



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES POR
DEPOSITO LISOSOMAL EN EL INP
DEL 2000 AL 2005**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

P R E S E N T A :

VERONICA GONZÁLEZ LAMADRID

TUTOR

M. EN C. IGNACIO MORA MAGAÑA



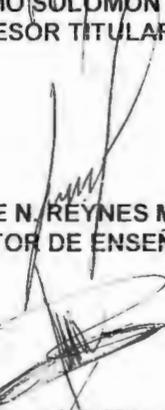
MÉXICO, D.F.

MMVII

**FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES POR DEPOSITO
LISOSOMAL EN EL INP DEL 2000 AL 2005**



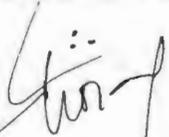
DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



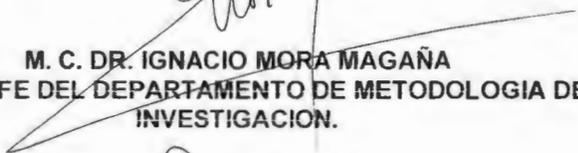
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



M. C. DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
TUTOR Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE METODOLOGIA DE LA
INVESTIGACION.



DRA. MARCELA VELA AMIEVA
CO-TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO

A Dios, a quien consagre mi carrera como medico, porque él siempre será el más grande médico y el centro de mi vida.

A Chato, porque siempre fue mi ejemplo, mi guía, mi modelo a seguir, el médico que me enseñó a orar por mis pacientes y a ser siempre humano antes que medico. Me hubiera gustado tenerte, decirte y conocerte mas...

A Tita, mi ejemplo de fuerza, independencia y amor.

A mis papás que han sido mi apoyo en todo momento, que con su ejemplo me han enseñado que hacer, y que no hacer.

A mi hermano Andrés y a mi hermana Sandra, que han sido mi apoyo, mis más grandes amigos y confidentes.

A Floriana, Tía Nury y Tío Coco, por siempre apoyarme y creer en mi.

A mi compañera, alma gemela y hermana de camino, la chaparra, Maria Ana Rivera.

A Carlos Loredó, que me enseñó lo hermoso de los niños y la pediatría.

A Carlos Ramírez, ejemplo de lucha, fuerza y de que siempre debemos mantenernos en pie.

A Ernesto Revilla, mi maestro, amigo y confidente, un ser único y maravilloso.

A Mariana, Cecilia y Aurora, que me devolvieron la fe en la amistad y fueron mi apoyo en las buenas y en las malas.

Al Dr. José N. Reynes , a la Dra. Mirella Vázquez y la Dra. Rosaura Rosas, por creer en mi y apoyarme siempre.

Al Dr. Mora, mi maestro, amigo y asesor espiritual, un verdadero medico de cuerpo y almas.

Frecuencia de las enfermedades por depósito lisosomal en el INP del 2000 al 2005

Dra. Verónica González Lamadrid, Dr. Ignacio Mora, Dra. Marcela Vela.

Antecedentes: Las enfermedades por depósito lisosomal son una familia de enfermedades de más de 40 trastornos resultado de defectos en la función de los lisosomas. La mayoría de estos defectos están dados por la deficiencia de enzimas hidrolíticas específicas, y otras están dadas por mala función o deficiencia de receptores, deficiencia de cofactores o deficiencia de proteínas protectoras. La frecuencia global de las enfermedades por depósito lisosomal con afección sistémica se estima de 1 por cada 7,700 recién nacidos vivos. Las enfermedades de depósito lisosomal que afectan principalmente al sistema nervioso central son menos frecuentes, de 1 en 1,300 a 1 en 2,100 recién nacidos vivos con diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal. **Objetivo:** Conocer la frecuencia de las enfermedades por depósito lisosomal en la edad pediátrica en el INP de 2000 al 2005. **Metodología:** Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo. Se revisarán todos los expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, que ingresaron al INP por consulta externa y urgencias desde 2000 hasta 2005. Variables: Diagnóstico, Prueba diagnóstica, Diagnóstico final, edad, sexo, fecha de estudio. Se realiza muestreo por conveniencia en virtud de los pocos casos registrados por cada patología en este periodo, por lo tanto se revisarán todos los casos del periodo.

Análisis Estadístico: Frecuencia, tasas, proporciones. **Resultados:** Se realizó diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal en 124 pacientes, ya que 48 pacientes fueron diagnosticados con alguna variante de Glucogenosis no tipo II y en los restantes 93 pacientes se descartó el diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal. Al 100% de los pacientes se le dio diagnóstico confirmatorio por medio de biopsia, y de estos el diagnóstico fue confirmado en 11.7% por medios enzimáticos, en 17.1% por tamiz metabólico y en 81.2% por ácidos orgánicos en orina. Para el momento de la recolección de datos, de los 124 pacientes diagnosticados, había reporte de 95 muertes de este grupo, es decir el 83% de la población identificada. **Conclusiones:** Las enfermedades por depósito lisosomal son poco frecuentes, de inicio temprano, discapacitantes y mortales en un lapso corto si no se les da el tratamiento específico requerido de forma temprana. Hace falta información de la importancia de la sospecha diagnóstica y del diagnóstico temprano de las Enfermedades por Depósito Lisosomal por parte de los médicos generales y pediatras. No hay en México un método de tamizaje adecuado para el diagnóstico temprano de las enfermedades por depósito lisosomal.

I.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6.
II.	ANTECEDENTES	6.
	1. Ceroidlipofuscinosis	8.
	2. Gangliosidosis	12.
	3. Esfingolipidosis	13.
	4. Cerebrosidosis	18.
	5. Mucopolisacaridosis	22.
	6. Mucolipidosis	23.
	7. Glucogenosis	25.
	8. Leucodistrofias	27.
III.	METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	32.
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33.
V.	JUSTIFICACIÓN	34.
VI.	OBJETIVO GENERAL	34.
VII.	ALCANCES	34.
VIII.	LIMITACIONES	35.
IX.	METODOLOGÍA	35.
X.	RECOLECCION DE DATOS	38.
XI.	ANÁLISIS DE LOS DATOS	41.
XII.	RESULTADOS	42.
XIII.	DISCUSION	44.
XIV.	CONCLUSIONES	47.
XV.	BIBLIOGRAFIA	48.

I. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la incidencia en el INP de las enfermedades por depósito lisosomal?

II. ANTECEDENTES

Las enfermedades por depósito lisosomal son una familia de enfermedades de más de 40 trastornos resultado de defectos en la función de los lisosomas. La mayoría de estos defectos están dados por la deficiencia de enzimas hidrolíticas específicas, y otras están dadas por mala función o deficiencia de receptores, deficiencia de cofactores o deficiencia de proteínas protectoras.¹

Los lisosomas fueron descritos en un inicio por deDuve como un organelo celular compuesto por una membrana y un medio interno que contiene fosfatasa ácida, y que participa en la lisis o desdoblamiento del material de deshecho celular. La biogénesis lisosomal es un proceso continuo que requiere la síntesis de las hidrolasas lisosomales, las proteínas que constituyen a la membrana lisosomal, y la membrana lisosomal que mantienen el medio ácido intralisosomal requerido para la función hidrolítica. Es cuando esta biogénesis lisosomal falla que se producen los defectos enzimáticos, protéicos o de la membrana lisosomal que llevan a las enfermedades por depósito lisosomal.²

Algunos de estos trastornos como la enfermedad de Fabry se presenta a edades tardías, siendo la media de edad de 28.6 años, aun que algunas otras como Krabbe, Mucopolisacaridosis tipo I, la enfermedad de Pompe y la enfermedad de Sandhoff se presentan a edades tempranas siendo la media de edad de 1 año de vida³

Se ha calculado una prevalencia global de las enfermedades por depósito lisosomal de 1 por cada 7700 recién nacidos vivos. y con el diagnóstico prenatal, esta prevalencia global se disminuye a 1 de cada 9000 recién nacidos vivos.⁴

En algunas de las enfermedades por depósito lisosomal el número de casos es tan reducido que no se puede realizar una casuística adecuada que refleje la verdadera prevalencia de estas enfermedades.

Siendo la prevalencia la medida de la cantidad que existe de enfermedad en un cierto periodo, en un lugar establecido y en un grupo social determinado⁵ podemos mencionar que en México la prevalencia de las enfermedades por depósito lisosomal es de 1 de cada 7.700 bebés que nacen.

Siendo la población en riesgo, es decir el número de recién nacidos vivos de 2000 a 2005 de 13,407,504, podemos mencionar que la prevalencia de las enfermedades lisosomales durante este periodo es de 1.741 recién nacidos vivos.⁶

Las enfermedades de depósito lisosomal que afectan principalmente al sistema nervioso central son relativamente frecuentes, con una incidencia de 1 de cada 1.250 hasta 1 de cada 7.800 en Alemania, pero en Finlandia, donde estas son aún más frecuentes la incidencia va de 1 en 1,300 a 1 en 2,100. De forma global se ha observado una incidencia de estas enfermedades con predominio de afección neurológica de 1 en 50,000 de cada recién nacido vivo, y en 1 de cada 7700 a 1 de cada 6700 de los recién nacidos vivos diagnosticados con enfermedad por depósito lisosomal.³

La expectativa de vida de los pacientes con enfermedades por depósito lisosomal depende del trastorno del que se trate, la severidad de la afección y el tratamiento disponible. En las mucopolisacaridosis puede ir desde un hidrops fetalis letal hasta un paciente con expectativas de vida casi normales. En la

mayoría de los padecimientos, aunque no en todos, hay una fuerte correlación entre la edad, el diagnóstico, la severidad y la expectativa de vida. Se ha calculado el costo médico de la atención para un paciente con mucopolisacaridosis severa que no ha recibido transplante de medula ósea, y es de aproximadamente 56,000 dólares al año, basándose en hospitalizaciones, procedimientos hospitalarios, y consultas en un periodo de 2.5 años; además estos pacientes requieren cuidados de tiempo completo y educación especial, lo que incrementa el costo social. El costo del transplante de medula ósea es de aproximadamente 29,000 dólares. La terapia enzimática de reemplazo para Gaucher es entre 98,000 y 175,000 dólares al año, pero con su uso más frecuente así como la tecnología nueva que se encuentra en desarrollo, se espera que este costo disminuya.³

Las enfermedades por depósito lisosomal se agrupan de acuerdo a las características del material que se deposita en el interior de los lisosomas, aun que también pueden agruparse entre aquellas que tienen una afección predominantemente sistémica, y aquellas que tienen una afección predominantemente del sistema nervioso.

