



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

ENFERMEDADES POR DEPOSITO LISOSOMAL, EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL, UMAE DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA

# TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

PRESENTA:  
DR. GIBRAN ZUÑIGA GONZALEZ

RESIDENTE DEL TERCER GRADO DE PEDIATRIA MEDICA

TUTOR DE TESIS:  
MC. FRANCISO CRUZ OLIVO

CIUDAD DE MEXICO

JULIO 2016



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.

## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**MC Francisco Cruz Olivo**

Medico No Familiar matrícula 8798389

Adscrito al servicio de medicina interna pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: olivofc@gmail.com

Teléfono: 55 21 29 50 95

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

#### **Dr. Gibran Zuñiga Gonzalez**

U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Dirección del investigador: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.

Tel. 57245900

Matrícula. 97152413

Cédula Profesional: 7425491

Correo electrónico: gibzugo@hotmail.com

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

---

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
DEL HG. "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" UMAE "LA RAZA"

---

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
DEL HG. "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" UMAE "LA RAZA"

---

MC. FRANCISCO CRUZ OLIVO  
MEDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA  
DEL HG. "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" UMAE "LA RAZA"  
ASESOR DE TESIS

---

DR. GIBRAN ZUÑIGA GONZÁLEZ  
RESIDENTE DE PEDIATRÍA



# **AGRADECIMIENTOS**

A mi Familia, profesores, amigos.  
Gracias por el apoyo brindado.

# INDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| AGRADECIMIENTOS                 | 5  |
| INDICE                          | 6  |
| RESUMEN                         | 8  |
| MARCO TEORICO.                  | 10 |
| JUSTIFICACION                   | 34 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACION       | 36 |
| OBJETIVO GENERAL                | 37 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS           | 37 |
| HIPOTESIS                       | 38 |
| Material y Métodos              | 39 |
| Diseño                          | 39 |
| Universo de trabajo             | 39 |
| Criterios de selección          | 39 |
| Criterios de inclusión          | 39 |
| Criterios de No inclusión       | 39 |
| Criterios de exclusión          | 39 |
| Criterios de eliminación        | 39 |
| Tamaño de la muestra            | 40 |
| Análisis estadístico            | 41 |
| Descripción General del Estudio | 45 |
| Aspectos Éticos                 | 46 |
| Recursos y factibilidad         | 47 |
| RESULTADOS                      | 48 |
| DISCUSION                       | 79 |
| CONCLUSIONES                    | 81 |
| BIBLIOGRAFÍA                    | 83 |





# RESUMEN

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDLs) comprenden un grupo heterogéneo de casi 50 trastornos que son causados por defectos genéticos en una hidrolasa ácida lisosomal, el receptor activador de la proteína, la proteína de membrana, o el transportador, causando la acumulación lisosomal de los sustratos que son específicos para cada trastorno. La acumulación es progresiva y, en última instancia, causa el deterioro de la función celular y tisular.

Las EDL se clasifican de acuerdo al tipo de sustrato almacenado: mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis, gangliosidosis, etc.

El diagnóstico debe realizarse por la determinación de la enzima faltante específica y la mutación genética.

Si bien son enfermedades raras, su frecuencia es de 1 en 7000-8000 recién nacidos vivos.

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y demográficas de pacientes con EDLs que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales de la UMAE HG CMNR

**Material y métodos: Diseño:** Observacional, transversal, descriptivo.

**Lugar de estudio:** Unidad Médica de alta Especialidad, HG CMN La Raza

**Criterios de selección:** Pacientes de 0 a 16 años, atendidos en Clínica de referencia Nacional para enfermedades por depósito lisosomal, de la UMAE HG Dr Gaudencio González Garza, en el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2015.

**Procedimientos:** De las hojas de registro de la CNREDL se obtuvo los datos de pacientes con EDLs atendidos en el periodo de estudio.

**Análisis Estadístico:** La estadística descriptiva se realizó mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables, se utilizó el programa SPSS versión 18.

**Resultados:** Durante el período de estudio se atendieron en la Clínica Nacional de referencia de Enfermedades por depósito lisosomal, un total de 95 pacientes con alguna enfermedad por depósito lisosomal.

Se conocieron a 13 pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo I**; 7 hombres y 6 mujeres, con un rango de edad de 10 meses a 13 años. La edad de inicio de las manifestaciones clínicas tuvo un rango de 6 meses a 8 años.

El lugar de Origen más frecuente fue Jalisco, con 3 pacientes; las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: facies tosca, cuello corto, y puente nasal ancho, en 11 casos, seguido por opacidad corneal y valvulopatía (tricuspídea y mitral) en 0 de ellos. En la CNREDL se evaluaron a 20 pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo II**; todos fueron del género masculino. La edad de ellos tuvo un rango de 4

meses a 13 años y la edad de inicio de las manifestaciones clínicas se observó de los 4 meses a los 8 años de edad.

En relación a las manifestaciones clínicas, la más frecuente fue facies tosca, en el 100% de los casos, seguido por valvulopatía mitral en 12, cuello corto e hipertrofia amigdalina en 11 casos, y hepatomegalia y mano en garra en 9 de ellos.

En relación al grado de afectación neurológico, 7 fueron calificados como Leve, 9 como Moderada y 4 como severa. El lugar de procedencia más común fuer Ciudad de México y Nuevo León con 3 pacientes en cada uno.

Por otro lado, se atendieron a dos pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo IV**, ambos del género masculino; uno de 11 y otro de 14 años. La edad de inicio de la sintomatología fue 2 y 3 años respectivamente.

Las manifestaciones clínicas más común en ambos fue: Facies tosca, Déficit neurológico leve, telecanto, opacidad corneal, macrocefalia, mano en garra e hipoacusia. Su lugar de rigen fue: Uno de Colima y otro nacionalizado mexicano, nacido en República Dominicana.

Hubo 2 pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo VI**, ambos del género masculino; la edad fue de 1 y 7 años; con inicio de las manifestaciones clínicas a los 7 meses y al año de edad respectivamente.

En relación a la presentación clínica, los datos presentes en ambos pacientes fueron: Facies tosca, cuello corto, limitación de movilidad articular, protuberancia frontal, macrocefalia e hipertricosis.

**La Enfermedad de Gaucher** fue la entidad por depósito Lisosomal más frecuente con 43 casos, 27 de ellos en menores de 16 años, de los cuales 10 fueron hombres y 6 mujeres; las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: trombocitopenia, esplenomegalia, anemia y hepatomegalia.

El lugar de origen más frecuente fue el Estado de México.

En lo que respecta a la **Enfermedad de Fabry**, se atendió a un total de 11 pacientes, 8 mujeres y 3 hombres, la edad de inicio de las manifestaciones clínicas tuvo un rango de 3 a 12 años, en tanto que la edad al momento del diagnóstico fue de 4 a 15 años. La procedencia más frecuente fue: 3 pacientes de la ciudad de México, 2 de Durango y 2 de Chihuahua. Los síntomas y expresión de la enfermedad más comunes, en pacientes con Enfermedad de Fabry fueron: Dolor en extremidades y proteinuria en 11, acroparestesias, depósito de GB3 en epitelio tubular y glomerular en 10 casos, neuropatía sensitiva motora autonómica en 4 pacientes, angioqueratomas y síndrome piramidal en 3 pacientes.

Finalmente, durante el periodo de estudio fueron atendidos 4 pacientes con **Enfermedad de Pompe**, 2 masculino y 2 femeninos; uno de ellos, adulto de 39 años, los otros 3 menores de 11 meses. La sintomatología más frecuente fue hipotonía y debilidad muscular; 2 pacientes procedían de la Ciudad de México, 1 de Sinaloa y 1 de Guanajuato.

# MARCO TEORICO.

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) comprenden un grupo heterogéneo de casi 50 trastornos que son causados por defectos genéticos en una hidrolasa ácida lisosomal, el receptor activador de la proteína, la proteína de membrana, o el transportador, causando la acumulación lisosomal de los sustratos que son específicos para cada trastorno. La acumulación es progresiva y, en última instancia, causa el deterioro de la función celular y tisular. Muchos trastornos afectan al sistema nervioso central (SNC) y la mayoría de los pacientes tienen una disminución de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad.

Las EDL se clasifican de acuerdo al tipo de sustrato almacenado: mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis, gangliosidosis, etc.

El diagnóstico debe realizarse por la determinación de la enzima faltante específica y la mutación genética. Si bien son enfermedades raras, su frecuencia es de 1 en 7000-8000 recién nacidos vivos.

La mayoría de las enfermedades lisosomales son autosómicas recesivas excepto la enfermedad de Fabry, la mucopolisacaridosis tipo II y enfermedad de Danon que son ligadas al X.

Las EDL requieren un enfoque multidisciplinario de tratamiento. En el manejo integral de la enfermedad por lo general se combinan tratamiento específico si está disponible con el sintomático.

## MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II, Número MIM 309900), es conocida como síndrome de Hunter, en honor al Dr. Charles A. Hunter, quien en 1917 describió esta condición en 2 hermanos afectados.<sup>4</sup> Es causada por mutaciones en *IDS* (iduronato 2-sulfatasa,<sup>5</sup> OMIM # 300823) gen mapeado en Xq28,<sup>6</sup> por lo cual tiene un patrón de herencia ligada al cromosoma X y se produce casi exclusivamente en hombres, sin embargo se han reportado un pequeño grupo de mujeres en las que se manifiesta con la misma severidad, se cree que el mecanismo involucrado para el desarrollo de la enfermedad involucra el proceso de inactivación del cromosoma X.<sup>7</sup>

La alteración de este gen condiciona deficiencia de iduronato-2-sulfatasa (IDS o I2S) enzima catabólica que escinde un grupo sulfato en la posición 2 del ácido L-idurónico en el heparán y dermatán sulfato, en el primer paso de su vía de degradación.<sup>8 y 9</sup> Al no degradarse el heparán y dermatán sulfato se acumulan en los lisosomas, condicionando disfunción multisistémica, clínicamente presentan facie infiltrada, disostosis múltiple, visceromegalias, disfunción cardiopulmonar, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y muerte, esta última entre la primera y segunda década de la vida.<sup>2, 10 y 11</sup>

## Fenotipo

El curso clínico es progresivo y variable, la edad de inicio varía entre 18 y 36 meses, en promedio a los 2 años se aprecian algunas manifestaciones sugestivas como: talla baja, hepatoesplenomegalía, hernia umbilical o inguinal, contracturas articulares, facie infiltrada, infecciones recurrentes de oído, senos paranasales y/o vías respiratorias, rinorrea crónica, hipoacusia, disfunción gastrointestinal, trastornos de aprendizaje y comportamiento.<sup>16</sup>

En la tabla 2 se enlistan las principales características clínicas, la prevalencia y edad media de inicio, estos datos son tomados de la base de datos de HOS.

Es importante aclarar que MPS II presenta expresividad variable, con un “espectro fenotípico continuo” que podemos clasificar en dos grandes categorías: fenotipo severo y fenotipo atenuado, las cuales representan los extremos de la presentación clínica.<sup>19</sup> La forma severa afecta a 2/3 partes de los pacientes, mientras que la forma atenuada se presenta en solo 1/3 de los mismos.<sup>20</sup>

### **Fenotipo severo**

Los síntomas se presentan entre los 18 meses y 4 años, se caracteriza por retraso en el desarrollo psicomotriz con regresión de habilidades y deterioro cognitivo profundo.

Presentan la mayoría de las características clínicas antes enlistadas. La diarrea crónica se debe a disfunción autonómica y de la mucosa. Las infecciones recurrentes óticas incrementan la hipoacusia. La degeneración retiniana es severa y condiciona pérdida gradual de la visión, a diferencia de la MPS I la córnea permanece clara y no desarrollan opacidades a este nivel. La hidrocefalia es de moderada a severa con aparición promedio entre los 7 y 10 años, implica aumento en el deterioro neurológico, por incremento de presión intracraneana, cabe mencionar que está progresa lentamente y es asintomática en las primeras etapas. Es frecuente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, miocardiopatía, disfunción valvular, estrechamiento de arterias coronarias, que pueden condicionar un infarto y derivan en insuficiencia cardíaca.<sup>2,3</sup>

La expectativa de vida es corta, el fallecimiento se presenta regularmente en la segunda década de la vida,<sup>18</sup> con una edad media entre los 11.8 y 14.3 años, las causas de muerte más frecuentemente asociadas son patología cardíaca y pulmonar.

### **Fenotipo atenuado**

En este la edad de inicio suele ser más tardía, presentan manifestaciones en la infancia o incluso en la adolescencia. El deterioro cognitivo está ausente o es de menor grado. La expectativa de vida es mayor, llegando a la etapa adulta, se ha reportado supervivencia hasta los 87 años, algunos casos pueden presentar muerte prematura debida a la obstrucción de las vías respiratorias o falla en la función cardíaca.<sup>2</sup>

Otras manifestaciones frecuentes son: hipoacusia, síndrome del túnel del carpo, rigidez articular, miopatía cervical, estrechez del canal espinal y compresión medular, disfunción retiniana, papiledema crónico por deposición de GAGs, que no se asocia a aumento en la presión intracraneana.<sup>3,21</sup>

### **Datos clínicos prenatales**

De manera prenatal se ha documentado la presencia de depósito lisosomal desde las 22 semanas de gestación, se puede identificar por ultrasonido de segundo nivel algún grado de cardiomegalia y hepatomegalia.<sup>22</sup>

### **Datos clínicos neonatales**

Al nacimiento con frecuencia no se aprecia un fenotipo característico. Se puede observar mayor frecuencia de mancha mongólica, la cual puede ser extensa y en regiones atípicas, en algunos casos defectos de pared abdominal como hernia umbilical, facie infiltrada y visceromegalias sutiles.

### **Habitus corporal**

Macrocefalia, cuello corto, tórax ancho, abdomen prominente, deformaciones dorsales por cifoescoliosis.

### **Crecimiento**

La talla baja es una característica frecuente en MPS II, ya que existe una disrupción en los mecanismos normales de crecimiento y desarrollo, así como anomalías estructurales, endocrinológicas y metabólicas.<sup>23</sup> El crecimiento lineal en las primeras etapas suele ser normal, e incluso puede estar un poco arriba del promedio, peso alto y macrocefalia. La tasa de crecimiento pareada a niños sanos diverge después de los 3 años,<sup>24</sup> a los 7.8 años la talla esta entre -2 y -6 DE de la media, la talla baja es evidente entre los 8 y 10 años.<sup>1</sup> El peso es alto para la edad, hasta los 5 años el peso en promedio se encuentra a +2 DE, de 5-10 años en +/- 2DE, y después de los 10 años en -2 DE de la media.<sup>25</sup>

### **Características craneofaciales**

La macrocefalia está presente en el 95% de los casos, se manifiesta conforme incrementa la edad y puede estar en relación a la presencia de hidrocefalia. A partir de los 3 años es observable en la mayoría, con un perímetro cefálico superior a 2 desviaciones estándar (DE) de la media.<sup>25</sup> Los rasgos faciales son gruesos debido a la infiltración progresiva de GAGs en tejidos blandos, se denomina facie infiltrada, caracterizada por frente prominente, perfil convexo, arco supraorbitario prominente, puente nasal deprimido, nariz grande, punta plana, narinas antevertidas, filtrum corto, labios prominentes y mejillas pletóricas.<sup>26</sup>

### **Manifestaciones Oftalmológicas**

En el caso de MPS II cursan frecuentemente con errores de refracción, los datos reportados incluyen exoftalmos, hipertelorismo, edema y degeneración progresiva del nervio óptico, papiledema y retinopatía. Los cambios corneales no suelen afectarles la visión de manera significativa, no condiciona opacidad corneal, por otro lado, la presencia de glaucoma es poco frecuente.<sup>27 y 28</sup>

### **Cavidad oral**

Encontramos dientes espaciados, hipoplásicos en forma de clavija, engrosamiento de la mucosa gingival, macroglosia, hipertrofia amigdalina y de estructuras de la faringe, no existe un reporte específico de anomalías dentales en el síndrome de Hunter, se ha reportado el retraso en la erupción dental de los primeros molares permanentes, se cree que está asociado a afectación ósea semejante a quistes odontogénicos.<sup>29</sup>

### **Manifestaciones Auditológicas**

La pérdida auditiva se presenta en el 67% de los pacientes con MPS II, con edad media de 4.8 años de acuerdo al estudio de HOS. Presentan una serie de anomalías como: otitis media aguda recurrente y crónica, asociada a la hipertrofia adenotonsilar y disfunción de tuba de Eustaquio, lo cual nos conduce a hipoacusia conductiva. También se han postulado alteraciones timpanomastoideas como la ausencia de neumatización mastoidea, el aumento en el grosor de la membrana timpánica, la cual puede ser de 3 a 4 veces la normal, conforme progresa la enfermedad se agrega hipoacusia neurosensorial resultando en una pérdida de audición mixta. A la evaluación por audiometría tonal de 83 pacientes, el HOS reporta, (de acuerdo a las clasificaciónn de pérdida auditiva de la OMS) lo siguiente: 16% un umbral de audición normal ( $\leq 25$ dB), 24% pérdida leve (26-40dB), 22% pérdida severa (61-80dB) y 7% pérdida profunda  $\geq 81$ dB.

