



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE-ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**“CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD LISOSOMAL
EVALUADOS EN UNA CLÍNICA DE REFERENCIA NACIONAL DE
ENFERMEDADES LISOSOMALES ADULTOS DE UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

Dra. Giselle Madaí Zamacona Damián

ASESOR DE TESIS

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo

Dra. Elsa Verónica Ávila Arreguín

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefe de Servicio de Medicina Interna U.M.A.E.- Especialidades “Dr.

Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

DR LUIS FRANCISCO PINEDA GALINDO

Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna UNAM

Servicio de Medicina Interna U.M.A.E.- Especialidades “Dr.

Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

DRA GISELLE MADAÍ ZAMACONA DAMIÁN

Médico Residente del cuarto año en la Especialidad de Medicina Interna

U.M.A.E. - Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Numero de registro: R-2021-3501-127

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. Caratula	1
II. Hoja de autorización de tesis	2
III. Índice	3
IV. Resumen	4
V. Antecedentes	6
VI. Material y Métodos	15
VII. Resultados	17
VIII. Discusión	46
IX. Conclusiones	55
X. Bibliografía	57
XI. Anexos	62

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades por depósito lisosomal son un grupo de más de 50 trastornos metabólicos hereditarios, caracterizados por deficiencia o ausencia de una o más enzimas lisosomales responsables de la degradación y reciclaje de macromoléculas, resultando en un deterioro de múltiples sistemas que conlleva a disfunción y de no tratarse puede causar la muerte.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, cohorte, retrospectivo. El objetivo principal fue describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares, de pacientes con enfermedad lisosomal, de la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, entre el 01 de enero del 2010 al 31 de enero de 2022. **Análisis estadístico:** Se empleó estadística descriptiva, utilizando tablas y gráficos por medio del programa SPSS.

Resultados. Los síntomas más frecuentes fueron: en Fabry acroparestesias, hipohidrosis, fiebre, astenia, dolor abdominal, artralgias, intolerancia al calor. En Gaucher: esplenomegalia, hepatomegalia, dolor óseo, epistaxis, trombocitopenia y anemia. En Pompe: debilidad muscular, disnea y fatiga. En Mucopolisacaridosis tipo 1: neumonía, hernia inguinal y umbilical. En Mucopolisacaridosis tipo 2: hernia umbilical y retraso en el crecimiento. En Niemann Pick A/B: hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y fiebre. En Niemann Pick C: disminución del desempeño académico, pérdida del control de esfínter vesical y crisis catapléjica.

Conclusiones. La enfermedad por depósito lisosomal más frecuente en la población mexicana es la Enfermedad de Fabry.

Palabras clave. Enfermedad rara, enfermedad lisosomal, manifestaciones clínicas.

ABSTRACT

Introduction. Lysosomal storage diseases are a group of more than 50 inherited metabolic disorders, characterized by deficiency or absence of one or more lysosomal enzymes responsible for the degradation and recycling of macromolecules, resulting in the deterioration of multiple systems that leads to dysfunction and failure, untreated can cause death.

Material and methods. An observational, cohort, retrospective study was conducted. The main objective was to describe the clinical, biochemical and molecular characteristics of patients with lysosomal disease, from the National Reference Clinic for Lysosomal Diseases, between January 1, 2010 and January 31, 2022. Statistical analysis: Descriptive statistics were used, using tables and graphs through the SPSS program.

Results. The most frequent symptoms were: in Fabry acroparesthesias, hypohidrosis, fever, asthenia, abdominal pain, arthralgia, heat intolerance. In Gaucher: splenomegaly, hepatomegaly, bone pain, epistaxis, thrombocytopenia and anemia. In Pompe: muscle weakness, dyspnea and fatigue. In Mucopolysaccharidosis type 1: pneumonia, inguinal and umbilical hernia. In Mucopolysaccharidosis type 2: umbilical hernia and growth retardation. In Niemann Pick A/B: hepatomegaly, splenomegaly, jaundice and fever. In Niemann Pick C: decreased academic performance, loss of bladder sphincter control and cataplexy.

Conclusions. The most common lysosomal storage disease in the Mexican population is Fabry disease.

Keywords. Rare disease, lysosomal disease, clinical manifestations.

I. ANTECEDENTES

Enfermedad rara.

El concepto de “enfermedades raras” (ER) se acuñó por primera vez en la década de los años 80 en Estados Unidos; se caracterizan por su baja prevalencia e incidencia. No obstante, con altas tasas de mortalidad, evolución crónica, muy severa y múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas. Se define como “enfermedad rara” a cualquier enfermedad que afecte a un pequeño porcentaje de la población, que no cuente con tratamientos adecuados o la severidad de la enfermedad sea extrema.¹ Desde el punto de vista poblacional una enfermedad es “rara”, cuando afecta a menos de 5/10 000 habitantes o a 1/5 000 nacidos vivos. Sin embargo, cada país utiliza diferentes formas de definir las. En Estados Unidos una enfermedad es considerada “rara” cuando la padecen menos de 200 000 personas, en Japón se definen con menos de 4/10 000 habitantes o incluso menos de 2/10 000 habitantes, en Europa la cifra aceptada es de 5/10 000.² Otro punto para considerar es la nomenclatura, ya que a este grupo de enfermedades se les ha llamado también “enfermedades huérfanas”, debido al poco interés de la investigación científica o de las políticas de salud pública para resolverlas, por lo cual se conocen además como “enfermedades desatendidas”. Hay más de 7000 enfermedades raras que afectan a aproximadamente 350 millones de personas en todo el mundo, 80% son enfermedades genéticas. La mayoría de los médicos tienen un conocimiento limitado sobre estas, lo que conduce a un infradiagnóstico o un retraso en su diagnóstico, incluso si se sospecha que el paciente padece una ER, todavía existe una gran posibilidad de diagnóstico erróneo debido al espectro superpuesto de síntomas de muchas ER. Se estima que el promedio de tiempo para llegar a un diagnóstico final puede variar de 5 a 10 años y requerir revisiones de más de 10 médicos.⁴

Errores innatos del metabolismo.

Son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo,⁵ tienen

una incidencia muy baja, aproximadamente de 1/500 a 1/2,500 recién nacidos vivos⁶. Esta alteración puede producir según la enzima o transportador afectado: a) el acúmulo de sustratos no catabolizados en los distintos líquidos orgánicos, b) el déficit de producción de otras sustancias o de energía, c) pérdida de función de algún receptor o transportador o d) depósito intracelular de productos, como es el caso de las EDL.

Enfermedades por depósito lisosomal.

Actualmente hay más de 50 enfermedades por depósito lisosomal (EDL) identificadas, y ocurren aproximadamente en 1/5,000 nacidos vivos. 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 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. Se han clasificado en 4 grupos: (Esfingolipidosis, Mucopolisacaridosis, Glucogenosis y Glucoproteinosis) dependiendo de la alteración en la macromolécula afectada.⁷

Tabla 1. Enfermedades por depósito lisosomal (Clasificación)

<ul style="list-style-type: none"> • Esfingolipidosis - Gaucher (beta-glucosidasa) - Krabbe (galactocerebrosidasa) - Leucodistrofia met. (arisulfatasa A) - Niemann-Pick tipo A y B (esfingomielinasa) - Fabry (alfa-galactosidasa) - Gangliosidosis GMI (beta-galactosidasa) - Faber (ceramidasa) - Tay-Sachs (Hexosaminidasas B) - Sandhoff (hexosaminidasas A y B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogenosis - Pompe
<ul style="list-style-type: none"> • Mucopolisacaridosis - Tipos I, II, III, IV, VI, y VI 	<ul style="list-style-type: none"> • Oligosacaridosis - Alfa-manosidosa - Beta- manosidosa - Sialidosa - Galactosialidosa - Aspartilglucosaminuria - Acido siálico - Schindler - Mucopolipidosis
	<ul style="list-style-type: none"> • Glucoproteinosis - CDG

Clínicas de Referencia Nacional de enfermedades Lisosomales (CRNEL) y Grupos de Expertos en Enfermedades Lisosomales (GEEL).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se crearon las CRNEL y los (GEEL), estrategia similar a la implementada en algunos países de la Comunidad Europea. Las CRNEL se encuentran en Unidades Médicas del mismo Instituto; los GEEL están conformados por médicos del IMSS que laboran en diferentes ciudades del país, tienen experiencia y especialización en una EDL determinada y se actualizan constantemente en el tema. Todas las decisiones que se toman, tanto en la CRNEL, como por los GEEL, se basan en la mejor evidencia científica disponible, misma que se utiliza en otras partes del mundo.⁸

El 15 de mayo de 2003 se publica en el Diario Oficial de la Federación en su artículo 77 Bis 29 donde se establece y garantiza el acceso a los servicios integrales de salud, a las familias con eventuales gastos extraordinarios en salud, mediante intervenciones de tipo preventivo, diagnóstico, terapéutico, paliativo y de

rehabilitación asociado a enfermedades que ocasionan gastos catastróficos, dentro de las cuales se encuentran las EDL. Ante esta situación en el año 2011 se creó formalmente en la UMAE de especialidades de CMN La Raza, la CRNEL, conformada por dos servicios, el departamento de hematología quien se encarga de los pacientes con enfermedad de Gaucher y el servicio de Medicina Interna quien se encarga principalmente de enfermedad de Fabry y de la evolución de algunas otras enfermedades lisosomales; los pacientes con diagnóstico o sospecha de EDL son referidos para la confirmación diagnóstica, evaluación del estadio de la enfermedad y valoración de la necesidad o no del inicio de una terapia de reemplazo enzimático, debido al alto costo de esta. Dentro la clínica se evalúan las indicaciones del inicio de la terapia, el seguimiento de los pacientes en tratamiento, y en ocasiones se realiza nuevo diagnóstico de pacientes con EDL hospitalizados en el servicio. Las enfermedades que se evalúan y se han diagnosticado principalmente son: Fabry, Gaucher, Pompe, Mucopolisacaridosis I y II, Niemann Pick tipo A, B y C.

Enfermedad de Fabry (EF).

Trastorno lisosomal, hereditario, relacionado con el cromosoma X, causado por la mutación del gen de la enzima alfa-galactosidasa A, resultando en la ausencia o deficiencia de dicha enzima. Originando degradación deficiente y acumulación secundaria de glucoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida o GL-3, en los lisosomas de los tejidos.⁹ En hombres hemocigotos, la forma clásica aparece desde la infancia, cuando el déficit enzimático es grave, con manifestaciones clínicas que incluyen acroparestesias, “crisis de dolor” en manos y pies, angioqueratomas, hipohidrosis o anhidrosis, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, opacidades corneales, acúfenos, pérdida auditiva y síntomas gastrointestinales.¹⁰ En la edad adulta la progresión de la enfermedad deriva en compromiso renal, cardíaco y del sistema nervioso central.⁹ En la última década, se ha puesto de manifiesto la existencia de un número importante de hombres que tienen formas de presentación denominadas “atípica”, con clínica de afectación de sólo uno o dos órganos (sobre todo corazón y riñón),

y de aparición en edades avanzadas. En las mujeres heterocigotas, consideradas como “portadoras”, la inactivación al azar de uno de los cromosomas X (fenómeno de lionización) hace que tengan grados variables de déficit enzimático, que oscila entre valores normales y la ausencia de actividad. Clínicamente, pueden experimentar síntomas similares a la forma clásica, aunque generalmente tienen una gravedad menor, presentación más tardía y progresión más lenta.¹⁰ Se estima que la incidencia de la forma clásica es de 1/40 000 – 60 000 varones nacidos vivos, se desconoce la incidencia global en ambos sexos, que incluiría formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres.¹¹ Aunque los síntomas iniciales se presentan desde la infancia, el diagnóstico se realiza a una edad media de 32.5 años en varones y 27 años en mujeres. La confirmación diagnóstica se realiza con el análisis de la actividad de A-Gal y en mujeres por análisis molecular.¹² El tratamiento más aceptado es la terapia de reemplazo enzimático (TRE), se encuentran disponibles dos formulaciones: agalsidasa alfa y agalsidasa beta.¹³

Enfermedad de Gaucher (EG).

Causado por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida, con patrón de herencia autosómico recesivo que favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos y monocitos, causando daño celular y disfunción orgánica a nivel del sistema esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro. El espectro clínico es variable, 90% presenta el tipo I o clásico, que se desarrolla a cualquier edad y cursan con esplenomegalia, pancitopenia, hepatomegalia, dolor óseo, fracturas, necrosis avascular, enfermedad intersticial e hipertensión pulmonar sin involucro del sistema nervioso central. Los tipos II y III cursan con un componente neuropático de inicio temprano o tardío, respectivamente. Es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi (prevalencia de 1/450 homocigotos, 100 veces más que la prevalencia en la población general: 1/40 000 a 1/60 000). La EG tipo 2, infantil o neuropática aguda, es la forma más severa con manifestaciones desde el nacimiento (visceromegalias y neurológicas); con trastornos de la deglución y oculomotores,

convulsiones, desnutrición y cuadriplejía espástica; la neumonía recurrente es la principal causa de muerte hacia el segundo año de vida. La EG tipo 3, neuronopática subaguda o tipo juvenil, se presenta como una variante intermedia entre los tipos 1 y 2. La hepatomegalia, esplenomegalia severa, y síntomas neurológicos (retardo mental progresivo, oftalmoplejía, convulsiones y espasticidad), inician en las dos primeras décadas de la vida. El promedio de vida es de 10 a 15 años después de iniciar los síntomas. El diagnóstico se establece con la deficiencia de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa ácida. La presencia de células de Gaucher en biopsia de ganglio, hígado y médula ósea aproximan el diagnóstico. En heterocigotos los niveles de la actividad enzimática pueden superponerse con los normales por lo que la determinación enzimática en sangre no es el método idóneo, siendo el estudio molecular lo ideal. La quitotriosidasa, la enzima convertidora de angiotensina y la fosfatasa ácida tartratorresistente se muestran elevadas en EG y sus valores se correlacionan con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La TRE es con Imiglucerasa, Taliglucerasa alfa o Velaglucerasa alfa.¹⁴ El tratamiento de reducción de sustrato con Miglustat y Eliglustat es una alternativa terapéutica.

Enfermedad de Pompe (EP).

O deficiencia de maltasa ácida o glucogenosis tipo II, es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida; tiene un amplio espectro de fenotipos: se diferencian la EP infantil y la de inicio tardío, con formas intermedias. La forma “infantil clásica, se presenta a la edad media de 2 meses, con cardiomegalia grave, hepatomegalia, hipotonía desde el nacimiento, falla de crecimiento, dificultad respiratoria y muerte temprana. La forma “infantil no clásica” se manifiesta en el primer año, con progresión lenta y miocardiopatía menos grave, los primeros síntomas son el retraso en la maduración motora y debilidad muscular. La forma de “inicio tardío” se manifiesta en la niñez o en la juventud, y en el adulto entre la 2° y 6° década de la vida, con miopatía lentamente progresiva, sin miocardiopatía. La medición de la actividad enzimática es fundamental para el diagnóstico. El test diagnóstico es en

gotas de sangre en papel filtro; un resultado positivo debe confirmarse en linfocitos, leucocitos, músculo o fibroblastos (*gold standard*). El tetrasacárido de glucosa (Glc4) es un biomarcador urinario complementario de la actividad enzimática y permite evaluar respuesta al tratamiento. La biopsia muscular podrá aportar a la hipótesis diagnóstica u orientar un diagnóstico alternativo. El tratamiento específico es la TRE con: alglucosidasa alfa.¹⁵

Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I).

Enfermedad autosómica recesiva. Con incidencia global de 0.99-1.99/100 000 nacidos vivos. Se distingue por acumulación de glucosaminoglucanos (GAG) secundario a la deficiencia de la enzima alfa -L- iduronidasa. Se definen 3 manifestaciones clínicas que varían según la intensidad de los síntomas y su edad de aparición: Hurler (grave), Hurler-Scheie (moderada) y Scheie (leve). Los primeros síntomas de las formas graves de MPS I inician aproximadamente a los 2 meses de edad y evolucionan progresivamente, la muerte ocurre antes de los 10 años, principalmente por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas. Las manifestaciones de los casos leves o moderados inician a los 5 años aproximadamente y suelen ser diagnosticados entre los 10-20 años.¹⁶ Los síntomas se caracteriza por infecciones recurrentes del tracto respiratorio y del oído, hernia umbilical, hernia inguinal, rasgos toscos, labios gruesos, cejas pobladas, macrocefalia, macroglosia, opacidad corneal, retraso del desarrollo y mental, hipoacusia, deformidades esqueléticas, rigidez articular y defectos cardíacos.¹⁷ El diagnóstico se basa en la demostración de la actividad deficiente de la enzima α -L-iduronidasa en los leucocitos de sangre periférica, los fibroblastos o de plasma. La excreción urinaria de GAG es una prueba preliminar útil.¹⁶ Existen 2 opciones de tratamiento: la TRE y el trasplante de médula ósea (TMO). El TMO es de primera línea, detiene el progreso del daño neurológico, indicado cuando aún no existe deterioro cognitivo ni daño en el SNC (MPS I grave). La TRE con laronidasa retrasa la progresión de la enfermedad, pero no revoca el deterioro neurológico ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).¹⁶

Mucopolisacaridosis tipo II (MPS II).

