



MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES DE LAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSÓMICO

ALBERTO ALONSO RUIZ^a Y PILAR MANRIQUE MARTÍNEZ^b

^aSección de Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). España.

^bSección de Dermatología. Hospital de Galdakao. Galdakao (Vizcaya). España.

RESUMEN

Revisamos las características generales y las manifestaciones reumatológicas de las enfermedades por depósito lisosómico más frecuentes. Las manifestaciones clínicas más habituales son retraso mental, hepatoesplenomegalia, disostosis esquelética, enfermedad ósea por depósito y alteraciones cardiovasculares, respiratorias, dermatológicas y oftalmológicas. La administración intravenosa de la enzima deficitaria al paciente (tratamiento enzimático o sustitutivo) (MPS-I: laronidasa [Aldurazyme®]; MPS-II: idursulfasa; MPS-VI: galsulfasa [Naglazyme®]; enfermedad de Gaucher: imiglucerasa [Cerezyme®]; enfermedad de Fabry: agalsidasa β [Fabrazyme®] y agalsidasa α [Replagal®]; enfermedad de Pompe: alglucosidasa [Myozyme®]) ha cambiado radicalmente el pronóstico de algunas de las enfermedades por depósito lisosómico. Los pacientes con mucopolisacaridosis se caracterizan por una facies tosca, visceromegalia, disostosis múltiple, contracturas articulares y retraso mental. En la enfermedad de Gaucher los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia, fatigabilidad intensa y alteraciones del remodelamiento óseo con osteonecrosis y fracturas. En la enfermedad de Fabry los síntomas iniciales pueden ser acroparestesias, hipohidrosis y episodios agudos de dolor, desarrollando posteriormente angioqueratomas, insuficiencia renal, cardiopatía y accidentes cerebrovasculares. Debe tenerse en cuenta que la presencia de contracturas articulares, de síndrome del túnel carpiano en niños, de disostosis múltiple, de brotes de dolor óseo intenso, de remodelación radiológica ósea con fracturas y osteonecrosis, de anemia y trombopenia, junto con hepatoesplenomegalia o alteración neurológica progresiva, pueden ser manifestaciones de una enfermedad por depósito lisosómico. Su diagnóstico precoz permitirá en muchos casos un tratamiento eficaz de estos pacientes.

Palabras clave: Mucopolisacaridosis. Tratamiento enzimático y sustitutivo. Enfermedad por depósito lisosómico.

ABSTRACT

We review the general characteristics and rheumatological manifestations of the most frequent lysosomal storage disorders. The most common clinical manifestations include mental retardation, hepatosplenomegaly, skeletal dysostosis, bone disease and cardiovascular, respiratory, dermatological and ophthalmological alterations.

Intravenous administration of the deficient enzyme (enzyme replacement therapy) [MPS-I: laronidase (Aldurazyme®), MPS-II: idursulfase (Eraplase®) MPS-VI: galsulfase (Naglazyme®), Gaucher disease: imiglucerasa (Cerezyme®), Fabry disease: agalsidase beta (Fabrazyme®) and agalsidase alpha (Replagal®), Pompe disease: alglucosidase alpha (Myozyme®)] has dramatically changed the course of many of the lysosomal storage disorders.

Patients with mucopolysaccharidosis are characterized by coarse facial features, visceromegaly, dysostosis multiplex, joint stiffness and mental retardation. Patients with Gaucher's disease show hepatosplenomegaly, anemia, thrombopenia, fatigue and bone remodeling failure with osteonecrosis and fractures. Early symptoms in Fabry disease can include acroparesthesias, hypohidrosis and acute episodes of pain. Patients can also develop angiokeratomas, chronic kidney disease, cardiac disease and cerebrovascular events. Rheumatologists should bear in mind that the presence of joint contractures, carpal tunnel syndrome in children, dysostosis multiplex, outbreaks of severe bone pain, radiological bone remodeling with fractures and osteonecrosis, anemia and thrombopenia, together with hepatosplenomegaly or progressive neurological impairment can be manifestations of a lysosomal storage disorder. Early diagnosis will allow more effective treatment in many of these patients.

