

# Las Enfermedades de Depósito Lisosomal: ¿Por qué los Pacientes Consultan al Reumatólogo?

---

PAULINA MABE S.

---

## Lysosomal storage diseases: Why do patients consult the rheumatologist?

### Summary

*The lysosomal storage diseases (LSD) are a group of approximately 50 hereditary diseases affecting the activity of several enzymes that degrade macromolecules within lysosomes. As consequence, incompletely degraded substrates are accumulated, causing cell damage and progressive multisystem diseases. Although they are considered part of the so called “rare diseases”, the LSD have become relevant since the availability for several of them of a specific treatment, through the periodic infusion of recombinant forms of the deficient enzymes. This enzyme replacement therapy can significantly improve the prognosis and the quality of life of patients. Several of the LSD affect the osteoarticular system, given symptoms that lead patients to consult first to the rheumatologist. The aim of this review is to highlight the clinical aspects of LSD, giving raise to the differential diagnosis with the rheumatic diseases.*

**Keyword:** *Lysosomal storage diseases, Mucopolysaccharidosis*

### Resumen

*Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son un grupo de aproximadamente 50 patologías hereditarias que afectan la actividad de las enzimas que degradan diversas macromoléculas dentro de los lisosomas. Como consecuencia, se acumulan sustratos incompletamente degradados, produciendo daño celular y un cuadro clínico multisistémico y progresivo. Aunque se les considera parte de las llamadas “enfermedades raras”, las EDL han adquirido relevancia, pues desde hace pocos años es posible el tratamiento específico de varias de ellas a través de la infusión periódica de formas recombinantes de las enzimas deficientes, lo que puede mejorar significativamente el pronóstico vital y la calidad de vida de los pacientes. Dado que varias de las EDL comprometen al sistema osteoarticular, no es infrecuente que los pacientes consulten en primera instancia al reumatólogo. El objetivo de esta revisión es destacar los aspectos clínicos de aquellas EDL en las que se puede plantear el diagnóstico diferencial con patologías reumatológicas.*

**Palabras clave:** *Enfermedades de depósito lisosomal, Mucopolisacaridosis*

---

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son un grupo de aproximadamente 50 errores innatos del metabolismo que afectan a la actividad de las enzimas que catabolizan diversas macromoléculas dentro de los lisosomas. Como consecuencia, se acumulan progresivamente los sustratos incompletamente degradados dentro de estos organelos, lo que produce finalmente el daño celular y explica los síntomas multisistémicos y progresivos de estas enfermedades. Su naturaleza monogénica, explica que sean dolencias hereditarias; la mayor parte de ellas con un patrón autosómico recesivo y algunas de ellas con herencia ligada al cromosoma X. La incidencia global de las EDL varía entre 1 en 7.000 a 8.000 recién nacidos vivos, dependiendo del grupo étnico en la que se realice este análisis. <sup>(1)</sup> Aunque se les considera parte de las llamadas “enfermedades raras”, las EDL han adquirido relevancia dentro de la literatura médica por el desarrollo de terapias biológicas específicas, en base a la infusión periódica de formas recombinantes de las enzimas deficientes, que pueden mejorar significativamente el pronóstico vital y la calidad de vida de los pacientes.

Dado que varias de las EDL comprometen al sistema osteoarticular, no es infrecuente que los pacientes consulten en primera instancia por síntomas como dolores óseos, artralgias o rigidez articular. El objetivo de esta revisión es destacar los aspectos clínicos de aquellas EDL en las que se puede plantear el diagnóstico diferencial con patologías reumatológicas, de modo que los especialistas reconozcan estas patologías, permitiendo con esto un consejo genético y un tratamiento oportuno.

## Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es de herencia autosómica recesiva, se produce por una deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa y acumulación progresiva del esfingolípido glucocerebroside en las células retículoendoteliales. Su incidencia varía entre 1:50.000 a 1:100.000 recién nacidos vivos en la población general, mientras que para la población judía askenazi se ha reportado una prevalencia de 1: 855. <sup>(2)</sup> La enfermedad se clasifica según la presencia o ausencia de compromiso del sistema nervioso central en Gaucher tipo 1 (sin compromiso neurológico), Gaucher tipo 2 (forma neurológica aguda precoz) y Gaucher tipo 3 (forma neurológica crónica progresiva). Se distingue además la forma neonatal letal, que se presenta como un hidrops no inmunológico asociado a ictiosis.

La enfermedad de Gaucher tipo 1 es la forma clíni-

ca más frecuente, dando cuenta de aproximadamente un 85% de los casos con esta patología. Los síntomas se pueden presentar a cualquier edad, por lo que su diagnóstico debe ser considerado tanto por los pediatras como por los médicos de adultos. Los pacientes con la enfermedad de Gaucher tipo 1 presentan una hepatoesplenomegalia progresiva que puede ser entre leve y severa, pancitopenia o bicitopenia (anemia y trombocitopenia), infiltración pulmonar intersticial y compromiso osteoarticular. Esto último puede ser el primer motivo de consulta de los pacientes <sup>(3 y 4)</sup> y sus manifestaciones habituales son el dolor óseo crónico, muchas veces periarticular y nocturno, que en niños se confunde con los llamados “dolores de crecimiento”, alternado con crisis de dolor óseo intenso que afecta habitualmente a una extremidad o articulación, secundarias a infartos óseos. En ocasiones, estas crisis se acompañan de fiebre y leucocitosis, lo que lleva a plantear el diagnóstico diferencial con artritis, osteoartritis o leucemia. A lo largo de la evolución, se pueden agregar colapso articular, especialmente vertebral, y fracturas patológicas. La magnitud del compromiso osteoarticular explica que este sea lo que compromete mayormente la calidad de vida de los pacientes y que, en su búsqueda por un diagnóstico que explique sus síntomas, estos realicen consultas a múltiples especialistas, entre ellas al reumatólogo. Desde el punto de vista radiológico, en la enfermedad de Gaucher tipo 1 se pueden observar osteopenia, zonas escleróticas e hipodensas en huesos largos y pelvis y en los fémures la deformación tipo “matraz de Erhlenmeyer” (Figura 1), que ocurre por los sucesivos procesos de lisis y remodelación ósea. <sup>(5)</sup>

Es frecuente que dentro del estudio de los pacientes con la enfermedad de Gaucher se haya realizado un mielograma, explicado por su diagnóstico diferencial con las patologías linfoproliferativas. Este examen puede informar la presencia de las células de depósito denominadas “células de Gaucher”, que en ocasiones se han confundido con otras células de depósito denominadas “células espumosas”. Sin embargo, se debe considerar que un mielograma sin “células de Gaucher” no descarta esta patología, pues, dado que estas células se organizan en acúmulos, la muestra podría incluir tejido ausente de ellas.

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se confirma por medio de la demostración de la disminución de la actividad de la glucocerebrosidasa en leucocitos o fibroblastos. Una forma de aproximarse al estudio enzimático es el análisis de la glucocerebrosidasa en gotas de sangre

seca en tarjeta de papel filtro, que posee la ventaja de ser una muestra fácil de guardar y de transportar hasta los laboratorios donde se realiza el examen. Sin embargo, el resultado debe ser confirmado en leucocitos o fibroblastos. El estudio molecular, si bien permite también una confirmación diagnóstica, se puede solicitar con el objetivo de detectar a los heterocigotos dentro de una familia o para definir pronósticos evolutivos, pues la mutación N370S se asocia a la enfermedad de Gaucher tipo 1 y la mutación L444P a las formas neurológicas tipo 2 y 3.