O síndrome de Hunter, es un trastorno con herencia ligada al cromosoma X, causado por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa, codificada en el gen IDS, que ocasiona la acumulación de GAG. Los individuos afectados casi siempre son hombres, pero se han informado casos de mujeres portadoras sintomáticas.¹⁸ Tiene una incidencia aproximada de 1/170 000 varones nacidos vivos. El fenotipo es heterogéneo y oscila entre dos extremos: MPS II atenuada y grave. En la MPS II grave el aspecto de los pacientes al nacer suele ser normal, los síntomas aparecen en los primeros meses de vida (obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea purulenta, respiración bucal y apneas de sueño). Muestran compromiso sistémico progresivo, con facies dismórficas, engrosamiento de tejidos blandos y cartílagos, hipertriosis, pelo áspero, duro y seco, y macroglosia e hipertrofia gingival; abdomen prominente por hepatoesplenomegalia y artropatía progresiva. La velocidad de crecimiento es lenta, con compromiso esquelético precoz con displasia ósea poliostótica (macrocefalia, compromiso de columna, alteración de la primera o segunda vértebras lumbares, giba lumbar, tórax ancho, costillas espatuladas, coxa valga, engrosamiento diafisario de huesos largos y osificación irregular de epífisis). Presentan miocardiopatías y valvulopatías, afectación del SNC que produce deterioro cognitivo y retardo mental progresivo. Estos individuos mueren en la 2ª década de la vida o antes. En la MPS II atenuada los signos clínicos comienzan entre los 3-4 años, se caracterizan por preservación de la inteligencia y la supervivencia hasta la adultez, con compromiso somático, pero progresión más lenta. Muestran pérdida auditiva, rigidez articular, síndrome del túnel carpiano, compromiso medular cervical por paquimeningitis hipertrófica. El diagnóstico bioquímico confirmatorio se realiza con la deficiencia de la actividad enzimática en leucocitos en sangre o en cultivo de fibroblastos y sangre en papel filtro. Es posible realizar análisis cuantitativo de los GAG en muestra de orina cuando existe sospecha clínica. Existen 2 tratamientos específicos: el TMO que tiene beneficios clínicos al realizarlo en los primeros meses de vida y la TRE con idursulfasa con efecto nulo sobre el SNC (no atraviesa la BHE).¹⁹

Niemann Pick (NP) tipo A, B y C.

Enfermedades autosómicas recesivas, en las que se produce un acúmulo de esfingomielina, clasificadas en 2 categorías en base a su fisiopatología: 1. Deficiencia primaria de esfingomielinasa (tipos A y B); 2. Defecto en la esterificación y transporte intracelular de lipoproteínas de baja densidad (LDL) derivadas del colesterol (tipos C y D).²⁰ NP-A es la forma más frecuente, los afectados tienen hepatoesplenomegalia severa, alteración neurológica con deterioro temprano de la función motora, regresión del neurodesarrollo que conduce a la muerte en los 2 a 3 años de vida. Se observan concentraciones de células espumosas en bazo, hígado y médula ósea, lo cual es sugestivo de la enfermedad, pero no diagnóstica. El diagnóstico de los tipos A y B requiere de la demostración del déficit enzimático y el análisis molecular del gen SMPD1 confirma el diagnóstico. No existe terapia específica; solo terapias experimentales como el TMO. NP-B, tiene una aparición más tardía durante la infancia o la adolescencia, con alta supervivencia en la edad adulta, debido a que la actividad de la esfingomielinasa es mayor (actividad en tipo A del 1%, tipo B del 4%). Cursan con afectación visceral, pero no tienen alteraciones en SNC. En NP-C, existe un defecto en el transporte intracelular de colesterol y otros glicoesfingolípidos con mutaciones en los genes NPC1 y NPC2. Las manifestaciones sistémicas están presentes y preceden a las manifestaciones neurológicas. No existe TRE específica, recientemente se ha introducido el miglustat para el tratamiento de los síntomas neurológicos y gastrointestinales.²¹

Existe un número reducido de estudios en la literatura que describan las características clínicas de las EDL en México. Debido a la mayor afluencia de pacientes en esta unidad, con un mayor número de casos, aunado al poco conocimiento de estas, radica aquí la importancia de dar a conocer los casos evaluados y diagnosticados en un hospital de tercer nivel dentro del IMSS.

II. MATERIAL Y METODOS

El objetivo principal del estudio fue describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de pacientes mexicanos con algún tipo de enfermedad lisosomal evaluados en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades por Depósito Lisosomal de la UMAE Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, en un periodo comprendido entre el 01 de enero del 2010 al 31 de enero de 2022. Los objetivos secundarios fueron conocer la edad de inicio de síntomas, los síntomas iniciales, edad de diagnóstico, motivo de diagnóstico, determinar el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, determinar cuáles fueron las principales afecciones orgánicas, describir las alteraciones mutacionales, enzimáticas y biomarcadores y establecer si contaban con terapia de reemplazo enzimático, así como trasplante renal.

El diseño del estudio fue observacional, cohorte, retrospectivo.

El grupo de estudio fue seleccionado del total de pacientes con diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal, con edades de 0 a 99 años, derechohabientes referidos de unidades médicas a nivel nacional, así como diagnosticados en los departamentos de Medicina Interna y Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad lisosomal (enfermedad de Fabry, Gaucher, Pompe, mucopolisacaridosis I y II, Niemann Pick A, B y C) confirmado por niveles de actividad enzimática disminuidos y presencia de mutación patológica. Se excluyeron pacientes sin estudios que confirmen el diagnóstico o expediente clínico incompleto.

Se realizó revisión exhaustiva de sus expedientes clínicos en búsqueda de las principales manifestaciones clínicas iniciales, el nivel de afectación actual, la edad de inicio de la sintomatología, la edad al momento de la valoración, así como la edad al momento del diagnóstico, y el tiempo que transcurrió entre el inicio de sus síntomas y el diagnóstico definitivo; se evaluó si el diagnóstico se realizó por medio de la sospecha clínica debido a las manifestaciones presentadas o por medio de tamizaje o si fue debido al antecedente familiar de enfermedad

lisosomal; se recabó los reportes del tipo de mutación con los que contaban, los niveles de actividad enzimática, los niveles de diferentes biomarcadores de cada enfermedad lisosomal, si contaban con anticuerpos, con terapia de reemplazo enzimático actual y si tenían antecedente de trasplante renal.

Análisis estadístico: Se empleará estadística descriptiva, utilizando tablas y gráficos por medio del programa SPSS.

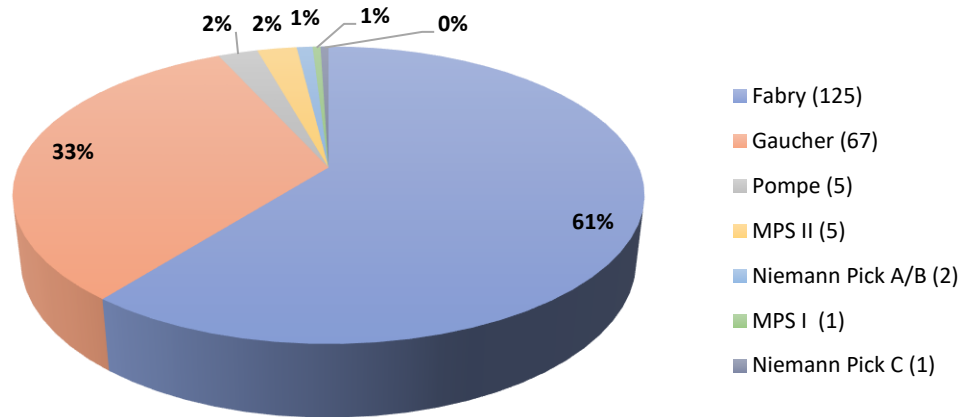
III. RESULTADOS

Se revisó un total de 214 expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal, los cuales fueron referidos, diagnosticados y/o tratados en la CRNEDL de los servicios de medicina interna y hematología de la UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza, en un periodo de 12 años. Del total se excluyeron 8 pacientes: 1 expediente de EF y 7 pacientes con EG a los que se descartó el diagnóstico; los 206 expedientes restantes cumplían con los criterios de inclusión (**Gráfica 1**).



Gráfica 1.

Gráfica 2. Frecuencia y porcentaje de las enfermedades lisosomales de la población estudiada



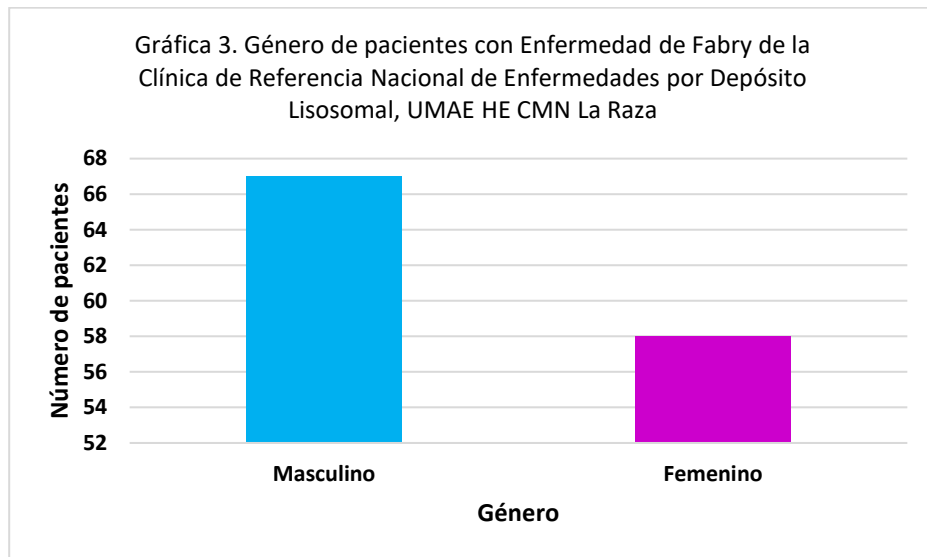
La **gráfica 2** muestra la frecuencia y porcentajes de las enfermedades lisosomales de los pacientes estudiados.

Enfermedad de Fabry

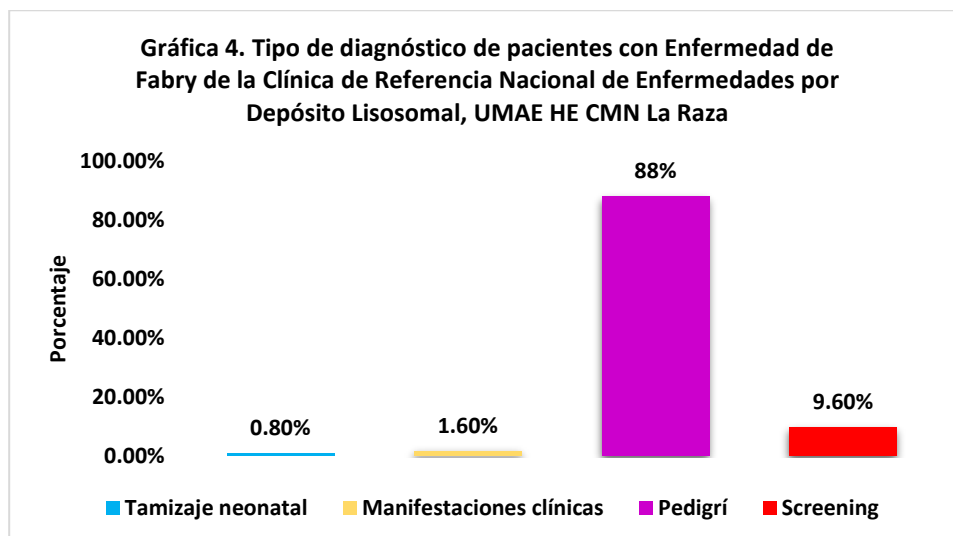
Se evaluaron un total de 126 expedientes con Enfermedad de Fabry, del total se excluyó 1 paciente en el que se descartó la enfermedad por estudio enzimático y molecular. El **cuadro 1** muestra las principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de los pacientes con enfermedad de Fabry.

Con un total de 125 pacientes incluidos, 67 (53.6%) son del género masculino y 58 (46.4%) del género femenino (**gráfica 3**). Sus rangos de edad actual son de los 4 a 67 años, con una media de 35.22 años, desviación estándar de 15.86 años y una mediana de 34 años. La edad de inicio de sintomatología varió de 2 a 60 años, con una media de 13.74 años, desviación estándar de 12.21 años y una mediana de 9 años, destacando que 13 (10.4%) de los pacientes eran asintomáticos. La edad de diagnóstico varió desde los 0 a los 65 años, con una media de 28.34 años, desviación estándar de 15.12 años y una mediana de 27 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo

de EF fue de 0 a 50 años, con una media de 15.21 años, desviación estándar de 13.27 años y una mediana de 13 años.

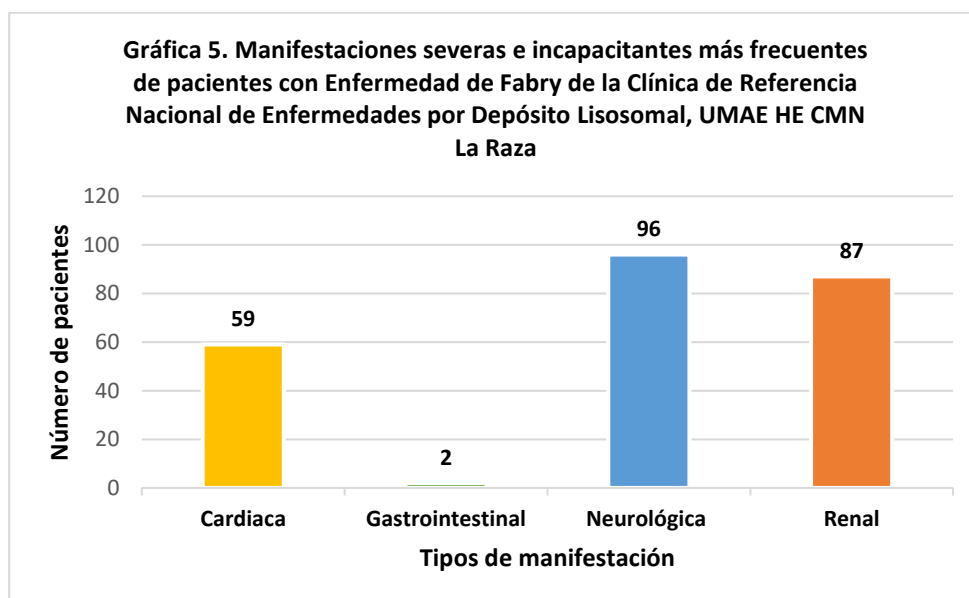


Se establecieron cuatro formas en las cuales se realizó el diagnóstico: 1) diagnóstico al nacimiento a través de tamizaje neonatal ampliado. 2) A partir de manifestaciones clínicas propias de la EF. 3) Pacientes con antecedente de familiares con EF (pedigrí). 4) Screening en pacientes clasificados como población de riesgo (nefropatía, EVC, cardiomiopatía). El diagnóstico se realizó por medio de Screening en 12 (9.6%) pacientes, por manifestaciones clínicas y laboratorios sugerente de EF en 2 (1.6%) pacientes, por Pedigrí en 110 (88%) pacientes y por Tamizaje al nacimiento en solo 1 (0.8%) paciente (**gráfica 4**).



Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: 93 (74.4%) pacientes tenían acroparestesias, 24 (19.2%) pacientes presentaban hipohidrosis, en 19 (15.2%) personas hubo fiebre, en 14 (11.2%) personas se presentó astenia, 13 (10.4%) personas se encontraban asintomáticas al momento del diagnóstico, 9 (7.2%) personas presentaron dolor abdominal, 8 (6.4%) personas tenían artralgias, en 7 (5.6%) personas había intolerancia al calor y 5 (4%) personas presentaban angioqueratomas. Cabe destacar que 68 (54.4%) personas presentaban 2 o más síntomas iniciales. Y otros síntomas de otros sistemas en menor frecuencia de manera aislada.

Las manifestaciones más severas e incapacitantes de la EF se clasificaron en: cardíaca, gastrointestinal, neurológica, y renal. La afectación neurológica se encontró en 96 (76.8%) pacientes, afectación renal en 87 (69.6%) de los pacientes, la afectación cardíaca estaba presente en 59 (47.2%) pacientes y solo 2 (1.6%) pacientes presentaban afectación gastrointestinal (**gráfica 5**). Cabe enfatizar que 8 (6.4%) de los pacientes no presentaban afectación alguna. (**Imagen 1**).



