

Revisión

## ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL EN REUMATOLOGÍA. CUANDO PENSAR EN ELLAS?

María Silvia Larroudé

Médica Reumatóloga y Osteóloga, Unidad Asistencial por Más Salud Dr César Milstein,  
Centro TIEMPO Dra Zulema Man, Buenos Aires, Argentina

### RESUMEN

**Fecha de envío**  
18/02/2015  
**Fecha de aprobación**  
15/03/2015

**Palabras claves**  
Enfermedades lisosomales, enfermedades reumáticas

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

El objetivo de esta revisión es brindar una guía para pensar en estas enfermedades raras.

### LISOSOMAL STORAGE DISEASES IN RHEUMATOLOGY: WHEN SHOULD WE CONSIDER THEM?

#### ABSTRACT

**Keywords**  
Lysosomal disease,  
rheumatic diseases

**Autor para correspondencia**  
Correo electrónico:  
mariasilvia.larroude@gmail.com  
(M. S. Larroudé)

The lysosomal storage disease comprise a heterogeneous group of almost 50 disorders that are caused by genetic defects in a lysosomal acid hidrolase, receptor, protein activator, membrane protein, or transporter, causing lysosomal accumulation of substrates that are specific to each disorder, the accumulation is progressive, ultimately causing deterioration of cellular and tissue function. Many disorders affect the central nervous system and most patients have a decreased lifespan and significant morbidity.

The diagnosis must be established by specific enzyme assays and by mutational analysis. The aim of this review is to provide a guide in thinking about these rare diseases

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) comprenden un grupo heterogéneo de casi 50 trastornos que son causadas por defectos genéticos en una hidrolasa ácida lisosomal, el receptor activador de la proteína, la proteína de membrana, o el transportador, causando la acumulación lisosomal de los sustratos

que son específicos para cada trastorno. La acumulación es progresiva y en última instancia, causan el deterioro de la función celular y tisular. Muchos trastornos afectan al sistema nervioso central (SNC) y la mayoría de los pacientes tienen una disminución de la calidad de vida y aumento de la morbi-mortalidad.

Las EDL se clasifican de acuerdo al tipo de sustrato almacenado: mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis, gangliosidosis, etc. El diagnóstico debe realizarse por la determinación de la enzima faltante específica y la mutación genética.

Si bien son enfermedades raras, su frecuencia es de 1 en 7000-8000 recién nacidos vivos. La mayoría de las enfermedades lisosomales son autosómicas recesivas excepto la enfermedad de Fabry, la mucopolisacaridosis tipo II y enfermedad de Danon que son ligadas al X.

Las EDL requieren un enfoque multidisciplinario de tratamiento. En el manejo integral de la enfermedad por lo general se combinan tratamiento específico si está disponible con el sintomático. Una vez que el diagnóstico se establece, el asesoramiento genético es esencial para proporcionar a los pacientes y sus familias una comprensión del modo de herencia, identificar a los miembros de la familia de riesgo, y discutir los riesgos de recurrencia.<sup>(1)</sup>

Las manifestaciones clínicas son variables y a veces progresivas generando deterioro irreversible. Muchos de estos pacientes mueren muy temprano, otros llegan a la vida adulta a veces con discapacidad

El objetivo de esta revisión esquemática es alertar sobre las presentaciones clínicas de las diferentes EDL que presentan manifestaciones clínicas vinculables con enfermedades reumatológicas para incorporar en la sospecha de diagnóstico diferencial. Nos referiremos a:

1. Enfermedad de Pompe (EP)
2. Enfermedad de Fabry (EF).
3. Enfermedad de Gaucher (EG) y
4. Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I)

## ENFERMEDAD DE POMPE (EP)

La EP conocida también como glucogenosis tipo II o deficiencia de maltasa ácida fue la primera EDL descrita. Se produce por un trastorno autosómico recesivo que lleva a la ausencia o marcada deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida.<sup>(2)</sup>

La EP es un desorden multisistémico, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y grados variables de progresión. Si bien la incidencia global de EP es variable dentro de las diferentes poblaciones estudiadas los datos varían de 1:14.000 a 1:250.000 en nacidos vivos, dependiendo del grupo étnico y geográfico. Teniendo en cuenta la incidencia esperada, se

estima que la EP es una entidad subdiagnosticada.<sup>(3,4)</sup>

## Alteración genética

Deficiencia de  $\alpha$  glucosidasa ácida generando acumulación de glucógeno

## Características clínicas

Se genera un depósito progresivo de glucógeno intralisosomal en el músculo esquelético, miocardio y músculo liso con daño tisular y fracaso orgánico.