9. Ceroidlipofuscinosis

Las ceroidlipofuscinosis neuronales constituyen un grupo de enfermedades neurológicas poco frecuentes, progresivas, hereditarias, que se caracterizan por el acumulo de lipofuscina, el cual es un pigmento lipídico (sustancia grasa) auto fluorescente, que se deposita en las neuronas del cerebro y en otros tejidos. El pigmento también se llama lipofuscina, por lo que a estas enfermedades modernamente se las llama también lipofuscinosis neuronales o lipofuscinosis neuronales ceroides.⁷

Se consideran los trastornos neurodegenerativos más frecuentes en los niños. Los rasgos clínicos más importantes son la regresión motora y cognitiva, las convulsiones y la pérdida visual progresiva.

El diagnóstico de las formas clínicas más comunes se realiza por la edad de aparición y la combinación de los síntomas, los hallazgos de neuroimagen, los estudios neurofisiológicos y el examen ultraestructural de las estructuras por medio de biopsia.^{8, 9, 10}

Todas estas enfermedades se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque algunos casos raros del adulto se heredan de forma autosómica dominante.¹¹

La primera descripción de estas enfermedades fue realizada por Stengel. En la actualidad la tendencia es a llamar enfermedad de Batten o ceroidolipofuscinosis, a todo este grupo de enfermedades, por ser este autor, el primero en describir claramente la degeneración cerebro retiniana en 1903, aunque el término de enfermedad de Batten está tradicionalmente asociado con la forma juvenil de la enfermedad.

Los rasgos clínicos de la forma juvenil son detalladamente delimitados por Spielmeier en 1908 y Sjögren en 1931 y más tarde, en 1925, Kuffs describe la variante del adulto. Posteriormente en 1973, Santavuori y Haltia reconocen la forma infantil en Finlandia. Por último en 1969, Zeman y Dyken usan por primera vez el término ceroidolipofuscinosis.¹²

Este grupo de enfermedades se observa en diferentes grupos étnicos, la forma infantil predomina en Finlandia donde se calcula una incidencia de 1/13.000 nacimientos.¹³ En norte América la incidencia se estima entre 1/20.000 a 1/25.000 nacidos vivos.^{14, 15, 16, 17}

Existen series de Estados Unidos que muestran que NCL 3 es la forma más común, seguida de NCL 2, 1, 7, 4 y 6, y esta estadística concuerda con las realizadas en Alemania, Inglaterra, Holanda y Suecia. En Polonia se ha visto que NCL2 es la más frecuente, y esto puede que suceda en algunos otros países de Europa del Este. En Finlandia, la enfermedad de Santavuori en su forma infantil es la más común, y es por esto que se denomina como variante Finesa. En Arabia Saudita la mayoría de los pacientes presentan NCL6, la cual en los Estados Unidos es muy poco frecuente, y se ha observado que las familias que padecen NCL7 son de origen de Turquía.¹⁸

Se distinguen varias formas clínicas:

- 1.1. Enfermedad de Santavuori, la forma infantil de las ceroidolipofuscinosis o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo I
- 1.2. Enfermedad de Jansky Bielchowsky, la forma infantil tardía de las ceroidolipofuscinosis o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo II
- 1.3. Enfermedad de Batten, la forma juvenil de las ceroidolipofuscinosis o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III
- 1.4. Enfermedad de Kuffs, la forma del adulto de las ceroidolipofuscinosis o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III

Los estudios de neuroimagen muestran anomalías características para la mayoría de las NCL como polidistrofias atróficas corticales, aun que en la variante espinocerebelar solo esta involucrada esta porción del cerebelo, y en todas se observa material autofluorescente almacenado en las células de Purkinje.¹⁹

En los pacientes con NCL el electroencefalograma muestra un patrón epileptogénico aun si no hay crisis convulsivas. Las señales en los electrorretinogramas pueden encontrarse disminuidos o ausentes en aquellos pacientes con NCL con afección retiniana. En la NCL2 presenta potenciales

evocados con una respuesta exagerada, sobre todo con la estimulación táctil o somatosensorial, y este patrón puede encontrarse en otras NCL.²⁰

Bajo microscopía electrónica se pueden observar alteraciones ultraestructurales en el citosol celular en el tejido neuronal periférico como las células gangliónicas de la submucosa intestinal, los fibroblastos, el endotelio vascular, los linfocitos y las células conjuntivales.²¹

Las inclusiones osmofílicas se pueden tomar como artefactos en la preparación de una biopsia para microscopía electrónica, por lo que no siempre se da el diagnóstico de NCL.

Existen cuatro patrones de inclusiones osmofílicas, de los cuales 2 hacen diagnóstico de NCL. El patrón de "huellas dactilares" en el citosol celular es característico de NCL3, pero este patrón sin vacuolas unidas a la membrana es el patrón encontrado frecuentemente en NCL 4, 5, 6 y 7. El segundo patrón es el de "acumulo curvilíneo", el cual es característico de NCL2, y un patrón semejante a este acumulo, aun que atípico puede verse en NCL5, 6, 7 y 8. El tercer patrón en los citosomas ultraestructurales son los "depósitos granulares osmofílicos", que se encuentran en los citosomas de NCL 1, pero también pueden estar presentes en NCL 4. El cuarto patrón de inclusión son los cuerpos rectilíneos, los cuales se observan en asociación con otros patrones de citosomas en NCL 4, 5, 6, 7 y 8. El patrón de citosoma menos diagnóstico es el clásico cuerpo de lipofucina. Una gran proporción del material almacenado en NCL es la llamada subunidad c, que es una proteína mitocondrial. Este material se encuentra en cantidades muy altas en NCL 2, pero también se encuentra incrementado en otras NCL excepto la NCL 1. El medio más preciso y confirmatorio del diagnóstico de NCL 1 se basa en la búsqueda enzimática de PPT1.²²

10. Gangliosidosis

En las gangliosidosis se depositan gangliósidos dentro de los lisosomas, su edad de inicio es variable y se caracterizan por facies tosca, mancha rojo cereza en retina, hepatoesplenomegalia, crisis convulsivas, afección tanto central como periférica de sistema nervioso y síndrome demencial.

Dentro de estas las que se presentan en la infancia son:

- 2.1. Gangliosidosis de depósito GM1 tipo 1
- 2.2. Gangliosidosis de depósito de GM1 tipo 2
- 2.3. Beta galactosidosis
- 2.4. Gangliosidosis de depósito de GM2 tipo 1 (Tay Sachs forma infantil)
- 2.5. Gangliosidosis de depósito de GM2 tipo 2 (Tay Sachs forma juvenil)
- 2.6. Gangliosidosis de depósito de GM2 con anomalía del factor activador
- 2.7. Enfermedad de Sandhoff, y Esfingolipodistrofia hematosida.

Este padecimiento autosómico recesivo se encuentra distribuido de forma global, aun que se manifiesta con mayor frecuencia en aquellas poblaciones con endogamia. Antes se creía que era una enfermedad propia de Judíos Ashkenazi, pero al conocerse más la enfermedad, se ha observado que en algunas áreas de los Estados Unidos con población de color en las cuales hay endogamia, esta enfermedad puede manifestarse.²³

En Arabia Saudita, donde hay altas tasas de reproducción y consanguinidad se ha observado la presencia de forma importante de un gen en particular para GM2 o enfermedad de Sandhoff.²⁴

Los potenciales visuales se encuentran retrasados o ausentes cuando hay involucro de la retina. En GM1, gangliosidosis o galactosialidosis se pueden encontrar oligosacáridos en orina. En la enfermedad de Sandhoff hay mucopolisacáridos en orina. Para la GM2 no hay marcadores bioquímicos de utilidad, por lo que se requiere el diagnóstico enzimático, ya que de otra manera pueden encontrarse falsos positivos en pacientes tratados con esteroides orales o en pacientes embarazadas. Se ha reportado en algunas familias no judías una pseudodeficiencia enzimática, por lo que el diagnóstico final tiene que darse en estos casos por análisis de DNA. Los falsos negativos están dados por mutaciones específicas en el gen de la hexosaminidasa o deficiencias en el gen activador de la glicoproteína de GM2. En población de riesgo, como la población judía, se están realizando pruebas masivas de tamizaje mediante enzimas leucocitarias para detectar a los portadores. Una amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas puede ayudar a determinar si el producto de ese embarazo presenta Tay - Sachs.^{25, 26}

11. Esfingolipidosis

En las esfingolipidosis se depositan esfingolipidos dentro de los lisosomas, su edad de inicio es variable y se caracterizan por facies tosca, mancha rojo cereza, hepatoesplenomegalia, síndrome demencial, y la presencia de células de Neimann Pick en medula ósea.