En lo referente a los estudios de laboratorio, del total de hombres con EF (67) el 100% cuentan con medición de la actividad enzimática en plasma y/o leucocitos y en el 100% (67) de ellos la actividad se encuentra disminuida, se

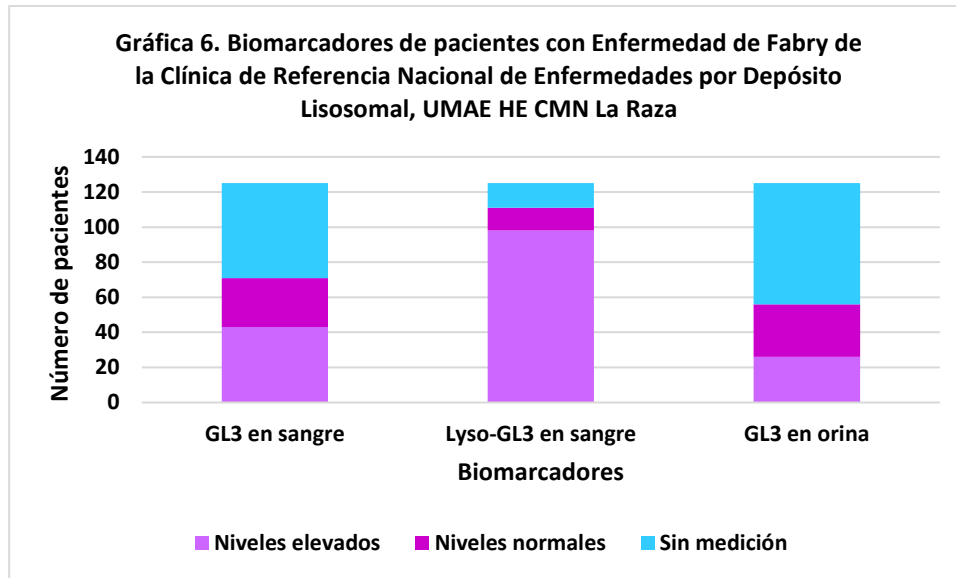
encontró además que en 3 (4.47%) de los pacientes varones con EF la actividad enzimática era ausente. En contraposición con las mujeres (58) con EF, en las que se contaba con medición de la actividad enzimática únicamente en 24 (41.37%) pacientes, en las cuales la actividad era normal en 15 (25.86%) pacientes y la actividad enzimática estaba disminuida en solo 9 (15.51%) pacientes mujeres.

En lo que respecta a los biomarcadores de la EF se midió: GL3 y Lyso-GL3 en sangre y GL3 en orina.

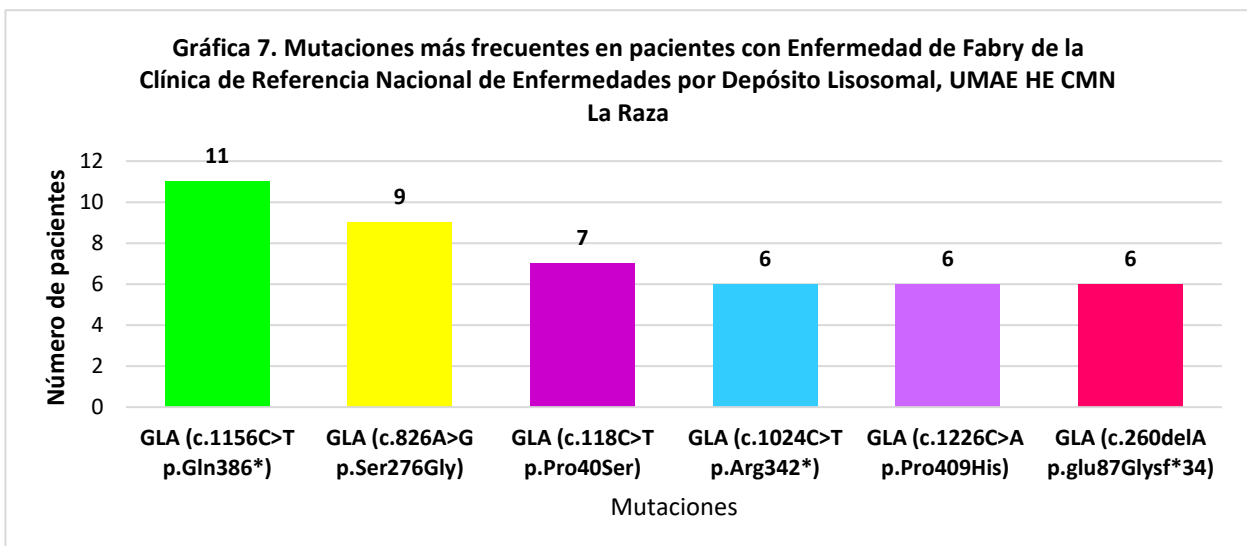
Del total de los pacientes con EF solo 71 (56.8%) pacientes tenían determinación de GL3 en sangre, de estos 43 (60.56%) pacientes, presentaron concentraciones elevadas, 28 (39.43%) pacientes tenían niveles normales y el resto de los pacientes (54), no tenían medición.

Del total de pacientes con EF solo 111 (88.8%) pacientes contaban con medición de Lyso-GL3 en sangre, de estos 98 (88.28%) pacientes, presentaron concentraciones elevadas, 13 (11.71%) pacientes tenían niveles normales y el resto de los pacientes (14) no tenían medición.

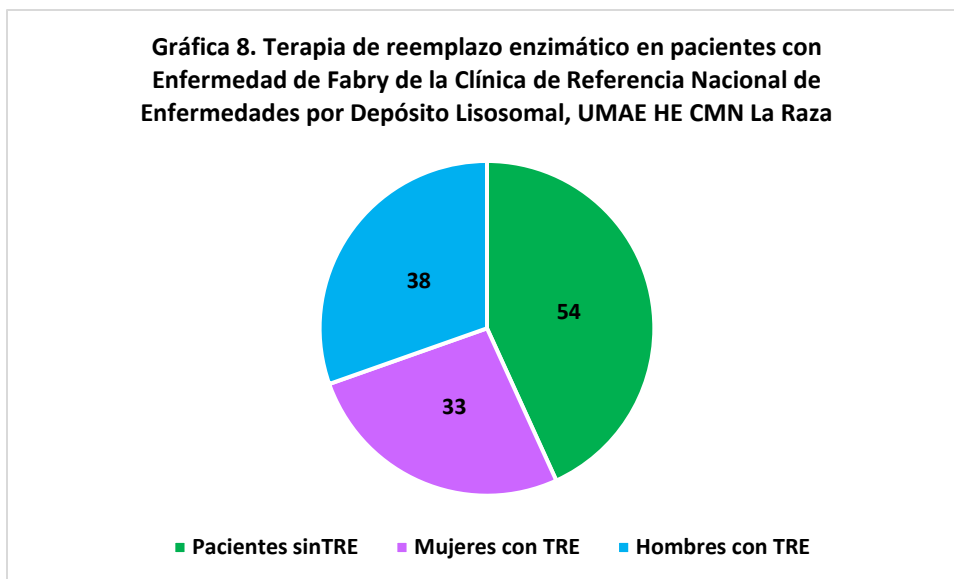
En lo referente a la concentración de GL3 urinaria, del total de pacientes con EF, 56 (44.8%) pacientes contaban con dicha medición, de estos 26 (46.42%) pacientes contaban con niveles elevados y 30 (53.57%) pacientes con concentraciones normales, los pacientes restantes (69) no tenían medición, muchos de ellos debido a que se encontraban en anuria por ERC (**gráfica 6**).



Se determinaron las mutaciones del gen GLA en el 100% (124) de los pacientes, las mutaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron: GLA (c.1156C>T p.Gln386*) en 11 (8.8%) pacientes, la mutación GLA (c.826A>G p.Ser276Gly) en 9 (7.2%) pacientes, GLA (c.118C>T p.Pro40Ser) en 7 (5.6%) pacientes y se encontraron en 6 (4.8%) pacientes la mutación GLA (c.1024C>T p.Arg342*), GLA (c.1226C>A p.Pro409His) y GLA (c.260delA p.glu87Glysf*34) (**gráfica 7**). La mutación GLA (c.397A>T p.Ile133Phe) no ha sido nunca reportada y se encontraron a tres mutaciones las cuales son variantes de significado incierto: GLA (c.909G>A p.Gln333Gln), GLA (c.644A>C p.Asn215Thr) y GLA (c.937G>T p.Asp313TYR). El resto de las mutaciones se observan en el **Cuadro 1**.



Del total de pacientes evaluados 71 (56.8%) contaban con alguna TRE, de los cuales 38 (53.52%) son del género masculino y 33 (46.47%) son del género femenino (**gráfica 8**). De estos pacientes, 4 (5.63%) de ellos presentan anticuerpos séricos contra la TRE.



El 69.6% (87) de los pacientes evaluados presentaron afectación renal, de los cuales 12 (13.79%) pacientes cuentan con trasplante renal.

Cuadro 1. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con enfermedad de Fabry.

#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Afectación	Actividad alfa gal leucocitos	Actividad alfa gal plasma	Mutación	GL3 sangre	GL3 orina	Lyso GL3	AC	TRE	Trasplante renal
1	54	F	6	Acroparestesias Fiebre Astenia	43	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.718_719delAA (p.Lys240Gluufs*9)	ND	ND	ND	No	Si	No
2	58	M	19	Acroparestesias Diarrea	54	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.397A>T (p.Ile133Phe) «no reportada»	↑	ND	↑	No	Si	No
3	34	F	14	Acroparestesias Dolor abdominal	28	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.118C>T (p.Pro40Ser)	ND	ND	ND	No	Si	No
4	45	M	30	Acroparestesias	38	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.1024C>T (p.Arg342*)	ND	ND	ND	No	Si	No
5	36	F	3	Acroparestesias Dolor abdominal Fiebre	8	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.1024C>T (p.Arg342*)	ND	ND	↑	No	Si	No
6	33	M	10	Acroparestesias Fiebre Astenia	25	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	↓	↓	c.1156C>T (p.Gln386*)	↑	ND	↑	No	Si	No
7	61	M	48	Taquicardia Síndrome urémico	53	Screening	Renal Cardiaca	↓	N	c.1088G>A (p.Arg363His)	N	ND	N	No	Si	No
8	38	M	12	Acroparestesias	20	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.118C>T (p.Pro40Ser)	N	N	↑	No	Si	No
9	20	M	9	Hipohidrosis Acroparestesias Artralgias	14	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	↓	ND	c.260delA (p.glu87Glyfs*34)	↑	↑	↑	No	Si	No
10	46	F	10	Acroparestesias Astenia Hipohidrosis	32	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.826A>G (p.Ser276Gly)	N	ND	N	No	Si	No
11	28	F	21	Astenia Astenia	21	Pedigrí	S/A	ND	ND	c.887T>C (p.Met296Thr)	ND	ND	↑	No	No	No
12	36	F	N/A	Asintomática	32	Pedigrí	S/A	ND	ND	c.1226C>A (p.Pro409His)	ND	ND	↑	No	No	No
13	45	M	2	Acroparestesias Fiebre ERC	34	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.1212_1214delAAG (p.Arg404del)	N	N	↑	No	Si	Si
14	36	M	4	Acroparestesias Astenia	26	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.718_719delAA (p.Lys240Gluufs*9)	↑	↑	↑	No	Si	No
15	46	M	9	Acroparestesias Fiebre	23	Screening	Renal Neurológica	ND	AA	c.729G>C (p.Leu243Phe)	↑	N	↑	No	Si	Si
16	32	M	6	Acroparestesias Hipohidrosis	19	Pedigrí	Neurológica	↓	↓	c.826A>G (p.Ser276Gly)	ND	ND	ND	No	Si	No
17	23	M	7	Dolor abdominal Acroparestesias	7	Pedigrí	Neurológica Oftalmológica	ND	AA	c.118C>T (p.Pro40Ser)	N	N	↑	No	Si	No
18	55	M	9	Retraso en el crecimiento Edema Astenia	45	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.508G>C (p.Asp170His)	N	N	↑	No	Si	No
19	27	M	9	Acroparestesias Hipohidrosis	22	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.658C>T (p.Arg220Ter)	ND	ND	↑	No	Si	No

				Intolerancia al calor												
20	37	M	10	Acroparestesias Hipohidrosis Fiebre	27	Sintomatología (autodiagnóstico)	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	↓	ND	c.50_54delGCTTC (p.Arg17Profs*12)	ND	ND	↑	No	Si	Si
21	52	F	9	Acroparestesias Astenia Proteinuria	42	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	ND	c.826A>G (p.Ser276Gly)	N	N	↑	No	Si	No
22	19	F	12	Acroparestesias	13	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	N	c.1226C>A (p.Pro409His)	↑	↑	↑	No	Si	No
23	30	F	N/A	Asintomática	23	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	ND	c.971T>A (p.L324*)	ND	ND	↑	No	Si	No
24	32	F	8	Hipohidrosis Intolerancia al calor Acroparestesias	18	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	ND	c.260delA (p.glu87Glyfs*34)	↑	N	N	No	Si	No
25	18	F	N/A	Asintomática	10	Pedigrí	Renal Oftalmológica	↓	N	c.729G>C (p.Leu243Phe)	↑	N	↑	Si	Si	No
26	43	F	7	Acroparestesias Hipohidrosis	36	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	↓	N	c.1072_1074delGAG (p.Glu358del)	ND	ND	↑	No	Si	No
27	46	F	N/A	Asintomática	39	Pedigrí	Oftalmológica	ND	N	(c.639+1G>A)	N	ND	↑	No	No	No
28	20	F	6	Acroparestesias Fiebre Intolerancia al calor	12	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	N	c.1156C>T (p.Gln386*)	↑	N	↑	No	Si	No
29	58	F	8	Acroparestesias Fiebre	43	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	N	c.1156C>T (p.Gln386*)	ND	ND	N	No	No	No
30	20	F	5	Acroparestesias Fiebre	13	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	N	c.1156C>T (p.Gln386*)	N	ND	N	No	No	No
31	25	F	14	Acroparestesias Fiebre Hipohidrosis	20	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	ND	c.1045dupT (p.Trp349Leufs*26)	ND	ND	↑	No	Si	No
32	55	F	5	Acroparestesias Hipohidrosis	44	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	↓	N	c.1212_1214delAAG (p.Arg404del)	N	N	N	No	Si	No
33	37	F	10	Acroparestesias	32	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.901C>T(p.Arg301*)	ND	ND	↑	No	No	No
34	27	F	N/A	Asintomática	23	Pedigrí	Renal	ND	ND	c.1088G>A (p.Arg363His)	↑	N	↑	No	No	No
35	17	F	11	Hipohidrosis	11	Pedigrí	S/A	ND	N	c.44C>A (p.Ala15Glu)	↑	N	↑	No	No	No
36	18	M	5	Acroparestesias Hipohidrosis Intolerancia al frío	15	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.901C>T(p.Arg301*)	ND	ND	↑	No	No	No
37	20	M	10	Acroparestesias	15	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.901C>T(p.Arg301*)	↑	↑	↑	No	No	No
38	31	M	26	Hipohidrosis Acroparestesias	31	Pedigrí	Renal Cardiaca	ND	↓	c.427G>A (p.Ala143Thr)	N	ND	N	No	No	No
39	28	M	10	Acroparestesias Artralgias Hipohidrosis	10	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.260delA (p.glu87Glyfs*34)	ND	ND	↑	No	No	No
40	16	M	7	Hipohidrosis Acroparestesias Dolor abdominal	13	Pedigrí	Neurológica Renal	↓	↓	c.1025G>A (p.Arg342Gnl)	ND	ND	ND	No	No	No