### 1. Forma de presentación infantil:

Miocardiopatía hipertrófica e hipotonía muscular generalizada; Muerte dentro del primer año de vida por insuficiencia cardiorespiratoria; Macroglosia; Hepatoesplenomegalia; Dificultades deglutorias<sup>(3,5,6,7,8)</sup>

### 2. Forma de presentación tardía joven-adulto:

Debilidad muscular proximal de miembros inferiores, músculos paraespinales.

Escoliosis, espina bífida; compromiso temprano del diafragma; compromiso de músculos respiratorios y accesorios; insuficiencia respiratoria asociada a infecciones, ortopnea y apneas del sueño; cefaleas matutinas; fatiga fácil<sup>(3,5,8,9)</sup>; osteopenia<sup>(10)</sup>

## Diagnóstico

Dosaje de actividad de la enzima  $\alpha$  glucosidasa ácida medida en leucocitos o en gotas de sangre en papel de filtro.

CPK, transaminasas y LDH pueden estar aumentadas o normales.

Análisis molecular: existen 289 mutaciones de la  $\alpha$  glucosidasa ácida. Ante un resultado no concluyente o negativo, es necesario efectuar una biopsia muscular.<sup>(1, 2, 3,8,9,11)</sup>

**Tabla 1** Hallazgos sugestivos de EP

<b>Test neurológicos</b>	Patrón de debilidad, usualmente proximal más que distal
<b>Electromiograma</b> <sup>(9,12)</sup>	Incremento de irritabilidad de la membrana muscular, descargas miotónicas típicas o atípicas en músculos paraespinales
<b>Estudios de conducción nerviosa</b>	Normal
<b>CPK</b> <sup>(9, 13)</sup>	Normal o elevada (hasta 15 veces el límite superior normal)

## Diagnóstico diferencial

En niños atrofia muscular espinal tipo I o las miopatías

metabólicas o congénitas, glucogenosis tipo IV o enfermedad de Andersen, distrofia muscular de Duchenne, distrofias de cinturas y la polimiositis; la enfermedad de Danon y síndrome del raquis rígido.<sup>(8, 9, 10, 14, 15)</sup>

## Tratamiento

El tratamiento de la EP es multidisciplinario incluye el manejo de los síntomas con terapia física y ocupacional y las complicaciones derivadas de la enfermedad tales como el abordaje del manejo de la escoliosis, osteopenia, etc. y la terapia específica que consiste en la reposición de la enzima deficitaria.

En la actualidad existe la terapia de reemplazo enzimática (TRE), la alglucosidasa  $\alpha$  recombinante humana para tratar esta enfermedad.<sup>(1, 4, 6)</sup> Se realiza a través de infusiones por vía intravenosa. La dosis recomendada es de 20 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas por vía endovenosa.<sup>(6)</sup>

### Consideración

#### ¿Cuándo pensar en EP en reumatología?

En pacientes que se presentan con Debilidad muscular; Aumento de CPK; Electromiograma patológico; Disfagia; Escoliosis.

#### ¿Por qué pensar en EDL en reumatología?

Porque las EDL presentan síntomas que están dentro de los diagnósticos diferenciales de patologías reumatológicas tales como miopatías inflamatorias idiopáticas.

## ENFERMEDAD DE FABRY (EF)

La EF es una enfermedad causada por el déficit de la enzima alfa-galactosidasa  $\alpha$ , que puede afectar tanto a hombres como a mujeres es hereditaria de transmisión ligada al cromosoma X. Se comporta como una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva, que deteriora la calidad de vida y disminuye la supervivencia del paciente. Se caracteriza por el depósito de globotriaosilceramida en diferentes órganos y tejidos, siendo frecuente la afectación en la piel, el aparato digestivo, la córnea y, con mayor gravedad, en el sistema nervioso, el corazón y el riñón.