Dentro de estas, las que se presentan en la infancia son:

- 3.1. Enfermedad de Neimann Pick (tipo A)
- 3.2. Enfermedad de Neimann Pick con variante no neurológica (tipo B)
- 3.3. Enfermedad de Neimann Pick tipo C
- 3.4. Enfermedad de Neiman Pick variante de Nueva Escocia.²⁷

Las células de Niemann Pick en médula ósea se dan por acumulo de esfingomiélin, una molécula que contiene ceramida, un éster de ácido fosfórico y colina. El tipo A y B son resultado de un defecto molecular en la esfingomiélinasa ácida. El tipo C es resultado de un defecto molecular ya sea en la proteína NPC1, una permeasa lisosomal, o la proteína HE1, una proteína que interactúa con NPC1.^{28,29}

En algunos casos el involucro del sistema nervioso central puede detectarse en una electromiografía con una velocidad de conducción lenta. En los pacientes con Niemann Pick se pueden encontrar histiocitos espumosos en médula ósea y pulpa esplénica, y en hígado se pueden observar cúmulos de histiocitos que se manifiestan como histiocitos color azul claro.³⁰ La enfermedad de Niemann Pick es una enfermedad metabólica hereditaria rara, de depósito lipídico caracterizada por una deficiencia de la enzima esfingomiélinasa.

Esta enfermedad pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades lisosomales de depósito. Los lisosomas son partículas de las células limitadas por membranas que degradan algunos tipos de grasas y carbohidratos.

Niveles bajos de esfingomielinasa provocan la acumulación anormal de ciertos compuestos complejos que contienen colesterol y esfingomielina en muchos tejidos del organismo, fundamentalmente del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y del sistema retículo endotelial (médula ósea, hígado y bazo). Aunque la causa de almacenamiento de colesterol no es bien conocida, parece existir una estrecha relación entre el metabolismo de la esfingomielina y el del colesterol.³¹ Desde el punto de vista clínico se caracteriza por aparición de síntomas neurológicos progresivos, como consecuencia del daño cerebral.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1914 por Niemann, en unos niños judíos de origen Ashkenazi, grupo étnico de centro y este de Europa. En 1927 Pick hace la descripción de las lesiones de los tejidos, diferenciándola de la enfermedad de Gaucher.

La incidencia de la enfermedad se estima en un caso por cada millón de recién nacidos vivos.

Se conocen cinco tipos de enfermedad de Niemann Pick. La forma clásica, más severa, de aparición más precoz y evolución fatal antes del segundo año de la vida, es el llamado tipo A; el tipo B es similar al A, pero con daño neurológico más leve o ausente, siendo la enfermedad compatible con una expectativa de vida normal, pero son más frecuentes los problemas respiratorios. Los tipos C, D y E también son manifestaciones más leves de la enfermedad, con menor afectación neurológica y donde es menos frecuente la hepatoesplenomegalia. Estos tres tipos son distintos genéticamente a los anteriores.³²

En cuanto al predominio étnico es muy diferente según los tipos de la enfermedad: Judíos Ashkenazis: tipos A y B. Franco Canadienses: tipo D; Magrebíes: tipo B; Norteamericanos de origen Hispano: tipo C.^{33, 34}

Existen dos formas de presentación la infantil o precoz, donde los síntomas aparecen relativamente pronto, antes de los dos años y con un pronóstico de supervivencia que no suele superar la primera década de la vida y la forma juvenil, en la que los síntomas aparecen después de los 10 años y con una longevidad que no suele sobrepasar la segunda década de la vida.³⁵

Los síntomas más frecuentes, en ambas formas, son los viscerales fundamentalmente la ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) con hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), pero pueden estar ausentes en el 10% de los pacientes. Entre los síntomas por afectación neurológica destacan la afectación psicomotora con regresión progresiva, pérdida de habilidades previamente adquiridas, desconexión progresiva con el medio. Afectación de las áreas del lenguaje que se va haciendo ininteligible, oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo) de la mirada vertical, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares); deterioro progresivo de la masticación y de la deglución; cataplejía (pérdida brusca del tono muscular, ante ciertos estímulos externos inducidos por emociones o circunstancias que originen sobresaltos); distonía (cualquier alteración del tono muscular), hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y tendencia a la espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo). Crisis convulsivas de diferente severidad, yendo desde las ausencias hasta las crisis generalizadas. Puede existir pérdida de la visión y audición progresivas. En fases más avanzadas aparecen alteraciones de la termorregulación, anisocoria (desigualdad pupilar) y alteraciones de la función de órganos principales por afectación bulbar.³⁶

El diagnóstico clínico de sospecha al comprobar el deterioro neurológico progresivo y la afectación visceral. Se apoya en las pruebas complementarias, que conducen a la sospecha de una enfermedad de depósito. En el análisis de sangre periférica aparecen linfocitos (un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica) vacuolados.¹⁹ Son útiles el electroencefalograma que demuestra la presencia de crisis y la ecografía abdominal para detectar la hepatoesplenomegalia. El escáner

y la resonancia magnética nuclear evidencian degeneración de la sustancia gris, atrofia cerebral y desmielinización. La punción medular, permite observar al microscopio macrófagos de pared ensanchada, histiocitos (célula fagocitaria, que engloba microbios o cuerpos extraños) azul marino y las células espumosas de Pick típicas de ésta enfermedad.³⁷

En el examen del fondo de ojo aparece hasta en un 50% de los casos la mancha rojo cereza, característica de la enfermedad de Tay Sachs. Pero el diagnóstico de confirmación requiere estudio de actividad enzimática y cuantificación de esfingomielinasa en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación).³⁸

Los estudios moleculares son de gran utilidad para el tipaje de la enfermedad. El diagnóstico prenatal no siempre es posible en todos los tipos de la enfermedad y puede también hacerse para el estudio de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad).³⁹

El deterioro neurológico inicialmente afecta a las llamadas funciones superiores como son el lenguaje y el intelecto. Posteriormente se afectan la marcha, deglución, destreza manual, pierden el control del tronco y los esfínteres. En los periodos finales de la evolución la afectación es muy severa debido a que el niño finalmente permanece encamado, con desconexión total del medio, sin movilidad en sus miembros por tetraparesia (parálisis incompleta o ligera de los cuatro miembros), crisis epilépticas, complicaciones respiratorias severas y finalmente con una tendencia progresiva al sueño, hasta llegar al coma por afectación bulbar, sobreviniendo la muerte debido al grave fracaso multiorgánico en edades tempranas, antes de los cuatro años de edad.⁴⁰

El tratamiento curativo de la enfermedad no existe hoy en día, por lo que se aplican medidas paliativas, para tratar de actuar sobre los síntomas y las complicaciones. Se aconseja una vigilancia y tratamiento precoz de las

alteraciones de la psicomotricidad, tratamiento con anticonvulsivantes para frenar las crisis convulsivas, fisioterapia para evitar el anquilosamiento articular, garantizar el aporte nutricional. en función de las necesidades con espesantes, sonda nasogástrica o gastrostomía (operación que consiste en establecer una comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida) en los casos más severos. Control de las infecciones respiratorias, aspirado de secreciones y fisioterapia respiratoria.⁴¹

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen de la esfingomielinasa en la enfermedad de Niemann Pick tipos A y B, se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15) y se han definido varios tipos de mutaciones. En la enfermedad de Niemann Pick tipo C se han definido dos variedades alélicas (alelo es la parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen): NPC1 localizada en el brazo largo del cromosoma 18 y NPC2, recientemente localizada en el cromosoma.⁴²

12. Cerebrosidosis

En las cerebrosidosis se depositan cerebrosidos dentro de los lisosomas, su edad de inicio es variable y se caracterizan por hepatoesplenomegalia, facies tosca, afección hematopoyética, retraso psicomotor y síndrome demencial.

Dentro de estas, las que se presentan en la infancia son:

- 4.1. Enfermedad de Gaucher forma clásica no neuropática (tipo 1)
- 4.2. Enfermedad de Gaucher neuropática o infantil (tipo 2)
- 4.3. Enfermedad de Gaucher juvenil (tipo 3).

El encontrar sulfátidos en la orina de un paciente con una enfermedad tipo 2 sugiere una deficiencia de prosaposinas. El aspirado de medula ósea es de mucha utilidad para llegar al diagnóstico, aun que el diagnóstico definitivo se hace por análisis enzimático. ⁴³

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad metabólica rara, que se debe a la deficiencia de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) betaglucosidasa ácida, que origina un depósito de un glucocerebrósido, la glucosilceramida, en el sistema reticuloendotelial. ⁴⁴

La enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez en 1882, por el médico francés Philip Charles Ernest Gaucher. Es la más común de las enfermedades por depósito de lípidos, que son almacenados por el organismo para usarlos como energía en un posterior momento. Este grupo lo forman las enfermedades de Tay Sachs, Fabry y Niemann Pick.

Afecta a todas las razas, aunque su frecuencia es mayor entre la población judía de origen Ashkenazi. La incidencia de este padecimiento se estima en un rango de 1 por cada 57,000 recién nacidos vivos y se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/200.000 habitantes en población general. ⁴⁵

Se puede presentar bajo tres formas clínicas: ⁴⁶

- Tipo I, del adulto o no neuroléptica: es más frecuente en individuos de origen judío y no afecta al sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los síntomas fundamentales incluyen hepatoesplenomegalia (hígado y bazo agrandados), deterioro óseo, ataques agudos de dolor óseo, pérdida de densidad ósea por hiperactividad difusa de osteoclastos (nombre dado por Kölliker a las células grandes de la médula ósea que son las encargadas de su destrucción), desmineralización con fracturas patológicas (fracturas que se

producen sin causa aparente, generalmente debidas a una enfermedad ósea) y anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) causada por el bajo nivel de hierro en las células rojas sanguíneas. Existen rasgos característicos en las células de la médula ósea y bazo, así como lesiones radiológicas típicas, útiles para el diagnóstico.

- Tipo II, aguda neuroléptica, o cerebral infantil: su incidencia es muy baja, siendo la forma de presentación más grave. Se caracteriza por alteraciones neurológicas desde el nacimiento y deterioro cerebral progresivo. Suele producir la muerte en los dos primeros años de vida.