41	4	M	N/A	Asintomático	0	Tamizaje	S/A	↓	↓	c.547G>T (p.Gly183Cys)	↑	↑	↑	No	No	No
42	38	M	10	Acroparestesias Hipohidrosis	32	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.658C>T (p.Arg220Ter)	ND	ND	↑	No	No	No
43	42	F	7	Acroparestesias Hipohidrosis Dolor abdominal	32	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	ND	c.1045dupT (p.Trp349Leufs*26)	ND	ND	↑	No	No	No
44	20	M	8	Acroparestesias Infecciones recurrentes	12	Pedigrí	Renal Oftalmológica	ND	↓	c.1156C>T (p.Gln386*)	ND	ND	N	No	Si	No
45	12	M	9	Acroparestesias	9	Pedigrí	Neurológica	ND	↓	c.901C>T (p.Arg301*)	ND	ND	↑	No	No	No
46	17	M	13	Acroparestesias	13	Pedigrí	Renal Neurológica	↓	↓	c.878C>G (p.Pro293Arg)	↑	↑	↑	No	Si	No
47	17	F	14	Dolor abdominal	14	Pedigrí	Renal Oftalmológica	ND	ND	c.59_72dup (p.Asp25Profs*101)	ND	ND	↑	No	No	No
48	22	M	12	Acroparestesias	18	Pedigrí	Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.1072_1074delGAG (p.Glu358del)	ND	ND	↑	No	No	No
49	36	F	10	Acroparestesias Intolerancia al calor Hipohidrosis	24	Pedigrí	Neurológica	ND	↓	c.260delA (p.glu87Glyfs*34)	N	N	N	No	Si	No
50	37	M	10	Acroparestesias Artralgias	34	Pedigrí	Renal	ND	↓	c.748C>T (p.Gln250*)	↑	↑	↑	No	No	No
51	11	F	3	Acroparestesias Fiebre	4	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	ND	c.1156C>T (p.Gln386*)	N	ND	ND	No	Si	No
52	12	F	N/A	Asintomática	10	Pedigrí	Oftalmológica	ND	ND	c.826A>G (p.Ser276Gly)	ND	ND	↑	No	No	No
53	16	F	7	Acroparestesias Vértigo Trastornos intestinales	15	Pedigrí	Neurológica Oftalmológica	ND	ND	c.748C>T (p.Gln250*)	ND	ND	↑	No	No	No
54	17	M	7	Acroparestesias Fiebre	7	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.1045dupT (p.Trp349Leufs*26)	↑	↑	↑	No	Si	No
55	15	F	N/A	Asintomática	14	Pedigrí	S/A	ND	ND	c.1045dupT (p.Trp349Leufs*26)	ND	ND	↑	No	No	No
56	20	M	10	Acroparestesias Fiebre	15	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	↓	↓	c.878C>G (p.Pro293Arg)	↑	↑	↑	No	No	No
57	34	F	9	Acroparestesias Dolor abdominal	29	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	ND	c.118C>T (p.Pro40Ser)	↑	↑	↑	No	No	No
58	45	M	7	Acroparestesias Dolor abdominal	41	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.128del (p.Gly43Alafs*78)	↑	ND	↑	No	No	No
59	66	M	N/A	Asintomático	65	Pedigrí	S/A	ND	↓	c.1088G>A (p.Arg363His)	ND	ND	ND	No	No	No
60	30	M	7	Acroparestesias Crisis convulsivas	29	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.126G>C (p.Met42Ile)	↑	ND	↑	No	No	No
61	6	F	3	Astenia	5	Pedigrí	Cardiaca Oftalmológica	ND	ND	c.1156C>T (p.Gln386*)	N	N	↑	No	No	No
62	25	M	10	Astenia Acroparestesias	23	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.1025G>A (p.Arg342Gln)	ND	ND	↑	No	No	No
63	46	M	8	Acroparestesias Hipohidrosis	46	Screening	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.44C>A (p.Ala15Glu)	↑	ND	↑	No	No	No
64	61	F	57	Artralgias	57	Pedigrí	Renal Cardiaca	ND	ND	c.128del (p.Gly43Alafs*78)	↑	N	↑	No	No	No

65	22	M	10	Acroparestesias Hipohidrosis Astenia	18	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.1025G>A (p.Arg342Gnl)	↑	↑	↑	No	Si	No
66	20	M	8	Acroparestesias	17	Pedigrí	Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.1226C>A (p.Pro409His)	↑	↑	↑	No	Si	No
67	14	M	9	Acroparestesias Astenia Hipohidrosis	14	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.826A>G (p.Ser276Gly)	ND	↑	↑	No	No	No
68	13	M	N/A	Asintomático	9	Pedigrí	Renal Oftalmológica	ND	↓	c.1215_1216del (p.S405Rfs*45)	ND	ND	↑	No	Si	No
69	15	F	9	Dolor abdominal Estreñimiento Artralgias	11	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.1226C>A (p.Pro409His)	↑	N	↑	No	Si	No
70	11	F	6	Acroparestesias	6	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	N	c.639+4A>T	ND	ND	↑	No	Si	No
71	24	M	9	Acroparestesias	20	Pedigrí	Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.166T>C (p.Cys56Arg)	↑	↑	↑	No	No	No
72	65	F	20	Acroparestesias Lipotimias Angioqueratomas	51	Pedigrí	Renal Oftalmológica	ND	ND	c.118C>T (p.Pro40Ser)	ND	ND	ND	No	Si	No
73	30	M	8	Acroparestesias Hipohidrosis	22	Screening	Renal Neurológica Cardiaca	↓	↓	c.496dupT (p.Leu166Prof*5)	N	N	↑	Si	Si	Si
74	23	M	4	Angioqueratomas	18	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.145C>T (p.Arg49Cys)	N	↑	↑	No	No	No
75	67	F	20	Acroparestesias Hipohidrosis	54	Pedigrí	Cardiaca	ND	N	c.467C>T (p.A156V)	N	N	↑	No	Si	No
76	44	F	22	Síndrome urémico	32	Screening	Renal	ND	ND	c.212A>G (p.E71G)	N	ND	N	Si	Si	Si
77	53	F	25	Acroparestesias	44	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	N	c.1156C>T (p.Gln386*)	ND	ND	↑	No	Si	No
78	49	F	30	Acroparestesias	43	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.44C>A (p.Ala15Glu)	↑	↑	↑	No	Si	No
79	46	F	8	Artralgias Acroparestesias Intolerancia al calor	42	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	ND	c.1025G>A (p.Arg342Gnl)	↑	↑	↑	No	No	No
80	62	F	60	Angioqueratomas	60	Pedigrí	Cardiaca	ND	ND	c.1088G>A (p.Arg363His)	N	ND	N	No	No	No
81	27	M	5	Acroparestesias	23	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.1024C>T (p.Arg342*)	↑	↑	↑	No	No	No
82	60	F	10	Acroparestesias Diarrea Ortopnea	60	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.826A>G (p.Ser276Gly)	↑	N	↑	No	No	No
83	46	F	45	Mialgias Acroparestesias	45	Pedigrí	Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	ND	c.547G>T (p.Gly183Cys)	↑	N	↑	No	No	No
84	45	F	N/A	Asintomática	44	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	N	ND	c.878C>G (p.Pro293Arg)	↑	N	↑	No	Si	No
85	64	F	7	Acroparestesias Fiebre	45	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	N	N	c.508G>C (p.Asp170His)	N	N	↑	No	Si	No

86	33	M	6	Acroparestesias	24	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.1156C>T (p.Gln386*)	ND	ND	ND	No	Si	No
87	44	M	4	Hipohidrosis	37	Screening	Renal Neurológica	ND	↓	49delCGCTT	↑	N	↑	No	Si	Si
88	25	F	8	Acroparestesias Cefalea	17	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	ND	c.260delA (p.glu87Glysf*34)	N	N	↑	No	Si	No
89	42	M	7	Acroparestesias Fiebre	33	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.1156C>T (p.Gln386*)	ND	ND	ND	No	Si	No
90	29	F	6	Acroparestesias Artralgias	13	Pedigrí	Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	N	c.118C>T (p.Pro40Ser)	↑	↑	↑	No	Si	No
91	33	M	5	Acufenos Acroparestesias Angioqueratomas	31	Pedigrí	Renal	ND	↓	c.166T>C (p.Cys56Arg)	ND	ND	↑	No	No	No
92	55	M	9	Acroparestesias	53	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.128del (p.Gly43Alafs*78)	ND	ND	↑	No	No	No
93	36	M	12	Acroparestesias Fiebre Diarrea	29	Pedigrí	Neurológica	↓	AA	c.658C>T (p.Arg220Ter)	↑	↑	↑	No	No	No
94	42	M	31	Artralgias Edema Astenia	31	Sintomatología (biopsia)	Renal Cardiaca	ND	↓	c.983G>T (p.Gly328Val)	↑	ND	↑	No	Si	No
95	39	M	8	Acroparestesias	28	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.1226C>A (p.Pro409His)	N	ND	↑	No	Si	Si
96	23	M	17	Acroparestesias	19	Screening	Renal Cardiaca	↓	N	c.909G>A p.(Gln333Gln) VSI*	ND	ND	N	No	No	No
97	62	F	15	Intolerancia al calor	50	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	N	c.826A>G (p.Ser276Gly)	N	↑	↑	No	Si	No
98	33	M	22	Acroparestesias	22	Screening	Renal Neurológica	ND	↓	c.1212_1214delAAG (p.Arg404del)	N	N	↑	No	Si	Si
99	57	M	50	Infarto del miocardio	41	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.1024C>T (p.Arg342*)	ND	ND	↑	No	Si	No
100	59	F	15	Acroparestesias	48	Pedigrí	Neurológica	ND	↓	c.1088G>A (p.Arg363His)	ND	ND	N	No	No	No
101	30	M	20	Acroparestesias	25	Pedigrí	Renal	ND	↓	c.145C>T (p.Arg49Cys)	N	ND	↑	No	No	Si
102	38	M	7	Acroparestesias Fiebre	34	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.260delA (p.glu87Glysf*34)	ND	ND	↑	No	No	No
103	57	F	48	Mialgias Astenia	48	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	ND	c.145C>T (p.Arg49Cys)	N	N	↑	No	Si	No
104	35	M	6	Acroparestesias	31	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.748C>T (p.Gln250*)	↑	ND	↑	No	Si	No
105	60	M	24	Trastornos del ritmo cardiaco Proteinuria Síndrome urémico	57	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	ND	↓	c.644A>C (p.Asn215Thr) VSI*	↑	N	↑	No	No	Si

106	38	M	9	Acroparestesias	35	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.826A>G (p.Ser276Gly)	↑	↑	↑	No	No	No
107	49	M	40	Acroparestesias	45	Screening	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.604T>C (p.Ser202Pro)	↑	ND	↑	No	Si	No
108	32	M	12	Acroparestesias	27	Screening	Renal Neurológica	ND	↓	c.729G>C (p.Leu243Phe)	↑	N	↑	No	Si	No
109	55	M	7	Acroparestesias	48	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.887T>C (p.Met296Thr)	ND	ND	↑	No	Si	No
110	49	M	8	Acroparestesias Intolerancia al calor Hipopidrosis	41	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.128del (p.Gly43Alafs*78)	ND	ND	↑	No	Si	No
111	51	M	13	Acroparestesias	39	Pedigrí	Renal Neurológica Cardiaca	ND	↓	c.826A>G (p.Ser276Gly)	ND	ND	ND	No	Si	Si
112	23	M	6	Acroparestesias Fiebre	15	Pedigrí	Renal Neurológica	ND	↓	c.1215_1216del (p.S405Rfs*45)	ND	↑	↑	No	Si	No
113	16	F	7	Acroparestesias Diarrea	10	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.1024C>T (p.Arg342*)	ND	ND	↑	No	Si	No
114	11	F	3	Acroparestesias Fiebre	4	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	N	c.1156C>T (p.Gln386*)	↑	N	↑	No	Si	No
115	65	F	8	Acroparestesias	42	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	N	c.118C>T (p.Pro40Ser)	N	↑	↑	No	Si	No
116	17	F	12	Acroparestesias	14	Pedigrí	Renal Neurológica Oftalmológica	ND	↓	c.44C>A (p.Ala15Glu)	N	↑	↑	Si	Si	No
117	42	M	20	Acroparestesias	39	Screening	Renal Neurológica Cardiaca Oftalmológica	↓	ND	c.878C>G (p.Pro293Arg)	ND	ND	ND	No	Si	Si
118	51	F	44	Taquicardia Acroparestesias Angioqueratomas	51	Pedigrí	Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.1024C>T (p.Arg342*)	ND	N	↑	No	Si	No
119	30	F	N/A	Asintomática	27	Pedigrí	S/A	ND	ND	c.166T>C (p.Cys56Arg)	ND	ND	↑	No	No	No
120	15	F	13	Acroparestesias Cornea verticilata	14	Pedigrí	Neurológica Oftalmológica	ND	ND	c.718_719delAA (p.Lys240Gluufs*9)	ND	ND	↑	No	No	No
121	9	M	5	Acroparestesias	5	Pedigrí	Neurológica Gastrointestinal	ND	↓	c.748C>T (p.Gln250*)	ND	ND	↑	No	No	No
122	44	M	42	Síndrome urémico	42	Pedigrí	Renal Cardiaca	↓	ND	c.126G>C (p.Met42Ile)	ND	ND	↑	No	Si	No
123	33	F	N/A	Asintomática	28	Pedigrí	S/A	ND	ND	c.1226C>A (p.Pro409His)	ND	ND	ND	No	No	No
124	43	M	5	Acroparestesias	40	Pedigrí	Renal Neurológica Gastrointestinal	↓	↓	c.50_54delGCTC (p.Arg17Profs*12)	ND	ND	ND	No	Si	No
125	47	F	38	Trastornos del ritmo cardiaco	46	Screening	Neurológica Cardiaca	ND	ND	c.937G>T (p.Asp313TYR) VSI*	↑	↑	↑	No	No	No

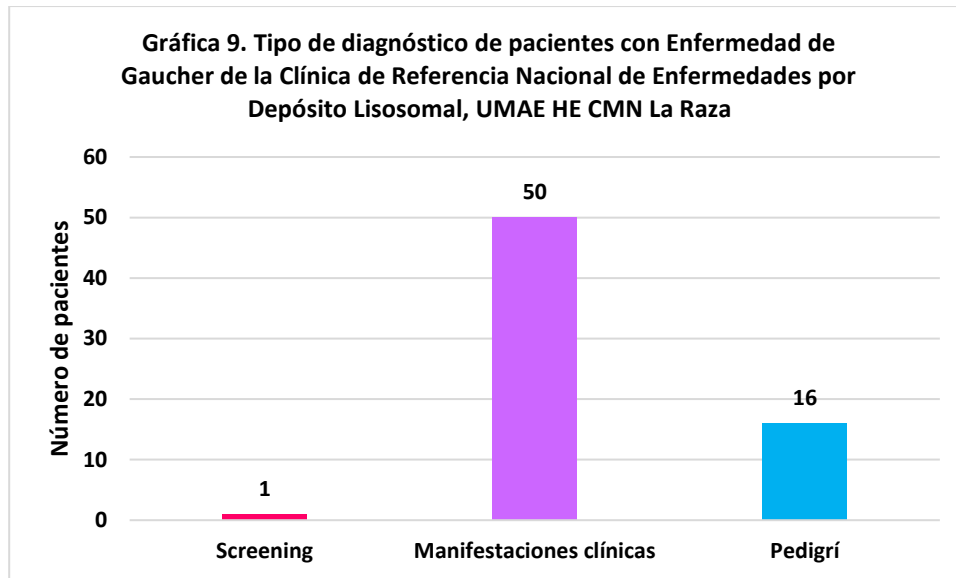
M=masculino, F= femenino, Dx= Diagnóstico, S/A=Sin Alteraciones, ↓= niveles por debajo del nivel normal, N= niveles dentro de parámetros normales, ↑= niveles por arriba del nivel normal, AC=anticuerpos, TRE= Terapia de reemplazo enzimático, N/A= no aplica, AA=actividad ausente, ND= No determinada, ERC: Enfermedad renal crónica, VSI*: Variante de significado incierto

Enfermedad de Gaucher (EG)

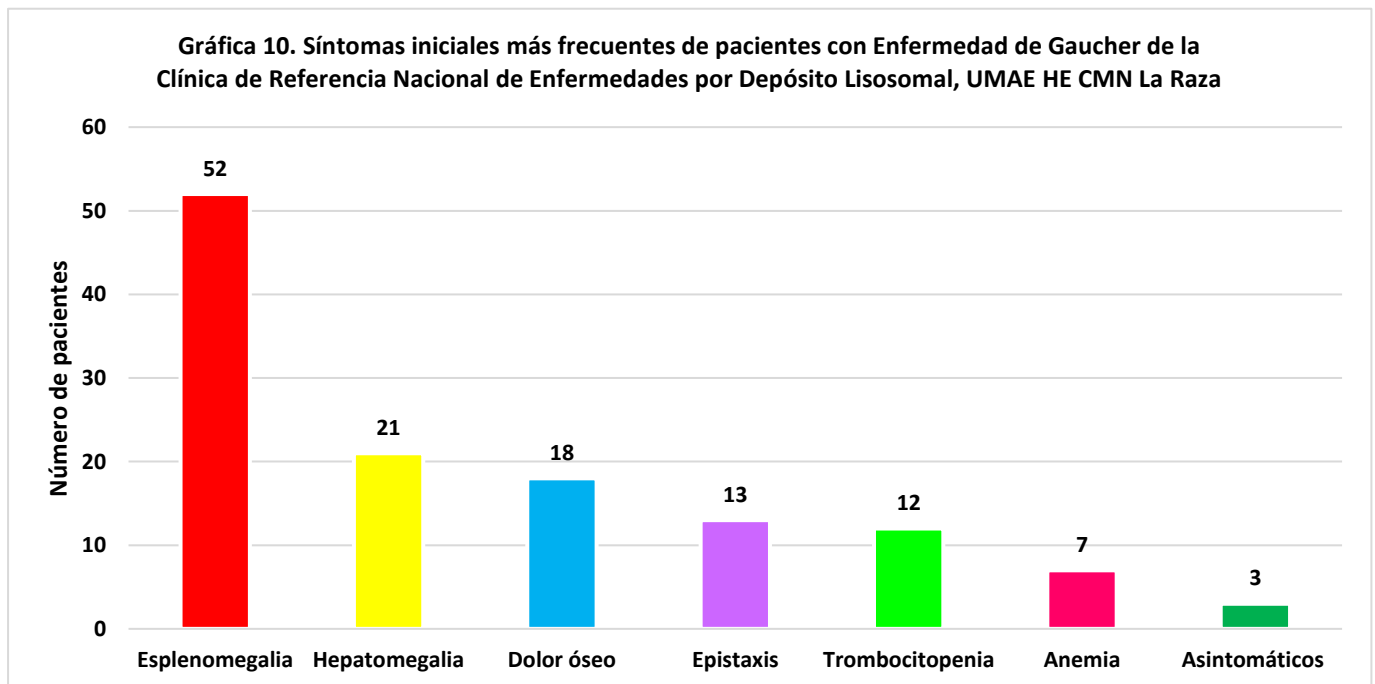
Se evaluaron un total de 74 pacientes con Enfermedad de Gaucher, del total se excluyeron 7 pacientes en los que se descartó el diagnóstico con estudio molecular y enzimático. El **cuadro 2** muestra las principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de los pacientes con enfermedad de Gaucher.

