

# **CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL**

**1ª edición**



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA  
Y PATOLOGÍA MOLECULAR**

## **MODULO IV**

### **TEMA 12: Las enfermedades lisosomales**

**Luis Manuel Jiménez Jiménez**

**Unidad de Metabolopatías**

**Hospital Universitario Virgen del Rocío**

**Avda. Manuel Siurot s/n**

**41013-Sevilla**

**Tfno. 955013214**

**lmjimenezj@telefonica.net**

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades lisosomales o enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son trastornos genéticamente determinados que se originan como consecuencia de alteraciones en la síntesis o función de una enzima (hidrolasa) lisosomal, o bien de una proteína necesaria para la biogénesis o el normal funcionamiento de los lisosomas (1).

Los lisosomas son orgánulos intracelulares que contienen la mayoría de las hidrolasas ácidas encargadas de la degradación de las macromoléculas (proteínas, hidratos de carbono complejos, ácidos nucleicos, lípidos, sulfatos y fosfatos). Los productos resultantes son reutilizados por la célula o bien eliminados del organismo. La ausencia o pérdida de la función de una enzima a lo largo de la vía catabólica, origina la acumulación de un producto metabólico intermedio (2,3).

Las EDL representan un grupo heterogéneo de alrededor de 50 enfermedades, la mayoría de ellas resultantes de una mutación en el gen que codifica la enzima intralisosomal. Sin embargo, también se ha demostrado que intervienen otras proteínas esenciales implicadas en el metabolismo lisosomal y en la exportación de los productos de almacenamiento. Entre éstas se incluyen coactivadores enzimáticos, proteínas de membrana, proteínas transportadoras, así como enzimas que procesan otras proteínas lisosomales (2,4).

Individualmente, la incidencia de estas enfermedades hereditarias es relativamente baja, oscilando entre 1 cada 50.000 y 1 por cada  $4 \times 10^6$ . Sin embargo, colectivamente, las EDL son mucho más comunes, aproximadamente en 1 de cada 7.000 a 8.000 nacimientos. Ciertas poblaciones tienen una mayor incidencia de alguna EDL en particular con respecto a la población general. Así, los descendientes de los judíos Ashkenazi tienen unas 50 a 60 veces más probabilidades de heredar mutaciones que causan algunas de estas enfermedades tales como las de Gaucher, Tay-Sachs, Niemann-Pick tipo A, y mucopolisacaridosis IV. La enfermedad de Salla y la aspartilglucosaminuria son más frecuentes entre los descendientes de origen finlandés, y el tipo 3 de la enfermedad de Gaucher es más prevalente entre las personas con ascendencia sueca (1,2,5).

Basándonos en la disponibilidad actual de un tratamiento específico autorizado para una serie de ellas (Fabry, Gaucher, Leucodistrofia metacromática,  $\alpha$ -Manosidosis, Mucopolisacaridosis tipos I, II, IIIA, IVA y VI, Niemann-Pick tipos B y C, Pompe) (6) y el desarrollo de una metodología de cribado asequible (HPLC/espectrometría de masas) (7,8), diferentes EDL son candidatas a ser introducidas en los programas de cribado neonatal (9). Hoy en día, las enfermedades de Fabry, Gaucher, Krabbe, Mucopolisacaridosis tipo I, Niemann-Pick tipos A y B, y Pompe, se encuentran incluidas en los programas de cribado universal de algunos de los estados de Norteamérica (5,9).

La mayor parte de estas enfermedades se expresan en la infancia o la niñez, por lo que el tratamiento debe iniciarse en pacientes presintomáticos, antes de que se produzcan secuelas irreversibles. El tratamiento adecuado mejora significativamente los resultados a largo plazo, por lo que es totalmente crítico un diagnóstico precoz (1).

## 2. FISIOPATOLOGÍA

### 2.1. Alteración metabólica.

Independientemente de la etiología, las EDL tienen en común la patogénesis originada por los sustratos metabólicos acumulados en el lisosoma. El acumulo progresivo de

estos productos provoca una distorsión y disfunción celular. La destrucción celular resultante origina eventualmente una disfunción de órganos y tejidos, así como una disfunción orgánica más o menos generalizada (2,3,6).