**Figura 1.** Radiografía de fémur de paciente con la enfermedad de Gaucher tipo 1 que muestra la deformación en "matraz de Erhlenmeyer"

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher se realiza habitualmente a través de la infusión cada dos semanas de la glucocerebrosidasa recombinante o terapia de reemplazo enzimático (TRE). Este tratamiento, disponible desde el comienzo de los años 90, ha cambiado el curso natural de la patología, mejorando significativamente la visceromegalia, las citopenias y la calidad de vida de los pacientes. El efecto sobre el compromiso osteoarticular es mayor en aquellos casos en los que el tratamiento se

inicia precozmente, mientras que no mejora la evolución de las formas neurológicas, pues la enzima recombinante no traspasa la barrera hematoencefálica. Actualmente, hay disponible en el mercado tres enzimas recombinantes y la experiencia clínica reportada da cuenta de resultados similares entre ellas <sup>(5)</sup>. En cuanto a la seguridad, la TRE para la enfermedad de Gaucher puede inducir respuestas alérgicas generalmente leves, que muy excepcionalmente han obligado a suspender su administración. También es posible el tratamiento a través de un medicamento oral de administración diaria denominado Miglustat, que actúa inhibiendo la síntesis de glucocerebroside. Esta droga también mejora la visceromegalia, las citopenias y podría tener un mayor efecto que la TRE sobre el compromiso osteoarticular, sin embargo, su uso se puede ver limitado por la inducción de diarrea. <sup>(6)</sup>

### Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es de herencia ligada al cromosoma X, se produce por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa y el depósito progresivo del esfingolípidio globotriaosilceramide (GL3), especialmente en las células endoteliales, renales, miocárdicas, del músculo liso vascular, de la córnea y de las glándulas ecrinas. Ella afecta más frecuentemente a los hombres, pero las mujeres portadoras también pueden desarrollar formas más leves de la enfermedad. Su incidencia se ha estimado entre 1: 50.000 a 1:100.000 recién nacidos varones. <sup>(7)</sup> En Chile, ha llamado la atención que en la IV Región se han diagnosticado más de 70 casos en el lapso de pocos años, varios de ellos pertenecientes a pocas familias.

En el cuadro clásico de la enfermedad de Fabry que afecta a los hombres, <sup>(7)</sup> los síntomas se inician habitualmente en escolares y adolescentes con crisis periódicas de dolor intenso en los dedos y orfejos (acroparestesias), que se desencadenan con los cambios de temperatura, estrés, ejercicio o sin causa aparente. Esto se acompaña de anhidrosis o hipohidrosis, notorias especialmente cuando el paciente realiza actividad física, y de las lesiones características de la piel denominadas angioqueratomas (Figura 2). Estas aparecen como un conjunto de pápulas hiperqueratóticas de color rojo-violáceo que se ubican preferentemente en zonas cubiertas de la piel, como muslos, nalgas, genitales, región periumbilical y tórax. La primera consulta en niños y adolescentes suele ser motivada por las crisis de acroparestesias, cuyo manejo llega en ocasiones a requerir el uso de opioides. Es en esta

etapa donde se puede producir la primera consulta al reumatólogo, pues el dolor distal de las extremidades hace plantear el diagnóstico diferencial con artritis reumatoidea juvenil. En la evolución aparecen posteriormente proteinuria y compromiso ocular, con una opacidad corneal visible con lámpara de hendidura, en un patrón denominado cornea verticillata. En el curso del tiempo, se deteriora progresivamente la función renal, de modo que los pacientes presentan una insuficiencia renal terminal entre los 30 y 50 años. En este período se manifiestan también el compromiso cardíaco y cerebrovascular, con miocardiopatía hipertrófica, angina, infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca, accidentes vasculares cerebrales transitorios y accidentes vasculares cerebrales por trombosis de pequeños vasos. En la evolución natural de la enfermedad de Fabry los varones con la forma clásica fallecen habitualmente como consecuencia de un infarto cerebral o miocárdico, viendo disminuida su esperanza de vida en aproximadamente 20 años, en relación a la población general. <sup>(7)</sup>



**Figura 2.** Paciente con la enfermedad de Fabry con angiokeratoma periumbilical

La enfermedad de Fabry en las mujeres portadoras se expresa en general de una forma más leve que en los varones, sin embargo, la magnitud de los síntomas también puede afectar gravemente su calidad de vida. No es infrecuente la presentación anodina en las portadoras, con sensación de astenia recurrente y trastorno del ánimo, que asociados a la presencia de acroparestesias hacen plantear frecuentemente el diagnóstico erróneo de una fibromialgia. En estos casos ayudan a identificar la enfermedad de Fabry la presencia de algunos angiokeratomas o de cornea verticillata o la historia de parientes

varones que han presentado precozmente una insuficiencia renal crónica o infartos cerebrales y cardíacos.