Con un total de 67 pacientes incluidos, 37 (55.22%) son del género masculino y 30 (44.77%) del género femenino. Sus rangos de edad actual son de los 3 a 75 años, con una media de 31.55 años, desviación estándar de 17.73 años y una mediana de 30 años. La edad de inicio de sintomatología varió de 1 a 38 años, con una media de 8.5 años, desviación estándar de 8.7 años y una mediana de 6 años. La edad de diagnóstico varió desde el nacimiento hasta los 56 años, con una media de 18.89 años, desviación estándar de 16.53 años y una mediana de 13 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de EG fue de 0 a 33 años, con una media de 9.7 años, desviación estándar de 11.28 años y una mediana de 4 años.

En lo referente a la forma de diagnóstico, este se llevó a cabo por Screening en 1 (1.49%) paciente; por manifestaciones clínicas y laboratorios sugerentes de EG en 50 (74.62%) pacientes y 16 (23.88%) pacientes contaban con antecedente familiar de EG (pedigrí) (**gráfica 9**).



Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: esplenomegalia en 52 (77.61%) pacientes, hepatomegalia en 21 (31.34%) pacientes, dolor óseo en 18 (26.86%) pacientes, epistaxis en 13 (19.40%) pacientes, 12 (17.91%) tenían trombocitopenia y 7 (10.44%) pacientes presentaron anemia, solo 3 (4.47%) de los pacientes se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico (**gráfica 10**).

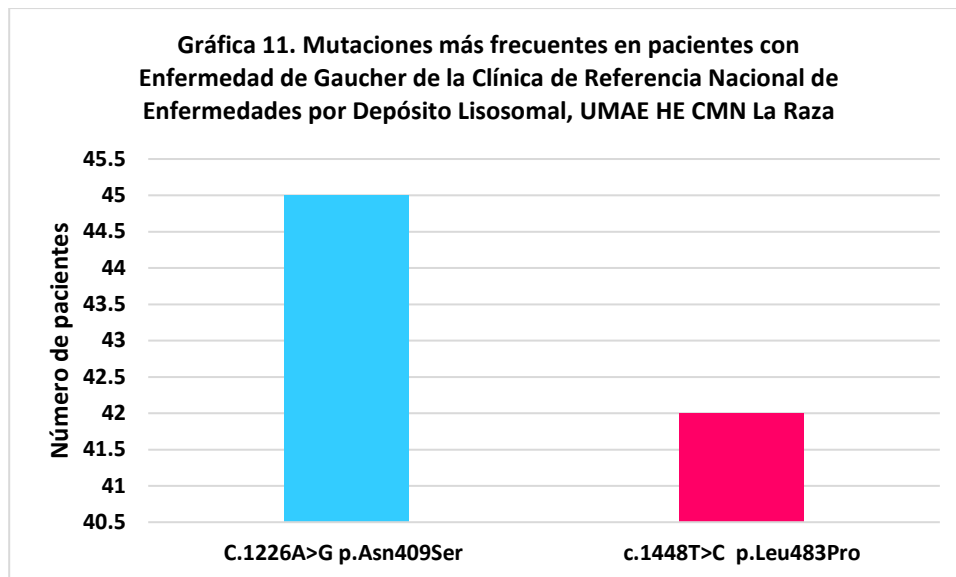


Las manifestaciones más severas e incapacitantes de la EG se clasificaron en: hematológica, neurológica, ósea y visceromegalias. La afectación más frecuente que se encontró fue la visceromegalia con 60 (89.55%) pacientes, seguido de la afectación ósea con 36 (53.73%) pacientes, 34 (50.74%) presentaron alteración hematológica y solo 3 (4.47%) pacientes presentaban afectación neurológica, los cuales tenían Gaucher tipo III. Un solo paciente no tenía ninguna afectación y además se encontraba asintomático (**Imagen 2**).

En lo que respecta a los estudios de laboratorio realizados, el 100% de los pacientes contaban con determinación sérica de la actividad enzimática de glucocerebrosidasa acida, la cual se encontraba disminuida en la totalidad de los pacientes.

De la totalidad de afectados con EG; 52 (77.61%) pacientes contaban con niveles séricos de quitotriosidasa como biomarcador, el cual se encontraba elevado todos los casos (100%), el resto de los pacientes (15) no contaban con dicha medición.

El 100% (67) de los pacientes tenían estudio mutacional que confirmaba la enfermedad, las mutaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron: C.1226A>G p.Asn409Ser encontrada en 45 (67.16%) pacientes y c.1448T>C p.Leu483Pro encontrada en 42 (62.68%) pacientes (**gráfica 11**). Destacando que; 48 (71.64%) pacientes contaban con más de una mutación patogénica.



El 26.86% (18) de los pacientes con diagnóstico de EG tuvieron como dato orientador para su diagnóstico la realización de aspirado de médula ósea (AMO) en donde se observó la presencia de células de Gaucher. Únicamente en un paciente se llevó a cabo biopsia esplénica y en otro paciente biopsia hepática las cuales dieron hincapié a diagnóstico final.

Todos los pacientes (100%) contaban con TRE.

Cuadro 2. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con enfermedad de Gaucher.

#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Afectación	Actividad enzimática Glucocerebrosidasa acida	Mutación	Biomarcador	Dato orientador	TRE
1	21	M	7	Epistaxis Dolor óseo Trombocitopenia Esplenomegalia	21	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si
2	46	M	11	Síndrome purpúrico Hemorrágico Esplenomegalia	33	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	AMO	Si
3	16	F	5	Hepatomegalia Esplenomegalia	5	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.509G>T p.Arg170Leu c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	SD	Si
4	12	F	4	Aumento de perímetro abdominal Hepatomegalia Esplenomegalia	2	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
5	50	F	22	Esplenomegalia Epistaxis	45	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.84dupG p.Leu29Alafs*18 c.1226A>G p.Asn409Ser	ND	SD	Si
6	37	M	NA	Asintomático (detección incidental por traumatismo)	34	Screening	Visceromegalia Hematológica	↓	c.679_680delAAinsTC p.(Asn227Ser) c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si
7	7	M	NA	Asintomático	7	Pedigrí	Ninguna	↓	c.84dupG p.Leu29Alafs*18 c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	SD	Si
8	37	M	2	Epistaxis Esplenomegalia	2	Pedigrí	Visceromegalia	↓	c.463T>C p.Tyr155His c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
9	34	F	23	Trombocitopenia Hepatomegalia Eclampsia	27	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
10	48	M	SD	Dolor articular Gingivorragia Esplenomegalia	43	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
11	59	F	38	Trombocitopenia Esplenomegalia Astenia Malestar general	56	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
12	30	M	1	Dolor óseo Epistaxis Astenia	0	Pedigrí	Hematológica Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
13	34	F	SD	Esplenomegalia	27	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.485T>C p.Met162Thr c.928A>G p.Ser310Gly	↑	AMO	Si
14	36	M	SD	Esplenomegalia Trombocitopenia	29	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
15	44	F	12	Esplenomegalia Pancitopenia	12	Pedigrí	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
16	56	M	8	Esplenomegalia Trombocitopenia	40	Pedigrí	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
17	50	M	20	Esplenomegalia Dolor óseo	41	Pedigrí	Ósea Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
18	51	M	31	Esplenomegalia Bicitopenia	47	Pedigrí	Hematológica Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
19	32	M	4	Dolor óseo Hepatomegalia	4	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si

20	22	M	2	Esplenomegalia Epistaxis Hematoquecia Esplenomegalia Hepatomegalia	3	Sintomatología	Hematológica Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
21	75	M	25	Dolor óseo Esplenomegalia Anemia	52	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si
22	43	M	10	Esplenomegalia	36	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.820G>A p.Glu274Lys c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	AMO	Si
23	22	M	8	Epistaxis Esplenomegalia	8	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	AMO	Si
24	23	M	1	Esplenomegalia	2	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
25	50	F	14	Esplenomegalia Epistaxis	43	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica Ósea	↓	c.1058T>G p.Leu353Arg	↑	AMO	Si
26	57	F	10	Esplenomegalia	13	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.534delT Asp179Metfs*21 c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	AMO	Si
27	26	M	8	Esplenomegalia Dolor óseo	12	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si
28	23	M	5	Dolor óseo	13	Sintomatología	Ósea Hematológica	↓	c.485T>C p.Met162Thr c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	SD	Si
29	29	M	1	Esplenomegalia	1	Sintomatología	Ósea Visceromegalia	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
30	20	M	1	Esplenomegalia	2	Pedigrí	Visceromegalia Ósea	↓	c.754T>A p.Phe252Ile c.847T>C p.Tyr488His	↑	Biopsia hepática	Si
31	21	F	8	Dolor óseo Epistaxis Trombocitopenia Esplenomegalia	13	Sintomatología	Hematológica Ósea Visceromegalia	↓	c.84dupG p.Leu29Alafs*18 c.1226A>G p.Asn409Ser	ND	SD	Si
32	52	M	20	Trombocitopenia	29	Sintomatología	Hematológica Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
33	39	M	7	Esplenomegalia Hepatomegalia	22	Sintomatología	Ósea Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
34	22	F	8	Equimosis Epistaxis Dolor óseo Hepatomegalia Esplenomegalia	9	Sintomatología	Ósea Visceromegalia Hematológica	↓	C.1226A>G p.Asn409Ser	↑	AMO	Si
35	19	F	1	Hepatomegalia Esplenomegalia Bicitopenia	2	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.847T>C p.Tyr488His c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si
36	38	F	4	Esplenomegalia Anemia Trombocitopenia	6	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
37	46	F	32	Esplenomegalia	40	Sintomatología	Ósea Visceromegalia	↓	c.721G>A p.Gly241Arg c.1226A>G p.Asn409Ser	ND	AMO	Si
38	74	M	28	Esplenomegalia Epistaxis	56	Sintomatología	Ósea Hematológica Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	SD	Si
39	25	M	10	Esplenomegalia Anemia	16	Sintomatología	Gaucher tipo III Neurológica Hematológica Ósea	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
40	21	F	1	Dolor óseo Esplenomegalia	1	Sintomatología	Gaucher tipo III Neurológica	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si

				Hepatomegalia			Ósea Hematológica Visceromegalia					
41	34	F	2	Hepatomegalia Esplenomegalia	29	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.259C>T p.Arg87Trp c.509G>T p.Arg170Leu	↑	SD	Si
42	10	M	2	Hepatomegalia Esplenomegalia	6	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483pro	ND	SD	Si
43	22	F	2	Hepatomegalia Esplenomegalia Pancitopenia Crisis convulsivas	4	Sintomatología	Gaucher tipo III Neurológica Visceromegalia Hematológica	↓	c.1448T>C p.Leu483pro	ND	SD	Si
44	54	M	NA	Asintomático	5	Pedigrí	Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.84dupG p.Leu29Alafs*18	↑	SD	Si
45	68	F	SD	Astenia Plenitud postprandial	20	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.84dupG p.Leu29Alafs*18	↑	SD	Si
46	11	F	4	Dolor abdominal Hepatomegalia	4	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.1342G>C p.Asp448His c.1448T>C p.Leu483pro	ND	AMO	Si
47	37	F	6	Esplenomegalia Epistaxis Dolor óseo	30	Sintomatología	Hematológica Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483pro	↑	SD	Si
48	26	F	2	Anemia Trombocitopenia Esplenomegalia	22	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
49	24	F	7	Epistaxis Dolor óseo Esplenomegalia Bicitopenia	19	Pedigrí	Visceromegalia Hematológica Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483pro	↑	AMO	Si
50	48	M	10	Epistaxis Astenia Dolor óseo	42	Pedigrí	Hematológica Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
51	53	M	14	Plenitud postprandial Epistaxis	47	Pedigrí	Hematológica Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
52	8	F	2	Hepatomegalia Esplenomegalia	2	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
53	3	M	2	Equimosis Bicitopenia Hepatomegalia Esplenomegalia	2	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
54	35	M	1	Dolor óseo Dolor lumbar Distención abdominal Fractura de Fémur	26	Pedigrí	Visceromegalia Ósea	↓	c.408_412del p.Pro137Cysfs*7 c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	Biopsia esplénica	Si
55	41	M	6	Necrosis avascular de fémur	23	Pedigrí	Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	AMO	Si
56	13	M	5	Trombocitopenia Epistaxis Esplenomegalia	6	Sintomatología	Hematológica Visceromegalia	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
57	38	F	4	Dolor óseo Esplenomegalia	35	Pedigrí	Ósea Visceromegalia	↓	c.408_412del p.Pro137Cysfs*7 c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	AMO	Si
58	4	M	2	Hepatomegalia Esplenomegalia	2	Sintomatología	Visceromegalia	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	ND	SD	Si
59	40	F	SD	Necrosis avascular de fémur	33	Sintomatología	Ósea	↓	c.685G>A p.Ala229Thr c.1226A>G p.Asn409Ser	↑	SD	Si
60	6	F	3	Dolor abdominal Plenitud postprandial Estreñimiento Hepatomegalia Esplenomegalia	5	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.408_412del p.Asn136Lysfs*15	ND	SD	Si

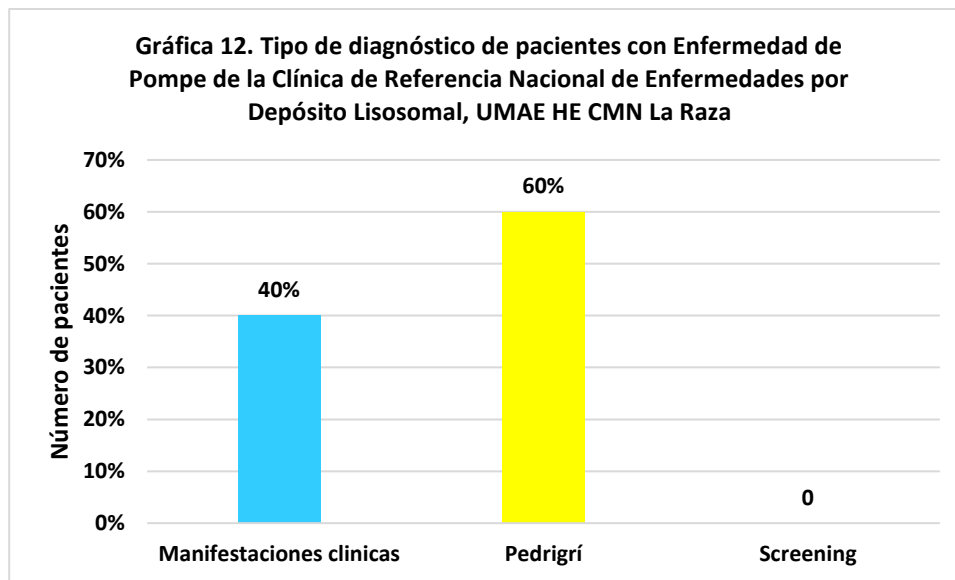
61	18	F	10	Esplenomegalia Trombocitopenia	10	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
62	4	F	1	Hepatomegalia Esplenomegalia Anemia Trombocitopenia Epistaxis	1	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
63	3	M	1	Anemia Esplenomegalia	1	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.1448T>C p.Leu483Pro	↑	SD	Si
64	15	F	9	Hepatomegalia Esplenomegalia Dolor óseo	10	Pedigrí	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.681T>G p.Asn227Lys	↑	SD	Si
65	15	M	6	Hepatomegalia Esplenomegalia Dolor óseo	5	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.1226A>G p.Asn409Ser c.681T>G p.Asn227Lys	↑	SD	Si
66	25	F	10	Dolor óseo Hepatomegalia Esplenomegalia	18	Sintomatología	Visceromegalia Ósea	↓	c.847T>C p.Tyr488His	↑	SD	Si
67	12	M	4	Distensión abdominal Epistaxis Anemia Equimosis	5	Sintomatología	Visceromegalia Hematológica	↓	c.509G>T p.Arg170Leu	↑	SD	Si

Dx: Diagnóstico, F: femenino, M: masculino, TRE: Tratamiento de reemplazo enzimático, AMO: aspirado de médula ósea, ND: No determinado, SD: Sin dato, NA: No aplica, N: normal,

Enfermedad de Pompe (EP)

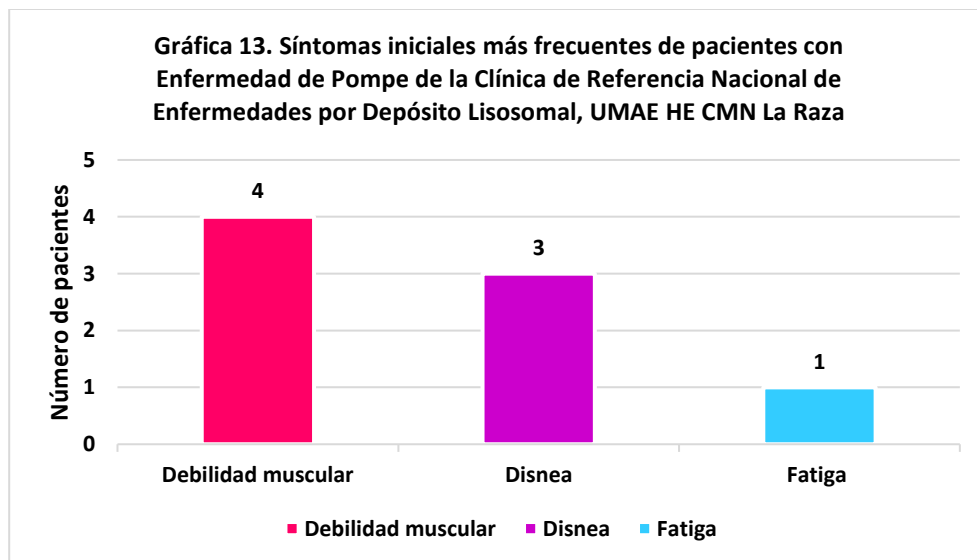
El **cuadro 3** muestra las principales características clínicas, bioquímicas y alteraciones mutacionales de los pacientes con enfermedad de Pompe. Con un total de 5 pacientes; 3 (60%) mujeres y 2 (40%) hombres, se encontró dentro de las manifestaciones de la enfermedad que la edad promedio actual es de 40.4 años, con un rango entre los 26 a los 55 años y una mediana de 26 años; la edad de inicio de sintomatología varió desde los 15 a los 40 años con un promedio de 27.8 años y una mediana de 26 años; la edad al diagnóstico fue desde los 22 a los 47 años con un promedio de 34 años y una mediana de 29 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de EP varió desde 1 a los 14 años, con una media de 7.5 años y una mediana de 7 años.