El vértigo y tinnitus se observa de manera poco frecuente con un porcentaje de 2.7 y 2,2 respectivamente con edad media de entre 14.6 y 13.3 años.<sup>30</sup>

En el estudio de Hong et al en 2012, con el modelo de ratón knock out para IDS (IDS KO), identificaron que a las 7 semanas aún no están presentes alteraciones histológicas cocleares ni disminución auditiva. A las 17 semanas ya se presentan engrosamiento timpánico y exudados, con pérdida auditiva. Identificaron vacuolas lisosomales en células de la membrana de Reissner, ganglio espiral, membrana basilar y ligamento espiral, lo cual podría contribuir a la pérdida neurosensorial. Sin embargo en los ratones con terapia de remplazo enzimático (TRE), funcional e histologicamente se mantenían semejantes al tipo silvestre, con lo cual concluían que con TRE en el modelo de ratón se puede prevenir la pérdida auditiva, si se administra antes de que esta se desarrolle.<sup>31</sup>

### **Manifestaciones otorrinolaringológicas, respiratorias y apnea obstructiva del sueño**

En el apartado anterior se mencionaron algunas manifestaciones otorrinolaringológicas relacionadas a la pérdida auditiva, como la otitis media recurrente; en esta ocasión profundizaremos un poco más en el contexto otorrinolaringológico, otro aspecto frecuente en MPS II es la obstrucción de las vías respiratorias superiores que afecta de manera significativa la calidad de vida.<sup>23, 31</sup>

La deposición de GAGs orofaríngea y traqueo-bronquial conduce a la obstrucción severa de las vías respiratorias, en conjunto con la macroglosia, hipertrofia adenotonsilar, tabique nasal irregular, hipertrofia de cornetes, engrosamiento de pared faríngea y el estrechamiento supraglótico. La laringomalacia y traqueomalacia son efectos secundarios a la deposición de GAGs, en la primera por el acumulo en epiglotis y procesos aritenoides que disminuyen el tono muscular, en la segunda por la acumulación en la submucosa y el cartílago se suman a la inestabilidad de los anillos traqueales. A lo anterior se suman la sinusitis y otras infecciones respiratorias frecuentes, asociadas a inflamación crónica, además

de alteraciones de orden mecánico como la limitación en la articulación temporo mandibular y el cuello corto.<sup>32 y 33</sup>

En la revisión de Muhlebach 2011, se comenta la deposición de GAGs en las diferentes estructuras condiciona también apnea obstructiva del sueño mediada por la naturaleza obstructiva de la enfermedad, mala limpieza de las vías respiratorias, aspiración recurrente, infecciones recurrentes y posiblemente la inflamación.<sup>32</sup> Terapeuticamente la adenoido-amigdalectomía proporciona un alivio inicial, sin embargo el efecto es temporal, ya que tiende a recurrir, además conlleva riesgos más altos en comparación con niños sin MPS, dentro de los cuales está la hemorragia post operatoria, edema de la vía aérea, fracaso al retirar la intubación. La intubación endotraqueal difícil es otra complicación común en procedimientos quirúrgicos o de emergencia.<sup>32 y 34</sup> Algunos de los equipos utilizados para el apoyo ventilatorio son CPAP y BPAP, el compromiso aéreo es progresivo, por lo que en pacientes con enfermedad grave, que no responde a tratamiento conservador, está indicada la traqueotomía y ocasionalmente el uso de stents traqueales metálicos o de silicona.<sup>35</sup>

La enfermedad pulmonar restrictiva es más pronunciada en pacientes con afección esquelética severa, el aumento en el diámetro anteroposterior del tórax, la horizontalización de las costillas, la cifoescoliosis, la rigidez de la caja torácica y la distensión abdominal disminuyen la capacidad ventilatoria, contribuyendo a insuficiencia respiratoria.<sup>32, 36</sup>

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), trastorno respiratorio caracterizado por obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/o apnea obstructiva intermitente que interrumpe la ventilación normal durante el sueño. La prevalencia estimada de SAOS en MPS es de 69.8%. Reportan un retraso en el diagnóstico de 4.7 años en pacientes con MPS. En MPS II presentaron SAOS leve 22%, moderada 33% y grave 44%, la edad media de presentación esta entre los 6 y 9 años. SAOS se asocia a retraso en el desarrollo y crecimiento, problemas de conducta, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar y sistémica, disminución de la calidad de vida y puede contribuir a la comorbilidad neurocognitiva. Conociendo la alta prevalencia en MPS y las comorbilidades asociadas es importante el diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>37</sup>

La apnea central puede deberse a varios factores, como, compresión de la medula espinal, aumento de la presión intracraneana, disfunción en la regulación de melatonina, otros neurotransmisores y alteraciones del ciclo sueño vigilia.<sup>31</sup>

Wooten et col en 2013 publica sus observaciones sobre alteraciones de intercambio gaseosos en 30 pacientes con MPS II. Desaturación de oxígeno por debajo de 90% en 26/30, hipoventilación con dióxido de carbono >50mmHg en 11 de 23, y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo fue menor al 80% en 12 de 15 pacientes, también se encontraron alteraciones en la arquitectura del sueño.<sup>38</sup>

### **Manifestaciones cardiovasculares**

Las anomalías cardiovasculares se han observado en todas las MPS; en MPS II tienen una prevalencia del 60 al 100%. Las principales alteraciones son la acumulación de GAGs en válvulas mitral y aórtica, presente en el 60-90%, alteraciones de la conducción, hipertrofia progresiva ventricular e interventricular, así como la proliferación difusa de la

íntima con estrechamiento de coronarias, aorta torácica y abdominal. La hipertrofia progresiva evoluciona a disfunción e insuficiencia cardiaca, siendo la cardiomiopatía uno de los principales factores para el desarrollo de arritmias.<sup>9</sup>

Lin et col reporto en 2014 los siguientes resultados, en una muestra de 60 pacientes con MPS de los cuales el 43% tenían MPS II, de estos 58% con fenotipo severo y 42% con fenotipo atenuado. Se reportaron en conjunto para estos grupos los siguientes hallazgos ecocardiográficos: soplo cardiaco 42%, estenosis o regurgitación mitral 92%, estenosis o regurgitación aórtica 81%, engrosamiento del septum interventricular 65%, hipertrofia septal asimétrica 35% y prolapso de la válvula mitral 39%.<sup>39</sup>

El heparan y dermatan sulfato son componentes prominentes del tejido valvular normal, por lo cual en MPS II es uno de los tejidos importantemente afectado, requiriendo para su evaluación estudio ecocardiográfico y electrocardiográfico.<sup>40</sup> La valvulopatía es una de las complicaciones más frecuentes y que a menudo requiere tratamiento quirúrgico. El remplazo valvular se ha realizado con éxito en 3 pacientes con fenotipo atenuado.<sup>41</sup>

### **Manifestaciones gastrointestinales**

Son frecuentes los defectos de pared abdominal, hernias umbilicales e inguinales, pueden estar asociadas al crecimiento masivo de las vísceras, la hernia abdominal se reportó en HOS con prevalencia de 78%. El hígado y el bazo pueden presentar un crecimiento masivo por el depósito de GAGs, sin embargo no se ha reportado disfunción de los mismos, tiene una frecuencia de 89%. Otro dato es la diarrea crónica, se postula que puede deberse a disfunción autonómica y de la mucosa intestinal, esto con base en el reporte de biopsias rectales en las cuales se ha reportado depósito de GAGs en las células neuronales del intestino. Para los defectos abdominales hay tratamiento quirúrgico con un riesgo considerable de recurrencia, y en el caso de la diarrea crónica, responden a tratamiento con dieta y antidiarreicos. En etapas más avanzadas es frecuente el estreñimiento crónico, por la disminución de fuerza muscular y la inactividad física secundaria.<sup>9, 18</sup>

### **Manifestaciones musculoesqueléticas**

Las complicaciones musculoesqueléticas son de gran relevancia ya que pueden conducir a discapacidad significativa, de acuerdo a los datos del HOS están presentes en el 79% y tienen trastornos de la marcha el 25%.<sup>18</sup>

La disostosis múltiple se define por características radiológicas, macrocefalia con engrosamiento de la calvaria, silla turca en forma de J, orbitas poco profundas, dentición anormal. En la mandíbula hay rangos de movimiento disminuidos por la afección a la articulación temporomandibular.<sup>42</sup>

La hipoplasia o displasia de odontoides que condiciona inestabilidad o subluxación atlantoaxial es otro punto a considerar, así como engrosamiento tisular periodontoideo, la estenosis de canal vertebral y compresión medular, complicaciones causadas por el engrosamiento de duramadre y tejidos blandos extradurales, como ligamentos.<sup>43</sup>

Tórax ancho con costillas en forma de remo. Clavículas cortas y gruesas. En columna la deformación anterior de las vértebras lumbares, platispondilía, hipoplasia de vértebras



lumbares, morfología en forma de pico de pájaro en dorsales inferiores y lumbares superiores y la deshidratación de cuerpos vertebrales, probablemente relacionadas a la presión generada por la hiperextensión secundaria a debilidad de músculos abdominales. Progresiva a cifoscoliosis se presenta en el 75% de los pacientes, afecta principalmente región dorsal, suele ocurrir hipoplasia de vértebras lumbares. Otras alteraciones incluyen pelvis ancha, crestas ilíacas acampanadas, displasia acetabular, coxa valga, cabezas femorales pequeñas y aplanadas<sup>42</sup>.

En los huesos largos podemos identificar corticales engrosadas, metafisis irregulares, pobre desarrollo de centros epifisarios. Genu valgo, deformidad en varo del húmero proximal.<sup>44</sup> Falanges acortadas de forma trapecioidea. Artropatía destructiva progresiva generalizada, especialmente en cadera, la cual evoluciona a discapacidad.

Presentan rigidez articular y contracturas de manera generalizada, algunas de las más afectadas son: codos con menor extensión, pronación y supinación; hombros con limitación de la flexión, abducción y rotación lateral y las muñecas con restricción de la flexión y extensión en las manos, además del síndrome del túnel del carpo, que dan lugar a la mano en garra. En miembros inferiores hay restricción de la extensión, abducción y rotación lateral de la cadera, pérdida de la extensión rodilla en la forma severa, y la extensión dorsal limitada de los tobillos. Probablemente sea el resultado de una combinación de deformidades metafisarias y engrosamiento de la cápsula articular, secundarias a acumulación de GAGs y fibrosis<sup>42</sup>.

Se ha demostrado la hipoplasia de fibras musculoesqueléticas por origen neurogénico. Por la pérdida de fibras nerviosas en los segmentos terminales, muestran degeneración axonal y desmielinización.<sup>42</sup>

La participación ortopédica es común y conduce a graves limitaciones del movimiento y a deterioro de la calidad de vida. El manejo debe incluir terapia física y si es necesario cirugía ortopédica, además de la TER.<sup>45</sup>

Debido a que los pacientes con MPS II tienen una movilidad limitada, y una actividad física escasa tiene un riesgo más elevado para presentar una mineralización ósea deficiente y como consecuencia fragilidad ósea, y riesgo de fracturas.<sup>46</sup>

### **Manifestaciones del SNC**

Existen pocos estudios de evaluación del desarrollo neurocognitivo de los pacientes con MPS II, en el estudio de Holt et col. 2011, se describe la progresión natural neurológica de un grupo de 50 varones con MPS II, 26 de los cuales fueron evaluados secuencialmente de manera profunda.

La neuroimagen es un punto clave para el seguimiento, la resonancia magnética es la de mayor sensibilidad. El 85% presenta anomalías del sistema nervioso corroborables por este medio, como la atrofia regional significativa, hidrocefalia, ventriculomegalia, compresión medular cervical.<sup>47</sup> Manara et col., evalúa otros hallazgos, reporta el aumento en los espacios perivasculares de Virchow Robin en el 89%, frecuente pero no específica de las MPS, no se conoce el mecanismo fisiopatológico. Las anomalías de materia blanca están presentes en el 97% de los casos, en particular en las regiones periventriculares, relacio-

nado a gliosis, pérdida axonal y desmielinización, van de grado moderado a severo en el 75% y tiene una clara relación con el deterioro cognitivo.

La atrofia y la hidrocefalia comunicante se pueden confundir fácilmente, por lo cual se tomaron en conjunto, la dilatación del 3er ventrículo estuvo presente en el 100% de los casos y dilatación de los espacios subaracnoideos en el 80%. La atrofia parece deberse a la deposición de GAGs en los vasos sanguíneos que conduce a daño isquémico, gliosis y muerte neuronal, la hidrocefalia puede estar en relación al depósito de GAGs en las granulaciones aracnoideas lo cual obstaculiza la reabsorción de líquido cerebro espinal, así como las anomalías de la base del cráneo.<sup>48</sup>

Para la evaluación de función cognitiva se utilizaron pruebas estandarizadas, óptimas para niños con trastornos lisosomales como la escala Mullen de aprendizaje temprano y Holt en función cognitiva y capacidad de adaptación, sugiere el desarrollo de una etapa de meseta entre los 48 y 60 meses, seguida de una disminución dramática, por debajo de 2 DE. En cuanto a comportamiento se reporta 51% de hiperactividad con edad media de inicio a los 48 meses, 19% de hipoactividad y 48% de comportamiento agresivo con media de 51 meses. Para la capacidad comunicativa evaluaron lenguaje receptivo y expresivo encontrando una fuerte relación al deterioro cognitivo, aumentado por la asociación con hipoacusia.

Progresan a la dependencia en la etapa adulta temprana por deterioro motor, con un amplio rango de variación en edad de inicio y velocidad de progresión. El compromiso motor se ve incluso en los pacientes que conservan la función cognitiva, está más gravemente afectado el motor fino, el grueso presenta fase de meseta a los 48 meses con posterior declive.<sup>47</sup>

Otras alteraciones piramidales, aumento del tono muscular, rigidez, hiperreflexia y clonus de tobillos, crisis convulsivas en 18%.

En comparación con el fenotipo atenuado en los cuales el principal hallazgo es el trastorno de atención y la hipoplasia de cuerpo calloso, así como el mal procesamiento de la información visual que parece estar en relación al trastorno de atención, sin embargo no se identificaron anomalías de coeficiente intelectual ni disminución de materia gris.<sup>49</sup>

### **Manifestaciones cutáneas**

Suele haber engrosamiento, manchas mongólicas extensas e incluso en regiones poco comunes, piel de naranja, hirsutismo y lesiones cutáneas distintivas, distribuidas de manera simétrica en región escapular, cara lateral de piernas y muslos, cuello y región pectoral. Pápulas y nódulos de 2-10mm, ligeramente hipopigmentadas, color piel o marfil, que a menudo confluyen para formar un patrón reticular, estas se presentan en aproximadamente 13% de los pacientes, en la forma atenuada, puede ser un dato inicial y suelen revertir con la TRE. La biopsia de estas pápulas revela un material metacromático en la dermis reticular más bajas consistentes con la deposición de mucina sulfatadas.<sup>50, 51 y 52</sup>

### **Bases moleculares y fisiopatología**

La mucopolisacaridosis tipo II es causada por la mutación del gen *IDS* cuyo locus es Xq28.1, por lo cual presenta patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. *IDS* codifica para la enzima iduronato 2 sulfatasa (p. IDS), miembro de la familia de las sulfatasas, las cuales por definición catalizan la remoción de grupos sulfatos, IDS en específico actúa después de la endohidrolisis del dermatán y heparan sulfato, en la primera etapa de degradación.<sup>56</sup>

Los glucosaminoglucanos (GAGs) son componentes proteoglicanos de la matriz extracelular, tienen múltiples funciones como soporte mecánico, separación intercelular, proveen un medio de comunicación y señalización intercelular, además permiten la internalización de macromoléculas. Estos componentes son sintetizados, catabolizados y remplazados continuamente por una compleja maquinaria enzimática. La deficiencia de enzimas lisosomales específicas conduce al almacenamiento anormal y como consecuencia de la acumulación de GAGs la disfunción y cambios en la arquitectura celular y tisular de manera multisistémica.<sup>57</sup>

El gen *IDS* contiene 9 exones, 8 intrones y abarca aproximadamente 24Kb. Se han descrito más de 500 mutaciones patogénicas en *IDS*. El 80-90% son por mutaciones pequeñas, de ellas 52% son mutaciones puntuales y 17% pequeñas deleciones. Del 10 a 20% presentan grandes alteraciones, como reordenamientos genómicos, inserciones e incluso la deleción completa del gen. Una gran cantidad de pacientes de la forma grave presentan grandes deleciones e incluso se ha llegado a plantear la presencia de un síndrome de genes contiguos.

Cuando las deleciones son muy largas pueden llegar a afectar genes contiguos como *FMR1* y *FMR2* en cuyo caso se han descrito cuadros severos de síndrome de Hunter con epilepsias de inicio temprano con graves alteraciones neurológicas, asociado a la deleción de *FMR2*. Así como la deleción de *MTM1* y la miopatía miotubular ligada al cromosoma X.<sup>58</sup>

La base de datos Gene Human Mutation (HGMD) para Mayo 2015 documenta 542 mutaciones en *IDS* que causan enfermedad. La mayoría son mutaciones puntuales de sentido equivocado, sin sentido, con cambio en el marco de lectura, cambio en el sitio de empalme, pequeñas deleciones, inserciones, supresiones de genes enteros y grandes reordenamientos. Aproximadamente el 12% de los casos surgen de novo en la meiosis materna.

Las mutaciones puntuales representan más del 50% de todas las mutaciones, y ocurren con más frecuencia en los exones III, VIII, y IX, en particular en sitios CpG. En 2013 se reportaron 30 mutaciones nuevas en latinoamericanos, 8 de las cuales fueron recurrentes, (p.R88C, p.Y103X p.W109X, p.S333L, c.1122 C> T, p.R443X, p.P467L y p.R468W), solo una no era en islas CpG.<sup>56</sup>

Cuenta con un pseudogen *IDS2*, localizado a 20 kb, contiene secuencias homologas a los exones 2 y 3, el intron 2 y uno quimérico entre el intron 3 y 7. La función del pseudogen *IDS2* es desconocida sin embargo por la gran homología entre ambos (*IDS* e *IDS2*) sufren eventos de recombinación que producen reordenamientos estructurales, de manera frecuente patogénicos, causantes de MPS II.<sup>56</sup> Mutaciones en el sitio de empalme de secuencias consenso, pequeñas inserciones o deleciones que modifiquen el marco de lectura y mutaciones sin sentido se asocian generalmente a fenotipos de intermedio a severo.

Es difícil que exista una relación genotipo fenotipo debido a que IDS presenta una gran heterogeneidad alélica, además se ha visto que la actividad de IDS plasmática puede ser semejante en la forma atenuada y grave, lo que sugiere que las diferencias en el umbral de la enfermedad, caen por debajo de la actividad enzimática medible y se condicionan además por otros factores. Sin embargo existen algunas correlaciones genotipo fenotipo descritas.

Se han descrito pacientes que cumplen con el fenotipo clínico, cuentan con confirmación enzimática sin mutaciones patógenas en la secuenciación completa de IDS, por lo cual se ha tenido que extender el estudio, en algunos casos se han reportado mutaciones en la región promotora e incluso cambios a 818 pb río arriba, este tipo de mutaciones se han descrito para otras enfermedades, de acuerdo al estudio de Brusius-Facchina et al, existe una región aproximadamente 3200 nucleótidos río arriba del exón 1, la cual puede ser reconocida por la ARN polimerasa II y por tanto funcionar como una región promotora alternativa para el inicio de la traducción, así como 4 sitios candidatos que pudieran funcionar como promotores, los cuales pueden generar 4 transcritos con UTR5' más largos de la normal, con la tendencia a formar estructuras secundarias estables que pueden inhibir la traducción al impedir el avance de los ribosomas, en este artículo reportan 2 casos que se pudieran explicar por esta hipótesis ya que en ambos se identificó transcripción truncada.