El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se confirma en varones por medio de la demostración de la disminución de la actividad de la alfa-galactosidasa en leucocitos. Este examen no sirve para la identificación de las mujeres portadoras asintomáticas o sintomáticas, pues en ellas la actividad enzimática puede estar dentro de rangos normales. Para su diagnóstico se requiere el estudio genético, identificando la mutación o cambio molecular que explica la enfermedad. Para efectos prácticos, también es posible en varones aproximarse al diagnóstico bioquímico a través del análisis de la actividad de la alfa-galactosidasa en gotas de sangre seca en tarjeta de papel filtro. Sin embargo, si el resultado es compatible con la enfermedad de Fabry este debe ser confirmado en leucocitos.

El TRE para la enfermedad de Fabry está disponible desde el año 2001, siendo este el tratamiento específico que podría mejorar el curso de la enfermedad. Actualmente, se producen dos enzimas recombinantes, ambas son para infusión cada dos semanas y los resultados clínicos son similares entre ellas. De acuerdo a una revisión reciente, la TRE podría mejorar significativamente la evolución de las acroparestesias y de la miocardiopatía. Su efecto sobre el compromiso renal es variable, dependiendo en gran medida de la oportunidad del inicio del tratamiento. Los efectos adversos se relacionan con las reacciones alérgicas, que en forma poco frecuente son severas. <sup>(8)</sup> Actualmente, hay una guía chilena de consenso entre médicos tratantes de pacientes con la enfermedad de Fabry que orienta acerca de la oportunidad de inicio de la TRE de esta enfermedad. <sup>(9)</sup>

## Enfermedad de Farber

La enfermedad de Farber es de herencia autosómica recesiva, se produce por la deficiencia de la enzima ceramidasa y el depósito progresivo de ceramide en diferentes tejidos. La forma clásica de esta patología se presenta en lactantes menores de seis meses con aumento de volumen y dolor de las articulaciones proximales y distales de las extremidades y nódulos periarticulares, en relación a las articulaciones comprometidas. También se desarrollan nódulos en las cuerdas vocales, explicando la disfonía progresiva de los pacientes. En los lactantes la patología compromete también al sistema nervioso central, con deterioro neurológico progresivo. Hay una forma intermedia de la enfermedad de Farber que se presenta en

niños mayores, en la que predominan el compromiso articular, con la presencia de los nódulos periarticulares y de cuerdas vocales. Es esta última forma la que plantea habitualmente el diagnóstico diferencial con la artritis reumatoidea juvenil. <sup>(10)</sup> A pesar de que esta enfermedad es muy infrecuente (80 casos reportados), <sup>(11)</sup> es importante incluirla como diagnóstico diferencial de las artritis, pues se encuentra en desarrollo un ensayo clínico para evaluar su tratamiento por medio del reemplazo enzimático.

## Mucopolisacaridosis I, II, IV y VI

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de siete patologías que ocurren por el déficit de alguna de las enzimas que actúan en la degradación intralisosomal de los glicosaminoglicanos (GAGs), moléculas que a su vez forman parte de los proteoglicanos y que como tal son componentes fundamentales de la matriz extracelular de todos los tejidos del organismo. Este proceso de acumulación intralisosomal progresivo conduce finalmente a la muerte celular, a la liberación de citoquinas proinflamatorias <sup>(12)</sup> y de GAGs hacia los líquidos extracelulares y a su excreción por la orina (Tabla 1). Este último hecho permite la identificación de los pacientes afectados a través del análisis del patrón de GAGs urinarios. Estas patologías se presentan con una incidencia que varía entre 1 en 22.000 a 50.000 recién nacidos vivos, <sup>(1)</sup> son de herencia autosómica recesiva, salvo la MPS II o enfermedad de Hunter, que se hereda con un patrón ligado al cromosoma X.