### 2.1.1. Clasificación

Dos sistemas diferentes se vienen utilizando en la práctica para clasificar las EDL, y cada uno de ellos tiene ventajas e inconvenientes (10). Así, pueden clasificarse de acuerdo con la naturaleza del compuesto principal almacenado (Tabla I). Clínicamente, esta clasificación es muy útil y bien aceptada. De este modo, los trastornos por la acumulación de fragmentos de glicosaminoglicanos se denominan como mucopolisacaridosis, los originados por almacenamiento de lípidos como lipidosis, etc. Debe destacarse sin embargo, que en la mayoría de las enfermedades lisosomales existe más de un compuesto acumulado y en algunos trastornos, por diversas razones, el material almacenado puede ser bastante heterogéneo. Por otro lado, algunas glucosidasas lisosomales no son específicas para un sustrato determinado, debido a la existencia de un residuo de azúcar o bien a la estereoquímica de su unión a la molécula. Este residuo y su forma de unión existe tanto en glicosaminoglicanos como en lípidos, por lo que una deficiencia de la enzima puede originar el almacenamiento de ambos. Por ejemplo, la  $\beta$ -galactosidasa, que es deficiente en la gangliosidosis GM1 está implicada en la degradación de los esfingolípidos, oligosacáridos y queratán sulfato, todos los cuales se acumulan en estos pacientes (1,2).

Desde el punto de vista fisiopatológico, es importante conocer que algunos de los compuestos acumulados en minoría desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Así pues, la clasificación de acuerdo con el sustrato acumulado no está totalmente sistematizada.

La clasificación en función del defecto molecular (Tabla II), está más acorde con el mecanismo fisiopatológico responsable de la enfermedad. Se justifica, en razón a que algunas de las proteínas alteradas no son hidrolasas lisosomales, por lo que enfermedades con cuadros clínicos similares tienen su origen en defectos moleculares completamente diferentes (Niemann-Pick A y B y Niemann-Pick C), y en que un mismo cuadro clínico (enfermedad de Sanfilippo) puede ser debido a distintos defectos enzimáticos. Esta clasificación, permite pues, el proporcionar una perspectiva terapéutica específica más racional al diseñarla en función del mecanismo molecular responsable (1,2).

### 2.2. Esquema de la ruta metabólica implicada.

Existen múltiples rutas metabólicas implicadas en el desarrollo de estas enfermedades, por lo que es prácticamente imposible detallar en este documento cada una de ellas.

El trastorno metabólico responsable de las mismas puede visualizarse en tratados específicos (11).

### 2.3. Patrón de herencia.

Casi todas las EDL se heredan de forma autosómica recesiva, a excepción de las enfermedades de Fabry y Hunter (mucopolisacaridosis tipo II) y la enfermedad de Danon, que lo hacen ligadas al cromosoma X (1,9).

### 3. CLÍNICA

Las enfermedades lisosomales tienen una gran variabilidad de expresión clínica. Esto es debido, fundamentalmente, a la actividad enzimática residual resultante de las mutaciones responsables (se han descrito una gran cantidad de mutaciones para la mayoría de estas enfermedades). No obstante, también juegan un importante papel en la expresión de la enfermedad el resto de la dotación génica del individuo afecto, factores ambientales, así como la presencia de factores patogénicos desconocidos (1,3).

Las características de las moléculas almacenadas y el órgano/s afectado/s tienen asimismo una especial trascendencia ya que, a pesar de que las proteínas (enzimas) afectas se hallan presentes en todas las células del organismo, el acumulo de la molécula no degradada se produce únicamente en aquellos órganos en los que se encuentre el sustrato no metabolizado (1,2).

La severidad y extensión de la enfermedad son a menudo impredecibles. Incluso dentro de la misma familia, pacientes con genotipos idénticos pueden tener fenotipos significativamente diferentes. Este fenotipo puede diferir en la edad de inicio (durante la vida intrauterina, en las primeras semanas o meses de vida, en la edad infanto-juvenil y en el adulto), la complejidad del producto de almacenamiento, la tasa de acumulación de sustrato, y la distribución tisular. (12).

En general, se puede decir, que responden al patrón típico de las enfermedades por "depósito o almacenamiento de moléculas complejas". Se trata de pacientes con un inicio variable pero progresivo de la sintomatología, en los que se produce una secuencia de acontecimientos unidireccional e irreversible (1).

La mayoría de las EDL tienen afectaciones multiorgánicas en donde se encuentra casi siempre presente el S.N.C., con o sin características somáticas asociadas. Los tejidos que normalmente presentan un alto flujo en la acumulación de sustrato son lógicamente los más afectados (1,3)

Como consecuencia de todo ello se produce una gran dificultad diagnóstica, ya que existen grandes variaciones en la expresividad de las diferentes enfermedades, de tal modo que los síntomas varían mucho de uno a otro individuo. Así pues, pueden presentarse desde pacientes asintomáticos o paucisintomáticos, hasta otros con formas graves e incompatibles con la supervivencia (1,13).