57

La iduronato sulfatasa es una proteína de 550 aminoácidos y contiene 7 sitios potenciales de N glicosilación, es una de las enzimas lisosomales para la degradación celular. Se sintetiza y glicosila en el retículo endoplásmico rugoso, posteriormente es transferida a cis-Golgi donde adquieren residuos de manosa-6-fosfato (M6P) el cual sirve de señal para el receptor M6P que se ubica en la membrana lisosomal. La IDS se requiere para la desulfatación de 2 residuos sulfatados de ácido idurónico en el sulfato de heparán y sulfato de dermatán. Por tanto las alteraciones en esta enzima tienen bloqueado el catabolismo de ambos glicosaminoglicanos.<sup>3</sup>

Los glicosaminoglicanos se encuentran en la matriz extracelular e interactúan con colágeno, elastina, fibronectina y laminina. Se encuentran anclados a la matriz extracelular por proteínas que forman proteoglicanos.<sup>59</sup> El sulfato de heparán está implicado en la angiogénesis y anticoagulación. El dermatán sulfato contribuye a la flexibilidad de la piel, está presente en la íntima de los vasos sanguíneos y las válvulas cardiacas.

Al mutar el gen de la enzima IDS esta es disfuncional por lo cual hay una acumulación o depósito de GAGs en los diferentes tejidos lo cual genera el fenotipo, el atesoramiento de sulfato de heparán y dermatán resulta en una excreción elevada en orina. IDS tiene fuerte homología de secuencia con otras sulfatasas, incluyendo las arilsulfatasas A, B, y C, y glucosamina-6-sulfatasa. Todos los miembros de la familia sulfatasa se someten a modificaciones post-traduccionales en el retículo endoplásmico durante el cual el residuo de cisteína localizado en el sitio activo se convierte en C $\alpha$ -formilglicina por la enzima generadora de formilglicina (FGE). C $\alpha$ -formilglicina es esencial para la actividad catalítica de las sulfatasas. Las mutaciones en *SUMF1*, que codifica FGE, resultan en reducción severa de la actividad de las sulfatasas, dando lugar a deficiencia múltiple de sulfatasas, trastorno autosómico recesivo en cuyo fenotipo se combinan las características de trastornos que resultan de las deficiencias de sulfatasas.<sup>60</sup>

## Diagnóstico

Para el diagnóstico de MPS se debe realizar historia clínica completa en búsqueda de antecedentes familiares sugestivos así como antecedentes de la enfermedad actual y la búsqueda intencionada de los datos patológicos antes mencionados.<sup>61</sup>

Es importante realizar cuantificación de GAGs en orina, la determinación del exceso de GAG se puede realizar por cromatografía o electroforesis, también se pueden detectar con pruebas colorimétricas para GAGs como la reacción con azul de dimetileno (DMB) el cual al entrar en contacto con GAGs produce un compuesto cuya absorbancia es de 500ng, la reacción es lineal por arriba de 70µg/dl.<sup>62</sup> Estos estudios no son específicos para MPS II y suelen tener falsos negativos, sobre todo si la orina sufre dilución. El estándar de oro es la cuantificación enzimática para evidenciar la deficiencia de actividad de IDS y las pruebas moleculares de IDS, ya que es el único gen cuya mutación se asocia con MPS II, se utiliza para confirmar el diagnóstico en un individuo afectado. Como se ejemplifica en el algoritmo siguiente.

## MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1

La mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS 1), previamente denominada gargolismo o lipocondrodistrofia, es una enfermedad, crónica y progresiva, autosómica recesiva, enfermedad por almacenamiento lisosomal del grupo de las mucopolisacaridoses. Esta patología fue observada por primera vez en 1900 por el doctor John Thompson, y clasificada como síndrome por la doctora Gertrud Hurler de Munich en 1919, mientras se formaba como pediatra en el Hospital Hauner Children's, y publicó varios casos de lactantes de ambos sexos que eran "jorobados, oligofrénicos y con opacidad corneal", esta descripción se basó en dos casos previamente reportados por su jefe el Profesor von Pfaundler en la Sociedad de Pediatría de Munich, y se denominó Síndrome de Hurler. Posteriormente en 1957 se evidencia el aumento de la excreción de glucosaminoglicanos (GAGs) en la orina de los pacientes con síndrome de Hurler. En 1962 el Profesor Harold Glendon Scheie, del Departamento de oftalmología del Medical School de la Universidad de Pensilvania, describió un síndrome basado en la observación de algunos de sus pacientes que presentaban córnea opaca y que estaban levemente afectados físicamente y se denominó síndrome de Scheie. En un principio se pensó que este síndrome era una MPS diferente de la enfermedad de Hurler, pero en 1971 se descubrió la deficiencia de la enzima causante la alfa-L-iduronidasa lisosómica, y fue entonces cuando se estableció claramente que eran diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

Este síndrome está causado por mutaciones en el gen IDUA (4p16.3) del que se han descrito más de 120 diferentes mutaciones, que provocan un déficit completo de la actividad del enzima alfa-L-iduronidasa y un acúmulo en los lisosomas de dermatán sulfato (DS) y de heparán sulfato (HS). La enfermedad por lo tanto se caracteriza por el inapropiado almacenamiento de estos glucosaminoglicanos en los tejidos, con especial afectación del conectivo, y se acompaña de eliminaciones elevadas de estos GAGs en orina.

## Fenotipos

Existen tres variantes, que difieren mucho en su gravedad, siendo el síndrome de Hurler el más grave, el de Sche el más leve, y el de Hurler-Scheie el intermedio, Pero en realidad representan un espectro continuo de severidad del fenotipo. Los pacientes con enfermedad de MPS 1-H desarrollan los síntomas de un modo precoz, y tienen marcado retraso mental, sin tratamiento la expectativa de vida se limita a la primera década. En el otro lado del espectro están los enfermos diagnosticados de enfermedad de MPS 1-S con inicio de los síntomas en épocas más tardías como la edad escolar – adolescencia y muestra una progresión de los síntomas más lenta, suelen presentar una inteligencia normal y superviven hasta la edad de adulto, aunque con importante morbilidad caracterizada por contracturas articulares, displasia ósea y disfunción cardíaca y pulmonar. Las formas intermedias MPS 1-H/S las manifestaciones somáticas de la enfermedad limitan la vida, sin tratamiento la sobrevida es en la segunda o tercera década de la vida y suelen tener leve afectación intelectual con afectación somática severa que limita la calidad de vida. Como los límites en la clasificación de estos tres fenotipos no son claros, y sobre todo al momento del diagnóstico, en un consenso internacional se ha determinado que los signos y síntomas más relevantes para intentar diferenciarlos y se decidieron por seis:

- 1- Edad de inicio de los síntomas.
- 2- Desarrollo mental
- 3- Xifosis
- 4- Contractura de las articulaciones/ artropatía
- 5- Cardiomiopatía
- 6.-Cabeza grande con frente prominente.

#### **Sospecha diagnóstica**

La MPS I presenta una gran heterogeneidad clínica, un continuo fenotípico desde las formas más leves a las más graves. En general, se consideran tres formas clínicas: grave (Hurler), intermedia (Hurler-Scheie) y ligera (Scheie).

#### **Características clínicas del “fenotipo Hurler”**

Dismorfia facial características, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, limitación articular, retraso mental, hernias abdominales, infecciones respiratorias recurrentes, insuficiencia respiratoria, opacidad corneal, sordera, cardiopatía.

#### **Formas graves y formas atenuadas**

En las formas graves, un tratamiento precoz es imprescindible, por ello un diagnóstico precoz satisfactorio debería atender a las manifestaciones clínicas del primer año de vida; es decir, a la asociación de rinitis y otitis crónicas, hipoacusia hernias inguinales o umbilicales, facies tosca característica, visceromegalias y giba dorsolumbar, el retraso psicomotor.

#### **Formas atenuadas (hurler-scheie y scheie)**

Las manifestaciones son más sutiles y tienden a obviarse o se interpretan de forma incorrecta. No existe una dismorfia facial llamativa, pero ésta puede ser sutil en el Hurler-Scheie y estar ausente en el Scheie. Debemos reconocer, pues, otros marcadores clínicos

para sospechar la existencia de las formas atenuadas. Los síntomas de presentación más comunes en el síndrome de Hurler-Scheie fueron:

Rigidez articular (40%), opacidad corneal (13%), síntomas ORL recurrentes (27%) y hernias umbilicales (27%). Estos mismos síntomas de presentación se observaron en 50%, 50%, 10% y 10% de los pacientes con síndrome de Scheie. En los pacientes con Hurler-Scheie el comienzo de los síntomas significativos es entre los 3 y los 8 años de edad, pero si se realizan evaluaciones cuidadosas más tempranas podrían revelar visceromegalias moderadas, opacidad corneal y disostosis múltiple ligera.

En el síndrome de Scheie la mayoría de los síntomas asociados a MPS I aparecen antes de los 12 años, siendo los más precoces las hernias y las contracturas articulares no inflamatorias (En la serie de Cimaz et al (16) de 13 pacientes con síndrome de Scheie, todos tuvieron una presentación reumatológica en la primera década, si bien hubo un retraso en el diagnóstico de entre 4 y 54 años. El síntoma más frecuente fue rigidez y/o contractura en los dedos. Otros síntomas musculoesqueléticos fueron: síndrome del túnel carpiano, dedos en gatillo, cifosis, genu valgo y disostosis múltiple. Otras alteraciones extra esqueléticas frecuentes fueron: valvulopatía, opacidad corneal, obstrucción de vías respiratorias superiores, otitis e hipoacusia. Se sugiere descartar MPS I en cualquier paciente joven con contracturas en flexión de las manos no inflamatorias, incluso en ausencia de otros hallazgos de enfermedad. En casos muy sospechosos, debería determinarse actividad enzimática, pues los GAG pueden ser normales en algunos

## **Diagnóstico.**

- 1.- Datos clínicos de sospecha
- 2.- Determinación enzimática de alfa-L-iduronidasa en linfocitos o fibroblastos.
- 3.- Determinación de GAS
- 4.- Estudio Molecular.

## **ENFERMEDAD DE POMPE**

La enfermedad de Pompe (EP), también llamada glucogenosis tipo II o déficit de maltasa ácida, es un trastorno de herencia autosómica recesiva por acumulación de glucógeno en los lisosomas que afecta principalmente al músculo esquelético y cardíaco. Se debe a un déficit de  $\alpha$ -1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosomal o maltasa ácida), y se han identificado más de 350 mutaciones del gen que codifica esta enzima.(1) El gen de la GAA comprende 20 exones, que están localizados en el cromosoma 17 q25. Se han descrito más de 350 mutaciones, que están registradas en el Pompe Center del Erasmus MC de Rotterdam. La mutación que se halla con más frecuencia en pacientes occidentales es la IVS 1 (-13T>G). Se ha establecido una correlación entre la naturaleza de la mutación, el grado de actividad residual de la GAA y la gravedad e intensidad de las manifestaciones clínicas observadas. Las manifestaciones clínicas cardinales de EP son debilidad e hipotonía, por lo que se considera también una enfermedad neuromuscular o miopatía metabólica. Su variabilidad fenotípica ha llevado a clasificarla en dos tipos, según la edad de presentación: EP de inicio temprano y de inicio tardío. Actualmente, la EP se considera un espectro continuo de manifestaciones que varían según la actividad residual de GAA, y que conduce, invariablemente, a debilidad progresiva y muerte por acumulación de glucógeno. En promedio, la EP de inicio temprano comienza a los 2 meses, el diagnóstico se realiza a los 4 meses, el tiempo para un primer soporte ventilatorio es de 5.9 meses y la supervivencia de 8.7 meses. Sin tratamiento, la EP exhibe una mortalidad promedio de 74% al año de edad y de 88% a los 18 meses. La muerte usualmente se debe a insuficiencia cardíaca, con hipotonía generalizada, y debilidad de músculos respiratorios. A nivel cardíaco se registra engrosamiento progresivo del ventrículo izquierdo (VI) por deterioro de la función sistólica y el desarrollo de insuficiencia cardíaca progresiva, que causa la muerte antes del primer año de vida. Diversos autores consideran la EP de inicio temprano como EP infantil, y la enfermedad de inicio tardío como EP juvenil. Alteraciones en la conducción cardíaca y la hipertrofia ventricular aumentan el riesgo de presentar taquiarritmias de manera súbita, lo que puede ser fatal en situaciones de incremento del gasto cardíaco. El intelecto de los pacientes siempre es normal. Clínicamente se describe una forma infantil de la EP (IOPD) que se manifiesta en las primeras semanas de vida y es severa, con un desenlace fatal generalmente antes del primer año de vida. Por otro lado, cuando la enfermedad se manifiesta luego del año de vida, corresponde a una EP de inicio tardío (LOPD) y puede iniciarse en la niñez, en la juventud o en la adultez. En la LOPD la progresión es más lenta y la forma de presentación clínica es variable, con distintos grados de afectación a nivel del sistema muscular, cardiovascular, respiratorio y osteoarticular. El diagnóstico de la EP puede sospecharse clínicamente en casos de presentación típica, por ejemplo en la IOPD. Estos casos se manifiestan durante el primer año de vida, generalmente en el neonato, con hipotonía, cuadriparesia progresiva, macroglosia, disfagia hepatomegalia y miocardiopatía hipertrófica, la cual está presente en la forma clásica de la enfermedad y falta en la forma no clásica.



La LOPD debuta a partir del año de vida, durante la niñez, juventud o en el adulto y la evolución es más lenta. El momento de aparición de los síntomas está en relación con el grado de actividad residual de la enzima. El fenotipo de estos pacientes es variable pero se pueden reconocer tres fenotipos principales: el miopático, el cardiovascular y el osteoarticular. La afectación muscular va desde un aumento leve a moderado de la CPK en pacientes asintomáticos, hasta un patrón de distrofia de cinturas con franco predominio a nivel de la cintura pélvica, lo cual se traduce como una dificultad para el ascenso de escaleras, levantarse de una silla, marcha de Trendelemburg y postura de tenor (en la posición estática de pie se evidencia hiperlordosis lumbar y protrusión abdominal dado el compromiso de los músculos antigravitarorios)<sup>65</sup>

Puede observarse escápula alada. Puede haber compromiso de la lengua con macroglosia y especialmente del músculo geniogloso lo que lleva a hipotonía, paresia lingual y pérdida del patrón radiado de este músculo en la imagen de RNM. También pueden comprometerse los músculos respiratorios(4) (diafragma y/o intercostales), incluso en forma aislada, lo que se traduce como una insuficiencia respiratoria y un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias lo cual es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. El compromiso cardiovascular corresponde a una hipertrofia ventricular izquierda y/o síndrome de Wolff-Parkinson-White.

También pueden verse aneurismas arteriales, especialmente en aorta ascendente, arteria basilar, carótida interna y cerebral media. Esta afectación es en general infradiagnosticada y puede tener graves consecuencias. A nivel osteoarticular puede observarse escoliosis, síndrome de espina rígida, osteoporosis y mayor índice de fracturas. Se pueden ver otras manifestaciones además de las descritas clásicamente, ya que el acúmulo de glucógeno es en todas las células lo que traduce la naturaleza multisistémica de la enfermedad.<sup>65</sup>

En las formas infantiles se ha visto ocasionalmente un compromiso del desarrollo cognitivo de grado variable, traducción del compromiso del sistema nervioso central. En la forma de inicio en el adulto se han constatado alteraciones de la función ejecutiva, del razonamiento abstracto, planificación y flexibilidad cognitiva para la resolución de problemas.

A nivel del sistema nervioso periférico, el acúmulo de glucógeno en las células de Schwann es responsable de una alteración en la estructura y función de la mielina lo cual es el sustrato para la hipo o arreflexia difusa que presentan estos pacientes. La hipoacusia es una manifestación habitual en la LOPD y debe ser evaluada con audiometría, impedanciometría y potenciales evocados auditivos. La fatigabilidad es frecuente así como las alteraciones del sueño secundarias a hipoventilación, la cual puede tener mecanismos centrales, periféricos o mixtos. También puede haber cierto componente obstructivo en la insuficiencia respiratoria de estos pacientes, aunque es secundario y consecuencia de la hipotonía de los músculos faringolaringeos.<sup>66</sup>

Como se describió, las manifestaciones clínicas en la LOPD abarcan un espectro muy amplio lo cual hace difícil el planteo de la enfermedad, lo cual queda demostrado en varios estudios que muestran un retraso diagnóstico de 5 a 30 años.<sup>66</sup>

### **Compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe**

La forma infantil de la EP tiene un compromiso respiratorio más rápidamente progresivo que la forma de comienzo tardío. Pero en la primera, la miocardiopatía suele marcar la evolución clínica, mientras que en la forma de comienzo tardío del mismo modo. Un paciente ambulatorio puede necesitar ventilación nocturna, mientras que otro en silla de ruedas puede tener función pulmonar normal. Esta es una de las características de la EP. La debilidad diafragmática, las alteraciones respiratorias durante el sueño y la insuficiencia

respiratoria son también habituales en el curso de la EP. Esta última puede ser de comienzo agudo o insidioso. El compromiso de los músculos respiratorios es la causa más común de muerte prematura en pacientes con EP<sup>53</sup>.

Las manifestaciones respiratorias son consecuencia de la debilidad de los músculos inspiratorios (en particular, el diafragma), de la debilidad de los músculos espiratorios, de las alteraciones respiratorias durante el sueño y de las alteraciones del control respiratorio que se ponen de manifiesto durante ese período. Aproximadamente, la mitad de los pacientes adultos reportan disnea de esfuerzo al inicio de la enfermedad.

La ortopnea es altamente indicativa de debilidad diafragmática. La presencia de respiración paradójica del abdomen, asociada con ortopnea, es muy indicativa de paresia o parálisis diafragmática, un hallazgo a veces precoz en la EP, que puede ser, en ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad. La incapacidad para alimentarse en las formas infantiles debe ser vista como un equivalente de la disnea de esfuerzo de los adultos.

Frecuentemente, las manifestaciones más precoces del compromiso del sistema respiratorio son la debilidad de los músculos espiratorios y la tos alterada, las cuales son responsables de los repetidos episodios de traqueobronquitis y neumonía. La presencia de cefaleas matutinas, hipersomnia diurna, ronquidos, jadeo (gasping) o sueño inquieto (restless sleep) son indicativas de trastornos respiratorios del sueño (TRS). En términos generales, en las ENM progresivas los TRS aparecen asociados a una capacidad vital (CV) del 30-50% del predicho; sin embargo, en la EP, estos TRS pueden ocurrir cuando la CV sentada está sólo moderadamente disminuida, debido al desproporcionado compromiso diafragmático.

### **Trastornos respiratorios del sueño**

Durante el sueño, pueden ocurrir diversos trastornos en la respiración<sup>54,56,61,62</sup>. Los TRS que se presentan a menudo en los pacientes con EP son la hipoventilación sostenida y la apnea obstructiva del sueño.

En la EP infantil, los TRS pueden desarrollarse antes de que los padres noten los síntomas. Todos los pacientes con EP deben tener una historia detallada de las características del sueño en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

Insuficiencia respiratoria.