Las formas clínicas más frecuentes de las MPS se presentan en niños entre los seis y 24 meses de edad con rasgos faciales toscos, macrocefalia, opacidades corneales, infecciones respiratorias altas y bajas recurrentes, hipertrofia de amígdalas y adenoides, apnea obstructiva del sueño, disostosis múltiple, talla baja, contracturas articulares, valvulopatía mitroaórtica, hepatoesplenomegalia y hernias umbilicales e inguinales. En las formas severas de la MPS I (enfermedad de Hurler), de la MPS II (enfermedad de Hunter), de la MPS III (Sanfilippo A, B, C, D) y de la MPS VII (enfermedad de Sly), se produce además compromiso del sistema nervioso central, con retraso global del desarrollo psicomotor y deterioro neurológico progresivo, lo que produce finalmente la muerte entre los 10 y 20 años de vida.

Hay también formas clínicas moderadas de la MPS I (Hurler-Scheie), de la MPS II y de la MPS VII, que se caracterizan por tener todos los síntomas viscerales, pero

sin compromiso del sistema nervioso central. En la historia natural de estas variantes clínicas, la muerte se puede producir entre los 30 y 50 años por un deterioro cardio-respiratorio progresivo. La forma clásica de la MPS VI (enfermedad de Maroteaux-Lamy) presenta también el compromiso multisistémico ya descrito, pero sin afectación del sistema nervioso central, lo que lleva a plantear su diagnóstico diferencial con las formas moderadas de la MPS I, II y VII. <sup>(13)</sup>

La MPS IV (enfermedad de Morquio A y B) se caracteriza por ser una osteocondrodistrofia que provoca lesiones vertebrales y epifisarias progresivas, cuyo fenotipo plantea el diagnóstico diferencial con las displasias óseas espónido-epifisarias. En la forma clásica de esta patología se produce una talla baja severa, con una estatura final que rara vez sobrepasa los 120 cm. Al igual que en otras MPS, en la enfermedad de Morquio se produce compromiso multisistémico con macrocefalia, opacidades corneales, hipertrofia de amígdalas y adenoides, apnea obstructiva del sueño, miocardiopatía, valvulopatía y visceromegalia. Sin embargo, al contrario de las otras MPS, la enfermedad de Morquio se caracteriza por la presencia de hiperlaxitud ligamentosa, notoria, especialmente al comparar la movilidad articular de las manos. En este fenotipo es también muy frecuente la hipoplasia del odontoides, lo que puede producir inestabilidad atlanto-axoidea y una eventual subluxación o luxación cervical y una mielopatía compresiva. <sup>(14)</sup>

El diagnóstico diferencial de las MPS con las patologías reumatológicas se plantea en las formas leves de estas afecciones, en las que predomina el compromiso osteoarticular, en ausencia de los rasgos toscos característicos. Esto último dificulta el diagnóstico y el tratamiento oportuno, pues se confunden, frecuentemente, con patologías como artritis reumatoidea juvenil, artritis seronegativas y colagenopatías autoinmunes. Tal es el caso de las formas leves de la MPS I (enfermedad de Scheie), MPS II y VI, cuyos síntomas se pueden manifestar entre los dos y 10 años de vida, con flexión progresiva de los dedos (mano en garra) (Figura 3), lumbalgia, dolor y rigidez progresiva de hombros, caderas y rodillas. Se pueden presentar también talla baja y síndrome del túnel carpiano. En algunos de estos casos, se ha descrito la presencia de opacidad corneal leve, miocardiopatía y/o valvulopatía. <sup>(15, 16)</sup> En la enfermedad de Morquio, en su forma leve, destacan la talla baja leve a moderada, el dolor lumbar y de caderas, sin la rigidez observada en las MPS I, II o VI.

