pacientes en hospital Infantil de Tlaxcala ha permitido el diagnóstico de varias enfermedades lisosomales, en los casos clínicos aquí presentados, se pudo concluir el diagnóstico confirmatorio mediante análisis enzimático y molecular, que permitió un asesoramiento genético completo con las familias, desafortunadamente no en todos los casos se puede ofrecer un buen pronóstico.

En el caso 1 en quien se concluyó un diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo 1 actualmente recibe tratamiento de reemplazo enzimático en una unidad de tercer nivel en el distrito federal, sin embargo se trata de una familia de escasos recursos por lo que no cuenta con el recurso para trasladarse cada semana a esta unidad y lo que pudo haber sido un caso de buen pronóstico, esto se ha visto ensombrecido por las condiciones sociales.

En el caso 2, se concluyó una gangliosidosis GM1, para esta enfermedad de atesoramiento lisosomal aún no existe tratamiento específico, lo que condicionó la evolución natural de la enfermedad y la paciente falleció de complicaciones secundarias.

En el caso 3, se concluyó una leucodistrofia metacromática, para dicha enfermedad, tampoco hay tratamiento específico, lo que ha condicionado que la paciente se encuentre en fase terminal de la historia natural de la enfermedad.

En conclusión, el pronóstico de los pacientes con enfermedades lisosomales en el Hospital Infantil de Tlaxcala, aún está muy limitado, debido en primer lugar por el retraso en el diagnóstico y tratamiento por desconocimiento clínico de los médicos de primer contacto, por lo que debemos seguir concientizando cada vez más a los médicos en formación para su detección temprana, por otro lado el acceso a los tratamientos se ve limitado debido a que el Hospital Infantil de Tlaxcala no cuenta con la acreditación para la infusión de la enzima recombinante para las enfermedades que ya

cuentan con esta terapia por lo que actualmente se está gestionando dicha acreditación, finalmente el reporte de este tipo de casos clínicos se vuelve imprescindible, para que las futuras generaciones de médicos conozcan las herramientas diagnósticas y de tratamiento para este tipo de enfermedades.

La publicación de los casos fue autorizada por los padres y declararon no tener conflictos de interés. La publicación de estos datos fue salvaguardando los principios bioéticos de los pacientes y sus familias.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergon; 2006. p.63–98
2. Gregory M. Enns, MB, ChB and Seymour Packman, MD, Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features. *NeoReviews* Vol.2 No.8 August 2001: c183-191.
3. Timothy M Cox and M Begoña Cachón-Gonzalez, The cellular pathology of lysosomal diseases, *Department of Medicine, University of Cambridge, UKJ Pathol* 2012; 226: 241–254
4. Mark L Schultz, Luis Tecedor, Michael Chang, and Beverly L. Davidson. Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends Neurosc.* 2011 August; 34(8): 401–410.
5. John Fernandez, Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe John H. Walter. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Printed in Germany Fourth Edition, 2006: 497-507
6. Georgianne L. Arnold and Jerry Vockley, Introduction: neurodevelopmental Issues in inborn errors of metabolism, *developmental disabilities research reviews* 2013;17:185–186.
7. Gregory M. Enns, MB, ChB and Seymour Packman, MD, Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Laboratory Investigations. *NeoReviews* Vol.2 No.8 August 2001: c192-200
8. Paul A. Levy. Inborn Errors of Metabolism: Part 1: Overview. *Pediatrics. Rev.* 2009; 30; 131-138
9. Celia I. Kaye and and the Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. *PEDIATRICS* is the official journal of the American Academy of Pediatrics, 2006;118;934-963
10. Frances M. Platt, Barry Boland and Aarnoud C. van der Spoel. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. The Rockefeller University Press *J. Cell Biol.* Vol. 199 No. 5 723–734