Key words: Mucopolysaccharidosis. Enzyme replacement therapy. Lysosomal storage disorders.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por depósito lisosómico incluyen un gran número de trastornos caracterizados

por defectos en la función lisosómica a raíz de un error congénito del metabolismo¹. Los lisosomas son pequeños orgánulos rodeados por una membrana simple que se encuentran dispersos por el



Tabla 1 > Enfermedades por depósito lisosómico más frecuentes con manifestaciones reumatológicas

Enfermedad	Déficit enzimático	Acumulación tisular	Formas clínicas
Mucopolisacaridosis			
MPS I (Hurler)	α -L-iduronidasa	Sulfato de dermatano y de heparano	Hurler Hurler/Scheie Scheie
MPS II (Hunter)	Iduronatosulfatasa	Sulfato de dermatano y de heparano	Hunter
MPS III (Sanfilippo)	Heparán-N-sulfatasa N-acetil- α -glucosamina Acetil-CoA: α -glucosamina N-acetilglucosamina-6-sulfato-sulfatasa	Sulfato de heparano	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D
MPS IV (Morquio)	Galactosamina-6-sulfatasa β -galactosidasa	Sulfato de heparano condroitin-6-sulfato	Morquio tipo A Morquio tipo B
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	Arilsulfatasa β	Sulfato de dermatano	Maroteaux-Lamy
MPS VII (Sly)	β -glucuronidasa	Sulfato de heparano, condroitin-4-sulfato y condroitin-6-sulfato	Sly
Glucosfingolipidosis			
Enfermedad de Gaucher	Glucosidasa β ácida	Glucosilceramida	Tipo I, no neuropática Tipo II, neuropática aguda Tipo III, neuropática subaguda
Enfermedad de Fabry	α -Galactosidasa	Glucosfingolípidos	
Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielinasa	Esfingomielina	Tipo A (forma neuropática aguda) Tipo B (forma no neuropática crónica) Tipo C (forma neurógena crónica)
Glucogenosis			
Enfermedad de Pompe	Glucosidasa α ácida	Glucógeno	Forma infantil Forma tardía

citoplasma; contienen hidrolasas ácidas, cuya función es degradar las moléculas complejas de la célula en moléculas más simples. La ausencia de alguna de estas enzimas da lugar a la acumulación progresiva de sustratos que ocasionan una enfermedad por depósito que con frecuencia recibe el nombre del investigador que la describió. Las características clínicas de estas enfermedades dependen de la velocidad y de la intensidad de la acumulación del material que no ha sido degradado y del tipo de sustrato. Son enfermedades de carácter progresivo y multiorgánico, con una gran variabilidad clínica. La identificación del defecto enzimático causante de la enfermedad ha permitido en los últimos años administrar a los pacientes tratamiento enzimático sustitutivo que cuando se realiza en fases tempranas permite cambiar radicalmente el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, al tratarse de enfer-

midades infrecuentes con expresión clínica muy variable, su diagnóstico puede realizarse tardíamente, cuando el daño es ya irreversible. Muchas enfermedades por depósito lisosómico tienen manifestaciones musculoesqueléticas, a veces en fase temprana, por lo que pueden acudir a una consulta de reumatología. El conocimiento de las características generales de estas enfermedades y de sus manifestaciones reumatológicas resulta fundamental para poder realizar un diagnóstico precoz.

En este trabajo se resumen las características fundamentales de las enfermedades por depósito lisosómico más frecuentes y con manifestaciones musculoesqueléticas, de forma que el reumatólogo pueda familiarizarse con las manifestaciones clínicas y realizar un diagnóstico y tratamiento tempranos.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSÓMICO. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las enfermedades por depósito lisosómico se clasifican dependiendo de la sustancia acumulada. Aunque el número de enfermedades por depósito lisosómico es elevado, nos centraremos en las que son más frecuentes y/o tienen manifestaciones reumatológicas. En la tabla 1 se presentan las enfermedades por acumulación lisosómica más frecuentes y/o con manifestaciones reumatológicas (mucopolisacaridosis [MPS], enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad Niemann-Pick y enfermedad de Pompe), si bien existen otras muchas, más infrecuentes y con menos interés desde el punto de vista reumatológico: glucoproteinosis (fucosidosis, manosidosis), mucopolipidosis I y II y gangliosidosis.