Su incidencia aproximada es de 1 cada 117000 nacidos vivos y 1 cada 40000 hombres. Se cree que la incidencia es mayor que la que se estima.<sup>(1, 16)</sup>

## Alteración genética

Deficiencia de  $\alpha$  galactosidasa A que compromete la degradación de membranas con glucoesfingolípidos ceramidas trihexosido.

## Características clínicas

La EF es una enfermedad clínicamente heterogénea que genera una gran variedad de manifestaciones, que pueden presentarse por primera vez en la niñez o en la adolescencia. Aunque los síntomas suelen comenzar en la niñez el diagnóstico es difícil y existe un retraso para el diagnóstico.

Los signos y síntomas más comunes comprenden dolor, angioqueratomas, edemas, anomalías auditivas, alteraciones en la vista, hipo/hiperhidrosis y trastornos gastrointestinales.<sup>(17, 18)</sup>

**Tabla 2** Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry<sup>(1, 17, 18, 19, 20)</sup>

<b>General</b>	Alteración de la calidad de vida Retardo del crecimiento, pubertad retardada.
<b>Sistema nervioso</b>	Dolor neuropático, quemante crónico en planta de pies, palma de manos, crisis de dolor, intolerancia al ejercicio Pérdida de audición, tinitus Accidente isquémico transitorio, Accidente cerebro vascular temprano Trastornos psiquiátricos, depresión
<b>Piel</b>	Angiokeratomas Hipohidrosis/anhidrosis
<b>Ocular</b>	Opacidad corneal y lenticular Vasculopatía retinal, conjuntival
<b>Tracto gastrointestinal</b>	Distensión postprandial, dolor abdominal, saciedad temprana Nauseas, vómitos, diarrea
<b>Renal</b>	Micro albuminuria Proteinuria Reducción del filtrado glomerular Hipertensión Enfermedad renal terminal
<b>Cardiaco</b>	Arritmias Anormalidades electrocardiográficas Hipertrofia ventricular izquierda Enfermedad valvular (insuficiencia mitral)
<b>Esquelético</b>	Osteopenia y osteoporosis Artritis

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece por la deficiencia o ausencia de actividad de  $\alpha$  galactosidasa en leucocitos en sangre periférica o cultivo de fibroblastos

en varones. Puede también realizarse la determinación en gotas de sangre seca en papel de filtro que permite el envío de muestras de sangre a distancia y tamizaje poblacional, luego debe confirmarse en leucocitos. En las mujeres debido a que la actividad enzimática puede estar reducida o normal se debe realizar el estudio genético para la mutación de Fabry.<sup>(20,21)</sup>

### Diagnósticos diferenciales

Esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, fiebre reumática, enfermedad celíaca, intestino irritable, intolerancia a la lactosa, Porfiria, espondilitis anquilosante, enfermedad de Raynaud, Fibromialgia, nefroesclerosis hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica familiar y/o idiopática, vasculitis cerebral, trastornos psiquiátricos.<sup>(19,20)</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la EF es multidisciplinario necesitando desde dieta hipo-sódica, hipoproteica hasta inhibidores de la enzima convertidora, diuréticos, etc.<sup>(20)</sup> Se encuentra en la actualidad la TRE  $\alpha$  y  $\beta$  galactosidasa A recombinante humana para el tratamiento. La Agalsidasa Alfa se usa a una dosis de 0,2 mg/Kg de peso por Vía Intravenosa cada 2 semanas y la Agalsidasa Beta a una dosis de 1 mg /kg de peso por Vía intravenosa cada 2 semanas.<sup>(1, 4, 22)</sup>

#### Consideración

##### ¿Cuándo pensar en EF en reumatología?

En pacientes que se presentan con Acroparestesias; Telangiectasia; Vasculopatía retiniana/corneal; Proteinuria; Fiebre recurrente sin foco; Artritis; Osteopenia, osteoporosis.

##### ¿Por qué pensar en EDL en reumatología?

Porque las EDL presentan síntomas que están dentro de los diagnósticos diferenciales de patologías reumatológicas tales como artritis reumatoidea; fiebre reumática; Raynaud; vasculitis; fibromialgia.