Por otro lado, es habitual la presencia de signos y síntomas comunes a muchas de estas u otras enfermedades, lo que dificulta aún más el diagnóstico individualizado.

El diagnóstico clínico se basa en la identificación inicial de unos síntomas de sospecha, que son comunes para la mayoría de las enfermedades, por lo que tras el diagnóstico sindrómico de enfermedad lisosomal, debe procederse al empleo de una metodología específica que permita el diagnóstico etiológico de cada una de ellas (1).

### 4. DIAGNÓSTICO.

La frecuencia de las EDL como grupo, y la trascendencia de un diagnóstico precoz para el adecuado consejo genético y el tratamiento de los pacientes afectados, ha estimulado la búsqueda de un sistema efectivo para el diagnóstico sistemático de las mismas en el periodo neonatal, mediante la aplicación de diferentes estrategias.

#### 4.1 Bioquímico, enzimático y genético.

El primer paso consistirá en la identificación de la deficiencia de la actividad enzimática específica. Se suele realizar en muestras de sangre seca recogida sobre papel mediante

el empleo de diferentes metodologías. El pionero de este tipo de determinaciones fue Chamoles (14), que demostró la viabilidad de la detección de las deficiencias enzimáticas lisosomales mediante técnicas espectrofluorimétricas de gran sensibilidad y especificidad en la mayoría de las EDL (15).

La aplicación de técnicas de espectrometría de masas en tándem en época reciente (16) parece ser una técnica prometedora incluso en el diagnóstico múltiple de enfermedades lisosomales en una misma muestra sanguínea (17). No obstante, teniendo en cuenta que el panel de aplicación es todavía reducido, así como la necesidad de preparación de muchas alícuotas a partir de cada una de las muestras, el uso de esta técnica está todavía en fase de implementación definitiva (8).

Otra metodología utilizada en la actualidad se basa en la inmunocuantificación de un determinado grupo de proteínas, cada vez más elevado, mediante el empleo de un ensayo múltiple. Tiene la ventaja de que pueden investigarse un número considerable de enfermedades y un costo relativamente bajo, pero precisa de una habilidad y experiencia notables, por lo que sólo puede utilizarse en laboratorios muy especializados (18).

En cualquier caso, el diagnóstico sistemático neonatal en muestras de sangre seca recogida sobre papel y, especialmente en poblaciones de riesgo, es una metodología prometedora en acelerado desarrollo que va a mejorar notablemente el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Una vez demostrada la deficiencia enzimática responsable en este tipo de muestras, el diagnóstico de confirmación se realizará, para las diferentes EDL, mediante la determinación de la misma actividad enzimática en otras muestras sanguíneas (plasma, leucocitos totales o linfocitos individualizados), o biopsias tisulares (piel, músculo, hígado, etc.) (19).

El diagnóstico definitivo se llevará a cabo mediante estudio molecular, que nos permitirá la detección de la/s mutación/es responsable/s.

Las enfermedades lisosomales susceptibles de ser introducidas en los programas de cribado neonatal con el déficit enzimático responsable de cada una de ellas se muestran en la Tabla III.

Una vez establecido el diagnóstico bioquímico y/o molecular, o de modo simultáneo a ello, debe procederse a la aplicación de una determinada batería de pruebas diagnósticas (determinación de distintos compuestos en diferentes líquidos biológicos), cuya elección vendrá determinada en relación a la clínica del enfermo.

#### **4.2 Clínico.**

Para el diagnóstico clínico tiene un gran interés el destacar algunos signos y síntomas de estas enfermedades, porque habitualmente no son valorados adecuadamente y su correcta interpretación supone, sin embargo, un excelente punto de partida para el mismo. En la Tabla IV se esquematizan las principales manifestaciones clínicas de este tipo de enfermedades (1).

Asimismo, disponemos de una serie de pruebas complementarias que incluyen exámenes radiológicos o ecográficos, la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, el examen de los movimientos sacádicos oculares, la velocidad de conducción nerviosa, la electro-retinografía, etc. que contribuyen, junto a los exámenes bioquímicos y moleculares, al diagnóstico definitivo de la enfermedad (1,5).