Las enfermedades por depósito lisosómico son enfermedades infrecuentes, si bien en su conjunto tienen una prevalencia estimada en 1/7.700. De forma individual, la prevalencia es muy inferior (1/100.000 para la MPS I: 2/100.000 para la enfermedad de Gaucher o para la enfermedad de Fabry)².

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades por acumulación lisosómica son muy variables, generalmente de carácter progresivo y multiorgánico: disfunción neurológica progresiva, hepatoesplenomegalia, disostosis esquelética y otras manifestaciones cardiovasculares, respiratorias, dermatológicas y oftalmológicas (tabla 2)³. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la enfermedad de Fabry y en la mucopolisacaridosis II (infantil), que están ligadas al cromosoma X. Existe un gran número de mutaciones genéticas. En algunos casos existe relación entre la mutación y la expresión clínica. Existe una alta prevalencia de judíos askenazis (Gaucher, Niemann-Pick, Mucopolipidosis, Tay-Sachs). Siempre es necesario realizar un estudio genético al paciente y a los familiares.

El diagnóstico se sospecha ante la presencia de alteraciones óseas, hepatoesplenomegalia, enfermedad neurológica progresiva y otras manifestaciones oftalmológicas, dermatológicas o de otros sistemas. La presencia de antecedentes familiares es un dato importante. Con frecuencia la exploración física facilita una orientación definitiva, como

Tabla 2> Manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades por depósito lisosómico

MUCOPOLISACARIDOSIS (MPS)
Manifestaciones generales de las MPS
Facies tosca
Hepatoesplenomegalia
Enfermedad ósea (disostosis, contracturas)
Retraso mental
Enfermedad cardíaca (valvulopatía y miocardiopatía)
Infecciones respiratorias
Opacidad corneal
Hipoacusia
Hernia umbilical
MPS I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie)
Características típicas de las MPS con retraso mental e importante afectación del aparato locomotor
Gran variabilidad en la expresión clínica
Hurler (forma grave de comienzo temprano)
Hurler/Scheie (forma moderada)
Scheie (forma atenuada)
MPS II (Hunter)
Similar al Hurler
MPS III (Sanfilippo) (tipos A, B, C y D)
Similar al Hurler pero con hallazgos físicos menos marcados
Afectación progresiva neurológica con retraso mental grave
MPS IV (Morquio)
Aspecto físico típico de la MPS
Enfermedad ósea grave con disostosis múltiple, acortamiento de la estatura y laxitud articular
Sin retraso mental
MPS VI (Maroteaux-Lamy)
Aspecto físico típico
Enfermedad ósea grave
Sin retraso mental
MPS VII (Sly)
Similar al Hurler
ENFERMEDAD DE GAUCHER
Hepatoesplenomegalia
Afectación ósea grave
Anemia y trombopenia
Enfermedad pulmonar intersticial
Enfermedad neurológica (tipos II y III)
ENFERMEDAD DE FABRY
Neuropatía periférica
Enfermedad vascular progresiva con insuficiencia renal
Cardiopatía (hipertrofia ventricular izquierda)
Angioqueratomas
Hipohidrosis
Distrofia corneal
Enfermedad ósea
ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK
Hepatoesplenomegalia
Afectación ósea
Enfermedad pulmonar
Enfermedad coronaria
Anemia. Hipercolesterolemia
Enfermedad neurológica (tipos A y C)
ENFERMEDAD DE POMPE
Debilidad y atrofia muscular progresiva
Insuficiencia respiratoria
Insuficiencia cardíaca (forma infantil)



en el caso del aspecto típico de los pacientes con MPS. Para el diagnóstico definitivo es necesario determinar el déficit de la enzima causante de la enfermedad.