A medida que avanza la enfermedad, se van manifestando —primero durante el sueño y luego durante la vigilia— la hipoxemia (disminución de la PO<sub>2</sub> arterial y de la saturación de oxígeno) y la retención crónica de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub> arterial elevada y aumento del bicarbonato sérico). Como la participación diafragmática es un hallazgo temprano, la insuficiencia respiratoria puede desarrollarse aún en pacientes ambulatorios. En los pacientes con EP de inicio tardío, la insuficiencia respiratoria solo es percibida mínimamente cuando la debilidad muscular limita la capacidad de ejercicio. La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte en pacientes con EP de aparición tardía.

### **Compromiso cardiológico en la forma infantil**

La forma infantil clásica de la EP se presenta en general con cardiomiopatía hipertrófica asociada a hipotonía y falla respiratoria. La hipertrofia es secundaria a la acumulación de glucógeno en el miocardio y puede llegar a obstruir el tracto de salida del ventrículo iz-

quierdo. El compromiso cardíaco puede fomentar la insuficiencia respiratoria, tanto por la alteración hemodinámica como por el tamaño cardíaco, que afecta a la capacidad pulmonar.

Con la enfermedad librada a su propio curso, la cardiopatía progresa en forma casi invariable a miocardiopatía dilatada. La resonancia magnética (RM) cardíaca ha podido identificar y cuantificar la hipertrofia biventricular midiendo parámetros hemodinámicos en pacientes con EP infantil. Por medio de la utilización de contraste, se han podido identificar también áreas con fibrosis miocárdica. Es posible observar arritmias atribuibles al efecto aislante del glucógeno en el tejido de conducción y a isquemia subendocárdica, debido a la masiva hipertrofia y la insuficiencia coronaria relativa que se establece. La combinación de arritmias con la cardiomiopatía hipertrófica puede determinar muerte súbita. La TRE se ha mostrado capaz de revertir la enfermedad, mejorando la función y reduciendo los diámetros cardíacos de los pacientes

El tratamiento de los trastornos cardiológicos incluye el uso de fármacos como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y digoxina, entre otros. Estas deben ajustarse a cada caso y se recomienda que el manejo terapéutico sea encarado por cardiólogos experimentados.

### **La escoliosis en la enfermedad de Pompe**

La debilidad de los músculos para vertebrales y del tronco son factores predisponentes al desarrollo de las deformaciones de la columna en la EP. La escoliosis es frecuente en los pacientes de inicio tardío y puede encontrársela hasta en un tercio de los casos.

Osteopenia en la enfermedad de Pompe

Aspectos gastrointestinales y nutricionales

Todos los pacientes con EP requieren una evaluación nutricional y gastroenterológica integrales desde el momento de realizado el diagnóstico. Deben investigarse los hábitos alimentarios, así como la calidad y la cantidad de alimentos ingeridos, la tolerancia y dificultades en la masticación y la deglución.

Las formas infantiles presentan con frecuencia dificultad en la succión, sialorrea, macroglosia, debilidad lingual e hipotonía velopalatina y facial. Secundariamente, pueden aparecer trastornos en la masticación y la deglución. Estas complicaciones pueden ocasionar déficits nutricionales, por lo que el crecimiento y el desarrollo de estos pacientes deben ser controlados periódicamente .

El examen de elección para el diagnóstico de la EP es la medida de la actividad enzimática de la GAA. Se puede realizar realizar una primera medida con un test de gota de sangre seca, que tiene alta sensibilidad y especificidad, poco invasivo y se obtienen resultados rápidamente. Si el test de la gota seca es positivo para la enfermedad debe realizarse un segundo examen para confirmar la misma, que puede ser la medida de la actividad enzimática en linfocitos o un análisis mutacional del gen de la GAA.<sup>65</sup>

### **ENFERMEDAD DE FABRY**

La enfermedad de Fabry (también conocida como síndrome de Fabry, síndrome de Ruiters-Pompen-Wyers o angioqueratoma corporal difuso) es una enfermedad de almacenamiento lisosómico hereditaria, derivada de mutaciones en el gen que codifica la enzima  $\alpha$ -galactosidasa. Fue descrita por Johannes Fabry y William Anderson en 1898. Presenta una

incidencia mundial estimada entre los 1:40.000 a 1:170.000. Es una enfermedad de herencia ligada al X, con gran penetrancia en los pacientes homocigotas (hombres) y variable expresión clínica en las pacientes heterocigotas (mujeres), que puede ir desde manifestaciones leves hasta severo compromiso de órgano blanco (acroparestesias, insuficiencia renal terminal, hipertrofia ventrículo izquierdo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular entre otros).<sup>67</sup>

El gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A está localizado en el brazo largo del cromosoma X (locus Xq 22.1). Este codifica un polipéptido, que tiene 429 aminoácidos, incluyendo un péptido señal de 31 aminoácidos, tiene una longitud de 12 kilobases y contiene 7 exones. Hasta la fecha se han descrito más de 160 mutaciones en las familias con Fabry. El amplio rango de mutaciones puede explicar las variaciones en la presentación clínica.<sup>67</sup>

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, causada por el déficit de la enzima alfa-galactosidasa A, que puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Se comporta como una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva, que deteriora la calidad de vida y disminuye la supervivencia del paciente (historia natural de la enfermedad). Se caracteriza por el depósito de globotriaosilceramida (G13 o Gb3) en diferentes órganos y tejidos, siendo frecuente la afectación en la piel, el aparato digestivo, la córnea y, con mayor gravedad, en el sistema nervioso, el corazón y el riñón. (2) El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Fabry en varones se establece al demostrar la deficiencia o la ausencia de la actividad de la alfa-galactosidasa A (EC 3.2.1.22) en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos. La determinación enzimática puede también realizarse en gotas de sangre seca en papel de filtro, lo cual posibilita el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el tamizaje poblacional. No obstante, si en gotas de sangre se obtiene un resultado anormal, este se debe confirmar en leucocitos o fibroblastos. Por otro lado, debido a que en mujeres la actividad enzimática de la alfa-galactosidasa A puede presentar valores reducidos o normales, este ensayo no es de utilidad y se debe recurrir al estudio genético.

El diagnóstico prenatal puede realizarse en mujeres en muestras de vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 11 de gestación o en cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de la semana 16 de embarazo. Todo estudio prenatal debe ser confirmado luego del parto en el recién nacido.

El estudio de la secuencia codificante del gen GLA para identificar la mutación patogénica en un varón es un ensayo diagnóstico complementario. La identificación de la mutación resulta particularmente útil para el estudio familiar y, de este modo, constituye el ensayo confirmatorio en mujeres.

Cuando el caso índice sospechoso es una mujer, el diagnóstico se confirma mediante la secuencia completa del gen GLA. Dicho estudio puede ser no concluyente, ya que un pequeño porcentaje de las mutaciones en Fabry es indetectable mediante este método analítico utilizado; por ejemplo, inversiones, duplicaciones, o mutaciones intrónicas o en el promotor.

La detección de la mutación patogénica provee información que podría ser relevante para predecir la gravedad de la enfermedad en determinadas familias.

*Globotriaosilceramida (Gb3) y liso Gb3*. Tanto la Gb3 como la liso-Gb3 se encuentran elevadas en pacientes varones con enfermedad de Fabry clásica, pero pueden estar levemente aumentadas o normales en pacientes con variantes tardías o en heterocigotas.

También, se pueden analizar inclusiones de Gb3 en distintos tejidos, como biopsia de conjuntiva, piel y riñón, mediante inmunohistoquímica o microscopía electrónica.

La detección de estos metabolitos resulta de utilidad para demostrar la existencia de alteración tisular ante una presunción diagnóstica; sin embargo, no constituyen el método confirmatorio. Estos estudios pueden ser valiosos en mujeres con fuerte presunción clínica de Fabry en los casos en los que no hay un paciente índice varón, cuando se detecta una nueva mutación no categorizada como patogénica o benigna y cuando no se detectan mutaciones en las regiones codificante.<sup>68</sup>

### ***Manifestaciones clínicas de la enfermedad***

La enfermedad de Fabry es un trastorno clínicamente heterogéneo que produce una amplia variedad de manifestaciones. Estas manifestaciones clínicas suelen observarse por primera vez en la niñez o en la adolescencia. A diferencia de los hombres, en las mujeres los síntomas pueden observarse más tarde. Tanto en los hombres como en las mujeres, las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares pueden causar la muerte prematura. En pacientes con enfermedad de Fabry, la supervivencia está disminuida aproximadamente 20 años en el hombre y 10 años en la mujer. Aunque los síntomas suelen manifestarse en la niñez, el diagnóstico suele ser difícil y por lo general existe un retraso entre el inicio de los signos y síntomas y el diagnóstico. Estos signos y síntomas comprenden dolor, angioqueratomas, edemas, anomalías auditivas, alteraciones en la vista, hipo/hiperhidrosis y trastornos gastrointestinales.

En la enfermedad de Fabry, las manifestaciones neurológicas tienen una variabilidad que abarca desde el dolor neuropático temprano e incapacitante hasta el accidente cerebrovascular tardío y grave. El dolor neuropático (acroparestesias) es característico de la enfermedad. El paciente lo describe como fulgurante, con sensación de ardor, quemazón, pinchazos o de hormigueo a nivel de manos y/o pies; es bilateral y de intensidad moderada a crisis de dolor grave. Estas se desencadenan característicamente durante el ejercicio, la fiebre y los cambios de temperatura ambiente. El dolor es expresión de una neuropatía de fibras finas. En oportunidades, el dolor también se localiza a nivel articular generando errores diagnósticos que retardan la identificación de la enfermedad. El examen neurológico es inicialmente normal y no responde a analgésicos comunes. El electromiograma (EMG) y la velocidad de conducción nerviosa son normales. También, en forma temprana, se dan síntomas disautonómicos a nivel gastrointestinal (diarrea y dolor abdominal, cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos, constipación) o sistémicos (hipo o anhidrosis, excepcionalmente hiperhidrosis, hipertermia, intolerancia al frío y/o al calor, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca). Con el correr de los años, se observa la persistencia del dolor neuropático y la disautonomía (a los síntomas anteriores se suma el déficit de la vasoreactividad cerebral: síncope, ortostatismo) y el compromiso del sistema nervioso central en forma de ataques cerebrovasculares isquémicos (transitorio o infarto) y/o hemorrágicos. Este compromiso puede ser silente y aparecer como hallazgo en resonancias magnéticas nucleares (RMN) cerebrales, con o sin presencia de dolicoectasia vascular. En la enfermedad de Fabry, la cardiopatía se caracteriza por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la progresión a insuficiencia cardíaca.

Son frecuentes las alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias) y representa la principal causa de muerte. Las manifestaciones tempranas se dan antes de los 35 años y se caracterizan por trastornos de la conducción con bradicardia, bloqueos y alteración en el intervalo PR (corto). A la vez, puede observarse HVI que, generalmente, es asintomática. Posteriormente, aparecen cuadros anginosos con disnea, palpitaciones, mareos y síncope. Pueden aparecer edemas en miembros inferiores como consecuencia de fallo cardíaco. La HVI condiciona disfunción diastólica del ventrículo izquierdo para luego progresar a fallo sistólico. Progresan los trastornos de conducción y alteraciones de la repolarización ventricular izquierda. También pueden observarse valvulopatías, especialmente insuficiencias, y dilatación de la raíz aórtica. En la enfermedad de Fabry, la nefropatía se caracteriza por la presencia de proteinuria y la progresión a insuficiencia renal. Es más frecuente y precoz en el hombre. De hecho, la mitad de los pacientes varones presentan compromiso renal a los 35 años y la totalidad de ellos a los 60 años. Las mujeres también pueden desarrollar nefropatías (entre el 30% y el 50%). Si bien se observa con una frecuencia menor, puede tener igual gravedad que en los hombres (mujeres en diálisis).

El marcador inicial de nefropatía es la microalbuminuria.

El comportamiento clínico es el de una glomerulopatía.

Proteinuria: es de rango variable y está presente incluso desde la adolescencia. Clásicamente, aparece en el paciente adulto y es la expresión más frecuente de daño renal.

Hematuria microscópica: en menos del 20% de los pacientes.

Síndrome nefrótico completo: si bien la proteinuria con rango nefrótico puede darse en el 20% de los pacientes aproximadamente, rara vez aparece un síndrome nefrótico completo.

En el caso de los pacientes con síndrome nefrótico o rápido deterioro de la función renal, debe considerarse la posibilidad de otra etiología o causa sobreimpuesta.

Al igual que en otras glomerulopatías proteinúricas, se cree que la persistencia y la gravedad de la proteinuria condicionan la evolución.

Desde la semiología nefrológica, se pueden hallar edemas (variables), orina turbia y espumosa.

También puede presentarse como una tubulopatía o puede haber coexistencia con el cuadro glomerular.

Isostenuria, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal (cuando no existe sospecha alguna, todos estos son casos difíciles de diagnosticar).

Es una nefropatía progresiva que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y, de este modo, requerir la sustitución de la función renal (diálisis o trasplante)

Pueden observarse estados de hiperfiltración glomerular antes de la caída del filtrado glomerular (estadio I).

Por lo general, se espera que la insuficiencia renal progrese a diálisis alrededor de la cuarta década de vida.

Es infrecuente antes de los 18 años, aunque se han descrito casos de pacientes de 20 años.

La mitad de los hombres desarrollan fallo renal estadio III a los 43 años y a los 53 años la

mitad se encuentra en estadio V.

Puede haber fallo renal sin proteinuria en el 10% de los hombres y en el 30% de las mujeres en estadio III de IRC.

### **Hipertensión arterial (HTA)**

Afecta al 20% de los pacientes. El 60% de los pacientes que desarrollan HTA tienen una creatinina mayor que 1.5 mg.

La HTA es más grave a medida que progresa la IRC.

Angioqueratomas: comienzan en la infancia o la adolescencia. Por lo general, se encuentran agrupados en la región glútea, la región umbilical, los muslos y los genitales; aumentan su tamaño y número con el paso del tiempo.

Los angioqueratomas diseminados son altamente sugestivos, pero no son patognomónicos de la enfermedad de Fabry. La biopsia se realiza para descartar diagnósticos diferenciales de los mismos. El reconocimiento de estos signos es vital para el diagnóstico y el tratamiento precoz de la enfermedad.

Telangiectasias en mucosas y piel Telangiectasias a predominio en rostro, labios y mucosa oral.

Alteraciones en la sudoración La hipohidrosis o la anhidrosis son frecuentes, provocan piel seca, intolerancia al calor o al ejercicio y fiebre de origen desconocido. También pueden disminuir la producción de lágrimas y saliva.

Otras manifestaciones menos frecuentes: linfedema, disminución del vello corporal, alopecia difusa, hiperhidrosis

Las manifestaciones otorrinolaringológicas de la enfermedad de Fabry comprenden aquellas derivadas del compromiso del oído interno, tanto del laberinto anterior (audición) como del laberinto posterior (equilibrio) 68.

## ENFERMEDAD DE GUACHER

La enfermedad de Gaucher (EG) se origina por el déficit de la enzima beta glucosidasa ácida (GBA). La clasificación aceptada actualmente es: tipo 1 (no neuronopática, EG-1), tipo 2 (neuronopática aguda, EG-2) y tipo 3 (neuronopática crónica) 69.

Se produce por el déficit de la actividad enzimática lisosomal  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida (EC 3.2.1.45), que cataliza la degradación de la glucosilceramida hasta ceramida y glucosa. El depósito de la glucosilceramida no metabolizada en los macrófagos (denominados así células de Gaucher), origina alteraciones en diferentes órganos, fundamentalmente hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea.

La enfermedad tiene 3 formas de presentación de las que el Gaucher tipo 1 es la más común. Según los últimos datos del Registro Internacional de Pacientes Gaucher más del 90% de los pacientes se incluyen dentro de este tipo, con una proporción similar entre sexos y una edad al diagnóstico que oscila entre los 4 y los 30 años, con una media en torno a los 19 años. Existe una amplia variabilidad tanto en la edad de manifestación como en la evolución, gravedad de los síntomas y número de órganos afectados. La mayoría de los enfermos tienen fatiga, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hepatomegalia y trastornos esqueléticos. Esta enfermedad no presenta alteraciones en el sistema nervioso central, por lo que se la denomina forma no neuronopática en contraposición con la EG tipo 2 (neuronopática aguda) y EG tipo 3 (neuronopática crónica), formas menos prevalentes y con mayor morbimortalidad.

Aunque el trastorno de base de la EG tipo 1 es fundamentalmente hematológico, el hueso es la segunda estructura más frecuentemente afectada. Más del 80% de los pacientes presentan alteraciones óseas (infiltraciones, dolores atípicos, osteomielitis asépticas, necrosis avascular, remodelación inadecuada con deformaciones óseas, fracturas patológicas, etc.) responsables de la elevada morbilidad existente <sup>6</sup>. La enfermedad ósea de la EG tipo 1 se origina directa o indirectamente por la infiltración de las células de Gaucher en la médula ósea, hecho documentado en casi todos los pacientes mediante biopsia o resonancia magnética, realizada fundamentalmente en vértebras lumbares y/o fémur. La variabilidad observada en las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con EG hace pensar que hay factores individuales que pueden desempeñar un importante papel en las mismas.

Las células de Gaucher, que son macrófagos activados, secretan diversos factores responsables directamente del daño tisular local. Adicionalmente, mediante la selección y la activación de macrófagos proinflamatorios clásicos y, posiblemente otras células, se origina en el microambiente de la médula ósea la secreción de múltiples citocinas que alteran la homeostasis del tejido óseo. La infiltración de la médula es heterogénea y sus efectos sobre la estructura ósea multicompartimental, afectando a las zonas corticales y trabeculares, a la vascularización del hueso, y a la composición y organización de la propia médula ósea.

El gen GBA1 se expande en una longitud de 7,6 kb y comprende 11 exones y 10 intrones. A 16 kb del extremo 3' existe una estructura de 5,7 kb que se corresponde con el seudogén (psGBA1) con una organización de exones e intrones idéntica al gen funcional y con una homología exónica del 96%. El seudogén difiere del gen funcional, en cuanto a tamaño, debido a que posee varias deleciones correspondientes a secuencias de elementos Alu del gen GBA1.