-Tipo III, neuroléptica subaguda: aparece en niños mayores o adultos jóvenes, clínicamente se caracteriza por apraxia (incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir: se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento) oculomotora. manifestaciones neurológicas por afectación del sistema nervioso central, alteraciones óseas y viscerales, la afectación de los pulmones, es poco frecuente, causa fibrosis intersticial (formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares) o bien ocupación de los alvéolos que origina consolidación pulmonar progresiva, e hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares) que ensombrece notablemente el pronóstico de la enfermedad.

Cuando existen varios casos de enfermedad de Gaucher en una misma familia, suelen presentar la misma variante clínica, aunque el grado de afectación varía ampliamente entre los hermanos.

En la actualidad el diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática de la enzima betaglucosidasa ácida en leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación). Pueden realizarse, mediante esta

técnica, pruebas de detección de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) y de diagnóstico prenatal.⁴⁷

El tratamiento de elección es la reposición enzimática que permite eliminar glucocerebrósido acumulado en hígado, bazo y hueso. Sólo los enfermos sintomáticos, o aquellos que tengan afectación ósea extensa aunque estén asintomáticos son tributarios de recibir tratamiento.⁴⁸

Las indicaciones de tratamiento son:

- 1.- Diagnóstico antes de los 5 años de edad.
- 2.- Tener hermanos afectos de enfermedad grave o progresiva.
- 3.- Pacientes de cualquier edad, con signos de progresión.
- 4.- Citopenia: anemia y/o trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre).

Son considerados como signos de progresión los siguientes:

- a.- Aumento progresivo de actividad QT
- b.- Aumento de visceromegalias: hepatomegalia (hígado anormalmente grande) mayor o igual a 1,5 veces el volumen inicial. esplencmegalia (bazo anormalmente grande) mayor o igual a 10 veces el volumen inicial
- c.- Dolor óseo recurrente
- d.- Afectación esquelética excluida osteopenia (escasez de tejido óseo) leve difusa o deformidad en matraz

e.- Afectación pulmonar.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado el gen en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21), hasta la actualidad se han descrito más de 200 mutaciones diferentes.⁴⁹

13. Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias raras de depósito lisosomal. Los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales.

Estas enfermedades están causadas por el déficit de una de las diez enzimas lisosomales específicas que producen una incapacidad para degradar los carbohidratos complejos (mucopolisacáridos) a moléculas más simples. La acumulación de estos mucopolisacáridos no degradados en las células son la causa de un gran número de síntomas y de anomalías físicas.⁵⁰

Dentro de estas, las que se presentan en la infancia son:

5.1. Síndrome de Hurler o Mucopolisacaridosis Tipo I

5.2. Síndrome de Hunter o Mucopolisacaridosis Tipo II

5.3. Síndrome de SanFilippo o Mucopolisacaridosis Tipo III

5.4. Enfermedad de Morquio o Mucopolisacaridosis IV

5.5. Síndrome de Maroteaux Lamy o Mucopolisacaridosis Tipo VI

5.6. Síndrome de Sly o Mucopolisacaridosis Tipo VII

Las mucopolisacaridosis tienen una prevalencia de 1 por cada 22,500 recién nacidos vivos, lo que representa un 35% de todas las enfermedades por depósito lisosomal.⁵¹

La herencia de las mucopolisacaridosis es autosómica recesiva, a excepción del Hunter, que es ligada al X. La frecuencia de cada una de las mucopolisacaridosis no ha sido muy bien definida, pero en estudios poblacionales en los países bajos se observó que el síndrome de Sanfilippo tipo A es la forma de presentación más frecuente, con un promedio de 1 de cada 24,000 recién nacidos vivos. El síndrome de Sanfilippo tipo B es muy frecuente en la región balcánica y en Grecia, mientras que en las Islas Caimanes la frecuencia de los portadores del síndrome de Sanfilippo tipo A es de 1 de cada 10 habitantes.⁵²

En Columbia Británica la incidencia del síndrome de Hunter es de 1 por cada 78,000 recién nacidos vivos y en Israel su frecuencia es aun mayor.⁵³

Se ha observado que algunas de las Mucopolisacaridosis presentan durante su evolución sordera. En 10 a 20% de los pacientes con Hunter hay sordera de tipo conductiva progresiva. En el Morquio se presenta sordera mixta, la cual se establece en la 2da década de la vida, y no es severa. En el 25% de los pacientes con Maroteau-Lamy los pacientes presentan sordera conductiva que se inicia entre los 6 y los 8 años. En el Sanfilippo se presenta sordera conductiva en el 1% de los pacientes.⁵⁴

6. Mucopolisidosis

El término mucopolisidosis fue acuñado por Spranger y Wiederman en 1970, al estudiar un grupo de enfermedades de almacenamiento que presentaban

muchas de las características observadas en la enfermedad de Hurler y en otras mucopolisacaridosis relacionadas, pero que excretaban cantidades normales de mucopolisacáridos en la orina.

Estas variantes de Hurler acumulaban cantidades excesivas de esfingolípidos, mucopolisacáridos, o glicolípidos en sus tejidos y ellos, las denominaron con el término de "mucolipidosis".⁵⁵

Dentro de estas, las que se presentan en la infancia son:

6.1. Sialidosis Tipo I o Mucolipidosis Tipo I

6.2. Enfermedad de la Célula I o Mucolipidosis Tipo II

6.3. Mucolipidosis tipo III o Polidistrofia Seudo Hurler

6.4. Sialidosis Tipo II o Mucolipidosis Tipo IV

Existen dos formas clínicas de Sialidosis: la Sialidosis tipo I y la Sialidosis tipo II. La primera descrita fue la Sialidosis tipo II que a su vez tiene diferentes subtipos, según la edad de comienzo: una forma congénita, otra de inicio infantil y otra de inicio juvenil, ésta última no reconocida por todos los autores.⁵⁶ La prevalencia de las Sialidosis es de 1 de cada 4.2 millones de recién nacidos vivos.

⁵⁷

El análisis de orina de las mucolipidosis es normal, aun que pueden encontrarse oligopolisacaridos y glicoproteínas. En los cultivos de piel se encuentran fibroblastos vacuolados y el aspirado de medula ósea muestra células espumosas y linfocitos vacuolados.⁵⁸

7. Glucogenosis

Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo, y no todas son enfermedades por depósito lisosomal.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa unidas entre sí de una forma especial que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa, se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular y los niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado su misión es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, donde se utiliza para la obtención de energía durante la contracción muscular.⁵⁹,⁶⁰

El glucógeno se sintetiza fundamentalmente en el tejido hepático a partir de la glucosa, una vez dentro de los tejidos la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas (enzima es la sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida). La glucosa, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato mediante otra enzima, la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.⁶¹

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante.

La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramificante es una proteína bifuncional: su actuación incluye dos pasos, en el primero, deja un único

resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10% y de glucosa-1-fosfato en un 90%. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa, para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia. La glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa. En el músculo; la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato entran en la glucólisis para la obtención de ATP durante la contracción muscular. La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado actúa como dador o receptor de glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares y las enzimas fosforilasa y sintetasa son más importantes en este mecanismo de regulación. ⁶²

Hormonas como el glucagón activan la glucogenólisis a través de una serie de reacciones en cascada que utilizan el AMPc para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa; y la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción según los defectos enzimáticos identificados y a veces, en función de características clínicas diferenciadas:

- 1.- De fisiopatología hepática hipoglucémica: incluye las glucogenosis tipos Ia, Ib, III, VI.
- 2.- De fisiopatología muscular: incluye las glucogenosis tipos V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno.
- 3.- De fisiopatología peculiar, como las glucogenosis tipos II y IV.

En cuanto a la nomenclatura se suelen nombrar indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático o utilizando el nombre propio, por razones históricas.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos, siendo más frecuentes los tipos I, II, III y IV.⁶³ Sólo la glucogenosis tipo II es una enfermedad por depósito lisosomal, las demás glucogenosis, aun que se presentan en la infancia, no son enfermedades por depósito lisosomal.

La glucogenosis por depósito lisosomal que se presenta en la infancia es:

7.1. Enfermedad de Pompe o Glucogenosis Tipo II

La Glucogenosis tipo II tiene una frecuencia estimada de 1/40.000 a 1/150.000 nacidos vivos, sin que se conozca preferencia étnica ni de sexo.⁶⁴

Todas ellas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo, con excepción de la deficiencia de fosforilasa-b-cinasa que está ligada al cromosoma X.

En el análisis de orina de los pacientes con Pompe se pueden encontrar oligosacáridos. El diagnóstico generalmente se hace con la evaluación de la actividad enzimática en el tejido más afectado, como hígado, leucocitos, músculo e incluso el tejido de sistema nervioso.

8. Leucodistrofias

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina (vainas de sustancia blanca que recubre los nervios) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), aunque en alguna de ellas se afecta además el

sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal). Se deben a un déficit enzimático (enzima es la sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) y tienen una base genética y hereditaria.⁶⁵

Entendemos por enfermedades desmielinizantes a las que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución; esta destrucción puede ser primaria, por defecto de las enzimas que participan en la formación o el mantenimiento de la mielina o secundaria a procesos de carácter vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) o tóxico.

El término leucodistrofia no debe confundirse con el de poliodistrofia donde la afectación predomina en la sustancia gris del sistema nervioso central y para el diagnóstico de una leucodistrofia, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones:⁶⁶

a.- Debidas a distrofia muscular congénita.

b.- Secundarias a procesos de otra naturaleza.

c.- Que ocurren en otros procesos, pero no forman parte de las manifestaciones clínicas predominantes, lo que sucede en enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber.

d.- Que afectan exclusiva o predominantemente al sistema nervioso periférico: neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, etc.