### 4.3. Biomarcadores en el control de las enfermedades lisosomales.

Entre los biomarcadores utilizados para el control de las EDL no existe ninguno que pueda considerarse como “gold standard”, pero se dispone de algunos capaces de monitorizar razonablemente determinados órganos o funciones. Pueden ser clínicos o biológicos, algunos de los cuales pueden resultar útiles para la mayoría de las EDL, mientras que otros son específicos de algunas de ellas (20).

Los marcadores clínicos son instrumentos muy eficaces para la evolución de las manifestaciones clínicas, de tal modo que ayudan a definir la situación del paciente y/o valorar los cambios que ha efectuado el tratamiento administrado. Entre éstos, tenemos biomarcadores del fenotipo clínico que monitorizan fundamentalmente la forma y el volumen de los órganos afectados, o bien marcadores que lo hacen de la función de los distintos sistemas orgánicos implicados en cada enfermedad en particular (20). Nosotros nos vamos a referir exclusivamente a los biomarcadores biológicos.

Las EDL se acompañan de alteraciones de la homeostasis que pueden formar parte de la propia fisiopatología de la enfermedad o que pueden ser secundarias a las alteraciones orgánicas o funcionales que ésta produce. La identificación de cambios en la concentración de algunos metabolitos en células, tejidos o fluidos orgánicos facilita el diagnóstico de la enfermedad y la monitorización de la respuesta al tratamiento (21).

Se trata de la aplicación de métodos no invasivos, que nos permiten observar las variaciones de los diferentes compuestos en tiempo real, en relación al estado metabólico de los tejidos. Aunque en otras enfermedades metabólicas hereditarias se calcula existen del orden de unos tres mil biomarcadores, en el campo de las EDL su número es todavía muy reducido. En la Tabla V se indican los biomarcadores más significativos en las diferentes EDL.

En cuanto al calendario a seguir en la cuantificación de éstos, es necesario tener en cuenta unas recomendaciones generales a aplicar en las diversas circunstancias clínicas y terapéuticas que permitan racionalizar, de alguna manera, el control de los pacientes con independencia de su etiología y situación. Se trata de recomendaciones “de mínimos” que, como es lógico, deben ser adaptadas a cada situación concreta (20).

Cuando los biomarcadores se utilizan únicamente para valorar la evolución natural de la enfermedad, deben ser analizados en el momento del diagnóstico, cada tres o seis meses durante la infancia, y cada seis meses después de la pubertad. Cuando éstos se utilizan para la monitorización de la respuesta al tratamiento, deben evaluarse en el momento previo a su inicio y siempre que se produzca un cambio en el mismo o en la situación clínica del paciente. Cuando el tratamiento y la evolución se hallan estabilizados, su determinación puede practicarse con una frecuencia que oscila entre los seis meses durante la infancia y un año en el adulto (20).

## 5. TRATAMIENTO

Clásicamente, el manejo de las EDL se limitaba al tratamiento sintomático de las complicaciones, abordándolo desde un punto de vista multidisciplinar. Se trataba pues, de mejorar la vida de los pacientes mediante la valoración cuidadosa y frecuente de su estado general y el empleo prudente de algunas intervenciones médicas y quirúrgicas. La variabilidad clínica de las distintas EDL y la heterogeneidad fenotípica dentro de la misma enfermedad, hacen que las necesidades de tratamiento de soporte sean muy diversas.



Sin embargo, el panorama ha cambiado mucho en los últimos 30 años lo que ha supuesto un cambio importante en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. (22). Son varias las posibilidades de que disponemos en la actualidad:

### **I. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).**

El TPH ofreció sus primeros resultados favorables en la década de los 80 del siglo pasado, pero su utilidad se limitó al tratamiento de algunas de estas enfermedades conllevando una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El TPH trata de proveer al paciente con enfermedad lisosomal de una población de células del donante con capacidad para producir la enzima en él deficitaria. Pueden usarse como progenitores de células hematopoyéticas: células de la médula ósea, sangre de cordón umbilical o sangre periférica (23).

Se ha realizado TPH en unas 20 EDL, la mayoría en mucopolisacaridosis, sobre todo en la MPS-I, y en la leucodistrofia metacromática.

### **II. Terapia enzimática sustitutiva (TES).**

En la década de los 90, los buenos resultados obtenidos en la enfermedad de Gaucher tipo I, promovieron el desarrollo de esta técnica. Sin embargo, el tamaño de las enzimas impide su paso a través de la barrera hematoencefálica y, por tanto, su eficacia sobre las manifestaciones neurológicas de las EDL (24).