El diagnóstico se realizó por manifestaciones clínicas propias de la EP en 3 (60%) pacientes y en 2 (40%) de los pacientes ya tenían antecedentes familiares de EP (pedigrí) y el diagnóstico clínico se realizó hasta el momento que presentaron manifestaciones de la enfermedad (**gráfica 12**).



Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: debilidad muscular en 4 (80%) pacientes, disnea en 3 (60%) pacientes y fatiga en 1 (20%) paciente (**gráfica 13**). Las manifestaciones más severas e incapacitantes de esta enfermedad se clasificaron en muscular, respiratoria, gastrointestinal y cardíaca; la

afectación muscular y respiratoria fueron las más frecuentes, presentes en 4(80%) pacientes, seguido de afectación cardíaca en 2 pacientes (40%) y 1 (20%) paciente presentó afectación gastrointestinal. **(Imagen 3)**



En cuanto a los estudios realizados se encontró elevación de enzimas musculares en 3 (60%) pacientes, se realizó electromiografía en la totalidad de los pacientes evaluados, el patrón más frecuentemente reportado fue el miopático, presente en 4 (80%) de los pacientes y solo 1 (20%) paciente reportó radiculopatía. Los 5 (100%) pacientes presentaron niveles de actividad de alfa glucosidasa acida bajos; y un (20%) paciente contaba con determinación de GLC4 elevada; los 5 (100%) pacientes tenían mutación patológica que confirmaba la enfermedad; la mutación c.-32-13T>G, fue la más frecuente en este grupo.

Del total de pacientes evaluados 4 (80%) contaban con TRE a base de alglucosidasa alfa, de los cuales 2 (40%) son del género masculino y 2 (40%) son del género femenino.

Mucopolisacaridosis tipo 1

El **cuadro 4** muestra las principales características clínicas, bioquímicas y la alteración mutacional de este caso. Al momento de la valoración presentaba afectación a nivel: cardíaco, respiratorio, óseo, alteración del crecimiento, otorrinolaringológico, neurológico y visceromegalia **(Imagen 4)**.

Cuadro 3. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con enfermedad de Pompe

#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Tipo de afectación	CPK	LDH	Biopsia de músculo	EMG	Actividad de alfa glucosidasa ácida	Mutación	Tetrasacárido de glucosa urinario GLc4	TRE
1	33	F	26	Debilidad en cintura pélvica Disnea	29	Sintomatología	Muscular Respiratoria	N	ND	ND	Patrón miopático	↓	c.1082C>T p.Pro361Leu	↑	Si
2	33	F	25	Disnea	26	Pedigrí	Respiratoria	↑	↑	ND	Patrón miopático	↓	c.-32-13T>G c.1465G>A p.Asp489Asn	ND	No
3	55	F	33	Debilidad en cintura pélvica	47	Sintomatología	Muscular	↑	ND	ND	Radiculopatía	↓	c.-32-13T>G c.2560C>T p.Arg854*	ND	Si
4	55	M	40	Debilidad generalizada	46	Pedigrí	Cardiaca Respiratoria Muscular	N	N	ND	Patrón miopático	↓	c.-32-13T>G c.2560C>T p.Arg854*	ND	Si
5	26	M	15	Debilidad en cintura pélvica Disnea Fatiga	22	Sintomatología	Muscular Cardiaca Respiratoria	↑	↑	ND	Patrón miopático	↓	c.1445C>T p.Pro482Leu	ND	Si

F: Femenino, M: Masculino, Dx : Diagnóstico, CPK : creatina fosfocinasa, LDH: lactado deshidrogenasa, EMG: Electrolografía, F: femenino, M: masculino, ND: No determinada, N: normal, NA: no aplica, TRE: Tratamiento de reemplazo enzimático

Cuadro 4. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I

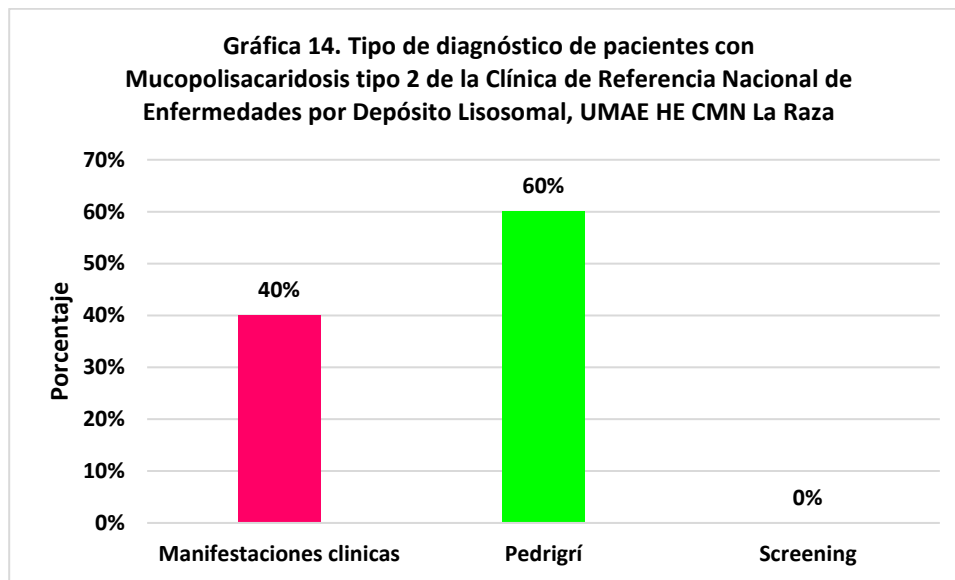
#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Tipo de afectación	Actividad de Alfa iduronasa	Mutación	Ácido urónico en orina	GAG urinarios	TRE
1	17	M	1	Neumonía Hernia umbilical e inguinal	<1	Tamizaje	Cardiaca Respiratoria Ósea Alteración del crecimiento Otorrinolaringológica Neurológica Visceromegalia	↓	c.1598C>G p.Pro533Arg (p.P533R)	↑	↑	Si

M: masculino, F: femenino, GAG: Glucosaminoglicanos, Dx : diagnóstico, TRE: Terapia de reemplazo enzimático

Mucopolisacaridosis tipo 2

El **cuadro 5** muestra las principales características clínicas, bioquímicas y alteraciones mutacionales de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo 2. Con un total de 5 pacientes, el 100% son del género masculino. Sus rangos de edad actual son de 20 a 40 años, con una media de 28.8 años y mediana de 26 años. La edad de inicio de sintomatología varió de 1 a 5 años, con una media de 2.2 años y mediana de 1 año. La edad de diagnóstico varió desde 1 a 33 años, con una media de 16.4 años y una mediana de 19 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de MPS2 varió desde los 0 a los 30 años, con una media de 14.2 años.

El diagnóstico se realizó por manifestaciones clínicas propias de la MPS 2 en 2 (40%) pacientes y en 3 (60%) de los pacientes tenían antecedentes familiares de MPS2 (pedigrí) y su diagnóstico se realizó hasta el momento que presentaron manifestaciones clínicas de la enfermedad (**gráfica 14**).



Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: hernia umbilical y retraso en el crecimiento en 3 (60%) pacientes. Las manifestaciones más severas e incapacitantes de esta enfermedad se clasificaron en: cardíaca, respiratoria, visceromegalia, otorrinolaringológica, oftalmológica, ósea, articular y neurológica. La afectación respiratoria y otorrinolaringológica fueron las más frecuentes,

presentes en 5 (100%) pacientes, seguido de afectación cardiaca, neurológica y ósea en 4 (80%) pacientes, visceromegalias en 3 (60%) pacientes y la afectación articular y oftalmológica solo en 1 (20%) paciente. **(Imagen 5)**

El 100% tenían niveles de actividad de iduronato-2-sulfatasa bajos y una mutación que confirmaba la enfermedad.

Del total de pacientes evaluados los 5 (100%) contaban con TRE a base de idursulfasa.

Cuadro 5. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 2

#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Tipo de afectación	Actividad de iduronato-2-sulfatasa	Mutación	TRE
1	20	M	5	Hernia umbilical	5	Sintomatología	Articular Respiratoria Cardiaca Neurológica Otorrinolaringológica	↓	c.1122C>T p.Gly374Gly	Si
2	33	M	1	Hiperactividad bronquial Apnea del sueño Otitis de repetición Hernia umbilical	24	Sintomatología	Cardiaca Respiratoria Visceromegalia Otorrinolaringológica Ósea Neurológica	↓	c.253G>A p.A85T	Si
3	25	M	1	Retraso en el crecimiento	1	Pedigrí	Respiratoria Visceromegalia Otorrinolaringológica Ósea Neurológica	↓	c.1425G>A p.Trp475Ter	Si
4	26	M	1	Infecciones respiratorias repetitivas Hernia umbilical Retraso en el crecimiento	19	Pedigrí	Respiratoria Cardiaca Neurológica Ósea Otorrinolaringológica Visceromegalia	↓	c.1327C>T p.Arg443Ter	Si
5	40	M	3	Retraso en el crecimiento	33	Pedigrí	Respiratoria Cardiaca Oftalmológica Otorrinolaringológica Ósea	↓	c.879+2T>C	Si

M: masculino, F: femenino, Dx: diagnóstico, TRE: Terapia de reemplazo enzimático

Niemann Pick A/B

En el **cuadro 6** se observa las principales características clínicas, bioquímicas y alteraciones mutacionales de los pacientes con Niemann Pick tipo A/B. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron: hepatomegalia y esplenomegalia en 2 (100%) pacientes e ictericia en 1 (50%) paciente y fiebre en 1 (50%) paciente. Al momento de la valoración presentaba afectación a nivel: hematológico y visceromegalias (**Imagen 6**). Los 2 (100%) pacientes presentaron niveles de actividad de esfingomielinasa bajos y estudio mutacional, sin embargo, uno de ellos tenía una mutación de significado incierto. En 1(50%) de los pacientes el aspirado de médula ósea fue el estudio que orientó al diagnóstico.

Niemann Pick C

El **cuadro 7** muestra las principales características clínicas, bioquímicas y la alteración mutacional de este caso. Los síntomas iniciales fueron: disminución del desempeño académico, pérdida del control de esfínter vesical y crisis catapléjica; al momento de la valoración presentaba afectación a nivel: neuro-oftalmológica, cardíaca, respiratoria y otorrinolaringológica (**Imagen 7**).

Cuadro 6. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con Niemann Pick tipo A/B

#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Tipo de afectación	Actividad enzimática	Mutación	Dato orientador
1	17	M	4	Ictericia Hepatomegalia Esplenomegalia	17	Screening	Hematológica Visceromegalia	↓	Variante de significado incierto	ND
2	11	F	2	Hepatomegalia Esplenomegalia Fiebre	2	Screening	Visceromegalia	↓	c.1805G>A	AMO

Dx : Diagnóstico, M : masculino, F: femenino, AMO: aspirado de médula ósea,

Cuadro 7. Principales características clínicas, bioquímicas y mutacionales de pacientes con Niemann Pick tipo C

#	Edad	Sexo	Edad de inicio de síntomas	Signos y síntomas iniciales	Edad de Dx	Motivo de Dx	Tipo de afectación	Tinción de Filipina en fibroblastos	Mutación	Dato orientador
1	18	M	7	Disminución del desempeño académico Pérdida del control del esfínter vesical Crisis catapléjica	16	Sintomatología	Neuro-oftalmológica Cardiaca Respiratoria Otorrinolaringológica	Positiva	c.1042C>T p.R348X c.2789C>T p.A927B (SUV)	AMO (Macrófagos espumosos)

Dx : Diagnóstico, M : masculino, F: femenino, AMO: aspirado de médula ósea.

IV. DISCUSIÓN

Actualmente existen pocos estudios en la literatura que describen las características clínicas de las enfermedades por depósito lisosomal. De acuerdo con la bibliografía reportada, la EG es la EDL más frecuente a nivel mundial, concordando con un artículo de revisión de Ferreira Carlos y colaboradores ²³ titulado “Lysosomal storage diseases” en donde se menciona a la EG como la más común de las enfermedades lisosomales. Así como el estudio de Pinto Rui y colaboradores ²⁴ realizado en población portuguesa en donde encontró que la enfermedad por depósito lisosomal más prevalente es la EG, con una prevalencia calculada de 1.4 por cada 100 000 nacidos vivos, siendo muy similar a la reportada en los Países Bajos y Australia con 1.2 y 1.8 por cada 100 000 nacidos vivos respectivamente. En nuestro estudio se encontró a la EF como la EDL más frecuente (60.67%), seguida por la EG (32.52%), datos muy similares a los de Navarrete Morales y colaboradores ²⁵ quienes reportaron las características clínicas de 17 pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad lisosomal, con una prevalencia de 24% para EF, 24% para MPSI y solo 6% para EG. Debido a lo anterior se podría inferir que la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente en población mexicana es la EF y no la EG.

En lo referente al diagnóstico de EF, Politei y colaboradores ²⁶ realizaron un estudio titulado “Enfermedad de Fabry: Nuevos conceptos en su historia natural, evolución y tratamiento, en relación a los hallazgos del Registro Fabry” el cual recolectó información de pacientes con EF de múltiples países Latinoamericanos; en este estudio se reportó un inicio de sintomatología entre 6 y 9 años; con una edad de diagnóstico promedio entre 25 años para el sexo masculino y 32 años para el femenino. En nuestro estudio la edad de inicio de sintomatología es mayor, varió desde los 2 a 60 años, con una media de 13.74 años, sin embargo, presenta una edad de diagnóstico muy similar, que varió desde los 0 a los 65 años, con un promedio de 28.34 años.

En la mayoría de los casos existe un retraso significativo para establecer el diagnóstico definitivo de EF. En un estudio realizado en población europea por

Mehta y Cols ²⁷ encontraron una demora media para el diagnóstico después del inicio de los síntomas de 13.7 y 16.3 años para hombres y mujeres, respectivamente. En nuestro estudio se encontró que el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo varió de 0 a 50 años, con una media de 15.21 años, muy similar a lo reportado en la bibliografía internacional. Cabe destacar que en nuestro estudio el 88% de los pacientes con EF contaban con el antecedente de familiares con dicho diagnóstico, en ello radica la importancia de promover el tamizaje de los familiares de pacientes afectados con EF, ya que la detección y el inicio temprano de la terapia enzimática podrían mejorar o limitar la progresión de la enfermedad.

En nuestra población la afectación orgánica que se presentó con mayor frecuencia fue la afectación neurológica, que se encontró en un total de 96 (76.8%) pacientes. Las acroparestesias presentes en 93 (74.4%) pacientes y la hipohidrosis en 24 (19.2%) pacientes fueron los síntomas iniciales más frecuentemente encontrados. Los datos anteriores coinciden con los reportados en la literatura, como los reportados por El-Abassi y colaboradores ²⁸ quienes refieren que la afectación neurológica y el dolor neuropático es uno de los primeros síntomas en la mayoría de los pacientes, teniendo una incidencia hasta del 80% de los pacientes con EF.

Los varones hemicigotos con EF comúnmente muestran la forma clásica de la enfermedad, presentando niveles de actividad enzimática en plasma y/o leucocitos ausentes o bajos; en cambio, las mujeres heterocigotas tienen niveles de α -gal A que pueden variar desde niveles deficientes hasta niveles normales²⁸, estos datos coinciden con lo que se encontró en nuestra población estudiada, en donde el 100% de los varones contaban con niveles de actividad enzimática disminuidos y en 3 (4.47%) de los pacientes la actividad era nula. En contraposición con las mujeres estudiadas (58) con EF, en las que se contaba con medición de la actividad enzimática únicamente en 24 (41.37%) de ellas, de las cuales 15 (25.86%) presentaban concentraciones normales y la actividad enzimática estaba disminuida en solo 9 (15.51%) de las pacientes. De aquí radica la importancia en

la realización del estudio mutacional adicional a la actividad enzimática, en todas las mujeres con sospecha de EF para confirmación del diagnóstico.