La catepsina K (CATK) es una cisteín-proteasa que se expresa de forma abundante y selectiva en los lisosomas de los osteoclastos, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. Actúa tanto con pH ácido como neutro y tiene capacidad para degradar la mayoría de proteínas constituyentes de la matriz. Siendo esta enzima protagonista en el proceso de remodelado, se ha propuesto que la determinación de las concentraciones séricas de CATK podría aportar información complementaria a la de otros biomarcadores. En un estudio realizado por Moran et al. se muestra que, en extractos de bazo de pacientes con EG, la regulación del gen que codifica para CATK se encuentra activada, lo que origina un incremento en sus niveles de expresión. La región cromosómica donde se localiza el gen GBA1 es una zona particularmente rica en genes funcionales (fig. 1). Dentro de una región de 85 kb del cromosoma 1q se localizan 7 genes y 2 pseudogenes. Por su posición cercana al gen GBA1 se ha sugerido que la variabilidad en estos genes podría contribuir a la alta heterogeneidad fenotípica de la EG10. No obstante, hasta ahora, la participación de estos genes en la patogénesis de la enfermedad se desconoce.

El gen CLK2 se localizó entre 21,5 y 32 kb upstream del gen GBA1. Contiene 12 exones y codifica para una proteína quinasa involucrada en la regulación de la longitud del telómero. Propin 1 (SCAMP3) se halló entre 15 y 21 kb upstream del gen GBA1, se extiende 6,5 kb y contiene 9 exones, y presenta una homología del 65% con una proteína transportadora de membrana en ratón. Cote1 (FAM189B) se sitúa entre 6 y 14 kb a 5' del gen GBA1 y contiene 12 exones; no mantiene homología con ningún gen descrito y su función está implicada en la apoptosis y supresión de tumores. Siguiendo de 5' a 3', después de FAM189B se sitúa el gen GBA1, seguido por psMTX1, el pseudogén del gen de la metaxina (MTX1). Unas 10 kb downstream empieza el psGBA1, e inmediatamente después, se sitúa el gen MTX1, seguido del gen de la trombospondina (THBS3).

El gen MTX1 consta de 8 exones que se distribuyen a lo largo de 6 kb y codifica para la metaxina 1, una proteína de la membrana mitocondrial externa implicada en la importación de sustancias<sup>12</sup>. Se sabe que la metaxina es esencial para la supervivencia celular y para el desarrollo temprano del embrión de ratón. La variación c.628T>C en el gen MTX1 ha sido asociada a la mutación c.1226A>G (N370S) del gen GBA.

Aunque el gen THSB3 consta de 23 exones que se distribuyen a lo largo de 12 kb, sólo 3 son codificantes. Este gen codifica para una proteína, la trombospondina 3, secretada a la matriz extracelular y de función desconocida, aunque se sugiere que podría tener un papel en el control de la matriz extracelular. La región a unas 3 kb de 3' del gen THSB3 corresponde al gen MUC1, que codifica para una glucoproteína tipo mucina (episialina), presente en la parte luminal de la mayoría de las células epiteliales.

Se conoce otro gen localizado en la región 1q21, el gen de la piruvato quinasa tipo L (PKLR), en el que se han descrito 2 polimorfismos (una repetición de 3 nucleótidos y la variante c.1705C) que están en fuerte desequilibrio de ligamiento con los 2 haplotipos más frecuentes del gen GBA1. En 1962 se publicó por primera vez una clasificación de EG basada en las características clínicas, considerando la presencia (tipos 2 o 3) o ausencia (tipo 1) de signos neurológicos y la tasa de progresión y gravedad de la neuropatía: grave (tipo 2) o moderada (tipo 3).

Beutler et al (2001) propusieron un esquema de clasificación de mutaciones que definía 3 clases según su efecto fenotípico: nulas, graves y leves<sup>1</sup>. Las combinaciones de estas clases predecían con bastante precisión el tipo de EG. Este esquema tenía la ventaja de

generalizar las mutaciones conocidas y, además, permitía predecir el tipo de enfermedad mediante la combinación de mutaciones en los heterocigotos.

En general, la presencia de mutaciones leves predecía la ausencia de afección neurológica, mientras que los pacientes con EG tipo 2 mutaciones graves o una grave y una nula desarrollarían síntomas neurológicos. Así, la mutación N370S fue considerada leve y la homocigosidad para L444P indicaba que el paciente manifestaría un fenotipo grave.

Actualmente se considera que la homocigosidad en la mutación N370S no debe interpretarse como enfermedad leve, como se había sugerido en el pasado. Aunque la gran mayoría de los pacientes con EG homocigotos para la mutación N370S pueden —en un principio— presentar una afección leve, o incluso sin síntomas, este genotipo es el que presenta mayores variaciones en la expresión clínica. Cabe destacar que la frecuencia observada de la homocigosidad de la mutación N370S se considera menor que la esperada, y los pacientes homocigotos para esta mutación son especialmente vulnerables a sus retrasos diagnósticos y, por tanto, a sufrir complicaciones posteriores<sup>46</sup>. Los sujetos heterocigotos compuestos portadores de un alelo N370S presentan una EG no neuronopática, pero con una expresión de la enfermedad más grave que los homocigotos para la mutación.

Aunque en determinadas poblaciones (como la sueca procedente de la provincia de Norrbotten o la japonesa) la mutación L444P es bastante frecuente, se observan discrepancias en su expresión fenotípica. Mientras los sujetos homocigotos para esta mutación en la población sueca presentan una EG tipo 3 con una gravedad variable, los pacientes japoneses con este mismo genotipo no manifiestan síntomas neuronopáticos.

Actualmente se reconoce que el conocimiento del genotipo permite una limitada predicción de la gravedad de la enfermedad. No obstante, los intentos de establecer correlaciones entre los genotipos y las manifestaciones clínicas han permitido llegar a generalizaciones más o menos precisas.

El perfil mutacional entre los pacientes con EG tipo 2 es bastante diverso, aunque son particularmente prevalentes los alelos raros y de recombinación. Pacientes con EG tipo 3, con predominancia de manifestaciones viscerales, frecuentemente son portadores de L444P y c.1504C>T (R463C), mientras que mutaciones c.680A>G (N188S), c.1246G>A (G377S) y c.1297G>T (V394L) asociadas con un alelo nulo o de recombinación son frecuentes en pacientes con epilepsia mioclónica. La mutación c.1342G>C (D409H) se asocia a un fenotipo raro (tipo 3c), que incluye calcificación y fibrosis de las válvulas cardíacas, opacidad corneal, apraxia oculomotora, con mínima organomegalia y afectación ósea.

Es importante destacar que el fenotipo se debe a la combinación de 2 alelos mutados y que la gran mayoría de las alteraciones identificadas no ha sido encontrada en homocigosidad. Una aproximación para hacer predicciones sería focalizar los estudios en fenotipos encontrados en individuos con genotipos homocigotos. En la bibliografía se han descrito aproximadamente 30 genotipos homocigotos. Algunos de ellos se pueden asociar claramente a EG tipo 1 —como c.354G>C (K79N), N188S o G377S cuando se encuentran en homocigosidad— mientras que si se asocian con un alelo nulo determinan un fenotipo de tipo 3<sup>49</sup> Por el contrario, los individuos homocigotos para las mutaciones c.754T>A (F213I) o L444P generalmente desarrollan EG tipos 3 o 2 si se asocian a un alelo nulo<sup>48,53</sup>. El caso de la mutación R463C es confuso, ya que mientras los homocigotos han sido descritos con EG tipo 1<sup>54</sup>, cuando se hereda junto a un alelo nulo puede presentar fenotipos tipos 1 o 3<sup>48</sup>.

La evaluación de una mutación determinada, especialmente las que se han descrito en pocos pacientes, va a depender de la mutación en el segundo alelo y del fenotipo observado. Por ejemplo, pacientes que no presentaban afectación neurológica en la infancia, pueden ser clasificados como EG tipo 1 en la descripción original y, posteriormente, pueden desarrollar signos neurológicos; por lo que sería precisa una reclasificación de los pacientes como tipo 3.

No obstante, los estudios de correlación genotipo-fenotipo son complicados por el incremento incesante de los fenotipos clínicos. La división en los 3 tipos clásicos de EG es imprecisa<sup>55</sup>. De hecho, los fenotipos asociados a EG pueden considerarse como un “continuo clínico”, siendo la mayor diferencia la presencia o grado de la afectación neurológica<sup>56</sup>. Por ejemplo, en algunos pacientes con EG tipo 1 se han descrito alteraciones neurológicas como la enfermedad de Parkinson. Además, pacientes con clínica similar pueden presentar diferentes genotipos e individuos que comparten el mismo genotipo pueden presentar diferentes manifestaciones y evolución clínica.

Aunque la estructura cristalina de la GC puede ser útil en la elaboración de alguna predicción basada en los dominios funcionales, la expresión de alelos mutados específicos ha sido intentada por diferentes grupos, obteniéndose resultados variables y difíciles de comparar. De hecho, la cantidad de actividad enzimática residual parece no estar asociada al fenotipo. Probablemente, los síntomas de la enfermedad se deban a la influencia simultánea de diversos factores: el más determinante sería la presencia de mutaciones en el gen GBA1; factores ambientales como infecciones; variabilidad genética en los promotores; otros genes (como el PSAP); los genes codificantes de las proteínas LAMP o genes contiguos; sustratos alternativos y/o diferencias en el proceso postraduccional. La identificación de estos modificadores con las nuevas tecnologías de secuenciación masiva y/o proteómica y los mecanismos de sus efectos en la expresión fenotípica de la EG mejoraran significativamente el entendimiento de las relaciones genotipo-fenotipo. Recientemente se ha identificado la variante c.(−203) A>G en el exón 1, que per se no es patológica pero sí podría considerarse un polimorfismo regulador de la actividad del promotor.<sup>71</sup>

## JUSTIFICACION

Las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) representan un grupo de enfermedades poco frecuentes, la mayoría de los pacientes con estas enfermedades tiene un retraso en el diagnóstico, debido a manifestaciones clínicas poco específicas.

La experiencia acumulada en centros de referencia donde son atendidos estos pacientes, es una oportunidad para la difusión de las características clínicas y de presentación de

todas ellas, lo cual puede abonar en alertar a los médicos de primer y segundo contacto, para una detección oportuna, y ofrecer, para las que es posible, un tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad.

En nuestro país existen solo pocos centros con la experiencia e infraestructura para la atención de niños con EDL.

El Centro de Referencia de Enfermedades por Deposito Lisosomal de esta UMAE CMN La Raza tiene como objetivo valorar a TODOS los pacientes con sospecha de EDL derechohabientes al IMSS, integrar y documentar aquellos casos confirmados, y avalar y proponer tratamiento de remplazo enzimático para los que existe.

Difundir a la comunidad médica la experiencia acumulada en este centro, contribuirá a la detección oportuna de este grupo de enfermedades.

# PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con enfermedades por depósito lisosomal que han sido atendidos en Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, de la UMAE HG CMNR?

# OBJETIVO GENERAL

Determinar las características de pacientes con enfermedades por depósito lisosomal que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales de la UMAE HG CMNR en el periodo comprendido de 2010 a 2016.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer las características demográficas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, Mucopolisacaridosis tipo II, Enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y Enfermedad de Pompe; atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, Mucopolisacaridosis tipo II, Enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y Enfermedad de Pompe atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

Describir la edad de inicio y la edad al momento del diagnóstico, de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, Mucopolisacaridosis tipo II, Enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y Enfermedad de Pompe atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

Señalar el lugar de origen de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, Mucopolisacaridosis tipo II, Enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y Enfermedad de Pompe atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

# HIPOTESIS

No se requiere por el tipo de estudio

# Material y Métodos

## Diseño

Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Serie de casos

## Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad por depósito lisosomal, enviados y atendidos en la clínica de referencia nacional de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

1. Edad de 0 a 16 años
2. Género masculino y femenino
3. Con el diagnóstico confirmado de Enfermedad por depósito, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados.
4. Expediente clínico disponible en forma física o electrónica.

### Criterios de No inclusión

### Criterios de exclusión

Pacientes con expedientes incompletos

### Criterios de eliminación

No aplica por el tipo de estudio



# Tamaño de la muestra

Muestra no paramétrica, casos consecutivos por convenir así al estudio

# **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos con el programa Excel 2010 y fueron analizados mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.

## **Variables**

### **Edad**

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en meses <sup>73</sup>

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Número de meses

### **Genero**

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. <sup>73</sup>

Definición operacional: Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (Masculino, femenino)

### **Mucopolisacaridosis tipo I**

Definición conceptual: La mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS 1), previamente denominada gargolismo o lipocondrodistrofia, es una enfermedad, crónica y progresiva, autosómica recesiva, enfermedad por almacenamiento lisosomal del grupo de las mucopolisacaridosis <sup>66</sup>

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

### **Mucopolisacaridosis tipo II**

Definición conceptual: enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por el déficit de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (I2S)<sup>4</sup>

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

### **Enfermedad de Fabry**

Definición conceptual: enfermedad de almacenamiento lisosómico hereditaria, derivada de mutaciones en el gen que codifica la enzima  $\alpha$ -galactosidasa)<sup>65</sup>

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: cualitativa

Escala de medición: Nominal  
Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

### **Enfermedad der Pompe**

Definición conceptual: es una enfermedad de herencia autosómica recesiva por acumulación de glucógeno en los lisosomas que afecta principalmente al músculo esquelético y cardíaco. Se debe a un déficit de  $\alpha$ -1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosomal o maltasa ácida), y se han identificado más de 350 mutaciones del gen que codifica esta enzima <sup>68</sup>

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Pompe, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

### **Enfermedad de Gaucher**

Definición conceptual: La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario, que se origina como consecuencia del déficit de actividad b-glucocerebrosidasa ácida, responsable de la degradación de glucosilceramida hasta ceramida y glucosa.<sup>70</sup>

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: cualitativa

**GENOTIPO:** Constitución genética propia de una célula o un organismo; conjunto de los genes heredados por un individuo.<sup>72</sup>

Definición operacional: Estudio molecular que describe la mutación genética del paciente, reportado en el expediente

Categoría: cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de análisis: mutación cromosómica

**FENOTIPO:** Conjunto de rasgos o caracteres macroscópicos, microscópicos y bioquímicos resultantes de la expresión del genotipo y de la interacción de este con el medio.<sup>72</sup>

Categoría: cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Definición conceptual: es un contexto o marco significativo, definido por la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad <sup>72</sup>.

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

# Descripción General del Estudio

Se revisaron los expedientes físicos o electrónicos de pacientes de 0 a 16 años, atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; en el período comprendido del 1º de Enero de 2010 al 1º de Enero de 2016, de aquellos que cumplieron los criterios de selección, se obtuvo la información en hojas elaboradas exprofeso (anexo 1), posteriormente se analizaron y se codificaron en hojas de cálculo en el programa Excel, para, posteriormente, analizar y presentar en gráficas y tablas.

# Aspectos Éticos

El presente trabajo se apegó a las consideraciones éticas referidas en la Ley General de salud Título quinto, vigente al 19 de Enero del 2004, así como al código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

No existió riesgo en la realización de este estudio observacional, no será identificada la identidad de los pacientes a incluir, por tanto no fue necesario consentimiento informado por escrito del paciente o tutor.

El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación en salud.

# Recursos y factibilidad

## **Humanos**

Médico Residente de Pediatría Médica quién será el encargado de la recolección de datos.

## **Materiales**

En la clínica de referencia nacional de enfermedades por depósito lisosomal del Centro Médico Nacional La Raza, se contó con el área física donde se concentraran los expedientes clínicos requeridos para el estudio.

## **Financieros**

Se contó con el equipo necesario para el mismo sin necesidad de ameritar recursos adicionales.



# RESULTADOS

En el periodo de estudio se encontraron un total de 95 expedientes de pacientes valorados por el Centro de Referencia Nacional en Enfermedades Lisosomales (CNREL) de esta UMAE (tabla 1), se considera para fines de esta publicación, aquellos que reunieron criterios confirmatorios para alguna enfermedad por depósito lisosomal (EDL).

El diagnóstico se confirmó, en todas ellas, mediante análisis de actividad enzimática, el cual mostro rangos por debajo de lo habitual, lo anterior y con base al cuadro clínico, estableció el diagnóstico en cada entidad.

No se agregan tablas de los análisis enzimáticos, debido a que es una información que no se puede resumir por entidad.

No se integraron en este trabajo análisis genéticos (defectos moleculares), debido a que forma parte de otro estudio actualmente en curso.

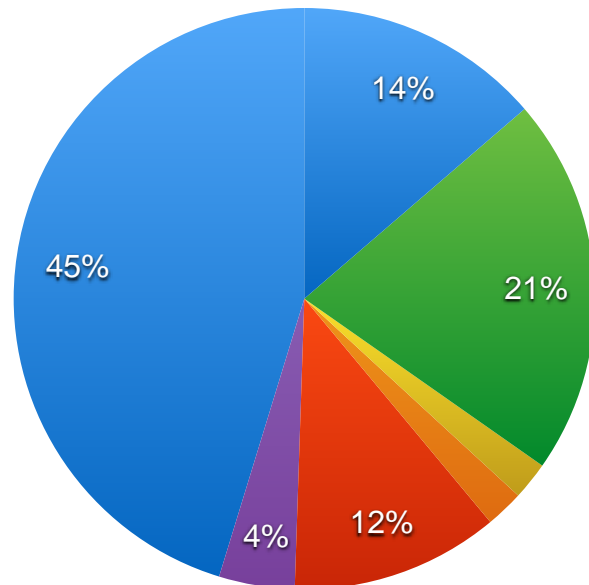
**Tabla 1.** Pacientes valorados por la CRNREL, UMAE Dr Gaudencio González Garza 2010-2016.

| Enfermedad Lisosomal      | Numero de pacientes |
|---------------------------|---------------------|
| Mucopolisaridosis tipo I  | 13                  |
| Mucopolisaridosis tipo II | 20                  |
| Mucopolisaridosis tipo IV | 2                   |
| Mucopolisaridosis tipo VI | 2                   |
| Enfermedad de Gaucher     | 11                  |
| Enfermedad de Pompe       | 4                   |
| Enfermedad de Fabry       | 43                  |
| Total                     | 95                  |



**Gráfica 1.** Pacientes con enfermedades por depósito Lisosomal atendidos en la Clínica de Referencia Nacional 2010-2016.