La eficacia de la TES en las EDL dependerá del aporte de cantidades suficientes de la enzima en el lugar apropiado, y de la reversibilidad de las manifestaciones clínicas. Se asume que una actividad aproximadamente del 10% es suficiente para prevenir el "depósito" en las EDL (25).

Las enfermedades de Fabry, Gaucher, Hurler (MPS-I), Hunter (MPS-II), Maroteaux-Lamy (MPS-VI) y Pompe disponen en la actualidad de este tipo de tratamiento.

### **III. Terapia de reducción de sustrato (TRS).**

En los últimos años, la TRS ha experimentado un considerable desarrollo mediante el empleo de pequeñas moléculas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que supone una vía alternativa en el tratamiento de estos trastornos, sobre todo, aquellos con afectación cerebral.

La TRS intenta prevenir la acumulación del sustrato en la célula para así restaurar el balance fisiológico entre sustrato y producto. No obstante, para que esta terapia sea eficaz debe existir alguna actividad enzimática residual en las células de los pacientes (26).

Los resultados favorables de los estudios realizados en modelos animales sugieren que la TRS podría ser eficaz en las esfingolipidosis juveniles y del adulto con una actividad enzimática residual sustancial (27).

### **IV. Terapia con chaperonas farmacológicas (TCF).**

Las chaperonas son pequeñas moléculas específicas de bajo peso molecular que pueden estabilizar las proteínas defectuosas y permitir su expresión y función en los lisosomas. Para que estos fármacos sean eficaces, deben unirse de forma reversible a la enzima de modo que, una vez que la proteína rescatada llega al lisosoma, la chaperona sea desplazada para permitir la acción de la enzima. Por tanto, la TCF aumenta la cantidad de enzima intracelular, mejora el transporte de la proteína a su destino final y restaura parcialmente las funciones metabólicas (28).

Entre las ventajas de la TCF destacan la posibilidad de su administración por vía oral y su amplia distribución por órganos y tejidos, atravesando incluso la barrera hematoencefálica. Las EDL son buenas candidatas para el uso de TCF, dado que no se precisa restaurar toda la actividad enzimática para mejorar la enfermedad. En general, una actividad en torno al 10% de lo normal es suficiente para prevenir el acumulo lisosomal. No obstante, pueden presentar efectos adversos y no conocemos aún el efecto a largo plazo de este tipo de tratamiento (28).

Se han investigado con éxito distintas chaperonas farmacológicas en cultivos celulares de pacientes con determinadas mutaciones de Fabry, Gangliosidosis GM1 y GM2, Gaucher y Pompe (1).

### V. Terapia génica (TG).

La TG se define como la introducción de genes dentro de las células con el propósito de curar o tratar enfermedades. Las EDL son buenas candidatas para este tipo de tratamiento (1).

Esta aproximación terapéutica es la más fisiopatológica, y cuenta con la ventaja de que una poca cantidad de enzima (1-10%) es suficiente para el correcto funcionamiento celular. Existen, sin embargo, limitaciones importantes como el poder transferir una cantidad suficiente del gen activo al tejido afectado (29).

Se han realizado ensayos de TG en pequeños modelos animales de Fabry, Gaucher, MPS-VII, Niemann-Pick A y B, Pompe y algunas leucodistrofias, con resultados contradictorios (1).

## 6. CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal es posible realizarlo en muchas de las EDL mediante al análisis enzimático y/o molecular (30). No obstante, si éste se realiza mediante medición de la actividad enzimática, es necesario tener cuantificada previamente dicha actividad en los padres, "heterocigotos obligatorios", para no confundir una actividad enzimática heterocigota del feto con la correspondiente a un enfermo homocigoto (1).

Es importante resaltar que en el caso de enfermedades ligadas al cromosoma X, como la enfermedad de Fabry, el diagnóstico de "portadora" sólo puede realizarse mediante estudio molecular.

El diagnóstico prenatal molecular facilita mucho el estudio, siempre que se tengan previamente identificadas las mutaciones patogénicas familiares. Una vez efectuado el diagnóstico definitivo deben estudiarse todos los familiares consanguíneos, con el fin de ofrecer un asesoramiento genético familiar adecuado.

## 7. CASO PRÁCTICO

Caso: Varón de 10 años de edad que consulta en nefrología por episodio de hematuria, en principio macroscópica luego microscópica. No presenta sintomatología asociada ni antecedentes personales de interés. En relación a antecedentes familiares refiere la existencia de 2 tíos maternos con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, no filiada.

Familiar 1: Paciente de 42 años con ERC en estadio V no filiada, en programa de diálisis peritoneal. Infarto agudo de miocardio con doble by-pass coronario. Hipertensión arterial y fiebre reumática en la infancia.