Los biomarcadores utilizados en la EF que pueden ayudar a monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento incluyen: lyso-GL3 y GL3 en plasma y GL3 urinario.²⁸ En nuestra población estudiada 71 (56.8%) pacientes contaban con determinación de GL3 plasmática de los cuales 43 pacientes tenían concentraciones elevadas, 111 (88.8%) pacientes contaban con cuantificación de Lyso-GL3 y 98 de ellos tenían elevación en sus cifras y únicamente 56 (44.8%) pacientes tenían determinación de GL3 urinaria y de ellos 26 presentaban elevación de la concentración, el resto de los pacientes no contaban con determinación de GL3 urinario ya que presentaban anuria por ERC.

En México, Ramos Kuri y colaboradores²⁹ reportaron las mutaciones c.728 G>C, c.260 del A y c.467C>T en pacientes con diagnóstico de EF y compromiso renal. En nuestro estudio el 100% de los pacientes contaban con determinación de las mutaciones del gen GLA; la mutación que se presentó con mayor frecuencia fue: GLA (c.1156C>T p.Gln386*) en 11 (8.8%) pacientes, seguida de la mutación GLA (c.826A>G p.Ser276Gly) en 9 (7.2%) pacientes. Además se encontró la mutación GLA (c.397A>T p.Ile133Phe) la cual no ha sido reportada anteriormente y se encontraron tres mutaciones las cuales son variantes de significado incierto: GLA (c.909G>A p.Gln333Gln), GLA (c.644A>C p.Asn215Thr) y GLA (c.937G>T p.Asp313TYR). En una revisión realizada por Van der Tol y colaboradores³⁰ sobre la prevalencia de individuos con EF con variantes genéticas de significado incierto; consideran a un individuo con variante de significado incierto afectado por EF si está presente al menos un rasgo característico (angioqueratomas, córnea verticillata, acroparestesia), si la actividad de la enzima a GAL-A estaba por debajo del 5 %, o si hay un miembro de la familia afectado. En nuestro estudio se consideraron a estos 3 pacientes con variante de significado incierto como afectados por la EF ya que cumplían con estas características.

Con respecto al tratamiento, los expertos europeos en EF en sus recomendaciones para pacientes adultos en 2018, refieren se debe iniciar

tratamiento lo antes posible en hombres afectados con EF clásica; en mujeres sintomáticas se puede iniciar tratamiento en caso de dolor atribuible a EF, insuficiencia renal, presencia de EVC, síntomas cardíacos, trastornos digestivos, intolerancia al ejercicio e hipohidrosis y en mujeres asintomáticas se debe iniciar tratamiento en caso de evidencia en estudios de daño a órganos diana (riñón, corazón o cerebro)³¹. En nuestro estudio el 56.8% (71) del total de pacientes con EF contaban con TRE, de los cuales el 53.52% (38) eran del género masculino y 46.47% (33) del género femenino, y aunque sigue siendo mayor la proporción de hombres afectados debido a que se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X, con los resultados anteriores podemos observar que la proporción de mujeres afectadas y que reciben tratamiento no es menos apreciable, en ello radica la importancia del cribado y diagnóstico en mujeres con EF.

Durante el tratamiento de la EF se puede identificar la formación de anticuerpos contra la TRE los cuales neutralizan el efecto de esta, un estudio publicado por Keating Gillian³² reportó el desarrollo de anticuerpos hasta en un 24% de los pacientes con EF. En nuestro estudio, de los 71 pacientes que se encuentran en TRE únicamente 4 (5.63%) de ellos presentan anticuerpos séricos contra la TRE, cifras que difieren de lo reportado en otras bibliografías.

En lo referente a la Enfermedad de Gaucher, Giraldo y colaboradores³³ realizaron un estudio transversal en pacientes españoles con EG tipo 1, reportando mayor prevalencia en hombres (53%), con una media de edad de 44.8 años, con una edad media de inicio de los síntomas de 20.7 años y un diagnóstico realizado a una media de 28 años. En nuestro estudio también se obtuvo mayor prevalencia en la población masculina (55.22%), sin embargo, con edades menores de inicio de sintomatología (8.5 años) y menor edad al momento de diagnóstico (18.89 años).

El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher es bastante variable, existe comúnmente un retaso en el diagnóstico, incluso de años, debido a la rareza de la enfermedad y al poco conocimiento de ella. En el estudio realizado por Giraldo y colaboradores³³

presentaron una media de 7.3 años entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo; en nuestra población estudiada el tiempo transcurrido fue mayor, con una media de 9.7 años. En ello radica la importancia del conocimiento de la enfermedad entre los médicos de distintas especialidades, para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

La EG puede presentarse en tres formas clínicas principales: Tipo I: el más benigno y frecuente (90% de los casos), en forma no neuropática, y los Tipos II y III, ambos en forma neuropática, que manifiestan síntomas neurológicos graves.¹⁴ En nuestra población estudiada, 3 (4.47%) pacientes tenían manifestaciones neurológicas y diagnóstico de EG tipo III, el resto de los pacientes (95.53%) tenían diagnóstico de EG tipo I, datos que concuerdan con los reportados en la literatura.

En lo referente a las manifestaciones clínicas de la EG, en un estudio retrospectivo realizado por Chaabouni y colaboradores³⁴ en población africana, reportó a la esplenomegalia como el signo más común (100% de los casos), seguido por hepatomegalia. Estos datos concuerdan con lo reportado en nuestro estudio en donde la esplenomegalia fue el síntoma predominante con afectación del 77% de los pacientes con EG, seguido por hepatomegalia (31.34%), dolor óseo (26.86%), epistaxis (19.40%), trombocitopenia (17.91%) y anemia (10.44%). Siendo la visceromegalia la manifestación predominante en nuestra población.

El diagnóstico de la EG se establece cuando se demuestra la deficiencia de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa ácida. En nuestra población con EG estudiada el 100% de los pacientes contaban con determinación de la actividad enzimática de glucocerebrosidasa ácida, la cual se encontraba disminuida en la totalidad de los pacientes.

Entre los biomarcadores que se pueden medir en pacientes con EG se encuentran la quitotriosidasa, la enzima convertidora de angiotensina y la fosfatasa ácida tartratorresistente los cuales muestran concentraciones elevadas en EG y sus valores se correlacionan con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En nuestro estudio únicamente se contaba con la determinación sérica de quitotriosidasa, un total de 52 (77.61%) pacientes tenían

dicha medición y el 100% de ellos presentaban concentraciones elevadas; es de importancia señalar que la medición de este biomarcador se realizó en la evaluación inicial, antes de iniciar con TRE y no se tomó en cuenta mediciones posteriores, por lo que no podemos valorar la disminución de esta como respuesta al tratamiento.

En lo referente al diagnóstico molecular de la EG, Silva García y colaboradores³⁵ reportaron las variantes patogénicas de 69 pacientes mexicanos y 369 pacientes españoles con EG, encontrando a las mutaciones c.1448T>C/ p.Leu483Pro/L444P y c.1226A>G/ p.Asn409Ser/N370S como las más frecuentes; estos datos reportados coinciden con los encontrados en nuestra investigación, en donde la mutación c.1226A>G p.Asn409Ser fue la más frecuente, siendo reportada en 45 (67.16%) pacientes y c.1448T>C p.Leu483Pro encontrada en 42 (62.68%) pacientes.

Hasta 1980 el diagnóstico de la EG era realizado únicamente a partir de datos morfológicos, esto es, identificado histológicamente las células de Gaucher, sin embargo, estas no son patognomónicas.³⁶ En nuestro estudio se identificaron 18 (26.86%) pacientes con diagnóstico de EG en quienes se realizó AMO y se observaron células de Gaucher, siendo un dato orientador para diagnóstico de esta enfermedad. Estas células fueron también observadas en el bazo e hígado de otros dos pacientes.

En lo que respecta a la Enfermedad de Pompe, Dasouki y colaboradores³⁷ reportaron una serie de casos de 12 pacientes con EP, encontrando entre sus características clínicas que la relación hombre: mujer fue de 1,4:1,0 y la edad media de inicio de síntomas fue de 17,7 años, con un retraso desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de 6 años (rango: 1-22). Datos diferentes a los encontrados en nuestro estudio en donde la relación hombre: mujer es de 1,0:1,5, con una edad media de inicio de sintomatología de 27.8 años (rango de 14 a 40 años); con una edad al diagnóstico promedio de 34 años y un retraso desde el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de EP de 7.5 años. Con estos datos podemos catalogar a nuestra población con EP de "inicio tardío".

Con respecto a las manifestaciones iniciales encontradas en nuestra población con EP las más frecuentes fueron: debilidad muscular en el 80% (4), de los cuales el 60% referían la debilidad en cintura pélvica y el 20% de manera generalizada, además se presentó disnea en el 60% (3) y el 20% (1) presentó fatiga. Estos datos coinciden con los reportados por Saux A y colaboradores³⁸ quienes realizaron un estudio retrospectivo de 6 pacientes con EP de inicio tardío en población francesa, reportando como manifestaciones más frecuentes la presencia de debilidad muscular en cintura pélvica e insuficiencia respiratoria.

La elevación de enzimas como la creatin-cinasa está descrita como un marcador inespecífico de la EP, ya que puede encontrarse elevada en otras enfermedades. En nuestro estudio se encontró elevación de enzimas musculares en el 60% de los pacientes. Además de que se realizó electromiografía en el 100% de los pacientes, siendo el patrón miopático el más frecuentemente reportado en nuestra población, estos datos coinciden con los informados por Müller-Felber y colaboradores³⁹ en un estudio retrospectivo de 38 pacientes con EP, reportando que el 71% de ellos presentan una EMG con patrón miopático.

En pacientes con EP, la actividad de la alfa glucosidasa ácida lisosomal determinada en sangre periférica se reduce entre un 2% y un 40% de la actividad normal.⁴⁰ En nuestro estudio el 100% de los pacientes presentaron niveles de actividad de alfa glucosidasa acida bajos.

En nuestra población con EP el 100% de los pacientes tenían mutación patológica que confirmaba la enfermedad, siendo la mutación c.-32-13T>G la más frecuentemente encontrada (60%); estos datos coinciden con los reportados por Amiñoso y colaboradores⁴⁰ en un estudio de 76 pacientes españoles con EP en donde la variante c.-32-13T>G estuvo presente en el 84,37% de los pacientes con EP de inicio tardío.

En lo referente a la mucopolisacaridosis tipo 1, esta se puede dividir en base a la presentación clínica en: síndrome de Hurler (grave), síndrome de Hurler-Scheie (intermedio) y síndrome de Scheie (leve)⁴¹. Debido a las características

clínicas de nuestro paciente lo podemos clasificar como Hurler-Scheie (ver anexo 4).

En lo que respecta a la mucopolisacaridosis tipo 2; esta enfermedad afecta con mayor proporción a hombres que a mujeres, debido a que presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X,⁴² estos datos concuerdan con lo encontrado en nuestra población, ya que el 100% de ellos son del género masculino. Existen pocos o nulos informes de series de casos de MPS2, en nuestra población se encontró una edad media de inicio de sintomatología de 2.2 años, con una edad de diagnóstico promedio de 16.4 años y un tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de 14.2 años, lo evidencia un importante retraso en el diagnóstico de estos pacientes.

Datos de la Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la MPS-II de Argentina, los síntomas que aparecen en los primeros meses de vida de pacientes con MPS2 suelen ser respiratorios (obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea generalmente purulenta, respiración bucal y apneas de sueño), además de que, con frecuencia, los pacientes presentan hernia inguinal o umbilical.⁴³ En nuestra población estudiada se encontró que los síntomas iniciales más frecuentes fueron: la hernia umbilical y el retraso en el crecimiento.

En lo referente a la enfermedad de Niemann Pick, los pacientes afectados por NP-A exhiben hepatoesplenomegalia y retraso en el crecimiento dentro del primer año de vida, aunado a un curso neurodegenerativo rápidamente progresivo, debido a ello no sobreviven más allá del tercer año de vida. Por el contrario, los pacientes con NP-B no tienen signos evidentes de afectación del SNC, pero la hepatoesplenomegalia puede ser profunda y estar acompañada de signos de insuficiencia hepática.⁴⁴ Debido a que los dos pacientes con NP de nuestra población carecen de sintomatología neurológica y los síntomas iniciales más frecuentes en ellos fueron hepatoesplenomegalia, con afectación principalmente a nivel hematológico y visceromegalia, podemos suponer que ambos presentaban NP tipo B. Debido a que la actividad insuficiente de esfingomielinasa ácida es el sello distintivo de los tipos A y B, cuantificar la actividad de esta enzima es el

procedimiento de diagnóstico confirmatorio estándar.⁴⁴ Ambos pacientes con NP contaban con niveles de actividad de esfingomielinasa bajos y estudio mutacional que confirmaba la enfermedad.

En lo que respecta a la enfermedad de Niemann Pick C se ha reportado en la literatura como una entidad muy heterogénea que presenta tanto características neurológicas como viscerales⁴⁵. Estos datos concuerdan con los encontrados en nuestra investigación, encontrándose en la paciente disminución del desempeño académico, pérdida del control de esfínter vesical y crisis catapléjica.

Entre las limitaciones observadas en este estudio es que es un estudio de tipo retrospectivo con una serie de casos que ya contaba con el diagnóstico de enfermedad lisosomal, aunado a que los datos obtenidos fueron tomados de expedientes clínicos y las manifestaciones clínicas documentadas fueron interrogadas por quien realizó la valoración inicial en diferentes centros de atención distribuidos en toda la República Mexicana, siendo evaluados por distintas especialidades. Otra consideración para tomar en cuenta es que nuestra serie de casos es una representación de la población con la que cuenta el Instituto Mexicano del Seguro Social, existen otras instituciones de salud en nuestro país que tienen su población de pacientes con enfermedades lisosomales y desconocemos su frecuencia. Incluso la población de nuestro estudio no son la totalidad de pacientes con los que cuenta el IMSS, únicamente se tomó en cuenta a los pacientes evaluados en nuestra institución de manera presencial y electrónica. Por ese motivo debería de existir un registro a nivel institucional o nacional de pacientes con enfermedades lisosomales para mayor difusión y conocimiento de estas, además de un área formal para la evolución de los pacientes de manera integral, multi y transdisciplinaria.

V. CONCLUSIONES

Las características clínicas más frecuentes de los pacientes con enfermedad lisosomal mexicanos evaluados en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales fueron las siguientes: la enfermedad de Fabry es la más frecuente en nuestra población en comparación con lo reportado en la literatura internacional en donde la más frecuente es la enfermedad de Gaucher.

Los síntomas iniciales más frecuentes en pacientes con **Enfermedad de Fabry** fueron: acroparestesias, hipohidrosis, fiebre, astenia, dolor abdominal, artralgias, intolerancia al calor. Las manifestaciones severas fueron: neurológicas, renales y cardíacas. El tiempo de retraso en el diagnóstico es en promedio de 15.21 años. Las mutaciones más frecuentemente reportadas en pacientes con EF fue GLA (c.1156C>T p.Gln386*) y GLA (c.826A>G p.Ser276Gly); en este estudio se encontró a la mutación GLA (c.397A>T p.Ile133Phe) la cual no ha sido nunca reportada con anterioridad.

En los pacientes con **Enfermedad de Gaucher** las manifestaciones iniciales más frecuentes fueron: esplenomegalia, hepatomegalia, dolor óseo, epistaxis, trombocitopenia y anemia. Las manifestaciones más severas fueron: visceromegalia, ósea y hematológica. El tiempo en demora en el diagnóstico fue de 9.7 años en promedio. Las mutaciones más frecuentes fueron: c.1226A>G p.Asn409Ser y c.1448T>C p.Leu483Pro.

Los síntomas iniciales más frecuentes en pacientes con **Enfermedad de Pompe** fueron: debilidad muscular, disnea y fatiga. Las manifestaciones más severas que se presentaron estos pacientes fueron a nivel muscular y respiratoria. El patrón electromiográfico miopático es el más frecuente. El tiempo promedio de retraso en el diagnóstico es de 7.5 años. La mutación más frecuente es c.-32-13T>G.

Las manifestaciones clínicas iniciales encontradas en los pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo 1** fueron: neumonía, hernia inguinal y umbilical, presentando afectación a nivel: cardíaco, respiratorio, óseo, alteración del

crecimiento, otorrinolaringológico, neurológico y visceromegalia. La mutación frecuentemente encontrada fue c.1598C>G p.Pro533Arg.

En los pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo 2** los síntomas iniciales más frecuentes fueron: hernia umbilical y retraso en el crecimiento. Las manifestaciones severas que se presentaron con mayor frecuencia fueron a nivel respiratorio y otorrinolaringológico. El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 14.2 años.