● MPS I ● MPS II ● MPS IV ● MPS VI ● FABRY ● POMPE ● GAUCHER

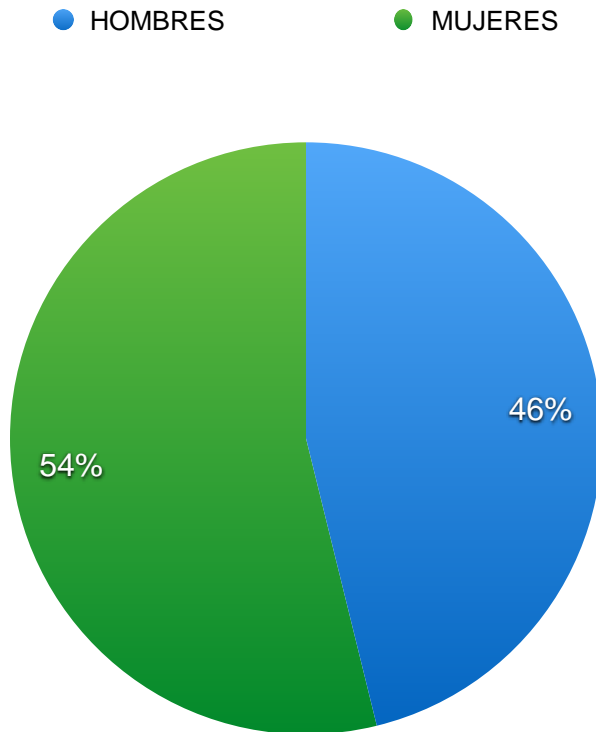


En el periodo de estudio se documentó un total de 13 pacientes con diagnóstico de MPS tipo I, 7 de los cuales 7 fueron mujeres (54%).

**Tabla 2.** Distribución por género, pacientes con diagnóstico de MPS tipo I valorados en el CNREL 2010-2016.

|           | Número de pacientes | Porcentaje |
|-----------|---------------------|------------|
| Femenino  | 7                   | 54         |
| Masculino | 6                   | 46         |
| Total     | 13                  | 100%       |

**Gráfica 2.** Pacientes con MPS tipo I, distribución por genero 2010-2016



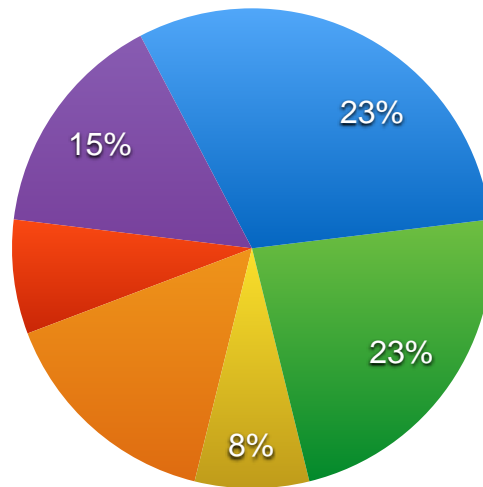
La distribución por edad en pacientes con MPS tipo I, durante el período de estudio se observa en la tabla 3 y grafica 3.

**Tabla 3.** Pacientes con MPS tipo I, distribución por edad, al momento del diagnóstico. CNREDL 2010-2016

| Edad al momento del diagnóstico | Número de pacientes |
|---------------------------------|---------------------|
| 0-11 MESES                      | 3                   |
| 1 AÑO                           | 3                   |
| 2 AÑOS                          | 1                   |
| 5 AÑOS                          | 2                   |
| 8 AÑOS                          | 1                   |
| 9 AÑOS                          | 2                   |
| 13 AÑOS                         | 1                   |
| <b>RANGO</b>                    | 10 MESES-13 AÑOS    |
| TOTAL                           | 13                  |

**Grafica 3. Distribución por edad, pacientes con MPS tipo 2010-2016**

● 0-11 MESES ● 1 AÑO ● 2 AÑOS ● 5 AÑOS ● 8 AÑOS ● 9 AÑOS  
● 13 AÑOS



La edad de inicio de las manifestaciones clínicas, en niños con MPS tipo I, se describe a continuación ( tabla 4 y grafica 4).

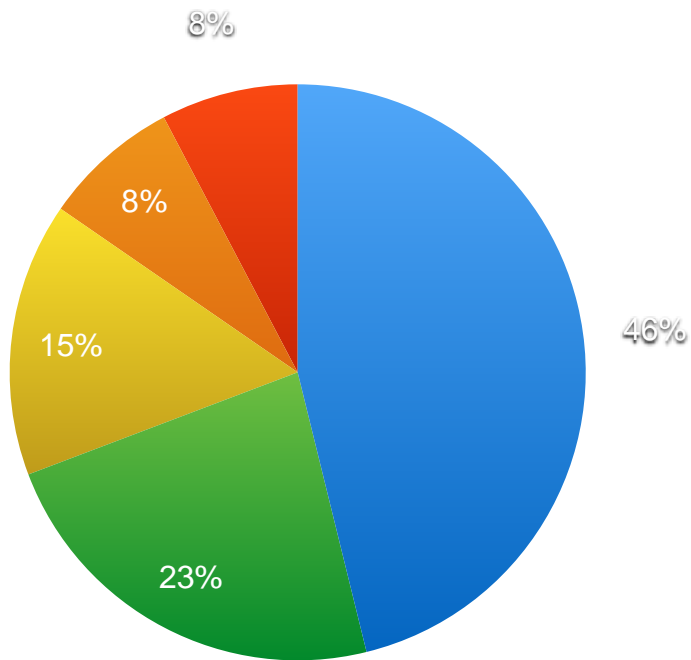
**Tabla 4.** Edad de inicio de sintomatología, pacientes con MPS tipo I, CNREDL 2010-2016

| Edad         | Número de pacientes |
|--------------|---------------------|
| 0-11 MESES   | 6                   |
| 1 AÑO        | 3                   |
| 2 AÑOS       | 2                   |
| 4 AÑOS       | 1                   |
| 8 AÑOS       | 1                   |
| <b>RANGO</b> | 6 MESES-8 AÑOS      |
| TOTAL        | 13                  |



**Grafica 4.** Inicio de manifestaciones en pacientes con MPS tipo I 2010-2016

● 0-11 MESES    ● 1 AÑO    ● 2 AÑOS    ● 4 AÑOS    ● 8 AÑOS



El lugar de origen, de pacientes con MPS tipo I se muestra en la tabla 6.

**Tabla 6.** Lugar de origen de pacientes con MPS I CNREDL 2010-2016

| <b>ESTADO</b> | <b>NUMERO DE PACIENTES</b> |
|---------------|----------------------------|
| MICHOACAN     | 1                          |
| JALISCO       | 3                          |
| EDO. MEX      | 2                          |
| SINALOA       | 1                          |
| HIDALGO       | 1                          |
| B.C. SUR      | 1                          |
| CHIAPAS       | 1                          |
| B.C. NORTE    | 1                          |
| SONORA        | 1                          |
| TABASCO       | 1                          |



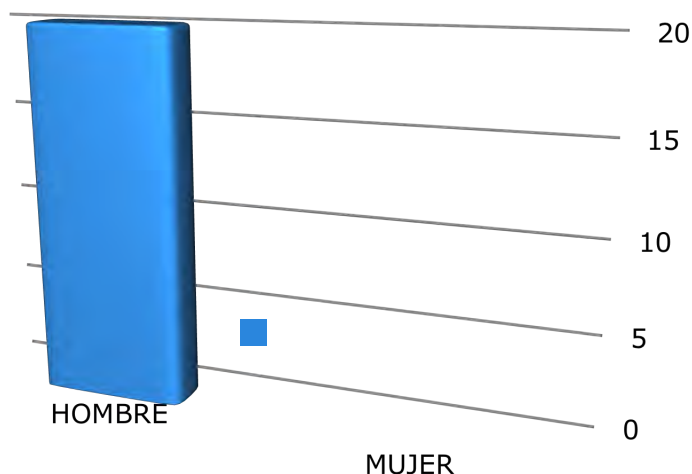
Las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes con MPS tipo I se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5.** Manifestaciones clínicas, pacientes con MPS tipo I, CNREDL 2010-2016

| MANIFESTACION CLINICA                | NUMERO DE PACIENTES | PORCENTAJE |
|--------------------------------------|---------------------|------------|
| FACIES TOSCAS                        | 11                  |            |
| CUELLO CORTO                         | 11                  |            |
| PUENTE NASAL ANCHO                   | 11                  |            |
| OPACIDAD CORNEAL                     | 10                  |            |
| INSUFICIENCIA MITRAL Y/O TRICUSPIDEA | 10                  |            |
| HIPOACUSIA                           | 9                   |            |
| MANO EN GARRA                        | 8                   |            |
| TELECANTO                            | 5                   |            |
| HERNIA UMBILICAL                     | 7                   |            |
| SAHOS                                | 7                   |            |
| MACROCEFALIA                         | 7                   |            |
| GIBA DORSAL                          | 6                   |            |
| HIPERTROFIA AMIGDALINA               | 6                   |            |
| DISOSTOSIS                           | 5                   |            |
| HEPATOMEGALIA                        | 5                   |            |
| PROTUBERANCIA FRONTAL                | 4                   |            |
| ESPLENOMEGALIA                       | 2                   |            |
| OTITIS MEDIA                         | 2                   |            |
| PABELLONES AURICULARES BAJOS         | 2                   |            |
| HIPERTRICOSIS                        | 1                   |            |
| HIDROCEFALIA                         | 1                   |            |

Los pacientes con Síndrome de Hunter o Mucopolisacaridosis tipo II, valorados por la CRNEL durante el periodo de estudio fueron 20; el 100% correspondieron al género masculino, cómo se observa en la gráfica 5.

**Grafica 5.** Distribución por género, pacientes con MPS tipo II atendidos en la CNREDL durante el periodo de estudio.



La edad de los pacientes con MPS tipo II, atendido en la CNREDL se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 7.** Distribución por edad, pacientes con MPS tipo II CNREDL 2010-2016

| EDAD         | NUMERO DE PACIENTES |
|--------------|---------------------|
| 0-11 MESES   | 2                   |
| 2 AÑOS       | 1                   |
| 3 AÑOS       | 3                   |
| 4 AÑOS       | 2                   |
| 6 AÑOS       | 3                   |
| 7 AÑOS       | 3                   |
| 8 AÑOS       | 1                   |
| 10 AÑOS      | 2                   |
| 11 AÑOS      | 2                   |
| 13 AÑOS      | 1                   |
| <b>RANGO</b> | 4 MESES-13 AÑOS     |
| TOTAL        | 20                  |

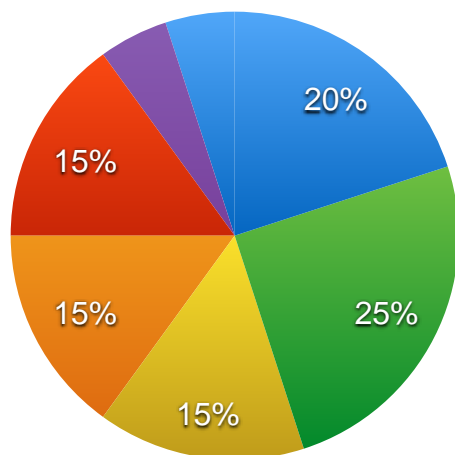
La edad de inicio de la sintomatología, en pacientes atendidos en la CNREDL durante el periodo de estudio, con MPS tipo II se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8.** Edad de inicio de sintomatología pacientes con MPS tipo II, CNREDL 2010-2016

| <b>EDAD DE INICIO</b> | <b>NUMERO DE PACIENTES</b> |
|-----------------------|----------------------------|
| 0-11 MESES            | 4                          |
| 1 AÑO                 | 5                          |
| 2 AÑOS                | 3                          |
| 3 AÑOS                | 3                          |
| 4 AÑOS                | 3                          |
| 6 AÑOS                | 1                          |
| 9 AÑOS                | 1                          |
| <b>RANGO</b>          | <b>4 MESES-9 AÑOS</b>      |
| <b>TOTAL</b>          | <b>20</b>                  |

**Grafica 6.** Edad de inicio sintomatología pacientes con MPS tipo II CNREDL 2010-2016

● 0-11 MESES ● 1 AÑO ● 2 AÑOS ● 3 AÑOS ● 4 AÑOS ● 6 AÑOS  
● 9 AÑOS



La afectación en la esfera neurología se observó en los pacientes con MPS tipo II, con base al grado de daño presente, de la siguiente manera (tabla 9).

**Tabla 9.** Grado de afectación en neurológica en pacientes con MPS tipo II. CNREDL 2010-2016.

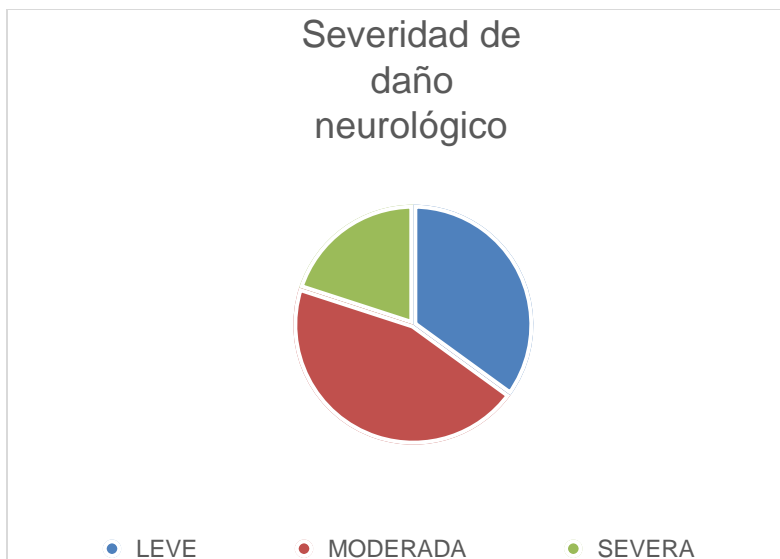
| SEVERIDAD DE AFECTACION EN EL AREA NEUROLOGICA | NUMERO DE PACIENTES |
|--|---------------------|
| LEVE   | 7                   |
| MODERADA                                       | 9                   |
| SEVERA   | 4                   |

Las manifestaciones clínicas observadas en los niños con MPS tipo II se presentaron de manera progresiva hasta el momento de su valoración en la CNREDL; se muestra a continuación, a manera de resumen (tabla 8) la frecuencia en la que se observó esta sintomatología en los pacientes atendidos y valorados por la clínica.

**Tabla 8.** Manifestaciones clínicas, pacientes con MPS tipo II, CNREDL 2010-2016

| SINTOMAS                      | NUMERO DE PACIENTES | PORCENTAJE |
|-------------------------------|---------------------|------------|
| FACIES TOSCAS                 | 20                  |            |
| INSUFICIENCIA MITRAL          | 12                  |            |
| CUELLO CORTO                  | 11                  |            |
| HIPERTROFIA AMIGDALINA        | 11                  |            |
| HEPATOMEGALIA                 | 9                   |            |
| MANO EN GARRA                 | 9                   |            |
| MACROCEFALIA                  | 8                   |            |
| HERNIA UMBILICAL              | 8                   |            |
| INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA     | 8                   |            |
| MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA   | 8                   |            |
| FRENTE PROMINENTE             | 7                   |            |
| SAOHS                         | 5                   |            |
| INSUFICIENCIA AORTICA         | 5                   |            |
| TELECANTO                     | 4                   |            |
| ESPLENOMEGALIA                | 4                   |            |
| OTITIS MEDIA                  | 3                   |            |
| IMPLATACION BAJA DE PABELLONE | 3                   |            |
| DISOSTOSIS                    | 3                   |            |
| MELANOCITOSIS                 | 3                   |            |
| HIPOACUSIA                    | 2                   |            |
| LIMITACION ARCO MOVILIDAD     | 2                   |            |
| TELETALIA                     | 1                   |            |
| SINDROME DE TUNEL CARPIANO    | 1                   |            |
| RIGIDEZ ARTICULAR             | 1                   |            |

**Grafica 7.** Grado de severidad de daño neurológico, niños con MPS tipo II CNREDL 2010-2016



El lugar de procedencia de los pacientes con MPS tipo II se observa en la tabla 10.

La heterogeneidad del sitio de origen es una muestra de la probabilidad de documentar pacientes con este tipo de enfermedad por depósito lisosomal en el país.

**Tabla 10.** Pacientes con MPS tipo II por entidad de procedencia, CNREDL 2010-2016

| PROCEDENCIA      | NUMERO DE PACIENTES |
|------------------|---------------------|
| OAXACA           | 2                   |
| CHIHUAHUA        | 2                   |
| CIUDAD DE MEXICO | 3                   |
| BAJA CALIFORNIA  | 1                   |
| NUEVO LEON       | 3                   |
| PUEBLA           | 1                   |
| COAHUILA         | 1                   |
| SINALOA          | 1                   |
| EDO MEX          | 1                   |
| JALISCO          | 1                   |
| MICHOACAN        | 1                   |
| QUERETARO        | 1                   |
| TLAXCALA         | 2                   |
| TOTAL            | 20                  |

**Grafica 8.** . Procedencia Pacientes con MPS tipo II atendidos en la CRNEDL 2010-2016



Durante el periodo de estudio se realizaron valoraciones a 2 pacientes con Mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV), ambos casos fueron del género masculino.

La edad en la que estableció el diagnóstico y del inicio de la sintomatología e observa en la tabla 11.

**Tabla 11.** Pacientes con MPS tipo IV, edad de presentación y de diagnóstico CNREDL 2010-2016

| PACIENTE | EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA | EDAD DE DIAGNOSTICO |
|----------|-------------------------------|---------------------|
| 1        | 2 año                         | 11 años             |
| 2        | 3 años                        | 14 años             |

El lugar de procedencia de los pacientes fue: Uno de Colima, y otro nacionalizado mexicano pero nacido en República Dominicana.

La sintomatología en los pacientes con MPS tipo IV se presenta en la tabla 12.



**Tabla 12.** Manifestaciones clínicas pacientes con MPS IV CNREDL 2010-2016

| <b>MANIFESTACIONES CLINICAS</b>             | <b>NUMERO DE PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE</b> |
|---|----------------------------|-------------------|
| FACIES TOSCAS                               | 2                          |                   |
| DEFICIT NEUROLOGICO LEVE                    | 2                          |                   |
| TELECANTO                                   | 2                          |                   |
| OPACIDAD CORNEAL                            | 2                          |                   |
| MACROCEFALIA                                | 2                          |                   |
| MANO EN GARRA                               | 2                          |                   |
| HIPOACUSIA                                  | 2                          |                   |
| OTITIS MEDIA                                | 1                          |                   |
| HERNIA UMBILICAL                            | 1                          |                   |
| INSUFICIENCIA MITRAL                        | 1                          |                   |
| IMPLANTACION BAJA DE PABELLONES AURICULARES | 1                          |                   |
| CUELLO CORTO                                | 1                          |                   |
| INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA                   | 1                          |                   |

La CRNEDL atendió, durante el periodo de estudio, a 2 pacientes con MPS tipo VI, ambos de género masculino; la edad de inicio de la sintomatología y del diagnóstico se observa en la tabla 13.