Las leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: La enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática son esfingolipidosis.

Dentro de estas, las que se presentan en la infancia son:

8.1. Leucodistrofia de Krabbe o Déficit de Galactosil Ceramidasa o Esfingolipidosis

8.2. Leucodistrofia Metacromática o Déficit de Cerebrósido Sulfatasa o Esfingolipidosis

Dentro de las leucodistrofias existen otras enfermedades que no se consideran de depósito lisosomal, como la adrenoleucodistrofia es una enfermedad peroxisomal; la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se debe a un déficit de una proteína integrante de la mielina. La enfermedad de Canavan al efecto tóxico de una sustancia similar a un neurotransmisor (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) de la corteza cerebral y la enfermedad de Alexander, a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.⁶⁷

Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. Las crisis convulsivas son raras y el retraso mental es de aparición tardía, apareciendo con la afectación axonal (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) secundaria.⁶⁸

Los signos clínicos son comunes a todas ellas, aunque con ciertos rasgos diferenciales y están más en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma:⁶⁹

En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la

actividad muscular y mental), con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) que hace que el niño adopte una postura en opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

A partir del primer año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica (carencia de la coordinación de movimientos musculares) o espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) axial, puede ser la única manifestación durante varios meses, hasta que poco a poco van apareciendo alteraciones de la conducta y del aprendizaje, como manifestaciones de deterioro cerebral.

A partir de los cinco años lo primero que aparece son los síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia (actividad muscular exagerada) en la primera fase, seguidos de déficit de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial (disminución irreversible de la facultad mental) y una rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro), que conduce a la muerte inexorablemente.

En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad),

todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes: una reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no perivascular, con acumulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia; un aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal y una afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.

El diagnóstico de sospecha, en función de la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas, se orienta mediante estudios metabólicos en orina y plasma, así como estudios neurofisiológicos y es imprescindible realizar resonancia magnética nuclear, para observar alteraciones en la sustancia blanca, que en ocasiones pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos; la localización de estas lesiones suele ayudar a identificar el tipo de leucodistrofia.

El diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática correspondiente; esta puede medirse en concentrado de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), obtenidos de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel. En ocasiones para el diagnóstico definitivo se precisan estudios genético-moleculares además de los enzimáticos.⁷⁰

Cuando existan alteraciones de la marcha o signos de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, está indicada una biopsia de nervio, que suele permitir un diagnóstico más rápido.⁷¹

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el Síndrome de Sjögren-Larson, la

Esclerosis Múltiple, la Distrofia Muscular Congénita, la Condrodisplasia Punctata Rizomiélica y las Encefalitis adquiridas.

La prevalencia de la leucodistrofia metacromática es de 1 por cada 100,000 recién nacidos vivos, y existen varios genes responsables de esta patología, dando como resultado que la heterogenicidad molecular correlacione con la heterogenicidad clínica.

III. METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se buscó en la página PubMed (www.ncbi.nih.gov) el 5 de Octubre de 2005 día a las 17 hr referencias con el título "Lysosomal Storage Diseases", limitándose la búsqueda con la función "Clinical Queries" a artículos que hablen de la etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y guías clínicas de las enfermedades lisosomales, y se limita la búsqueda con la función "Limits" a artículos publicados en los últimos 5 años, en humanos, de 0 a 18 años. Encontrándose 507 citas biomédicas, abstracts y artículos. No se consideraron aquellos documentos que se refirieran a adultos, animales o bacterias.

Se buscó en la página PubMed (www.ncbi.nih.gov) el 5 de Octubre de 2005 día a las 17:10 hr referencias con el título "Incidence of Storage Lysosomal Diseases" limitándose la búsqueda con la función "Clinical Queries" a artículos que hablen de la etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y guías clínicas de las enfermedades lisosomales, y se limita la búsqueda con la función "Limits" a artículos publicados en los últimos 5 años, en humanos, de 0 a 18 años. Encontrándose 52 citas biomédicas, abstracts y artículos. No se consideraron aquellos documentos que se refirieran a adultos, animales o bacterias.

Se buscó en la página PubMed (www.ncbi.nih.gov) el 5 de Octubre de 2005 día a las 17:20 hr referencias con el título "Prevalence of Lysosomal Diseases", limitándose la búsqueda con la función "Clinical Queries" a artículos que hablen

de la etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y guías clínicas de las enfermedades lisosomales, y se limita la búsqueda con la función " Limits" a artículos publicados en los últimos 5 años, en humanos, de 0 a 18 años. Encontrándose 16 citas biomédicas, abstracts y artículos. No se consideraron aquellos documentos que se refirieran a adultos, animales o bacterias.

Se buscó en la pagina MdConsult (www.mdconsult.com) 10 de Octubre de 2005 día a las 17:30 hr referencias con el título "Lysosomal Storage Diseases", limitándose la búsqueda con la función "Clinical Queries" a artículos que hablen de la etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y guías clínicas de las enfermedades lisosomales, y se limita la búsqueda con la función " Limits" a artículos publicados en los últimos 5 años, en humanos, de 0 a 18 años. Encontrándose 381 citas biomédicas, abstracts y artículos. No se consideraron aquellos documentos que se refirieran a adultos, animales o bacterias.

Se buscó en la pagina High Wire Press (<http://highwire.stanford.edu>) el 20 de Octubre de 2005 día a las 17:40 hr referencias con el título "Lysosomal Storage Diseases", limitándose la búsqueda con la función "Limits" a artículos que hablen de la etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y guías clínicas de las enfermedades lisosomales, y a artículos publicados en los últimos 5 años, en humanos, de 0 a 18 años. Encontrándose 1555 citas biomédicas, abstracts y artículos. No se consideraron aquellos documentos que se refirieran a adultos, animales o bacterias.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ya que el INP es un instituto de referencia nacional, en este proyecto se pretende evaluar si la incidencia en el INP es similar a la planteada en las estadísticas de los libros y artículos publicados hasta la fecha, para cada una de las enfermedades englobadas dentro de las enfermedades por depósito lisosomal,

ya que en la literatura revisada no se han encontrado estos datos desglosados, lo cual puede ser una contribución al estudio de las enfermedades por depósito lisosomal.

¿Cual es la incidencia en el INP de las enfermedades por depósito lisosomal?

V. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades por depósito lisosomal son enfermedades poco frecuentes, con alto índice de discapacidad para aquellos que las padecen. Representan un alto costo físico, emocional y económico para las familias y para las instituciones, como el INP, que se encargan de atender a estos pacientes. De estas enfermedades las Mucopolisacaridosis son de particular interés por el impacto en la audición. El conocer la frecuencia de estos padecimientos permitirá a las autoridades sanitarias implementar, si es el caso, medidas de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, para limitar las secuelas y prevenir la discapacidad. Adicionalmente los productos permitirán la publicación de un artículo así como la titulación de una residente de Pediatría.

VI. OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de las enfermedades por depósito lisosomal estudiadas por consulta externa y por hospitalización de urgencias en el INP de 2000 al 2005, a fin de conocer cuales son las enfermedades por depósito lisosomal mas frecuentemente observadas en el INP durante este periodo

VII. ALCANCES

Con este trabajo se pretende dar a conocer la incidencia real en el INP de las enfermedades por depósito lisosomal, a fin de mostrar que tan frecuentes pueden ser en nuestro medio, para que no pasen desapercibidas como parte de

los diagnósticos a considerar por parte de los pediatras de esta institución, ya que detectadas a tiempo, algunas de estas enfermedades tienen tratamiento, lo cual retrasa o hasta evita la demencia, las deformaciones óseas y las organomegalias de estos pacientes.

VIII. LIMITACIONES

En este trabajo la limitante más importante es el encontrar pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, ya que en el INP no se cuenta con la metodología para el diagnóstico enzimático de muchas de estas enfermedades, por lo que habrá un sesgo diagnóstico, pues la mayoría de los pacientes que ingresen a este estudio habrán sido diagnosticados por biopsia y muchos pacientes que cumplan con criterios clínicos de enfermedad de depósito lisosomal se excluirán por no contar con diagnóstico confirmatorio por biopsia, tamiz metabólico, ácidos orgánicos en orina o diagnóstico enzimático.

IX. METODOLOGÍA

1. Diseño de Investigación

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional, retrolectivo. Es un estudio epidemiológico.

Población Objetivo.

Pacientes pediátricos con diagnóstico de probable error innato del metabolismo o probable enfermedad por depósito lisosomal

Población Elegible

Que hayan ingresado al INP por consulta externa o urgencias entre 2000 y 2005.

Criterios de Selección

1. Criterios de Inclusión

Lipofucinosis ceroides cerebrales (CIE E75.4)

Gangliosidosis (Código CIE E75.0, E75.1)

Esfingolipidosis (Código CIE E75.2, E75.3)

Cerebrosidosis (CIE E75.2)

Mucopolisacaridosis (CIE E76.0, E76.1, E76.2)

Mucolipidosis (CIE E76.3)

Glucogenosis (CIE E74.0)

Leucodistrofias (Código CIE77.1)

2. Criterios de Exclusión

Pacientes en los cuales no se confirme el diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal por biopsia, tamiz metabólico, ácidos en orina o examen enzimático

Selección de la muestra

Se revisarán todos los expedientes de pacientes vivos y muertos que hayan ingresado al INP por la consulta externa y de urgencias del 2000 hasta 2005 con los diagnósticos de: Lipofucinosis ceroides cerebrales (CIE E75.4), Gangliosidosis (Código CIE E75.0, E75.1), Esfingolipidosis (Código CIE E75.2, E75.3), Cerebrosidosis (CIE E75.2), Mucopolisacaridosis (CIE E76.0, E76.1, E76.2), Mucolipidosis (CIE E76.3), Glucogenosis (CIE E74.0) y Leucodistrofias (Código CIE77.1)

Se realiza muestreo por conveniencia en virtud de los pocos casos registrados por cada patología en este periodo, por lo tanto se revisarán todos los casos del periodo.