**Tabla 1. Clasificación de las MPS con epónimo, enzima deficiente, glicosaminoglicanos depositados, locus, herencia, enzima recombinante**

Tipo de MPS	Fenotipo	Enzima deficiente	GAG depositado	Locus	Enzima recombinante
I	- Hurler (grave) - Hurler-Scheie (intermedio) - Scheie (leve)	$\alpha$ -Iduronidasa	DS/HS	4p16.3	Laronidas
II	Hunter	Iduronato-L-sulfatasa	DS/HS	Xq28	Idusulfasa
IIIA	Sanfilippo A	- Heparan-N-sulfatasa	HS	17q25.3	En desarrollo
IIIB	Sanfilippo B	- $\alpha$ -N-Ac-glucosaminidasa		17q21.1	En desarrollo
IIIC	Sanfilippo C	- AcCoA: $\alpha$ -glucosamina-Acetiltransferasa		14q o 21q?	
IIID	Sanfilippo D	-N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa		12q14	
IVA	Morquio A	- Galactosa-6-sulfatasa	QS	16q24.3	Elosulfasa
IVB	Morquio B	- $\beta$ -Galactosidasa		3p21.3	
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa	DS	5q11-q13	Galsulfasa
VII	Sly	$\beta$ -Glucuronidasa	DS/HS	7q21.11	En desarrollo
IX	Déficit de hialuronidasa	Hialuronidasa	Hialuronán	3p21.3	

DS: dermatán sulfato, HS: heparán sulfato, QS: queratán sulfato



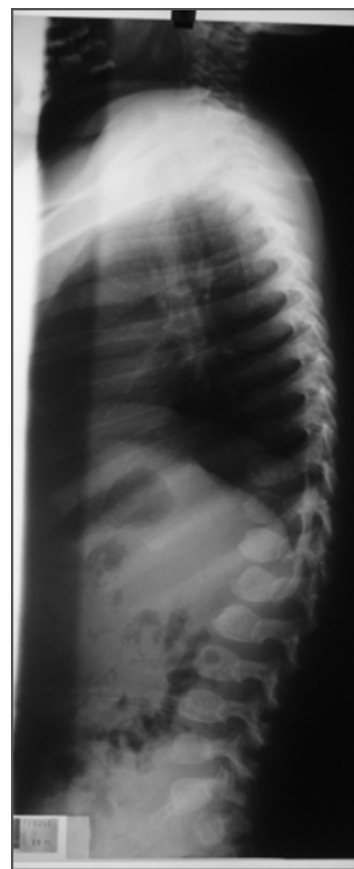
**Figura 3.** Mano en garra de paciente con mucopolisacaridosis tipo I

La evaluación radiológica del esqueleto es muy útil en la evaluación inicial de las MPS, incluidas las variantes leves, pues permite detectar las deformaciones óseas generalizadas o disostosis múltiple. Se deben solicitar, al menos, radiografías de manos, de caderas, de fémures y de columna total lateral, siendo esta última, de acuerdo a la experiencia de la autora, la imagen más útil. Las radiografías deben ser solicitadas con la hipótesis diagnóstica de MPS, de modo que el radiólogo busque en forma dirigida las lesiones óseas pertinentes. Las alteraciones más frecuentes son la presencia de vértebras torácicas y lumbares de forma ovoidea, en cuña o en “boca de pescado” y las costillas en “remo” o “espátula”, visibles ambas en la radiografía de columna total lateral (Figura 4). También es posible observar huesos ilíacos pequeños, techos acetabulares oblicuos, coxa valga, engrosamiento de las diáfisis de los huesos largos, metacarpos con bases cónicas, huesos del carpo pequeños e irregulares y silla turca alargada en forma de J.<sup>(17)</sup> Es importante señalar que la disostosis múltiple también está presente en otras enfermedades de depósito lisosomal, como son las mucopolisacaridosis tipo II y III, la deficiencia múltiple de sulfatasas, la sialidosis, la galactosialidosis, la fucosidosis, la alfa-mannosidosis, y la gangliosidosis GM1.