### Enfermedad de Gaucher (EG)

La EG es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente. Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. Los síntomas más frecuentes son visceromegalías, destrucción ósea y citopenias

periféricas.

La enfermedad es el resultado de una mutación autosómica recesiva en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal b-glucosidasa ácida.

La incidencia de la EG tipo 1 afecta a 1 en cada 40-60 mil personas en la población en general. Para los Judíos Ashkenazi, la incidencia es más alta, 1 en 450-500 individuos. Los tipos 2 y 3 de la enfermedad afectan a 1 de cada cien mil personas.<sup>(23,24,25,26)</sup>

### Alteración genética

Deficiencia de  $\beta$  glucosidasa ácida generando acumulación de glucocerebrósidos.

### Características clínicas

El espectro clínico de la enfermedad es altamente heterogéneo, existiendo formas severas en la infancia y formas de severidad variable en la edad adulta existen 3 variantes de la enfermedad:

- Tipo I: no neuronopática, la más frecuente
- Tipo II: neuronopática aguda
- Tipo III: neuronopática crónica o subaguda

### Diagnóstico

Los leucocitos de sangre periférica o el cultivo de fibroblastos son el material de elección para el estudio enzimático, para detectar la deficiencia de  $\beta$  glucosidasa ácida. También se usan las gotas de sangre seca en papel de filtro. El estudio molecular también es muy importante para el asesoramiento genético y es indispensable para la identificación de portadores.<sup>(27, 28)</sup>

### Diagnóstico diferencial

Con otras lipidosis, mieloma múltiple, linfomas, leucemia, enfermedad de Legg- Calvé Perthes, necrosis avascular, osteoporosis, artritis.

### Tratamiento

El tratamiento de la EG es multifactorial. En la actualidad existe la TRE: imiglucerasa recombinante humana utilizada desde 1993 y la velaglucerasa  $\alpha$  aprobada en 2010.

**Tabla 3** Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
<b>General</b>	95% de los casos, inicio en la infancia y adultez	1% de los casos Inicio neonatal e infantil, progresivo y fatal	4% de los casos durante la infancia, subagudo lentamente progresivo
<b>Visceral</b>	Esplenomegalia Hepatomegalia Enfermedad pulmonar intersticial Hipertensión pulmonar	Hepato-Esplenomegalia Hidrops fetal Enfermedad pulmonar intersticial	Esplenomegalia Hepatomegalia Enfermedad pulmonar intersticial
<b>Hematológico</b>	Anemia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia	Anemia y trombocitopenia
<b>Ortopédico</b>	Crisis de dolor óseo Osteopenia Necrosis aséptica de cabeza femoral, humeral Lesiones líticas óseas Infartos óseos Fracturas patológicas	Artrogriposis en casos severos Muerte antes de compromiso óseo	Crisis de dolor óseo Osteopenia Necrosis aséptica de cabeza femoral Lesiones líticas óseas Infartos óseos Fracturas patológicas
<b>Neurológico</b>	No	Parálisis bulbar Hipertonicidad Movimientos oculares y alteraciones cognitivas	Apraxia oculomotora, epilepsia mioclónica generalizada, convulsiones tónico clónicas alteraciones cognitivas

Dosis a utilizar 30 0 60 U/kg/cada 14 días por infusión intravenosa.

Una alternativa es la terapia de reducción de susto llamada miglustat para la EG tipo I. (1,24,26,27,29,30,31)

### Consideración

#### ¿Cuándo pensar en EG en reumatología?

En pacientes que se presentan con Osteoporosis en pediatría, y en adultos jóvenes Fracturas patológicas.

Necrosis ósea avascular sin diagnóstico. Anemia, plaquetopenia; Esplenomegalia; Hepatomegalia; Hipertensión pulmonar.

#### ¿Por qué pensar en EDL en reumatología?

Porque las EDL presentan síntomas que están dentro de los diagnósticos diferenciales de patologías reumatológicas tales como osteoporosis, artritis.

## MUCIPOLISACARIDOSIS TIPO I (MPS I)

Las MPS son trastornos congénitos causados por deficiencias de enzimas lisosomales específicas, imprescindibles para el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGS). La acumulación de los GAGS ocurre en varios órganos y tejidos, lo cual genera una serie de signos y síntomas que representan un amplio espectro clínico.