La mayor parte de las enfermedades por depósito lisosómico comienzan tempranamente y evolucionan progresivamente con afectación multiorgánica. En los últimos años se ha desarrollado la terapia enzimática de sustitución, que consiste en reemplazar por vía intravenosa la enzima de la que carece el paciente. Existe este tipo de terapia para la MPS I ([Iaronidasa [Aldurazyme®)], para la MPS-VI ([galsulfasa [Naglazyme®)], la enfermedad de Gaucher (imiglucerasa [Cerezyme®]), la enfermedad de Fabry (agalsidasa b [Fabrazyme®] y agalsidasa a [Replagal®]) y la enfermedad de Pompe (alglucosidasa a [Myozyme®]).

MUCOPOLISACARIDOSIS

Se trata de un grupo de enfermedades debidas a la alteración enzimática en el catabolismo de los glucosaminoglucanos⁴. Los pacientes con MPS presentan habitualmente una facies tosca típica, visceromegalia, enfermedad ósea (disostosis múltiple), contracturas articulares, retraso mental, cardiopatía, infecciones respiratorias, opacidad corneal, hipoaucasia y hernia umbilical e inguinal (tabla 2). La disostosis múltiple se presenta en la MPS I, II, VI y VII. En la MPS III las alteraciones son más leves. En la MPS IV (Morquio) existen alteraciones óseas con características diferenciales. La gravedad depende de la cantidad de glucosaminoglucanos acumulados en relación con el grado de deficiencia enzimática, que a su vez está en relación con el genotipo del paciente. La prevalencia es de 1/20.000 nacidos vivos. Aunque la mayor parte de las características clínicas de la MPS son comunes, cada una tiene aspectos clínicos diferenciales que comentaremos brevemente. La determinación de los glucosaminoglucanos en orina y la determinación de la actividad de la enzima causante de la enfermedad permite el diagnóstico definitivo.

MPS I

La causa de la MPS I es un déficit de α -L-iduronidasa que da lugar a una acumulación de sulfato de dermatano y de heparano. Se debe a una mutación



Figura 1 >

Paciente con MPS I (enfermedad de Hurler). (Cortesía del Dr. E. Kakkis.)

del gen localizado en el cromosoma 4p16.3. Existen 3 tipos de MPS I: la enfermedad de Hurler (forma grave), la enfermedad de Hurler/Scheie (forma moderada) y la enfermedad de Scheie (forma atenuada) (tabla 2). Los pacientes con enfermedad de Hurler comienzan en la infancia, entre los 6 meses y 2 años de edad, con infecciones respiratorias de repetición, retraso mental, visceromegalia, cardiopatía, contracturas articulares, enfermedad ósea, hernias umbilicales e inguinales, opacidad corneal y la típica facies⁵ (fig. 1). Generalmente mueren antes de los 10 años. Los pacientes pueden presentar también alteraciones craneofaciales con agrandamiento de la silla turca, malformaciones dentarias e hidrocefalia.

La enfermedad de Hurler/Scheie se presenta entre los 2 y los 6 años de edad y tiene una gravedad moderada, a veces sin retraso mental. El paciente con enfermedad de Hurler/Scheie presenta los aspectos faciales típicos de las MPS, pero menos marcados que los pacientes con enfermedad de Hurler. Generalmente tienen contracturas articulares, enfermedad ósea y visceromegalia. Los pacientes ge-



Figura 2>

Paciente con MPS I. Forma atenuada (enfermedad de Scheie). (Cortesía de la Dra. N. Guffon.)



Figura 3>

MPS I. Osteopenia, ensanchamiento de los huesos tubulares, hipoplasia del carpo y deformidad en V de la porción distal de cúbito y radio. (Cortesía del Dr. Wraith.)

neralmente mueren durante la tercera década por enfermedad cardíaca (valvulopatía) o respiratoria.

La enfermedad de Scheie es la forma atenuada de la MPS I, y aunque comparte las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Hurler/Scheie, las manifestaciones comienzan habitualmente en la segunda década y los pacientes pueden vivir hasta la edad adulta. Son pacientes especialmente difíciles de diagnosticar, sin el aspecto típico de la MPS (fig. 2), y en ocasiones presentan únicamente manifestaciones musculoesqueléticas, contracturas articulares y síndrome del túnel carpiano. También pueden desarrollar displasia de cadera, valvulopatía cardíaca y opacidad corneal.