Familiar 2: Paciente de 29 años de edad diagnosticado de ERC por posible glomerulonefritis no biopsiada, en tratamiento con hemodiálisis periódica. Trasplante



renal con buenos resultados. Tratamiento actual con inmunosupresores bien tolerado. Hipertensión arterial.

Diagnóstico diferencial:

- a) Urolitiasis, Hipercalciuria
- b) Enfermedad glomerular: Nefropatía IgA, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Alport, Nefritis Schönlein-Henoch.
- c) Enfermedad metabólica hereditaria: Enfermedad de Fabry.

El diagnóstico diferencial por enfermedad de Fabry va adquiriendo fuerza al observar una serie de signos clínicos y, sobre todo, al tener en cuenta los antecedentes familiares.

Datos de laboratorio.

Caso índice: Microhematuria con hematíes dismórficos y proteinuria 1.2 g/L.

Familiar 1: Proteinuria, hiperlipidemia e hiperuricemia.

Familiar 2: Anemia urémica y leve microproteinuria.

Estudio de actividad enzimática  $\alpha$ -galactosidasa ácida (GLA) disminuida en los tres miembros de la familia estudiados, así como en otros más sin sintomatología registrada en la actualidad.

Diagnóstico definitivo.

Los resultados obtenidos en la actividad GLA tanto en sangre seca recogida sobre papel, como posteriormente en plasma (método "gold standard") confirman el diagnóstico de sospecha de Enfermedad de Fabry.

Tras el diagnóstico bioquímico se procedió a explorar a la familia encontrándose signos leves de la enfermedad: angioqueratomas, acroparestesias en algunos de los miembros. En la actualidad están en fase de estudio molecular.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Baldellou A, Sanjurjo P, del Toro M. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon SA; 2009. p. 785-94.
2. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4): 684-96.
3. Platt FM, Boland, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol* 2012; 199(5):723-34.
4. Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage disorders. *J Biol Chem* 2010; 285(27):20423-7.
5. Marsden D, Levy H. Newborn screening of lysosomal storage disorders. (Review). *Clin Chem* 2010; 56(7):1071-9.
6. Cox TM, Cachón-González MB. The cellular pathology of lysosomal diseases. *J Pathol* 2012; 226(2):241-54.
7. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(2-3):397-404.

8. Metz TF, Mechtler TP, Orsini JJ, Martin M, Shushan B, Herman JL, et al. Simplified newborn screening protocol for lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2011; 57(9):1286-94.
9. Zhou H, Fernhoff P, Vogt RF. Newborn bloodspot screening for lysosomal storage disorders. *J Pediatr* 2011; 159(1):7-13.
10. Wraith JE. Clinical aspects and diagnosis. En: Platt FM, Walke SU eds. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 50-80.
11. Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8<sup>th</sup> edn. New York: McGraw Hill. 2001.
12. Beck M. Variable clinical presentation in lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(2):47-51.
13. Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage disorders. *Arch Neurol* 2003; 60(3):322-8.
14. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308(1-2):195-6.
15. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for the newborn screening. *Clin Chem* 2004; 50(10):1785-96.
16. Wang D, Wood T, Sadilek M, Scott CR, Turecek F, Gelb MH. Tandem mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: application to the newborn screening for mucopolysaccharidosis II (Hunter disease). *Clin Chem* 2007; 53(1):137-40.
17. Zhang XK, Elbin CS, Turecek F, Scott R, Chuang WL, Keutzer JM, et al. Multiplex lysosomal enzyme activity assay on dried blood spots using tandem mass spectrometry. *Methods Mol Biol* 2010; 603:339-50.
18. Parkinson-Lawrence E, Fuller M, Hopwood JJ, Meickle PJ, Brook DA. Immunochemistry of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2006; 52(9):1660-8.
19. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. ACMG Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med* 2011; 13(5):458-84.
20. Baldellou A, García-Jiménez MC. Seguimiento y monitorización en enfermedades lisosomales. En: *Diagnóstico de enfermedades de depósito lisosomal (Curso de formación)*. Coordinador Pablo Sanjurjo. Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Madrid: IM & C S.A. 2010. p. 7-18.
21. Sholomi T, Cabill MN, Ruppin E. Predicting metabolic biomarkers of human inborn of metabolism. *Mol Syst Biol* 2009; 5:263.
22. Platt FM, Lachmann RH. Treating lysosomal storage disorders: current practice and future prospects. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4):737-45.
23. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(1):123-45.
24. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(3):385-410.