X. RECOLECCION DE DATOS

Mediante hoja de cálculo de Excel y directamente en computadora, se recolectarán los siguientes datos:

1. Numero de expediente
2. Clave CIE 10 con la que se clasificó la patología de diagnóstico
 - a. CIE E75.4
 - b. CIE E75.0, E75.1
 - c. CIE E75.2, E75.3
 - d. CIE E75.2
 - e. CIE E76.0, E76.1, E76.2
 - f. CIE E76.3
 - g. CIE E74.0
 - h. CIE E77.1
3. Edad del diagnóstico en meses
4. Sexo
 - a. Femenino
 - b. Masculino
5. Diagnóstico General de la Enfermedad por Deposito Lisosomal

1. Lipofucinosi ceroides cerebrales (CIE E75.4)
 2. Gangliosidosis (Código CIE E75.0, E75.1)
 3. Esfingolipidosis (Código CIE E75.2, E75.3)
 4. Cerebrosidosis (CIE E75.2)
 5. Mucopolisacaridosis (CIE E76.0, E76.1, E76.2)
 6. Mucolipidosis (CIE E76.3)
 7. Glucogenosis (CIE E74.0)
 8. Leucodistrofias (Código CIE E77.1).
6. Diagnóstico Particular de la Enfermedad por Depósito Lisosomal
1. Lipofucinosi ceroides cerebrales (CIE E75.4)
 - 1.1 Santavuori
 - 1.2 Bielschowsky
 - 1.3 Batten
 - 1.4 Variante Finesa
 - 1.5 Lake
 - 1.6 Variante Turca
 - 1.7 Epilepsia del Norte
 2. Gangliosidosis (Código CIE E75.0, E75.1)
 - 2.1 GM1 Tipo I
 - 2.2 GM1 Tipo II
 - 2.3 Beta galactosidosis
 - 2.4 Tay-Sachs GM2 Tipo I

- 2.5 Tay-Sachs GM2 Tipo II
- 2.6 Sandhoff GM2
- 3. Esfingolipidosis (Código CIE E75.2, E75.3)
 - 3.1 Tipo A Nieman Pick Clásica
 - 3.2 Tipo B Nieman Pick Variante no Neurológica
 - 3.3 Tipo C Nieman Pick en Infancia o edad adulta
 - 3.4 Tipo D Nieman Pick Variante Nueva Escocia
- 4. Cerebrosidosis (CIE E75.2)
 - 4.1 Tipo I Gaucher Clásica
 - 4.2 Tipo II Gaucher Infantil o no neurológica
 - 4.3 Tipo III Gaucher Juvenil
- 5. Mucopolisacaridosis (CIE E76.0, E76.1, E76.2)
 - 5.1 Hurler
 - 5.2 Hurler-Scheie
 - 5.3 Scheie
 - 5.4 Hunter
 - 5.5 Sanfilippo
 - 5.6 Morquio
 - 5.7 Maroteaux-Lamy
 - 5.8 Sly
- 6. Mucopolisacaridosis (CIE E76.3)
 - 6.1 Sialidosis Tipo 1
 - 6.2 Sialidosis Tipo 2
 - 6.3 Enfermedad de la Célula I

6.4 Pseudo-Hurler con polidistrofia

6.5 Berman

7. Glucogenosis (CIE E74.0)

7.1 Pompe

8. Leucodistrofias (Código CIE E77.1)

8.1 Krabbe

8.2 Leucodistrofia Metacromática

7 Fecha del diagnóstico confirmatorio

8 Biopsia

- a. Si
- b. No

9 Tamiz metabólico

- a. Si
- b. No

10 Ácidos orgánicos en orina

- a. Si
- b. No

11 Diagnóstico enzimático

- a. Si
- b. No

12 Vivo

- a. Si
- b. No

XI. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizará análisis estadístico univariado para las variables: medidas de resumer y tendencia central; tasas y/o proporciones.

XII. RESULTADOS

En el periodo de 2000 a 2005 en el INP se dieron 1,473,312 consultas, de las cuales se encontraron 265 sujetos con sospecha clínica de enfermedad por depósito lisosomal.

Se realizó diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal en 124 pacientes, ya que 48 pacientes fueron diagnosticados con alguna variante de Glucogenosis no tipo II y en los restantes 93 pacientes se descartó el diagnóstico de enfermedad por depósito lisosomal.

Al 100% de los pacientes se le dio diagnóstico confirmatorio por medio de biopsia, y de estos el diagnóstico fue confirmado en 11.7% por medios enzimáticos, en 17.1% por tamiz metabólico y en 81.2% por ácidos orgánicos en orina.

En el periodo de 2000 al 2005 de cada 100,000 pacientes vistos en la Consulta Externa y de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, 12 pacientes presentaron diagnóstico de alguna enfermedad por depósito lisosomal. A continuación el detalle de dichos diagnósticos:

Lipofuscinosis	1 paciente
Gangliosidosis	1 paciente
Esfingolipidosis	1 paciente
Cerebrosidosis	1 paciente
Mucopolisacaridosis	5 pacientes
Glucogenosis II	1 paciente
Leucodistrofias	2 pacientes

En el periodo de 2000 al 2005 de cada 100,000 pacientes, solo 2 pacientes fueron diagnosticados con Mucolipidosis, lo que corresponde al 0.1.

En la siguiente tabla se muestra una comparación de las prevalencias e incidencias encontradas en el INP en el periodo de 2000 a 2005 con las prevalencias e incidencias en México, Finlandia, Alemania y a nivel global de 2000 a 2005.

Cuadro N° 1

	Global	México	INP	Alemania	Finlandia
Prevalencia	1 en 9000	1 en 7700		1 en 12500	1 en 2100
Incidencia	1 en 7700	1 en 1741	1 en 8569	1 en 7800	1 en 1300

Es importante mencionar que de 2000 a 2005 se diagnosticaron con enfermedad de depósito lisosomal 72 niños y 52 niñas.

Cuadro N° 2

	Niños	Niñas
Lipofuscinosi cerioidea	11	11
Gangliosidosis	6	3
Esfingolipidosis	6	5
Cerebrosidosis	6	4
Mucopolisacaridosis	29	14
Mucopolidosis	1	1
Glucogenosis II	2	1
Leucodistrofias	11	13

El paciente con enfermedad por depósito lisosomal más joven diagnosticado tenía 2 meses y el más viejo tenía 132 meses (11 años).

Cuadro N° 3.

	Media. Des. Est.	Mínima (meses)	Máxima (meses)
Cerebrosidosis	31 ± 20.4	6	60
Esfingolipidosis	28 ± 17.4	11	60
Gangliosidosis	17 ± 6.3	12	24
Glucogenosis	24 ± 25.5	10	48
Lipofuscinosis Ceroidea	39 ± 32	9	132
Mucopolisacaridosis	55 ± 31.7	8	132
Mucopolipidosis	18 ± 8.4	12	24

Para el momento de la recolección de datos, de los 124 pacientes diagnosticados, había reporte de 95 muertes de este grupo, es decir el 83% de la población identificada. Con predominio de hombres en 58% cuando están incluidos todos los diagnósticos y de 55% cuando se excluyen las enfermedades que tienen liga al sexo. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

XIII. DISCUSION

Lo primero que debemos mencionar es que en este estudio hay un sesgo diagnóstico importante, ya que la biopsia es la prueba de diagnóstico más empleada en el INP para realizar el diagnóstico de Enfermedad por Depósito Lisosomal, como lo demuestra el artículo de la Dra. Ridaura¹⁹⁵, permitiéndonos

junto con la clínica realizar un diagnóstico general y un diagnóstico más específico de la misma enfermedad.

Los pacientes diagnosticados mediante ácidos urinarios en su mayoría fueron pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis, ya que de estas patologías el metabolito más fácil de detectar en orina es el ácido urónico, como lo demuestra el artículo del Dr. Klein, el cual incluso emplea la cromatografía en orina para el diagnóstico de las Enfermedades por Depósito Lisosomal¹⁹⁶.

El método diagnóstico más efectivo es la detección enzimática, ya que la falta de alguna enzima en particular da el diagnóstico de certeza de Enfermedad por Depósito Lisosomal así como el tipo específico y la variedad particular de la misma, como lo plantea el Dr. Meikle¹⁹⁷; pero como podemos observar en este estudio no es el método más frecuente de diagnóstico, ya que es un método caro, con el cual no se cuenta en el INP y se tiene que realizar en laboratorios fuera de México, con costo para los familiares y un tiempo de espera del diagnóstico de hasta 1 mes.

En el periodo de 2000 al 2005 de cada 100,000 pacientes vistos en la Consulta Externa y de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, 14 pacientes presentaron diagnóstico de alguna enfermedad por depósito lisosomal. Por lo que podemos observar que son enfermedades poco frecuentes.

Lo que nos lleva a la pregunta: ¿Realmente son enfermedades poco frecuentes o son enfermedades poco conocidas, poco sospechadas y por tanto poco referidas y diagnosticadas?, ya que otro de los sesgos de este estudio es que los pacientes del INP son pacientes referidos de otras instituciones de salud. Por lo que si no hay conocimiento respecto a estas enfermedades o sintomatología temprana evidente la sospecha diagnóstica puede no realizarse a tiempo, y por lo tanto esos pacientes no serán referidos al INP²⁰⁴.

El tamizaje para las Enfermedades por Depósito Lisosomal es realizado en poblaciones mundiales consideradas de alto riesgo por la endogamia que se practica dentro de estas comunidades, como los judíos Ashkenasi²⁰², siendo incluso de importancia el diagnóstico de las y los portadores de las mismas. En algunas poblaciones mexicanas también existe endogamia, por lo que es importante tener un tamiz metabólico adecuado para el diagnóstico temprano de estas enfermedades²⁰³.