Las manifestaciones reumatológicas de los pacientes con MPS I son la disostosis múltiple, el síndrome del túnel carpiano y las contracturas articulares. La disostosis múltiple es común a todas las MPS y se caracteriza por la presencia de múltiples alteraciones en el esqueleto axial y periférico^{6,7}. En la columna los pacientes presentan alteración en el desarrollo de la porción anterosuperior de los

cuerpos vertebrales con cifosis (típica giba). Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto oval con disminución de la altura. Se observa también subluxación vertebral y cifoescoliosis. Es frecuente la *coxa valga* con dislocación de la cadera y displasia de la cabeza femoral. Se observa ensanchamiento de la parte anterior de la cortical y la porción medial de la clavícula. En los huesos tubulares largos se aprecia expansión diafisaria y metafisaria con retardo en la osificación epifisaria. En las manos se aprecia osteopenia, hipoplasia del carpo y deformidad de la porción anterior del cúbito y del radio, las falanges proximales y medias son anchas y están acortadas, y las falanges terminales y los huesos del carpo son hipoplásicos (fig. 3).

La infiltración de mucopolisacáridos en tendones, en ligamentos y en la cápsula articular ocasiona contracturas articulares simétricas en hombros, codos, manos, caderas y rodillas, con dolor articular y limitación funcional progresiva. Los pacientes desarrollan rigidez articular con contracturas articulares progresivas con dolor⁸. Las contracturas en las manos, junto con las alteraciones propias de la



Figura 4>

MPS I. Mano en garra. (Cortesía de la US MPS Society.)

disostosis múltiple, dan lugar a la típica mano en garra de estos pacientes (fig. 4).

Cuando existe un síndrome del túnel carpiano, los pacientes no tienen dolor o alteraciones sensitivas hasta que la lesión del nervio está muy evolucionada. Sin embargo, son muy frecuentes la atrofia de la eminencia tenar y la pérdida de fuerza. El síndrome de túnel carpiano es raro en niños, si bien es muy frecuente en la MPS.

El trasplante de médula ósea se ha usado con éxito en el tratamiento de la MPS I, aunque en el momento actual el tratamiento consiste en la administración de laronidasa (Aldurazyme®), que reduce la hepatoesplenomegalia a la vez que mejora la movilidad articular y la función cardíaca⁹.

MPS II (HUNTER)

El déficit de iduronatosulfatasa produce una acumulación de sulfato de dermatano y de heparano. Esta alteración enzimática se debe a una alteración del cromosoma Xq28 y se denomina enfermedad de Hunter. Aunque esta enfermedad está ligada al cromosoma X, se han descrito casos en mujeres. Las características clínicas son similares al Hurler: facies tosca, hepatoesplenomegalia, retraso mental, disostosis ósea, cardiopatía y sordera, si bien no presentan opacidad corneal y el comienzo es más tardío, con supervivencia hasta la segunda y la tercera décadas de la vida. Algunos pacientes presentan típicas lesiones nacaradas en la espalda, en los

brazos y en los muslos. Existen formas leves con características parecidas a la enfermedad de Scheie. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó en julio de 2006 el tratamiento enzimático sustitutivo con idursulfasa para la MPS II en dosis de 0,5 mg/kg, administrado semanalmente.

MPS III (SANFILIPPO)

La MPS III (enfermedad de Sanfilippo) se debe al déficit de varias enzimas implicadas en la degradación del sulfato de heparano que permiten clasificar a los pacientes en 4 formas (A, B, C y D) similares desde el punto de vista clínico, si bien la forma A es la más grave. Las manifestaciones clínicas comienzan en la primera década de la vida con retraso mental progresivo y grave, hepatoesplenomegalia, típico aspecto facial y contracturas articulares. Los hallazgos físicos son menos marcados que en la enfermedad de Hurler. Las alteraciones óseas por disostosis múltiple son leves o moderadas. Algunos pacientes viven hasta la edad adulta.