En los pacientes con **Enfermedad de Niemann Pick A/B** los síntomas iniciales más frecuentes fueron: hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y fiebre, con afectación principalmente a nivel hematológico y visceromegalias.

Los síntomas iniciales más frecuentes en el paciente con **Niemann Pick C** fueron: disminución del desempeño académico, pérdida del control de esfínter vesical y crisis catapléjica, con presencia de afectación a nivel: neuro-oftalmológica, cardíaca, respiratoria y otorrinolaringológica.

Las enfermedades por depósito lisosomal son enfermedades raras y poco prevalentes; sin embargo, como podemos observar en este estudio, en conjunto engloban un gran número de pacientes quienes presentan un perfil de afectación orgánico significativo, con importantes tasas de morbilidad y mortalidad, las cuales generalmente son infradiagnosticadas debido al desconocimiento de estas; por tal motivo se necesita invertir e involucrar a las generaciones medicas en el conocimiento diagnóstico y manejo de estas enfermedades.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carbajal Rodríguez L, Navarrete Martínez JI. Enfermedades raras. Acta pediátr Méx. 2015; 36 (5): 369-373. DOI: 10.18233/APM36No5pp369-373
2. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navar. 2008; 31(2) : 9-20. DOI : 10.4321/s1137-66272008000400002
3. Carbajal-Rodríguez L. Enfermedades raras. Rev Mex Pediatr. 2015; 82(6):207-210.
4. Faviez C, Chen X, Garcelon N. Diagnosis support systems for rare diseases: a scoping review. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):1-16. DOI: 10.1186/s13023-020-01374-z
5. Cabello A, Giugliani N. Errores innatos del metabolismo. Rev Med Clin Condes 2015; 26(4): 483-6.
6. Chávez-Ocaña S, Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. Rev Hosp Jua Mex. 2018;85(3):159-167.
7. Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J. Enfoque simplificado para el diagnóstico de enfermedades lisosomales en niños. Rev Mex Pediatr. 2014; 81(4):143-153
8. Estrada JL. Procedimiento para la evaluación y control de pacientes con enfermedades por depósito lisosomal. IMSS. Diciembre 2016.
9. Pineda Galindo LF, Moranchel García L. Enfermedad de Fabry y enfermedad renal terminal: importancia de la combinación del trasplante renal y la terapia de reemplazo enzimático. Lat Am J Clin Sci Med Tech. 2018; 1(1): 9-15
10. Herrero Calvo JA. Nefropatía por enfermedad de Fabry. Nefrología Sup Ext. 2011;2(1):88-96.DOI:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011. Mar.10911
11. Herrero Calvo JA. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. Nefrología. 2008; 28(1): 13-19

12. Kotanko, P. Results of a Nationwide Screening for Anderson-Fabry Disease among Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. 15(5), 1323–29. DOI: 10.1097/01.asn.0000124671.619
13. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416–27.
14. Franco-Ornelas S. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (2); 167-186
15. Bay L, Denzler I, Durand C. Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117 (4): 271-27
16. Pineda-Galindo LF, Moranchel-García L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. *Med Int Méx* 2015; 31(1): 99-105
17. Amorín M, Carlin A, Prötzel A. Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome: a case report. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(5):103-6. DOI: 10.5546/aap.2012.e103
18. Bradley LA, Hadow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187-1201. DOI: 10.1038/gim.2017.30.
19. Guelbert N. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):175-181
20. Jean-Tron G, Ortega-Ponce F. Enfermedad de Niemann-Pick tipo C. *Rev Mex Neuroci* 2012; 13(5): 281-285
21. Zarco-Román J, Romero-Gómez HE, Carbajal-Rodríguez L. Enfermedad de Niemann Pick tipo-A. Presentación de 12 casos. *Acta Pediatr Mex*. 2017;38 (3):152-164.
22. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud [en línea]. México: Cámara de Diputados H. Congreso de la Union;2014. [fecha de acceso 9 de noviembre de 2021]. URL disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

23. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017; 2(1-2):1-71. DOI : 10.3233/trd-160005
24. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12(2):87-2. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201044
25. Navarrete-Morales DR, Vargas-Quevedo E, Santillán-Hernández Y. Caracterización clínica y genética de pacientes pediátricos con enfermedades lisosomales: experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Méd Quir*. 2020; 25: 7-14. DOI: 10.24875/REMQ.20000040
26. Politei JM, Cabello JF, Villalobos J, et al. Enfermedad de Fabry: nuevos conceptos en su historia natural, evolución y tratamiento, en relación a los hallazgos del Registro Fabry. *Revista de nefrología, diálisis y trasplante*. 2009; 29(4):145-152.
27. Gómez-Luján M. FABRY DISEASE. *Rev Fac Med Humana*. 2018;18(3). DOI: 10.25176/rfmh.v18.n3.1595
28. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci*. 2014;344(1–2):5–19. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.029
29. Ramos-Kuri M, Olvera D, Morales JJ, et al. Clinical, histological and molecular characteristics of Mexican patients with Fabry disease and significant renal involvement. *Arch Med Res*. 2014; 45 (3): 257–62. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.03.005
30. Van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet*. 2014;51(1):1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101857
31. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. Fabry disease: A review. *Rev Med Interne*. 2021;42(2):110–9. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.08.019
32. Keating GM. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease. *BioDrugs*. 2012 Oct 1;26(5):335-54. DOI: 10.2165/11209690-000000000-00000.

33. Giraldo P, Pérez-López J, Núñez R, et al. Patients with type 1 Gaucher disease in Spain: A cross-sectional evaluation of health status. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;56(1):23–30. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.10.001
34. Chaabouni M, Aoulou H, Tebib N, et al. *Rev Med Interne.* La maladie de Gaucher en Tunisie (étude multicentrique). 2004;25(2):104–10. DOI: 10.1016/s0248-8663(03)00267-4
35. Silva García R, de Frutos LL, Arreguin EÁ, et al. Gaucher Disease: Identification and Novel Variants in Mexican and Spanish Patients. *Arch Med Res.* 2021 Oct;52(7):731-737. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.05.001.
36. Mendoza-Quispe M. GAUCHER DISEASE. *Rev Fac Med Humana.* 2018;18(2). DOI: 10.25176/rfmh.v18.n2.1288
37. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014;32(3):751–76. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010
38. Saux A, Laforet P, Pagès AM, et al. Forme adulte de la maladie de Pompe : à propos de six cas de la région du Languedoc-Roussillon. *Rev Neurol (Paris).* 2008;164(4):336–42. DOI: 10.1016/j.neurol.2007.09.008
39. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9–10):698–706. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.06.002
40. Amiñoso C, Solera J. Genetic analysis of 76 Spanish Pompe disease patients: Identification of 12 novel pathogenic GAA variants and functional characterization of splicing variants. *Gene.* 2022; 808(145967):145967. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145967
41. Tatapudi R, Gunashekhar M, Raju PS. Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: A rare case report. *Contemp Clin Dent.* 2011;2(1):66–8. DOI: 10.4103/0976-237X.79287
42. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):295–304. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004

43. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. Arch Argent Pediatr 2011;109(2):175-181
44. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. Mol Genet Metab. 2017;120(1–2):27–33. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008
45. Evans WRH, Nicoli E-R, Wang RY, Movsesyan N, Platt FM. Case Report: Ursodeoxycholic acid treatment in Niemann-Pick disease type C; clinical experience in four cases. Wellcome Open Res. 2017;2:75. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.11854.1

VII. Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
 "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
 CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



"CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD LISOSOMAL EVALUADOS EN UNA CLÍNICA DE REFERENCIA NACIONAL DE ENFERMEDADES LISOSOMALES ADULTOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

Folio: _____		Fecha: _____	
DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre: _____			NSS: _____
<small>Apellido paterno</small>	<small>Apellido materno</small>	<small>Nombre(s)</small>	
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS			
Edad: _____		Sexo: _____	
CARACTERISTICAS CLINICAS			
Tipo de EDL: _____		Edad de Diagnostico: _____	
Edad de inicio de sintomas _____			
Tipo de afectación			
Afectación renal _____		Afectación cardiaca _____	
Afectación neurológica _____		Afectación gastrointestinal _____	
Afectación musculoesquelética _____		Afectación pulmonar _____	
Afectación hematológica _____			
Actividad enzimática			
Disminuida _____		Normal _____	
Aumentada _____		No determinada _____	
Biomarcadores			
Tipo _____	Disminuida _____	Normal _____	Aumentada _____
No determinada _____			
Tipo _____	Disminuida _____	Normal _____	Aumentada _____
No determinada _____			
Tipo _____	Disminuida _____	Normal _____	Aumentada _____
No determinada _____			
Anticuerpos			
Si _____		No _____	
Terapia de reemplazo enzimático			
Si _____		No _____	
Trasplante renal			
Si _____		No _____	
Observaciones:			

Anexo 2. Imágenes características de pacientes con enfermedades lisosomales. (Fotografías autorizadas por los pacientes).

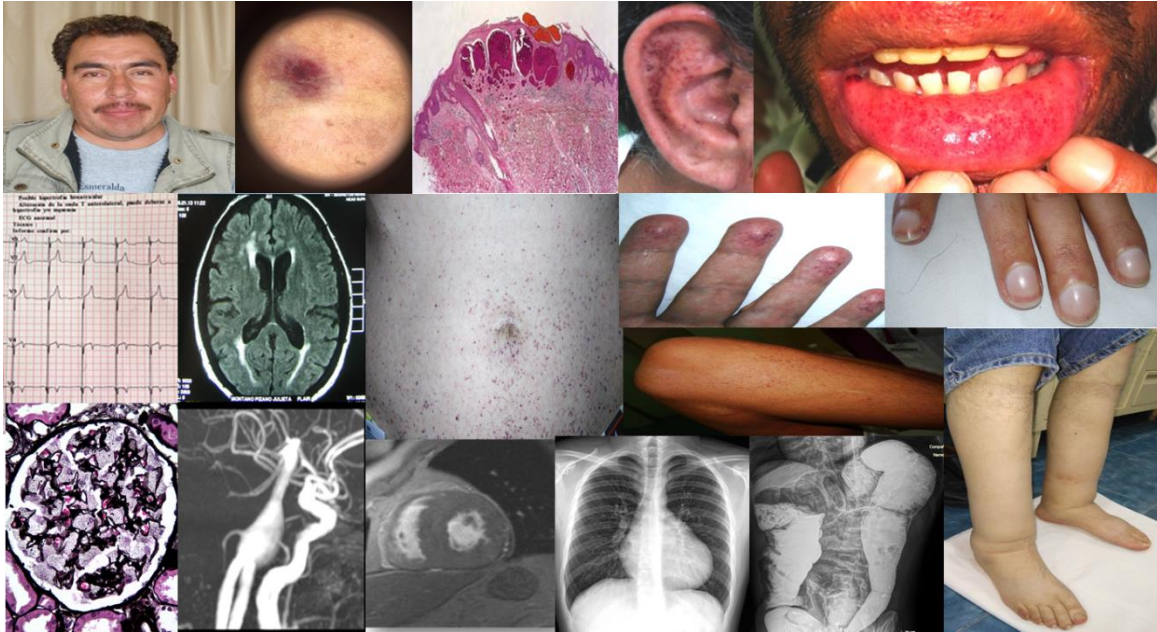


Imagen 1. Enfermedad de Fabry: Facies Fabry, Angioqueratomas (dermatoscopia y biopsia), linfedema, EKG con HVI, RMN cerebral con hiperintensidades de sustancia blanca, angiogramografía cerebral con dolicoectasia vascular, biopsia renal con depósito, RMN cardíaca con HVI, Tele de tórax con cardiomegalia, colon por enema con megacolon.



Imagen 2. Enfermedad de Gaucher: USG con esplenomegalia, Series ósea, fémur con deformidad en matraz de Erlenmeyer, TAC con importante hepato-esplenomegalia, gamagrama esplénico con esplenomegalia, biopsia de hueso con células de Gaucher.

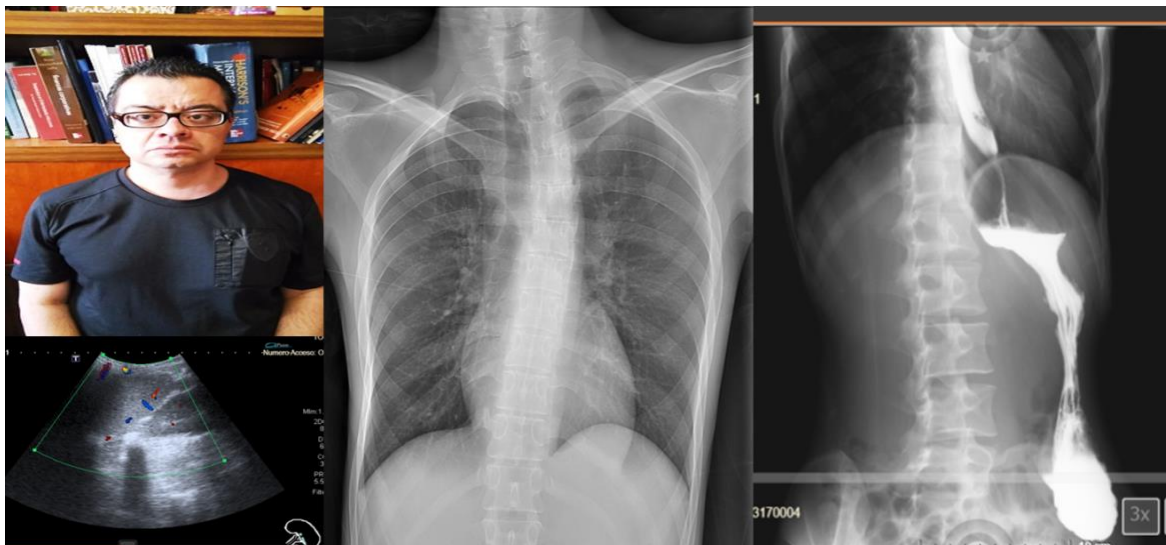


Imagen3: Enfermedad de Pompe: Paciente pompe, radiografía de tórax con escoliosis de columna y restricción pulmonar, SEG con retraso en vaciamiento gástrico.

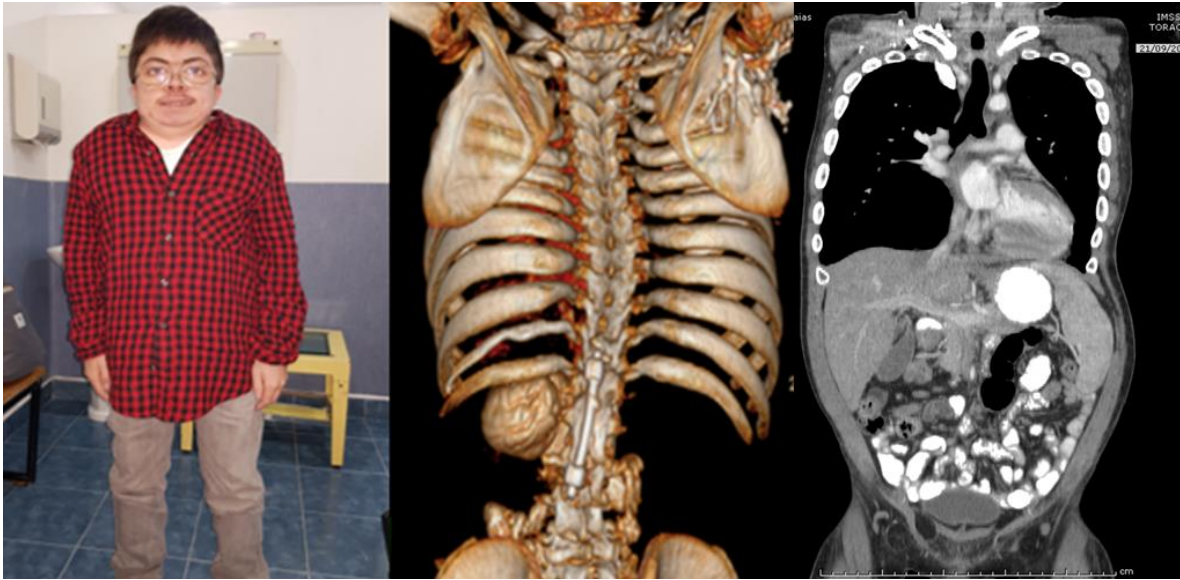


Imagen 4. A. Fenotipo típico de mucopolisacaridosis tipo I. Síndrome de Hurler-Scheie: Rasgos faciales engrosados (facies hurleriana), escafocefalia, prominencia frontal, pelo y cejas gruesos, puente nasal bajo y cara ancha por engrosamiento de los huesos faciales, cuello corto. **B.** Compresión de L3 y barra de titanio para fijación.



Imagen 5. Síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo 2): Fenotipo típico, mano en garra y deformidad ósea, TAC con hepato-esplenomegalia, RMN columna con canal cervical estrecho



Imagen 6. Enfermedad de Niemann Pick A: Paciente con ictericia, y esplenomegalia clínica, TAC con importante hepatoesplenomegalia.



Imagen 7. Enfermedad de Niemann Pick C: Oftalmoplejía y parálisis supranuclear, RMN encéfalo, TAC con esplenomegalia.