25. Schueler UH, Kolter T, Kaneshi CR, Zirzow GC, Sandhoff K, Brady RO. Correlation between enzyme activity and substrate storage in a cell culture model system for Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2004; 27(5):649-58.
26. Cox TM. Substrate reduction therapy for lysosomal storage disorders. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(477):S69-S75.
27. Platt FM, Butters TD. Inhibition of substrate synthesis: a pharmacological for glycosphingolipid storage disease therapy. En: Platt FM, Walkley SU eds. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford: Oxford University Press. 2004. p.381-408.
28. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med* 2009; 1(5):268-79.
29. Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage disorders. *Mol Therap* 2006; 13(5):839-49.
30. Filocamo M, Morrone A. Lysosomal storage disorders: molecular basis and laboratory testing. *Hum Genomics* 2011; 5(3):156-69.

**Tabla I. Clasificación de las EDL en función del material acumulado.**

**1. Lipidosis**

1.1 Esfingolipidosis.

1.1.1 Glicosfingolipidosis:

Por depósito de GlcCer: Enfermedad de Fabry, Enfermedad de Gaucher  
Gangliosidosis GM<sub>1</sub> y GM<sub>2</sub>

Por depósito de GalCer: Leucodistrofias

1.1.2 Otras esfingolipidosis:

Niemann-Pick A, B y C, Enfermedad de Farber, SAP deficiencia

1.2 Otras enfermedades por depósito de lípidos.

1.2.1 Enfermedad de Wolman.

1.2.2 Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol.

**2. Mucopolisacaridosis**

Formas I a IX

**3. Glucogenosis**

Enfermedad de Pompe, Enfermedad de Danon.

**4. Glucoproteinosis**

Aspartilglucosaminuria,  $\alpha$ -Fucosidosis, Galactosialidosis  
Manosidosis  $\alpha$  y  $\beta$ , Enfermedad de Schindler, Sialidosis

**5. Lipofucsinosis neurosceroideas**

Infantil (CLN1), Infantil tardía (CLN2), Juvenil (CLN3)  
Adulto (CLN4), Otras (CLN5 a 8)

**6. Mucopolipidosis**

Tipo II (I-cell disease), Tipo IIIA (pseudo-Hurler)

Tipo IIIC, Tipo IV

**7. Otras**

Cistinosis, Acúmulo ácido siálico libre infantil

Enfermedad de Salla, Mucosulfatidosis

---

Tomado de: Baldellou A y cols. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon SA; 2009; p.785-94.

**Tabla II. Clasificación de las EDL en función de su fisiopatología.**

**1. Defectos primarios de hidrolasas lisosomales**

Enfermedad de Gaucher, Gangliosidosis GM<sub>1</sub>, Enfermedad de Tay-Sachs  
Enfermedad de Sandhoff, Enfermedad de Fabry, Enfermedad de Krabbe  
Enfermedad de Niemann-Pick A y B, Leucodistrofia metacromática  
Mucopolisacaridosis I-H, I-S, II, III A, B, C y D, IV A y B, VI, VII, IX  
Enfermedad de Wolman, Enfermedad de Farber, Enfermedad de Pompe  
Enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol, Aspartilglucosaminuria  
 $\alpha$ -Fucosidosis, Manosidosis  $\alpha$  y  $\beta$ , Enfermedad de Schindler  
Sialidosis (deficiencia de  $\alpha$ -neuraminidasa)  
Lipofuscinosis neuroceroidea infantil (CLN1) e infantil tardía (CLN2)

**2. Defectos post-traducción de enzimas lisosomales**

Mucosulfatidosis (déficit múltiple de sulfatasas)

**3. Defectos de tráfico de enzimas lisosomales**

Mucolipidosis tipo II (I-cell disease), Mucolipidosis IIIA (pseudo-Hurler)  
Mucolipidosis IIIC

**4. Defectos en la protección de enzimas lisosomales**

Galactosialidosis

**5. Defectos de proteínas solubles lisosomales no enzimáticas**

Niemann-Pick C, Deficiencia de activador GM2 (variante AB)  
Deficiencia SAP, Lipofuscinosis neuroceroidea (CLN5)

**6. Defecto de proteína transmembranosa lisosomal no enzimática**

Enfermedad de Danon, Niemann-Pick C, Cistinosis  
Enfermedad de Salla, Mucolipidosis tipo IV  
Enfermedad infantil por almacenamiento de ácido siálico libre  
Lipofuscinosis neuroceroidea (CLN6 y 8)  
Lipofuscinosis neuroceroidea juvenil (CLN3)

**7. De difícil clasificación**

Lipofuscinosis neuroceroidea (CLN4 y 7)

---

Tomado de: Baldellou A y cols. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon SA; 2009; p.785-94.