11. Carlos E. Prada and Gregory A. Grabowski, Neuronopathic lysosomal storage diseases: clinical and pathologic findings, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2013; 17: 226–246.
12. Platt FM, Walkley. Pathogenic cascades and brain dysfunction. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford University Press, Oxford, pp 290-316
13. Douglas C. Wallace, Marie T. Lott, Michael D. Brown, Keith Kerstann, *Mitochondria and Neuro-ophthalmologic Diseases, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)*, Abril de 2011.
14. Dietrich Matern, Devin Oglesbee and Silvia Tortorelli, Newborn screening for lysosomal storage disorders and other neuronopathic conditions, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2013: 17:247–253.
15. Orna Staretz-Chacham, Tess C. Lang, Mary E. La Marca, Donna Krasnewich and Ellen Sidransky, *Lysosomal Storage Disorders in the Newborn, Official Journal of the American Academy of Pediatrics* 2009; Volume 123 Number 4; 1191-1207.
16. Lainie Friedman Ross, Newborn screening for lysosomal storage diseases: an ethical and policy analysis, *J Inherit Metab Dis* 2012: 35: 627–634.
- 17.- Elizabeth F. Neufeld, Joseph Muenzer, *The Mucopolysaccharidoses, The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)*, Marzo 2010, The McGraw-Hill Companies, parte 16, capítulo 136: 1-73.
18. Joseph Muenzer, Overview of the mucopolysaccharidoses, *Rheumatology* 2011: 50: v4-v12
19. Kimberly Morishita<sup>1</sup> and Ross E. Petty, Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses, *Rheumatology* 2011; 50: v19-v25.
20. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica. Evidencias y Recomendaciones. *Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-338-10, Secretaria de Salud: 2009: 1-55.*
21. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005; 94: 872-7.

22. Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis* 2008. 31:473–480.
23. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS et al. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004; 24:97-101
24. Yoshiyuki Suzuki, Eiji Nanba, Junichiro Matsuda, Katsumi Higaki, Akihiro Oshima. b-Galactosidase Deficiency (b-Galactosidosis): GM1 Gangliosidosis and Morquio B Disease, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)*, Marzo 2010. The McGraw-Hill Companies, parte 16, capítulo 151:1-101
25. Kinuko Suzuki, Konrad Sandhoff, Kunihiko Suzuki, Michael M. Kaback, Richard L. Proia, Roy A. Gravel. The GM2, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)*, Marzo 2010. The McGraw-Hill Companies, parte 16, capítulo 153:1-91
26. Ilknur Erol, Fusun Alehan, M. Ali Pourbagher, Oguz Canan, S. Vefa Yildirim, Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis, *European Pediatrics Neurology Society*, Publish by Elsevier. 2006. 245-248.
27. Nicola Brunetti – Pierri, Fernando Scaglia. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular and therapeutic aspects *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 94: 391-396.
28. Jaak Jaeken, Kurt von, Volkmar Gieselmann. Metachromatic Leukodystrophy. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)*, Marzo 2010. The McGraw-Hill Companies, parte 16, capítulo 148:1-68
29. Deborah L. Renaud, M.D. 1 Inherited Leukoencephalopathies, *Departments of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Semin Neurol* 2012; 32: 3–8.

30. Deborah L. Renaud, M.D. Lysosomal Disorders Associated with Leukoencephalopathy, Departments of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota *Semin Neurol* 2012; 32: 51–54.
31. Kehrer, Blumenstock, Gieselmann, Ingeborg, The natural course of gross motor deterioration in metachromatic Leukodystrophy, *Developmental Medicine & Child Neurology* a 2011 Mac Keith Press: 850-855.
32. Kohlschütter, Eichler, Childhood leukodystrophies: a clinical perspective, *Expert Rev. Neurother.*, 2011: 1485–1496.
33. Deborah L. Renaud, M.D., Clinical Approach to Leukoencephalopathies, *Semin Neurol* 2012; 32: 29–33.
34. Deborah Rieger, Sarah Auerbach, Paul Robinson, and Andrea Gropman, neuroimaging of lipid storage disorders, *developmental disabilities research reviews* 2013: 17: 269–282
35. Eichler F, Grodd W, Grant E *et al.* Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* (2009): 30(10): 1893–1897.
36. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009; 72(8): 750–759
37. Jose RA, Tulio BF, Carlos MMA Jr *et al.* Lactate detection by MRS in mitochondrial encephalopathy: optimization of technical parameters. *J. Neuroimaging* 2008; 18(1): 1–8.
38. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S *et al.* Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain* 2010; 133 (10): 2971–2982.
39. Biffi, Aubourg, Cartier, Gene therapy for leukodystrophies, *Human Molecular Genetics*, 2011, Vol. 20, Review Issue 1: R42-R53.
40. Catarina Oliveira Miranda, Pedro Brites, Mónica Mendes Sousa, and Carla Andreia Teixeira, *Advances and Pitfalls of Cell Therapy in Metabolic Leukodystrophies*, 2013, Vol. 22: 189–204.

41. Lin J, Faria EC, Da Rocha AJ *et al.* Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and normal lactate: a new mutation in the *DARS2* gene. *J. Child Neurol.* 2010; 25(11): 1425–1428.