El estudio bioquímico de las MPS se inicia habitualmente con la cuantificación de GAGs y el análisis cromatográfico de los GAGs excretados en orina de 24 horas.<sup>(18)</sup> El conjunto de las características clínicas y el resultado de la evaluación cuantitativa y cualitativa de GAGs en orina permitirá orientar el estudio enzimático en leucocitos para confirmar el diagnóstico específico de la MPS que afecta al paciente. Actualmente, está disponible el análisis enzimático de las MPS en gotas de sangre seca en tarjeta de papel filtro, técnica que emplea una muestra fácil de obtener y transportar y que generalmente se está

utilizando como enfrentamiento inicial para el diagnóstico bioquímico de las MPS.

El tratamiento específico de las MPS se basa en la reposición de la enzima deficiente a través de la infusión semanal de enzimas recombinantes.<sup>(19,20)</sup> Este tratamiento está disponible para las MPS I, II, IV A y VI. La experiencia acumulada muestra que la terapia de reemplazo enzimático (TRE) mejora el compromiso cardio-respiratorio, la visceromegalia, la movilidad articular y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, esta terapia no atraviesa la barrera hémato-encefálica, por lo que no mejora el compromiso del sistema nervioso central de las formas neurológicas de MPS. Se sabe también que el efecto de la TRE sobre la evolución de los síntomas viscerales y osteoarticulares de estas patologías es mejor mientras antes se inicie el tratamiento, y es por esta razón que en algunos países desarrollados se ha planteado la posibilidad de la inclusión de las MPS en los programas de pesquisa neonatal.<sup>(21)</sup>



**Figura 4.** Radiografía de columna lateral total de paciente con mucopolisacaridosis tipo I que muestra vértebras lumbares ovoideas, en cuña y en “boca de pescado”. Se observan también costillas “en remo”

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. En: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editores. Oxford: Editorial Oxford PharmaGenesis; 2006. Capítulo 2. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11603/> (consultado el 28 de noviembre de 2015).
2. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. En: *Gene Reviews*. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editores. Seattle: Universidad de Washington; 1993-2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269> [actualizado el 26 de febrero de 2015] (consultado el 28 de noviembre de 2015).
3. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12 Suppl 1:72-81.
4. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007; 82 (8): 697-701.
5. Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol* 2014; 6 (9): 657-68.
6. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010324.pub2/epdf> (consultado el 28 de noviembre de 2015).
7. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:30. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/pdf/1750-1172-5-30.pdf> (consultado el 28 de noviembre de 2015).
8. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37 (3): 341-52.
9. Varas C, Gómez G, Morales M, et al. Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012; 50 (3):191-201.
10. Solyom A, Ehlert K, Hügler B, et al. B. Farber disease: First natural history cohort demonstrates a broad clinical spectrum with implications for juvenile idiopathic arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:838-9.
11. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - July 2015 - Number 1. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_Home.php](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php) (consultado el 28 de noviembre de 2015).
12. Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tylki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(12):1813-23.
13. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16 (1):389-97.
14. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 2013; 110 (1-2): 54-64.
15. *Mol Genet Metab*. 2013 Sep-Oct;110(1-2):54-64. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.002. Epub 2013 Apr 10.
16. Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (2):196-202.
17. Jurecka A, Zakharova E, Malinova V, et al. Attenuated osteoarticular phenotype of type VI mucopolysaccharidosis: a report of four patients and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2014; 33 (5):725-73.
18. Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, et al. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights Imaging* 2013; 4 (4):443-459. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731470](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731470) (consultado el 28 de noviembre de 2015).
19. Mabe P, Valiente A, Soto V, Cornejo V, Raimann E. Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylene blue and Berry spot tests. *Clin Chim Acta* 2004; 345 (1-2): 135-140.
20. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39 (3): 215-24
21. Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *BioDrugs* 2014; 28 (5):465-75.
22. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol* 2015; 39(3):206-16.

---

Correspondencia:  
Dra. Paulina Mabe S.  
Correo electrónico: pymabe@yahoo.de