**Tabla 13.** Pacientes con MPS tipo VI, edad al momento de inicio de la enfermedad y del diagnóstico CNREDL 2010-2016

| PACIENTE | EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA | EDAD DE DIAGNOSTICO |
|----------|-------------------------------|---------------------|
| 1        | 7 meses                       | 1 año               |
| 2        | 1 año                         | 7 años              |

Las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con MPS tipo VI, al momento que fueron atendidos y conocidos por la CRNEDL se muestra en la tabla 14.

**Tabla 14.** Características clínicas en pacientes con MPS tipo VI. CNREDL 2010-2016

| MANIFESTACIONES CLINICAS | NUMERO DE PACIENTES | PORCENTAJE |
|--------------------------|---------------------|------------|
| FACIES TOSCAS            | 2                   |            |
| CUELLO CORTO             | 2                   |            |
| LIMITACION ARTICULAR     | 2                   |            |
| PROTUBERANCIA FRONTAL    | 2                   |            |
| MACROCEFALIA             | 2                   |            |
| HIPERTRICOSIS            | 2                   |            |
| OPACIDAD CORNEAL         | 1                   |            |
| DISOSTOSIS               | 1                   |            |
| HERNIA UMBILICAL         | 1                   |            |

|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| HIPERTROFIA AMIGDALINA | 1 |  |
| NARINAS ANTEVERSION    | 1 |  |

Una de la EDL más frecuentes es la enfermedad de Gaucher, durante el periodo de estudio se conoció y valoró en la CRNEDL un total de 43 pacientes, de los cuales 26 fueron mujeres y 17 hombres. (tabla 15).

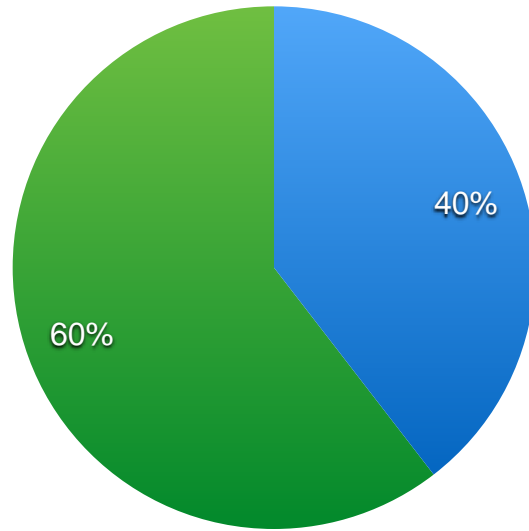
**Tabla 15.** Distribución por género, pacientes atendidos con enfermedad de Gaucher CN-REDL 2010-2016

|           | Número de pacientes | Porcentaje |
|-----------|---------------------|------------|
| Femenino  | 17                  | 40         |
| Masculino | 26                  | 60         |
| Total     | 43                  | 100%       |

**Gráfica 9.** Pacientes con enfermedad de Gaucher, distribución por género CNREDL 2010-2016 (n= 43)

● HOMBRES

● MUJERES



La edad de los pacientes con Enfermedad de Gaucher, atendidos en la CRNEDL ocupa un lugar especial, se observará que se incluyen pacientes de edad diferente a las consideradas en los criterios de selección, lo anterior debido a que el grupo de expertos a nivel Nacional se encuentra precisamente en esta UMAE; en la tabla 16.

**Tabla 16.** Pacientes con Enfermedad de Gaucher, distribución por grupos de edad. CN-REDL 2010-2016

| <b>GRUPO DE EDAD</b> | <b>NUMERO DE PACIENTES</b> |
|----------------------|----------------------------|
| 1-5 AÑOS             | 8                          |
| 6-10 AÑOS            | 9                          |
| 11-15 AÑOS           | 10                         |
| 16-20 AÑOS           | 4                          |
| 21-25 AÑOS           | 1                          |
| 26-30 AÑOS           | 3                          |
| 31-35 AÑOS           | 1                          |
| 41-45 AÑOS           | 5                          |
| 46-50 AÑOS           | 2                          |
| <b>RANGO</b>         | <b>1-49 AÑOS</b>           |
| <b>TOTAL</b>         | 43                         |

La edad de inicio de sintomatología, en pacientes con Enfermedad de Guacher se muestra en la tabla 17.

**Tabla 17.** Edad de inicio de manifestaciones clínicas, pacientes con Enfermedad de Gau-cher, CNREDL 2010-2016

| <b>GRUPO ETARIO</b> | <b>NUMERO DE PACIENTES</b> |
|---------------------|----------------------------|
| 0-11 MESES          | 7                          |
| 1-5 AÑOS            | 14                         |
| 6-10 AÑOS           | 2                          |
| 11-15 AÑOS          | 0                          |
| 16-20 AÑOS          | 1                          |

|            |    |
|------------|----|
| 21-25 AÑOS | 2  |
| SE IGNORA  | 17 |
| TOTAL      | 43 |

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con Enfermedad de Gaucher se muestran en la tabla 18.

**Tabla 18.** Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio, en pacientes con Enfermedad de Gaucher. CNREDL 2010-2016

| MANIFESTACIONES CLINICAS | NUMERO DE PACIENTES |
|--------------------------|---------------------|
| TROMBOCITOPENIA          | 26                  |
| ESPLENOMEGALIA           | 24                  |
| ANEMIA                   | 23                  |
| HEPATOMEGALIA            | 23                  |
| FATIGA                   | 14                  |
| OSTEOMIELITIS ASEPTICA   | 6                   |
| DEFICIT NEUROLOGICO      | 5                   |
| FRACTURAS                | 2                   |

La procedencia de los pacientes con Enfermedad de Gaucher se observa en la tabla 19

**Tabla 19.** Procedencia paciente con Enfermedad de Gaucher CNREDL 2010-2016.

| LUGAR DE ORIGEN  | NUMERO DE PACIENTES |
|------------------|---------------------|
| MORELOS          | 3                   |
| NUEVO LEON       | 4                   |
| CIUDAD DE MEXICO | 3                   |
| VERACRUZ         | 4                   |
| HIDALGO          | 1                   |
| MICHOACAN        | 1                   |
| B.C. SUR         | 3                   |

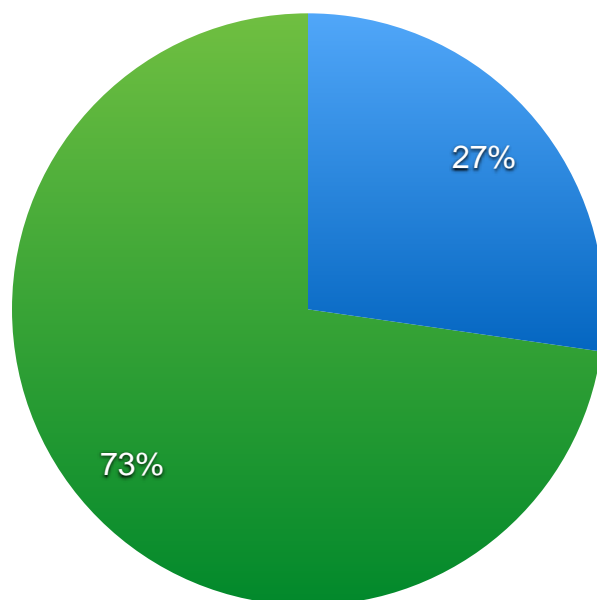
|                       |    |
|-----------------------|----|
| COAHUILA              | 1  |
| ESTADO DE MEXICO      | 9  |
| NAYARIT               | 1  |
| TAMAULIPAS            | 1  |
| SINALOA               | 1  |
| BAJA CALIFORNIA NORTE | 1  |
| GUANAJUATO            | 4  |
| CHIHUAHUA             | 1  |
| SAN LUIS POTOSI       | 2  |
| QUINTANA ROO          | 1  |
| AGUASCALIENTES        | 1  |
| SE IGNORA             | 1  |
| TOTAL                 | 43 |

Durante el periodo de estudio se valoraron 11 pacientes con Enfermedad de Fabry, la distribución por genero fue la siguiente: 3 hombres y 8 mujeres (Tabla 22, Gráfica 10)

**Tabla 20.** Pacientes con Enfermedad de Fabry, n= 11 CNREDL 2010-2016

| Género    | Número de pacientes | Porcentaje |
|-----------|---------------------|------------|
| Femenino  | 8                   | 73         |
| Masculino | 3                   | 27         |
| Total     | 11                  | 100%       |

**Grafica 10.** Distribución por género, pacientes con Enfermedad de Fabry. CNREDL 2010-2016.



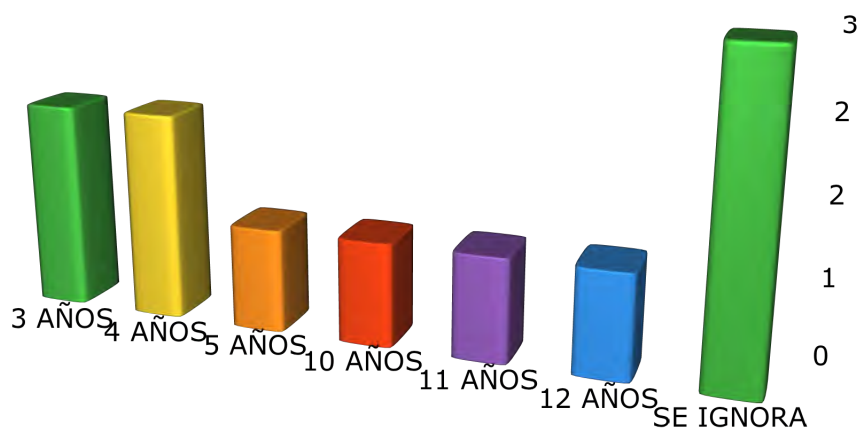
La edad de inicio de la sintomatología en los pacientes con enfermedad de Fabry se muestra en la tabla 21.

**Tabla 21.** Edad de inicio de manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Fabry. CNREDL 2010-2016.

| EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA | NUMRO DE PACIENTES |
|-------------------------------|--------------------|
| 3 AÑOS                        | 2                  |
| 4 AÑOS                        | 3                  |
| 5 AÑOS                        | 2                  |
| 10 AÑOS                       | 1                  |
| 11 AÑOS                       | 1                  |
| 12 AÑOS                       | 2                  |
| RANGO                         | 3 -12 AÑOS         |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>11</b>          |



La grafica 11 muestra la edad de presentación en niños con Enfermedad de Fabry. CNREDL 2010-2016



La edad al momento del diagnóstico, en pacientes con Enfermedad de Fabry, mostró los siguientes datos (tabla 22)

**Tabla 22.** Edad al diagnóstico, pacientes con Enfermedad de Fabry CNREDL 2010-2016

| EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO | NUMERO DE PACIENTES |
|---------------------------------|---------------------|
| 4 AÑOS                          | 1                   |
| 6 AÑOS                          | 1                   |
| 8 AÑOS                          | 1                   |
| 10 AÑOS                         | 2                   |
| 11 AÑOS                         | 1                   |
| 13 AÑOS                         | 3                   |
| 14 AÑOS                         | 1                   |
| 15 AÑOS                         | 1                   |
| <b>RANGO</b>                    | 4-15 AÑOS           |
| TOTAL                           | 11                  |

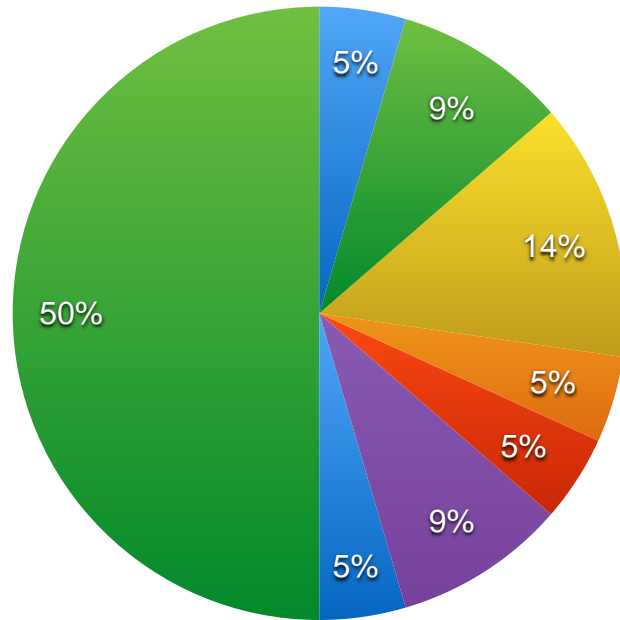
El lugar de origen, de los pacientes con Enfermedad de Fabry, se muestra en la tabla 23 y gráfica No 12.

**Tabla 23.** Pacientes con Enfermedad de Fabry, lugar de procedencia CNREDL 2010-2016

| LUGAR DE PROCEDENCIA | NUMERO DE PACIENTES |
|----------------------|---------------------|
| COAHUILA             | 1                   |
| DURANGO              | 2                   |
| CD MEX               | 3                   |
| JALISCO              | 1                   |
| SINALOA              | 1                   |
| CHIHUAHUA            | 2                   |
| EDO MEX              | 1                   |
| TOTAL                | 11                  |

**Grafica 12.** Lugar de Procedencia, pacientes con enfermedad de Fabry, CNREDL 2010-2016

COAHUILA DURANGO CD MEX JALISCO  
SINALOA CHIHUAHUA EDO MEX TOTAL



Los pacientes con Enfermedad de Fabry presentaron una sintomatología heterogénea, que se resume en la tabla 24.

**Tabla 24.** Las manifestaciones clínicas observadas en pacientes con Enfermedad de Fabry. CNREDL 2010-2016

| MANIFESTACIONES CLINICAS                        | NUMERO DE PACIENTES |
|---|---------------------|
| DOLOR EN EXTREMIDADES                           | 11                  |
| PROTEINURIA                                     | 11                  |
| ACROPARESTESIAS                                 | 10                  |
| DEPOSITIOS GB3 EN EPITELIO TUBULAR Y GLOMERULAR | 10                  |
| NEUROPATIA SENSITIVA AUTONOMICA                 | 4                   |
| ANGIOTERATOMAS                                  | 3                   |
| SINDROME PIRAMIDAL                              | 3                   |
| HIPOHIDROSIS                                    | 2                   |
| TRANSTORNOS GASTROINTESTINALES                  | 2                   |
| HIPOACUSIA                                      | 1                   |
| NEUROPATIA NEURONA MOTORA SUPERIOR              | 1                   |
| NEUROPATIA NEURONA MOTORA SUPERIOR E INFERIOR   | 1                   |

En la CNREDL se conocieron a cuatro pacientes con Enfermedad de Pompe en el periodo de 2010 a 2016, uno de ellos fue conocido para emitir dictamen con respecto a la confirmación de la enfermedad, si bien por la edad (39 años), no se debería incluir (no cumple criterios de selección), se menciona por la trascendencia en relación a la muy baja frecuencia de en esta enfermedad por deposito lisosomal. (tabla 24)

**Tabla 24.** Pacientes con Enfermedad de Pompe, N= 4 CNREDL 2010-2016

| <b>Género</b> | <b>Número de pacientes</b> | <b>Porcentaje</b> |
|---------------|----------------------------|-------------------|
| Femenino      | 2                          | 50                |
| Masculino     | 2                          | 50                |
| Total         | 4                          | 100%              |

Las manifestaciones clínicas, en los pacientes con Enfermedad de Pompe, se presentan en la tabla 25.

**Tabla 25.** Manifestaciones clínicas, pacientes con Enfermedad de Pompe. CN-REDL 2010-2016

| MANIFESTACIONES CLINICAS          | NUMERO DE PACIENTES |
|-----------------------------------|---------------------|
| MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA       | 3                   |
| HIPOTONIA                         | 2                   |
| DEBILIDAD MUSCULAR                | 1                   |
| DISTROFIA DE CINTURA ESCAPULAR    | 1                   |
| DISTROFIA DE CINTURA PELVICA      | 1                   |
| ESCAPULA ALADA                    | 1                   |
| INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA | 1                   |

Los Tres pacientes con Enfermedad de Pompe en edad pediátrica, fueron menores de 11 meses; el paciente adulto tenía 39 años de edad al momento de la evaluación.

La procedencia de los pacientes con Enfermedad de Pompe se muestra en la tabla 26.

**Tabla 26.** Lugar de origen, pacientes con Enfermedad de Pompe. CNREDL 2010-2016

| LUGAR DE PROCEDENCIA | PACIENTES |
|----------------------|-----------|
| CD MEXICO            | 2         |
| SINALOA              | 1         |
| GUANAJUATO           | 1         |



# DISCUSION

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDLs) comprenden un grupo heterogéneo de casi 50 trastornos que son causados por defectos genéticos en una hidrolasa ácida lisosomal, el receptor activador de la proteína, la proteína de membrana, o el transportador, causando la acumulación lisosomal de los sustratos que son específicos para cada trastorno. La acumulación es progresiva y, en última instancia, causa el deterioro de la función celular y tisular.

Las EDL se clasifican de acuerdo al tipo de sustrato almacenado: mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis, gangliosidosis, etc.

El diagnóstico debe realizarse por la determinación de la enzima faltante específica y la mutación genética.

Si bien son enfermedades raras, su frecuencia es de 1 en 7000-8000 recién nacidos vivos.

El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas y demográficas de pacientes con EDLs que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales de la UMAE HG CMNR

Durante el período de estudio se atendieron en la Clínica Nacional de referencia de Enfermedades por depósito lisosomal, un total de 95 pacientes con alguna enfermedad por depósito lisosomal.

Se conocieron a 13 pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I; 7 hombres y 6 mujeres, con un rango de edad de 10 meses a 13 años. La edad de inicio de las manifestaciones clínicas tuvo un rango de 6 meses a 8 años. De acuerdo a literatura con respecto a forma de enfermedad con inicio de manifestaciones clínicas de los 3 a los 10 años de edad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: facies tosca, cuello corto, y puente nasal ancho, opacidad corneal y valvulopatía (tricuspidéa y mitral) lo cual es similar al reportado en la literatura mundial. En la CN-REDL se evaluaron a 20 pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II; todos fueron del género masculino. Es la única MPS con un patrón de herencia recesivo

Ligado al cromosoma X. Aunque no cabría esperar el padecimiento de la enfermedad en el sexo femenino, hay descritos unos pocos casos de síndrome de Hunter en niñas, que no se reportaron en el estudio. La edad de ellos tuvo un rango de 4 meses a 13 años y la edad de inicio de las manifestaciones clínicas se observó de los 4 meses a los 8 años de edad. De acuerdo a literatura mundial inicio de síntomas antes de los 2 años de edad. En relación a las manifestaciones clínicas, la más frecuente facies tosca, valvulopatía mitral, cuello corto e hipertrofia amigdalina, hepatomegalia y mano en garra, las más comunes también reportadas a nivel mundial.