Se conocen siete tipos diferentes de mucopolisacaridosis causadas por la deficiencia de 10 enzimas. En la mucopolisacaridosis de tipo I (MPS I) existe una actividad deficiente de la enzima lisosomal alfa-L-iduronidasa. Es una enfermedad poco frecuente, cuya incidencia global, sin distinguirsustotipos clínicos, es de 0,99-1,19 casos cada 100.000 nacidos vivos. (32)

### Alteración genética

Deficiencia de  $\alpha$ -L-iduronidasa que participa en la degradación de heparan y dermatan sulfato generando acumulación de glucosaminoglicanos.

### Características clínicas

Las formas clínicas de presentación de la MPS I son descritas en la tabla 4

### Diagnóstico

Detección de la deficiencia enzimática de la actividad de  $\alpha$ -L-iduronidasa en leucocitos purificados o cultivo de fibroblastos. También Dado el carácter progresivo y degenerativo de la enfermedad la MPS tipo I, es fundamental realizar un diagnóstico precoz, sin embargo, el diagnóstico a menudo representa un reto por la rareza de la enfermedad y por la presentación heterogénea de los signos y síntomas que se pueden superponer con otras enfermedades.

### Diagnósticos diferenciales

Con artritis reumatoidea juvenil, artrogriposis, enfermedad del tejido conectivo (esclerodermia), enfermedades degenerativas reumáticas, distrofia muscular, polimiositis, enfermedades autoinmunes, enfermedad de Perthes, síndrome de túnel carpiano, enfermedades de vías aéreas, enfermedad celíaca. (35, 36)

**Tabla 4** Las tres formas clínicas identificadas de presentación de MPS I son <sup>(32,33,34)</sup>

	<b>Severo (Hurler)</b>	<b>Intermedio (Hurler-Scheie)</b>	<b>Atenuado (Scheie)</b>
<b>General</b>	Inicio < de 12 meses, progresivo. Facie tosca. Hepato-esplenomegalia, hernia inguinal y umbilical recidivantes	Aparición de los síntomas entre los 3 y 8 años de edad. Hepatoesplenomegalia y hernias recidivantes. Baja talla	Inicio en la infancia. Expectativa de vida normal Hepatoesplenomegalia moderada
<b>Cognitiva</b>	Retraso madurativo.	Retraso madurativo moderado-leve.	No afectado
<b>Neurológica</b>	Hidrocefalia comunicante	Compresión médula espinal cervical Inestabilidad cervical	
<b>Ocular</b>	Opacidad corneal y glaucoma de ángulo abierto	Opacidad corneal y glaucoma de ángulo abierto	Opacidad corneal, glaucoma de ángulo abierto y degeneración retinal
<b>Otorrinolaringológica</b>	Rinitis recurrente crónica, apneas del sueño obstructivas Otitis media recurrente Hipoacusia conductiva	Rinitis recurrente crónica Otitis media recurrentes Hipoacusia conductiva	Hipoacusia mixta.
<b>Cardiaca</b>	Displasia valvular Cardiomiopatía (cor pulmonale) Miocardiopatía	Displasia valvular Cardiomiopatía (cor pulmonale)	Displasia valvular Coronariopatía
<b>Ortopédica</b>	Displasia vertebral Cifosis/giba lumbar Displasia/dislocación de cadera Disminución global de la movilidad articular Síndrome de túnel carpiano Baja estatura Osteopenia/osteoporosis	Displasia vertebral Cifosis/giba lumbar Displasia/dislocación de cadera Disminución global de la movilidad articular Síndrome de túnel carpiano Baja estatura Osteopenia/osteoporosis	Espondilolisis lumbar Compresión medular Rigidez articular Síndrome de túnel carpiano Estatura baja Osteopenia/ Osteoporosis

## Tratamiento

Trasplante de médula ósea antes de los 2 años en Hurler. TRE con iduronidasa recombinante humana (laronidasa) en dosis de 100 unidades /kg/semana por vía intravenosa. También en esta enfermedad el tratamiento es multidisciplinario<sup>(1,32,33,34)</sup>

## Consideración

### ¿Cuándo pensar en MPS I en reumatología?

En pacientes que se presentan con Displasia de cadera; Síndrome de túnel carpiano; Osteopenia/osteoporosis/baja masa ósea; Baja estatura; Cifosis o gibas; Rigidez articular.