**Tabla III. Enfermedades lisosomales susceptibles de cribado neonatal.**

<b>Enfermedad</b>	<b>Deficiencia enzimática</b>
Enfermedad de Fabry	$\alpha$ -Galactosidasa-A
Enfermedad de Gaucher	$\beta$ -Glucosidasa
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosido- $\beta$ -galactosidasa
Enfermedad de Pompe	$\alpha$ -Glucosidasa
Gangliosidosis GM <sub>1</sub>	$\beta$ -Galactosidasa
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa-A
Mucopolisacaridosis tipo I	$\alpha$ -Iduronidasa
Mucopolisacaridosis tipo II	Iduronato-2-sulfatasa
Mucopolisacaridosis tipo VI	Arilsulfatasa-B
Niemann-Pick tipo A y B	Esfingomielinasa



**Tabla IV. Manifestaciones clínicas generales de las EDL.**

- 1. Hydrops fetalis no inmune**
- 2. Dismorfia física**  
Facies tosca, Frente abombada, Macroglosia  
Hirsutismo, Hernia umbilical
- 3. Disóstosis múltiple**  
Alteración de proporciones esqueléticas, Megacefalia  
Ensanchamiento de silla turca, alteraciones vertebrales  
Insuflación y deformación de huesos largos  
Displasia odontoide
- 4. Visceromegalias**  
Hepatomegalia, Esplenomegalia
- 5. Afectación del Sistema Nervioso Central**  
Regresión psicomotriz y pérdida de habilidades adquiridas  
Neuropatía periférica, Ataxia, Espasticidad  
Hiperacusia, Crisis convulsivas, Afectación sensorial visual o auditiva  
Trastornos del comportamiento, Trastornos psiquiátricos  
Leucodistrofia, Hidrocefalia obstructiva
- 6. Trastornos oftalmológicos**  
Opacidad corneal, Mancha retiniana rojo-cereza  
Degeneración macular, Atrofia óptica  
Cataratas, Estrabismo, Oftalmoplejia
- 7. Alteraciones cardiovasculares**  
Miocardiopatía, Alteraciones valvulares  
Trastornos del ritmo
- 8. Alteraciones cutáneas**  
Angioqueratomas, Nódulos subcutáneos, Ictiosis
- 9. Alteraciones gastrointestinales**  
Dolor abdominal, Despeños diarreicos
- 10. Alteraciones renales**  
Tubulopatía, Proteinuria, Glomeruloesclerosis
- 11. Otras**  
Rigidez articular, Dificultad para la marcha, Acroparestesias  
Voz ronca, Infecciones crónicas de ORL

---

Tomado de: Baldellou A y cols. Enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon SA; 2009; p.785-94.

**Tabla V. Biomarcadores de enfermedades lisosomales.**

<b>Biomarcador</b>	<b>Enfermedad</b>
Hemograma	Gaucher
Quitotriosidasa	Gaucher, Nieman-Pick A, B, C Morquio, Sly, MLC, GM2
CCL 18/PARC	Gaucher, Niemann-Pick C
MIP 1-β	Gaucher
GAG's	MPS
MIP 1-α	MPS-III B
TNF α	MPS-IV
HC II-T	MPS-I, II, VI, VII
DPP IV (CD26)	MPS
Globotriaosylceramida (Gb3)	Fabry
Globotriaosylesfingosina (Lyso-Gb3)	

**Abreviaturas.**

MLC: leucodistrofia, GM2: gangliosidosis GM2, MPS: mucopolisacaridosis

GAG's: glicosaminoglicanos en orina, TNFα: factor de necrosis tumoral α

MIP: proteína inflamatoria de macrófagos 1-α y 1-β

CCL 18/PARC: citoquina leucocitaria CC18 (antes denominada pulmonary and activation-regulated chemokine)

HC II-T: complejo sérico heparina cofactor II-trombina

DPP IV (CD26): dipeptidildipeptidasa o antígeno leucocitario CD26

---

Tomado de: Baldellou A, y cols. Seguimiento y monitorización de las enfermedades lisosomales. En: Sanjurjo P y cols. Diagnóstico de enfermedades de depósito lisosomal. Curso de Formación FEEL. Madrid: IM&C S.A. 2010.