En la comparación de las prevalencias e incidencias encontradas en el INP en el periodo de 2000 a 2005 con las prevalencias e incidencias en México, Finlandia, Alemania y a nivel global de 2000 a 2005^{198, 199, 200}, se observó que la prevalencia de estas enfermedades es muy similar en México a la prevalencia observada a nivel global. En cuanto a la incidencia del INP, se encuentra por debajo de la incidencia global, la incidencia en México, y la incidencia en Alemania y Finlandia. Esto puede deberse a la baja sospecha diagnóstica respecto a las enfermedades por depósito lisosomal, esto aunado a la falta de recursos para el diagnóstico de las mismas.

Es importante mencionar que de 2000 a 2005 se diagnosticaron con enfermedad de depósito lisosomal 72 niños y 52 niñas, esto era esperado ya que existen algunas de las enfermedades por depósito lisosomal con herencia ligada a X.

Para el momento de la recolección de datos, había reporte de 95 muertes de este grupo, es decir el 83% de la población identificada. Con predominio de hombres en 58% cuando están incluidos todos los diagnósticos y de 55% cuando se excluyen las enfermedades que tienen liga al sexo²⁰¹. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

El paciente con enfermedad por depósito lisosomal más joven diagnosticado tenía 2 meses y el más viejo tenía 132 meses (11 años), por lo que

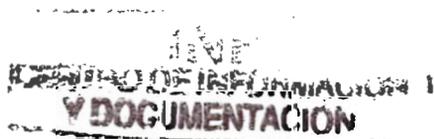
podemos mencionar que estas son enfermedades que inician sus manifestaciones a edades tempranas.

XIV. CONCLUSIONES

1. Las enfermedades por depósito lisosomal son poco frecuentes, de inicio temprano, discapacitantes y mortales en un lapso corto si no se les da el tratamiento específico requerido de forma temprana.
2. Su diagnóstico es difícil ya que hay poco conocimiento respecto a estas enfermedades por parte de la mayoría de los médicos y por lo tanto no se sospechan con la frecuencia necesaria para referir a estos pacientes a un centro hospitalario en donde se pueda llevar a cabo el diagnóstico de forma temprana y adecuada.
3. Hace falta información de la importancia de la sospecha diagnóstica y del diagnóstico temprano de las Enfermedades por Depósito Lisosomal por parte de los médicos generales y pediatras.
4. No hay en México un método de tamizaje adecuado para el diagnóstico temprano de las enfermedades por depósito lisosomal.
5. En este estudio el 100% de los pacientes fueron diagnosticados por biopsia, ya que este es el método más accesible para el diagnóstico de las enfermedades por depósito lisosomal en el INP.
6. Hacen falta recursos diagnósticos para las enfermedades por depósito lisosomal en el INP, ya que el método ideal de diagnóstico es la búsqueda de la enzima específica, con el cual no se cuenta.

7. Es deseable implementar un Registro Nacional de estos pacientes para poder ofrecer mejores alternativas de tratamiento sustitutivo, de control y manejo de todas sus complicaciones y de calidad de vida, para que estos cuenten con todos los estudios que en conjunto llevan al diagnóstico de sus enfermedades generales y sus variantes particulares, además de permitirnos prevenir todas las complicaciones que se derivan de estos diagnósticos.
8. Hace falta mejorar y llevar a cabo un estudio de economía de la salud, tanto de costo beneficio, como de costo utilidad de los pacientes con Enfermedades por Depósito Lisosomal.
9. Hacen falta más estudios respecto a las Enfermedades por Depósito Lisosomal en el INP, como por ejemplo el comparar el costo beneficio del diagnóstico temprano de estas enfermedades y la administración temprana del reemplazo enzimático con respecto a los pacientes que no han tenido este beneficio y el costo que esto implica.

XV. Bibliografía



- 1 Margaret M. McGovern, Robert J. Desnick. Lysosomal storage diseases Goldman Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed., 2004 W. B. Saunders Company
- 2 Gregory A. Grabowski, Nancy Leslie. Lysosomal storage diseases: perspectives and principles Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed., Copyright © 2005 Churchill Livingstone An Imprint of Elsevier.
- 3 Peter J. Meikle, PhD, John J. Hopwood, PhD; Alan E. Clague, FRCPN; William F. Carey, PhD. Prevalence of lysosomal storage disorders JAMA. 1999;281:249-254
- 4 http://www.genzyme.com.mx/corp/mxgenz/gzla_p_ci_mx.asp.
- 5 Kahl-Martin Colimon. Fundamentos de epidemiología Ediciones Díaz de Santos SA, 1990, Madrid
- 6 Ana Cristina S Puga, Laura B Jardim et al. Neuronal ceroid lipofuscinoses a clinical and morphological study of 17 patients from southern brazil Arq Neuropsiquiatr 2000;58(3-A): 597-606
- 7 Goebel HH. Morphologic diagnosis in neuronal ceroid lipofucinoses Neuropediatrics 1997;28:67-69
- 8 Kohlschütter A, Gardiner RM, Goebel HH. Human forms of neuronal ceroid-lipofucinoses (batten disease): consensus on diagnostic criteria. hamburg 1992 J Inher Metab Dis 1993;16:241-244
- 9 Mole SE, Gardiner RM, Goebel HH. Workshop on "the genetic and molecular basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses" London, UK, November 13-16, 1997 Eur J Paed Neurol 1998;2:2 (A1-6)

- 10 Martin JJ. Adult type of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *J Inher Metab Dis* 1993;16:237-240
- 11 Hagberg B, Sourander P, Svennerholm L. Late infantile progressive encephalopathy with disturbed polyunsaturated fat metabolism. *Acta Paediatr Scand* 1968;57:495-499
- 12 Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in west germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet* 1992;42:536-538.
- 13 MacLeod PM, Dolman CL, Change E, et al. The neuronal ceroid-lipofuscinoses in british columbia: a clinical epidemiologic and ultrastructural study. *Birth Defects* 1976;12:289-296
- 14 Taratulo AL, Saccoliti M, Sevlever G, et al. Childhood neuronal ceroid-lipofuscinoses in argentina. *Am J Med Genet* 1995;57:144-149.
- 15 Cardona F, Rosati E. Neuronal ceroid-lipofuscinoses in italy: an epidemiological study. *Am J Med Genet* 1995;57:142-143.
- 13 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood, PhD, Alan E. Clague, FRCPN, William F. Carey, PhD. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-254.
- 16 Paul Maertens, Paul Richard Dyken storage diseases neuronal ceroid-lipofuscinoses, lipidoses, glycogenoses, and leukodystrophies, Goetz: Textbook of Clinical Neurology, 2nd ed
- 17 Dyken PR, Bastian F, Nelson G, et al. purkinje cell accumulation of lipopigments confirming a spinocerebellar degeneration due to neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Proc Child Neurol Soc* 1989;18:236
- 18 Weleber RG, Gupta N, Trzupke KM, Wepner MS, Kurz DE, Milam AH. Electroretinographic and clinicopathologic correlations of retinal dysfunction in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile Batten disease). *Mol Genet Metab* 2004 Sep-Oct;83(1-2):128-37.
- 19 Ridaura Sanz Cecilia. La biopsia en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con acumulo anormal de sustancias. *Patología Vol 31*, pp 99 – 116.
- 20 Hofmann SL, Das AK, Lu J-Y, Soyombo AA. positional candidate gene cloning of CLN1. *Adv Genet* 2001;45:69-92
- 21 Haltia M, Rapola J, Santavuori P. Infantile type so-called neuronal ceroid lipofuscinosis: histological and electron microscopic studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1973;26:157-170
- 22 Sainio K. Neurophysiological findings in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neuropediatrics* 1997;28:70
- 23 Lamminranta S; Aberg LE; Autti T; Moren R; Laine T; Kaukoranta J; Santavuori P. Neuropsychological test battery in the follow-up of patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45(Pt 1): 8-17
- 24 Vanhanen SL; Puranen J; Autti T; Raininko R; Liewendahl K; Nikkinen P; Santavuori P; Suominen P; Vuori K; Häkkinen AM. Neuroradiological findings (MRS, MRI, SPECT) in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (infantile CLN1) at different stages of the disease. *Neuropediatrics*. 2004, 35(1):27-35.
- 23 Dyken P, Maertens P, Gurbani S: Tay-Sachs disease in two afro-american families in the southern united states. *J Child Neurol* 1996;11:234.
- 24 Erwin RE, Al-Harbi H, Al-Harbi W, et al. Sandhoff variant GM2 gangliosidosis in Saudi Arabia. *Saud Med J* 1989;10:526-527.
- 36 Blieden LC, Desnick RJ, Carter JB, et al: Cardiac involvement in Sandhoff's disease: inborn error of glycosphingo-lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1974;34:83-88
- 37 Triggs-Raine BL, Mules EH, Kaback MM, et al: A pseudodeficiency allele common in non-jewish Tay-Sachs carriers: implications for carrier screening. *Am J Hum Genet* 1993;53:537-539
- 38 Sinigerska I, Chandler D, Vaghjani V, Hassanova I, Gooding R, Morrone A, Kremensky I, Kalaydjieva L. Founder mutation causing infantile GM1-gangliosidosis in the Gypsy population. *Mol Genet Metab* 2006 May;88(1):93-5
- 39 Ospina LH, Lyons CJ, McCormick AQ. "Cherry-red spot" or "perifoveal white patch"? *Can J Ophthalmol*. 2005 Oct;40(5):609-10
- 40 Drousiotou A, Georgiou T, Drousiotou A, Campos Y, Caciotti A, Sztrika L, Gururaj A, Ozand P, Zammarchi E, Morrone A, d Azzo A. Gene symbol: GLB1 Disease: GM1 gangliosidosis infantile. *Hum Genet*. 2005 May;116(6):542