### ¿Por qué pensar en EDL en reumatología?

Porque las EDL presentan síntomas que están dentro de los diagnósticos diferenciales de patologías reumatológicas tales como artritis reumatoidea juvenil, síndrome de túnel carpiano, esclerodermia, polimiositis, artritis.

## CONCLUSIÓN

Las enfermedades raras ocurren y a veces son más raras porque no están incorporadas en nuestro espectro de diagnóstico diferencial. En el momento actual existen medicaciones que pueden ayudar a estos pacientes y el reconocimiento y diagnóstico temprano de las mismas mejora la calidad y el pronóstico de estos pacientes.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Médica reumatóloga y osteóloga universitaria. Recibo honorarios como disertante de Genzyme, Shire, Pfizer, Lilly, Abbie. Miembro de la Comisión directiva de la Sociedad Argentina de Osteoporosis Ex Miembro de la Comisión directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología Directora del “Curso de Osteología” Universidad Fa- valoro. Miembro de la ISCD (International Society Clinical densitometry) desde 2013. Participante del grupo Argentino de Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Argentina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang R., Bodamer O., Watson M., et al. Lysosomal storage disease: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med.* May 2011;13(5):457-84
2. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen

- storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963;86:11–6.
3. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8:267–88.
  4. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160:59–68.
  5. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160:1–7.
  6. Desnuelle C, Salvati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Current Opinion in Neurology.* 2011;24:443–8.
  7. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donatti MA, Gasperini S, Morando L, et al. Diagnosis of glycogenosis type ii. *Neurology.* 2008;71 Suppl 2:S4–11.
  8. Dubrovsky A., Fulgenzi E., Amartino H, y colab. Consenso Argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Nuerol Arg.* 2014; 6(2): 96-113
  9. Van den Berg LE, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, Van den Hout JM, et al. Low bone mass in Pompe disease: Muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone.* 2010;47:643–9.
  10. American association of neuromuscular electrodiagnostic medicine Diagnostic criteria for late onset (childhood and adult ) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009;40: 149-160.
  11. Winchester B., Bali D., Bodamer O.A. et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. The Pompe Disease Diagnostic Working Group. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008; 93: 275–281
  12. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle Principles and practice.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.
  13. Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, van Spronsen FJ. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr.* 2007;166:871–4. Epub 2006 Oct 17.
  14. Fernández C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia C. *Neurology.* 2006;66:1585–7.
  15. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol.* 2012;54:497–507
  16. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
  17. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95: 86-92.
  18. Möller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 95-106.
  19. Cimaz R, Max GJ, Horneff H, et al Awareness of Fabry disease among rheumatologists—current status and perspectives. *Clin Rheumatol.* 2011; 30:467–475
  20. Neumann P, Antongiovanni N., Fainboim A., y cola, Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina* 2013; 73: 482- 494.
  21. Desnick RJ, Allen YK, Desnick S, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizigotes and heterozygotes. a-Galactosidase A activities in plasma, serum, urine and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 157-71.
  22. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease a com-prehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010; 12: 668-79.
  23. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275:548-53.
  24. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004 Oct; 41(Suppl 2):4-14
  25. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20
  26. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* Dec 2010; 160(23-24):609-24.
  27. Drelichman G; Basack N; Fernández Escobar N., y colab. Consenso para la Enfermedad de Gaucher: Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *HEMATOLOGÍA • Volumen 17 - Suplemento Enfermedad de Gaucher: 25 – 60*
  28. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* Jan 2011;90(1):52-60.
  29. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22.
  30. Cox. T. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics: Target & therapy:* 299- 313
  31. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genetic Med* 2005;7: 105-10.
  32. Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo Grupo de Trabajo Enfermedades poco frecuentes. Coordinadora Dra Buy L. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(4):361-368
  33. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* Oct 2009; 23:7-18.
  34. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol.* Mar 2007;26 (3):335-41.
  35. Pastores G, Arn P, Beck M, et al. The MPS I Registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;91:37-47.
  36. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19-29.