MPS IV (MORQUIO)

La enfermedad de Morquio (MPS IV) se debe a la deficiencia de 2 enzimas (galactosamina-6-sulfatasa y β -galactosidasa), que ocasiona una acumulación de sulfato de heparano (Morquio tipo A) y 6 sulfato de condroitina (Morquio tipo B). El aspecto más característico de la enfermedad de Morquio es el desarrollo de enfermedad ósea grave sin retraso mental¹⁰. Generalmente presentan facies tosca, hepatoesplenomegalia, enfermedad valvular cardíaca y opacidad corneal. Los pacientes desarrollan acortamiento de la estatura, disostosis múltiple con displasia espondiloepifisaria y platispondilia, marcada hiperlordosis lumbar y laxitud articular, así como *coxa valga* con displasia de la cabeza femoral. La laxitud articular es un aspecto típico de la enfermedad de Morquio, a diferencia de las contracturas articulares que se presentan en otras MPS. Es típica la deformidad en *genu valgum* y contractura en flexión. La hipoplasia de la apófisis odontoides puede ocasionar subluxación C1-C2 y es una característica típica de la enfermedad de Morquio. Algunos pacientes con formas leves pueden alcanzar la edad adulta.

MPS VI (MAROTEAUX-LAMY)

El déficit de arilsulfatasa β da lugar a la MPS VI (enfermedad de Maroteaux-Lamy), en la que se acumula sulfato de dermatano. Los pacientes no tienen retraso mental, pero presentan facies tosca, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal y disostosis múltiple. Los pacientes adolescentes o adultos pueden presentar una miocardiopatía grave o una enfermedad valvular. Pueden desarrollar estenosis del canal cervical. En las formas graves los pacientes mueren en la segunda o la tercera década de la vida. Existen formas leves similares a la enfermedad de Scheie. La galsulfasa (Naglazyme®) es el tratamiento enzimático sustitutivo comercializado para la MPS VI.

MPS VII (ENFERMEDAD DE SLY)

Los pacientes con MPS VII se caracterizan por la acumulación de sulfato de heparano, condroitín-4-sulfato y condroitín-6-sulfato. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la MPS I (Hurler), con importantes alteraciones óseas, facies típica y visceromegalia. Las formas moderadas comienzan tardíamente y pueden no tener retraso mental.

GLUCOESFINGOLIPIDOSIS

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher se debe al déficit de glucosidasa β ácida, que ocasiona una acumulación de glucosilceramida, fundamentalmente en el hueso, el hígado, el bazo y el sistema nervioso central. El gen que codifica esta enzima se localiza en el cromosoma 1q21, y se conocen cerca de 200 mutaciones del gen. En los pacientes con enfermedad de Gaucher se acumula glucosilceramida en los macrófagos (células de Gaucher). Los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia, fatigabilidad intensa y manifestaciones óseas (tabla 2). La enfermedad se presenta en 1/40.000 nacidos vivos¹¹. Existen 3 formas, y la más frecuente es la tipo I (no neuropática). Los pacientes con las formas II y III son menos y se caracterizan por la afectación neurológica. El tipo II (neuropática aguda) comienza antes de los 2 años, con enfermedad neurológica grave y fallecimiento temprano. El tipo III (neuropática subaguda) se inicia en la in-

fancia o en la adolescencia y cursa con demencia y ataxia. La enfermedad tiene una prevalencia alta entre judíos askenazis.

La enfermedad Gaucher tipo I constituye el 90% de los pacientes. El comienzo de las manifestaciones clínicas es muy variable, si bien la mayor parte de los casos se diagnostican entre al segunda y la tercera década. Los pacientes desarrollan hepatomegalia y esplenomegalia masiva. La anemia y la trombocitopenia están en relación con la infiltración de la médula ósea y el secuestro esplénico de plaquetas. Los pacientes presentan episodios de sangrado y fatigabilidad intensa. Puede haber afectación pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar. La enfermedad de Gaucher es habitualmente progresiva, especialmente si comienza en la infancia¹².