-
- 49 Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann-Pick disease types A and B. acid sphingomyelinase deficiencies. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition. New York. McGraw Hill, 2001,3589–3610.
- 27 Schuchman EH, Miranda SR. Niemann-Pick disease: mutation update, genotype/phenotype correlations, and prospects for genetic testing. *Genet Test* 1997;1:13–19.
- 28 McGovern MM; Pohl-Worgall T; Deckelbaum RJ; Simpson W; Mendelson D; Desnick RJ; Schuchman EH; Wasserstein MP. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr.* 2004, 145(1):77-81
- 52 Schuchman EH, Miranda SR. Niemann-Pick disease: mutation update, genotype/phenotype correlations, and prospects for genetic testing. *Genet Test* 1997;1:13–19.
- 30 Sonavane VS; Rane SR; Bapat VM; Deshmukh SD. Niemann Pick disease. *Indian J Pathol Microbiol.* 2001; 44(1):67-8
- 31 Crocker, A. C. and Farber, S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine*, 37: 1, 1958
- 32 Alfred G. Knudson, JR., M.D., PH.D. Inborn Errors of Sphingolipid Metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 9, January-February 1961
- 33 McGovern MM; Pohl-Worgall T; Deckelbaum RJ; Simpson W; Mendelson D; Desnick RJ; Schuchman EH; Wasserstein MP. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr.* 2004; 145(1):77-81
- 34 Uç EY, Wenger DA, Jankovic J. Niemann-Pick disease type C. two cases and an update. *Mov Disord* 2000 Nov;15(6):1199-203.
- 35 Sonavane VS; Rane SR; Bapat VM; Deshmukh SD. Niemann Pick disease. *Indian J Pathol Microbiol.* 2001; 44(1):67-8
- 36 Crocker, A. C. and Farber, S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine*, 37: 1, 1958
- 56 Meiner V, Shpitzen S, Mandel H, Klar A, Ben-Neriah Z, Zlotogora J, Sagi M, Lossos A, Bargal R, Sury V, Carmi R, Leitersdorf E, Zeigler M. Clinical-biochemical correlation in molecularly characterized patients with Niemann-Pick type C. *Genet Med.* 2001 Sep-Oct;3(5):343-8.
- 37 Alfred G. Knudson, JR., M.D., PH.D. Inborn Errors of Sphingolipid Metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 9, January-February 1961
- 38 Meiner V, Shpitzen S, Mandel H, Klar A, Ben-Neriah Z, Zlotogora J, Sagi M, Lossos A, Bargal R, Sury V, Carmi R, Leitersdorf E, Zeigler M. Clinical-biochemical correlation in molecularly characterized patients with Niemann-Pick type C. *Genet Med.* 2001 Sep-Oct;3(5):343-8
- 39 Walton DS. What's your diagnosis? Type A Niemann-Pick disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2005 Jul-Aug;42(4):203, 215.
- 40 Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. *Am J Psychiatry.* 2005 May;162(5):1021-2.
- 41 McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* 2006 Jan 24;66(2):228-32
- 42 Fernandez-Valero EM, Ballar A, Iturriaga C, Lluch M, Macias J, Vanier MT, Pineda M, Coll MJ. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet.* 2005 Sep;68(3):245-54.
- 43 Douglas B. Robinson and Robert H. Glew. Acid Phosphatase in Gaucher's Disease. *Clin Chem* 26:3, 37 1-362 (1980)
- 44 George Hermann, Jack Goldblatt, Roger N. Levy, Stanley J. Goldsmith, Robert J. Desnick, Gregory A. Grabowski. Gaucher's Disease Type 1: Assessment of Bone Involvement by CT and Scintigraphy. *AJR*:147, November 1996
- George Hermann, Jack Goldblatt, Roger N. Levy, Stanley J. Goldsmith, Robert J. Desnick, Gregory A. Grabowski. Gaucher's Disease Type 1: Assessment of Bone Involvement by CT and Scintigraphy. *AJR*:147, November 1996.
- 45 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood, PhD; Alan E. Clague, FRCPN, William F. Carey, PhD. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249-254
- 46 LE Morales. Gaucher's disease: a review. *Ann Pharmacother.*, Apr 1999, 30:381
- 47 Niederau C, Rolfs A; vom Dahl S, Häussinger D, Pohl LW, Mengel E, Beck M. Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy centers in the year 2000. *Med Klin (Munich)* 2001 96(11):32-9

- 48 Jennifer J. MacKenzie, MD; Dominick Amato, MD; Joe T.R. Clarke, MD, PhD Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: the early Canadian experience. *CMAJ* 1998;159:1273-8.
- 49 Germain DP. Gaucher disease: clinical, genetic and therapeutic aspects. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52(6):343-50
- 50 Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004 May;144(5 Suppl) S27-34
- 51 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood, PhD, Alan E. Clague, FRCPN, William F. Carey, PhD Prevalence of lysosomal storage disorders *JAMA*. 1999;281:249-254.
- 52 Van de Kamp JJ, Neirmeijer MF, Von Figura K, Giesberts MA Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo Syndrome (types A, B and C). *Clin Genet* 1981;20:152-160.
- 53 Lowry RB, Renwick DH: relative frequency of Hurler and Hunter syndromes. *N Engl J Med* 1971;284:221-222.
- 54 Spranger J.W., Genetic and Metabolic deafness, Saunders Company, 1976
- 55 Froissart R, Cheillan D, Bouvier R, Tourret S, Bonnet V, Piraud M, Maire I Clinical, morphological, and molecular aspects of sialic acid storage disease. *J Med Genet*. 2005 Nov;42(11):829-36.
- 56 Kumar TS, Scott JX, Raghupathy P, Moses PD. Mucopolidosis I (Pseudo Hurler polydystrophy) and II (I-cell disease). *J Postgrad Med*. 2005 Jul-Sep;51(3):232-3.
- 57 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood, PhD, Alan E. Clague, FRCPN, William F. Carey, PhD Prevalence of lysosomal storage disorders *JAMA*. 1999;281:249-254.
- 58 Ridaura Sanz Cecilia. La biopsia en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con acumulo anormal de substancias. *Patología Vol 31*, pp 99 - 116.
- 59 Harry L. Greene. Glycogen Storage Diseases. Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed., 2004 W B Saunders Company
- 60 Paul Maertens, Paul Richard Dyken. Storage Diseases: Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses, Lipidoses, Glycogenoses, and Leukodystrophies. Goetz: Textbook of Clinical Neurology, 2nd ed., 2003 Elsevier
- 61 Klein A, Lebreton A, Lemoine J, et al: Identification of urine oligosaccharides by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 1998;44:2422-2428.
- 62 Smit GPA, Fernandes J, Labrune P, et al: Glycogen storage disease types 1 and 2: Recent developments, management and outcome. Proceedings of an international symposium. Fulda, Germany, November 2000. *Eur J Pediatr* 2002;161 Suppl 1 S1-S123. A comprehensive update.
- 63 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood, PhD; Alan E. Clague, FRCPN; William F. Carey, PhD Prevalence of lysosomal storage disorders *JAMA*. 1999;281:249-254.
- 64 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood, PhD; Alan E. Clague, FRCPN; William F. Carey, PhD Prevalence of lysosomal storage disorders *JAMA*. 1999;281:249-254.
- 189 Ridaura Sanz Cecilia. La biopsia en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con acumulo anormal de substancias. *Patología Vol 31*, pp 99 - 116.
- 190 Dunn HG, Lake BD, Dolman CL, Wilson J: The neuropathy of Krabbe's infantile cerebral sclerosis (globoid cell leukodystrophy). *Brain* 1969; 92(2): 329-44
- 191 Wenger DA, Suzuki K, Suzuki Y, Suzuki K: Galactosylceramide lipidosis: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). In Scriver CR, Beaudet A, Sly W, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed, vol III New York, McGraw-Hill, 2001, pp 3669-3694
- 192 Luzi P, Rafi MA, Wenger DA: Structure and organization of the human galactocerebrosidase (GALC) gene. *Genomics* 1995 Mar 20; 26(2): 407-9
- 193 Wenger DA, Suzuki K, Suzuki Y: Galactosylceramide lipidosis: globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). In Scriver CR, Valle D, Sly WS, Beaudet AI, eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed NY: McGraw-Hill, 2001 3669-92.
- 194 Hagberg B. The clinical diagnosis of Krabbe's infantile leukodystrophy. *Acta Paediatr Scand* 1963; 52: 213

-
- 195 Ridaura Sanz Cecilia. La biopsia en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con acumulo anormal de substancias. *Patología* Vol 31. pp 99 – 116.
- 196 Klein A, Lebreton A, Lemoine J, et al. Identification of urine oligosaccharides by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 1998;44:2422–2428.
- 197 Meikle PJ, Fietz MJ, Hopwood JJ. Diagnosis of lysosomal storage disorders: current techniques and future directions. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004 Sep;4(5) 677-91
- 198 Peter J. Meikle, PhD; John J. Hopwood. PhD; Alan E. Clague, FRCPN; William F. Carey, PhD. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249-254
- 199 Lowry RB, Renwick DH. Relative frequency of Hurler and Hunter syndromes. *N Engl J Med* 1971;284:221–222.
- 200 Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in west germany variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet* 1992;42:536-538.
- 201 Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004 May;144(5 Suppl):S27-34.
- 202 Langlois S, Wilson RD; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). Carrier screening for genetic disorders in individuals of Ashkenazi Jewish descent. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Apr;28(4):324-43.
- 203 Meikle PJ, Ranieri E, Ravenscroft EM, Hua CT, Brooks DA, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30 Suppl 2:104-10.
- 204 Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* - 01-MAY-2004; 144(5 Suppl): S3-14