En relación al grado de afectación neurológico, 7 fueron calificados como Leve, 9 como Moderada y 4 como severa. Por otro lado, se atendieron a dos pacientes con Mucopolisacaridosis tipo IV, ambos del género masculino; uno de 11 y otro de



14 años. La edad de inicio de la sintomatología fue 2 y 3 años respectivamente. Generalmente se inician al año de edad, con manifestación de giba dorsal.

Las manifestaciones clínicas más común en ambos fue: Facies tosca, Déficit neurológico leve, telecanto, opacidad corneal, macrocefalia, mano en garra e hipoacusia. De acuerdo a literatura mundial, la opacidad corneal, disostosis y giba dorsal es lo más común de las manifestaciones clínicas.

Mucopolisacaridosis tipo VI, ambos del género masculino; la edad fue de 1 y 7 años; con inicio de las manifestaciones clínicas a los 7 meses y al año de edad respectivamente. Su incidencia es menor que el de las anteriores. Las características clínicas son similares a las del síndrome de Hurler, aunque en la MPS VI, el desarrollo mental es normal

En relación a la presentación clínica, los datos presentes en ambos pacientes fueron: Facies tosca, cuello corto, limitación de movilidad articular, protuberancia frontal, macrocefalia e hipertricosis.

La Enfermedad de Gaucher se han diferenciado tres variantes clínicas relacionándose el fenotipo con el genotipo. El tipo I o del adulto crónica (variante no neuropática) es la forma más frecuente, el tipo II o infantil aguda (variante neuropática) es la más infrecuente y de peor pronóstico y el tipo III o juvenil subaguda neurológica de mayor prevalencia en la región sueca de Norrbottiniam. La infiltración por células de Gaucher en diferentes órganos y tejidos explica en parte la heterogeneidad de síntomas que puede dar esta patología.

En el respecto estudio esta patología fue la entidad por depósito Lisosomal más frecuente con 43 casos, 27 de ellos en menores de 16 años, de los cuales 10 fueron hombres y 6 mujeres; las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: trombocitopenia, esplenomegalia, anemia y hepatomegalia.

En lo que respecta a la Enfermedad de Fabry, se atendió a un total de 11 pacientes, 8 mujeres y 3 hombres, la edad de inicio de las manifestaciones clínicas tuvo un rango de 3 a 12 años, en tanto que la edad al momento del diagnóstico fue de 4 a 15 años. Los síntomas y expresión de la enfermedad más comunes, en pacientes con Enfermedad de Fabry fueron: Dolor en extremidades y proteinuria en 11, acroparestesias, depósito de GB3 en epitelio tubular y glomerular en 10 casos, neuropatía sensitiva motora autonómica en 4 pacientes, angioqueratomas y síndrome piramidal en 3 pacientes. Los cuales en literatura mundial son muy similares los reportes.

Finalmente, durante el periodo de estudio fueron atendidos 4 pacientes con Enfermedad de Pompe. La sintomatología más frecuente fue hipotonía y debilidad muscular. La enfermedad de Pompe trastorno neuromuscular raro, progresivo, de curso rápido, debilitante y frecuentemente letal. Esta enfermedad es causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa. Se considera que constituye uno de los trastornos por almacenamiento de glucógeno más frecuentes, cuyas manifestaciones pueden iniciar en cualquier momento de la vida con sintomatología variable en extremo, lo cual representa un reto diagnóstico.

# CONCLUSIONES

Durante el período de estudio se atendieron en la Clínica Nacional de referencia de Enfermedades por depósito lisosomal, un total de 95 pacientes con alguna enfermedad por depósito lisosomal.

Se conocieron a 13 pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo I**; 7 hombres y 6 mujeres, con un rango de edad de 10 meses a 13 años. La edad de inicio de las manifestaciones clínicas tuvo un rango de 6 meses a 8 años.

El lugar de Origen más frecuente fue Jalisco, con 3 pacientes; las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: facies tosca, cuello corto, y puente nasal ancho, en 11 casos, seguido por opacidad corneal y valvulopatía (tricuspídea y mitral) en 0 de ellos.

En la CNREDL se evaluaron a 20 pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo II**; todos fueron del género masculino. La edad de ellos tuvo un rango de 4 meses a 13 años y la edad de inicio de las manifestaciones clínicas se observó de los 4 meses a los 8 años de edad.

En relación a las manifestaciones clínicas, la más frecuente fue facies tosca, en el 100% de los casos, seguido por valvulopatía mitral en 12, cuello corto e hipertrofia amigdalina en 11 casos, y hepatomegalia y mano en garra en 9 de ellos.

En relación al grado de afectación neurológica, 7 fueron calificados como Leve, 9 como Moderada y 4 como severa.

El lugar de procedencia más común fue: Ciudad de México y Nuevo León con 3 pacientes en cada uno.

Por otro lado, se atendieron a dos pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo IV**, ambos del género masculino; uno de 11 y otro de 14 años.

La edad de inicio de la sintomatología fue 2 y 3 años respectivamente.

Las manifestaciones clínicas más común en ambos fue: Facies tosca, Déficit neurológico leve, telecanto, opacidad corneal, macrocefalia, mano en garra e hipoacusia.

Su lugar de origen fue: Uno de Colima y otro nacionalizado mexicano, nacido en República Dominicana.

Durante el tiempo de estudio igualmente fueron conocidos dos pacientes con **Mucopolisacaridosis tipo VI**, ambos del género masculino; la edad fue de 1 y 7 años; con inicio de las manifestaciones clínicas a los 7 meses y al año de edad respectivamente.

En relación a la presentación clínica, los datos presentes en ambos pacientes fueron: Facies tosca, cuello corto, limitación de movilidad articular, protuberancia frontal, macrocefalia e hipertrichosis.

**La Enfermedad de Gaucher** fue la entidad por depósito Lisosomal más frecuente con 43 casos, 27 de ellos en menores de 16 años, de los cuales 10 fueron hombres y 6 mujeres; las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: trombocitopenia, esplenomegalia, anemia y hepatomegalia.

El lugar de origen más frecuente fue el Estado de México.

En lo que respecta a la **Enfermedad de Fabry**, se atendió a un total de 11 pacientes, 8 mujeres y 3 hombres, la edad de inicio de las manifestaciones clínicas tuvo un rango de 3 a 12 años, en tanto que la edad al momento del diagnóstico fue de 4 a 15 años.

La procedencia más frecuente fue: 3 pacientes de la ciudad de México, 2 de Durango y 2 de Chihuahua.

Los síntomas y expresión de la enfermedad más comunes, en pacientes con Enfermedad de Fabry fueron: Dolor en extremidades y proteinuria en 11, acroparestesias, depósito de GB3 en epitelio tubular y glomerular en 10 casos, neuropatía sensitiva motora autonómica en 4 pacientes, angioqueratomas y síndrome piramidal en 3 pacientes.

Finalmente, durante el periodo de estudio fueron atendidos 4 pacientes con **Enfermedad de Pompe**, 2 masculino y 2 femeninos; uno de ellos, adulto de 39 años, los otros 3 menores de 11 meses.

La sintomatología más frecuente fue hipotonía y debilidad muscular; 2 pacientes procedían de la Ciudad de México, 1 de Sinaloa y 1 de Guanajuato.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917. 10:104–106.
2. Wilson PJ, Morris CP, Anson DS et al Hunter syndrome: isolation of an iduronate-2-sulfatase cDNA clone and analysis of the patient DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990. 87: 8531-8535.
3. Roberts SH, Upaghyaya M, Sarfarazi M, et al Further evidence localizing the gene for Hunter's syndrome to the distal region of the X chromosome long arm. *Am J Hum Genet* 1989. 26: 309-313.
4. Jurecka A, Krumina Z, Zuber Z et al Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb; 158A(2):450-4.
5. Bach G, Eisemberg F, Cantz M, et al The defect in the hunter Syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973. 70:2134-2138.
6. Wraith E, Scarpa M, Beck M, et al Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy *Eur J Pediatr*. 2008 Mar; 167 (3): 267-277.
7. Tomanin R, Zannetti A, D'Avanzo F, et al Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Dis Rare*. 2014; 9 (1): 129.
8. M. Beck Mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter): cuadro clínico y tratamiento *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 12 (6) (2011), pp. 861-866.
9. Krabbi K, Joost K, Zordania R, et al. Live-Birth Prevalence of Mucopolysaccharidoses in Estonia *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Aug; 16(8): 846–849.
10. Jurecka A, Ługowska A, Golda A, et al. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *J Appl Genetics* nov 2014 DOI 10.1007/s13353-014-0262-5
11. Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, Gutiérrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Martí-Herrero M, Munguira-Aguado P, Galán Gómez E. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet*. 2010; 53: 371-377.
12. Fuentes-Fuentes G, Abreu-González M, Gamboa-Marrufo J D, et al. Frequency of mucopolysaccharidoses diseases at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Revista de Investigación Clínica I*. Septiembre-Octubre, 2012 64(5) / pp 495-496
13. Burton BK, Giugliani R, Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr* (2012) 171:631–639
14. Lonardo F, Di Natale P, Lualdi S, et al. Mucopolysaccharidosis type II in a female patient with a reciprocal X;9 translocation and skewed X chromosome inactivation. *Am J Med Genet Part A* 164A:2627–2632.

15. Giugliani R, Solano Villarreal M, Arellano Valdez A, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America *Genet Mol Biol*. 2014 Jun; 37 (2): 315-329.
16. Lee O J, and Kim S J. Study of the relationship between clinical phenotypes and plasma iduronate-2-sulfatase enzyme activities in Hunter syndrome patients *Korean J Pediatr* 2012;55(3):88-92.
17. Tylki- Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type II, Hunter syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 Sep; 12 Suppl 1:107-13.
18. Quaio H, Grinberg M.L.C, Vieira et col. Report of a Large Brazilian Family With a Very Attenuated Form of Hunter Syndrome (MPS II). *JIMD Reports*. 2011 Nov; 125-128.
19. Chen CP, Lin SP, Tzen CY, et col. Prenatal diagnosis and genetic counseling of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Genet Couns* 2007, 18(1): 49-56.
20. A. Rózdzyńska, A. Tylki-Szymanska, A. Jurecka, J. Cieslik . Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr.*, 100 (2010), pp. 456-460
21. Jones A S, Parini R, Harmatz P, et col. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab Volumen* 109, Número 1 , mayo de 2013, páginas 41-48.
22. Schwartz I, Ribeiro M, Mota J et col. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II *Acta Pædiatrica* 2007 96, pp. 63–70
23. Ribeiro EM, Fonteles C, Bezerra Freitas A, et col. A clinical multicenter study of orofacial features in 26 brazilian patients with different types of mucopolysaccharidosis. *The cleft palate craniofacial journal* 2014 Junio. 1545-1569.
24. Ahmed TY, Turnbull AMJ, Attridge NF, et col Anterior Segment OCT en mucopolysaccharidosis type I, II and IV. *Eye* (2014) 28, 327-336.
25. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E and Lloyd C. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 51(1) January-February 2006: 1-17
26. Muenzer J, Beck M, Eng C M, et col. Multidisciplinary Management of Hunter Syndrome. *Pediatrics*. 2009; 124 :e1228–e1239.
27. Keilmann A, Nakarat T, Bruce I A, et col. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS – the Hunter Outcome Survey . *J Inherit Metab Dis* (2012) 35:343–353.
28. Hong SH, Chu H, Kim KR, et col . Auditory characteristics and therapeutic effects of enzyme replacement in mouse model of the mucopolysaccharidosis (MPS) II. *Am J Med Genet Part A* (2012) 158A:2131–2138.
29. Muhlebach M S, Wooten W and Muenzer J. Respiratory manifestations in Mucopolysaccharidosis. *Pediatric Respiratory Reviews* 12 (2011) 133-138.
30. Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, et col. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013 Aug; 33(4): 267–272.
31. Gönüldas B, Yılmaz T, Sivri HS, et col. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in

- lymphatic tissue of the upper airway. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (2014) 944–949
32. Malik V, Nichani J, Rothera M, et col. Tracheostomy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter's Syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Jul;77(7): 1204-8.
  33. Lin S P, Shih S C, Chuang C K, et col. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses—changes with age and treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Mar;49(3): 277-84.
  34. Moreira G A, Kyosen S O, Patti O L, et col. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center.
  35. Wooten W I, Muenzer J, Vaughn B V and Muhlebach M S. Relationship of Sleep to Pulmonary Function in Mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr.* 2013 Jun; 162 (6): 1210-15.
  36. Lin S M, Lin H Y, Chuang C K, et col. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Molecular Genetics and Metabolism* 111 (2014) 493–498
  37. Braunlin E A, Harmatz P R, Scarpa M, et col. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:1183–1197
  38. Lin S H, Kim M, Choi M J, et col. Severe Mitral Stenosis Secondary to Hunter's Syndrome. *Circulation* 2013, 128: 1269-1270.
  39. Morini S R, Steiner C E y Pasos Gerson L. Mucopolysaccharidosis type II: skeletal–muscle system involvement. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2010, 19(4): 313-317.
  40. Zuber Z, Juercka A, Jurkiewicz E, et col. Cervical Spine MRI Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Pediatr Neurosurg* 2014, 15;50:26-30.
  41. Xing M, Parker I E, Moreno de Luca A, et col. Radiological and clinical characterization of the lysosomal storage disorders: non-lipid disorders. *Br J Radiol.* 2014 Jan; 87 (1033): 20.130.467.
  42. Link B, Lapagesse CP L, Gugliani R et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. 2010. *Orthopedic Reviews* volume 2:e16.
  43. Funga E, Johnson JA, Madden J et al. Bone density assessment in patients with mucopolysaccharidosis: A preliminary report from patients with MPS II and VI. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010 April 19; 3(1): 13–23.
  44. Holt J B, Poe M D, Escolar M L, et col. Natural Progression of Neurological Disease in Mucopolysaccharidosis Type II. *PEDIATRICS* May 2011; 127(5):e1258–e1265.
  45. Manara R, Prianti E, Grimaldi M, et col. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:763–780.
  46. Yund B, Rudser K, Ahmed A, et col. Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II. *Mol. Genet. Metab.* 2014. 1-8.
  47. Marín L L, Gutierrez Solana L G and Fernández A T. Hunter Syndrome: Resolution of Extensive Typical Skin Lesions After 9 Months of Enzyme Replacement

- Therapy with Idursulfase. *Pediatric Dermatology* Vol. 29 No. 3 May / June 2012. 369-370.
48. Demitsu T, Kakurait M, Okubo Y, et col. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clinical and Experimental Dermatology*, 24, 179–182
  49. Pérez Pastor G, Larrea M, Lloret A, et col. Manifestaciones cutáneas del síndrome de Hunter. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(2):129-32
  50. Needham M, Packman W, Quinn N, et col. Health-Related Quality of Life in Patients with MPS II. *J Genet Couns.* 2014 Nov 14, 10.
  51. Guffon N, Heron B, Chabroll B, et col. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *OJRD* (2015) 10:43.
  52. Guillen-Navarro E, Domingo-Jimenez M R, Alcalde-Martin C, et col. Clinical manifestations in female carriers of mucopolysaccharidosis type II: a spanish cross-sectional study. *Orphanet J Dis Rare.* 2013; 8: 92.
  53. Brusius-Facchina A C, Schwartz I V D, Zimmer C et al Mucopolysaccharidosis type II: Identification of 30 novel mutations among Latin American patients. *Genetic Molecular y Metabolism* 2014 febrero, 111(2):133-138.
  54. Brusius-Facchina A C, Abrahão L, Doederlein Schwartz I V et al. Extension of the molecular analysis to the promoter region of the iduronate 2-sulfatase gene reveals genomic alterations in mucopolysaccharidosis type II patients with normal coding sequence. *Gene* 2013 septiembre 526 (2):150-154.
  55. Zannetti A, Tomanin R, Rampazzo A, et col. A Hunter Patient with a Severe Phenotype Reveals Two Large Deletions and Two Duplications Extending 1.2 Mb Distally to IDS Locus. *JIMD Reports* April 2014;17: 13-21.
  56. Nelson DL, Cox MM. *Leningher principles of biochemistry.* 5th edition. 2009. p. 253
  57. Schlotawa L, Ennemann E C, Radhakrishnan K et al SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency *European Journal of Human Genetics.* 2011, 19, 253–261
  58. Neufeld E, J. Münzer Las mucopolisacaridosis. En: ScriverC, Beaudet A, Valle D, Sly W, eds. *El metabólico y molecular Bases de la enfermedad hereditaria* . 8th ed. Nueva York, Nueva York: McGraw-Hill;2001:3421-3452
  59. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalencia de trastornos de almacenamiento lisosomal . *JAMA* 1999; 281:249-254
  60. Nelson J. Incidencia de las mucopolisacaridosis en el norte de Irlanda . *Hum Genet* 1997; 101:355-358.
  61. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalencia de lisosomal enfermedades de almacenamiento en Portugal. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12:87-92
  62. Poorthuis B, Wevers R, Kleijer W, et al. La frecuencia de los enfermedades de almacenamiento lisosomal en los Países Bajos. *Hum Genet.* 1999; 105:151-156
  63. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Detección selectiva de 10.000 pacientes brasileños de alto riesgo para la la detección de los errores innatos del metabolismo. *Eur J Pediatr.* 1997; 156:650-654

64. Iberto Dubrovskya,t, Ernesto Fulgenzib,t,\*, Hernán Amartinoc. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *neurología Argentina*. 2014;6:96–113
65. Rozada R, Perna A, Hackembreh J. Enfermedad de Pompe: primer caso de inicio en el adulto descrito en Uruguay confirmado genéticamente. *Arch Med Interna* 2015; 37(2):102-105
66. Ceron-Rodriguez M, Zamora A, Erdmeng J. Primer caso en México de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío: remisión de cardiomiopatía con terapia de reemplazo enzimático. *bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;**71(1)**:41-46
67. Gonzalez I, Sierra E, Quarella M, Enfermedad de Fabry, a propósito de un caso interesante. Hospital Territorial Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.
68. Neuman P, Antongiovanni N, Fainboin A. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *AADELFA: Asociación de Estudios y Difusión de las Enfermedades Lisosomales. GADYTEF: Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de Fabry*
69. Miñana V, Serra D. *Enfermedad de Gaucher: tratamiento enzimático sustitutivo iniciado en la edad pediátrica. Experiencia de 20 años. Anales de Pediatría, Copyright © 2015*
70. Bobillo J, Duran P, Nuñez R. *Catepsina K como biomarcador de afectación ósea en la enfermedad de Gaucher tipo 1. Medicina Clínica, 2015-10-05, Volumen 145, Número 7, Pages 281-287, Copyright © 2015*
71. P. Alfonso Palacín et al / *Med Clin (Barc)*. 2011;137(Supl 1):17-22
72. *Diccionario medico Real academia nacional de medicina*
73. *diccionario Real academia*