La afectación ósea puede ser muy importante y grave, con diversas manifestaciones. Se debe a la infiltración de macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher) y ocasiona osteopenia con remodelamiento del contorno óseo con la típica deformidad en matraz de Erlenmeyer (fig. 5). Puede haber fracturas espontáneas u osteonecrosis¹³. Generalmente existe retraso del crecimiento. Los pacientes tienen dolor óseo crónico o agudo por alguna de las complicaciones descritas, así como episodios de dolor óseo intenso con fiebre. Pueden presentar artralgiyas intensas con tumefacción articular y derrame¹⁴.

El curso clínico es muy variable, desde una enfermedad muy grave en niños hasta un curso crónico y moderado en adultos. Los pacientes pueden morir por sangrado, enfermedad pulmonar o infecciones. Existe una mayor incidencia de cáncer¹⁵.

El tratamiento enzimático de sustitutivo se debe instaurar en pacientes sintomáticos con malnutrición, alteración del crecimiento y limitación funcional con recuento plaquetario por debajo de 60.000/ml, hepatomegalia superior a 2,5 veces el tamaño normal, esplenomegalia superior a 15 veces el tamaño normal y evidencia radiológica de enfermedad ósea¹⁶. El tratamiento con imiglucerasa, 30-60 U/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, permite disminuir la anemia y la trombocitopenia, disminuir el crecimiento del hígado y del bazo, eliminar el dolor óseo, prevenir el desarrollo de fracturas y osteonecrosis, aumentar la masa ósea, normalizar el crecimiento y mejorar la calidad de vida¹⁷. La dosis se debe individualizar, dependiendo de las ca-





Figura 5>

Enfermedad de Gaucher. Deformidad de Erlenmeyer. (Cortesía del Dr. L. W. Poll.)

racterísticas clínicas de cada paciente. Los objetivos de tratamiento son incrementar la hemoglobina a 11 g/dl a los 12-24 meses de tratamiento, y para la trombocitopenia aumentar la cifra de plaquetas 1,5-2 veces durante el primer año y normalizar la cifra durante el segundo (para las trombocitopenias moderadas) o entre el segundo y el quinto año para las graves. La hepatomegalia y la esplenomegalia se deben reducir, manteniendo el volumen como máximo entre 1 y 5 veces el valor normal. Se debe eliminar el dolor óseo entre 1 y 2 años, evitar las crisis de dolor óseo, evitar la osteonecrosis y alcanzar valores normales de masa ósea. En los niños se debe alcanzar la talla normal para su edad en 3 años y alcanzar el desarrollo puberal normal¹¹.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry se debe a la deficiencia de α -galactosidasa, que ocasiona una acumulación de



Figura 6>

Enfermedad de Fabry. Angioqueratomas.

glucoesfingolípidos en el endotelio, el riñón, el corazón y el sistema nervioso periférico. Se transmite de forma recesiva ligado al cromosoma X y se presenta en 1/40.000 varones.

Los pacientes comienzan generalmente en la segunda década de la vida con una neuropatía periférica con acroparestesias y episodios agudos de dolor. Desarrollan angioqueratomas (fig. 6), opacidades corneales (córnea *verticillata*), hipohidrosis y daño vascular progresivo, que afecta al riñón (insuficiencia renal), al corazón (hipertrofia ventricular izquierda) y al sistema nervioso (accidentes cerebrovasculares y otras múltiples manifestaciones neurológicas). El paciente con enfermedad de Fabry desarrolla de forma progresiva insuficiencia renal y enfermedad vascular periférica, que puede ocasionar la muerte¹⁸⁻²¹.

El paciente con enfermedad de Fabry puede llegar a una consulta de reumatología refiriendo acroparestesias con dolor y sensación de quemazón en las manos y los pies, episodios de dolor intenso osteomuscular, desencadenados por estrés, por el calor o al hacer deporte, en ocasiones acompañados de fiebre. También pueden desarrollar manifestaciones de entesopatía, presentar fracturas y osteonecrosis.

El diagnóstico se realiza demostrando disminución de la actividad de la α -galactosidasa en el plasma o

en los leucocitos. Se puede realizar el diagnóstico prenatal con demostración de la alteración enzimática en cultivo de células amnióticas. Se puede valorar la posibilidad de cribado en pacientes con hipertrofia ventricular o insuficiencia renal de causa desconocida, teniendo en cuenta que existe un tratamiento eficaz para estos pacientes.

El tratamiento consiste en la administración de tratamiento enzimático sustitutivo con agalsidasa β (Fabrazyme®), a una dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas²², o con agalsidasa α (Replagal®), a 0,2 mg/kg cada 2 semanas²³.

Enfermedad de Niemann-Pick

Los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tienen un déficit de esfingomielinasa ácida que ocasiona una acumulación de esfingomielina. Es más prevalente en judíos askenazis. La enfermedad de Niemann-Pick tipo A (forma neuropática aguda) se presenta en los primeros meses de la vida con hepatoesplenomegalia y grave disfunción neurológica (ataxia, distonía, convulsiones) que ocasiona la muerte. La enfermedad de Niemann-Pick tipo B (forma crónica no neuropática) comienza en la infancia y tiene un curso crónico hasta la edad adulta con hepatoesplenomegalia, alteraciones oculares, alteración de la función pulmonar, cardiopatía y alteraciones óseas. Existe anemia e hipercolesterolemia con lipoproteínas de baja densidad²⁴. La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (forma neurógena crónica) comienza tardíamente en la infancia con una afectación neurológica grave que habitualmente ocasiona la muerte en la segunda década de la vida. El diagnóstico se realiza mediante estudio del cultivo de fibroblastos, que muestran acumulación de lípidos intracelulares.

Las manifestaciones reumatológicas de la enfermedad de Niemann-Pick se deben al infiltrado de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos. Los pacientes presentan dolor óseo y alteraciones radiológicas caracterizadas por osteopenia, ensanchamiento medular, trabeculación grosera y alteraciones en el contorno óseo (deformidad de Erlenmeyer). En la actualidad, un ensayo clínico en fase II valora la eficacia y la seguridad de un tratamiento enzimático sustitutivo para pacientes con Niemann-Pick tipo B.

GLUCOGENOSIS

Enfermedad de Pompe

En los pacientes con enfermedad de Pompe se produce una acumulación de glucógeno secundario a la deficiencia de glucosidasa α (tabla 1). La forma infantil se presenta tempranamente con hipotonía, miocardiopatía con insuficiencia cardíaca y fallecimiento durante la infancia (tabla 2). En la forma juvenil y del adulto los pacientes presentan debilidad muscular progresiva de predominio en cintura escapular y pelviana. Puede ocasionar insuficiencia respiratoria. El electromiograma muestra un patrón miofático, y las enzimas musculares están elevadas. La biopsia muscular muestra una miopatía vacuolar con acumulación citoplasmática de glucógeno²⁵. El diagnóstico se puede confirmar comprobando la deficiencia de glucosidasa α en linfocitos o en fibroblastos obtenidos mediante biopsia de piel.

El tratamiento enzimático sustitutivo se realiza mediante la administración intravenosa de alglucosidasa α (Myozyme®) en dosis 20 mg/kg cada 2 semanas.

OTRAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSÓMICO

Debemos conocer también qué otras enfermedades por acumulación lisosómica, aunque más infrecuentes, pueden presentar manifestaciones reumatológicas. Es recomendable conocer alguno de sus aspectos, puesto que tienen características comunes (en algunos casos son muy similares) con las mucopolisacaridoses, especialmente con el tipo I (Hurler) y II (Hunter)¹.

En el grupo de las glucoproteinoses están la fucosidosis y la manosidosis. La fucosidosis se debe a la deficiencia de la enzima α -fucosidasa. Los tipos I y II comienzan en los primeros años de vida con deterioro neurológico y muerte temprana. El tipo III comienza tardíamente. Los pacientes presentan alteraciones de disostosis múltiple. La manosidosis se debe a una deficiencia de la α -D-manosidasa, y presenta 2 formas clínicas. La forma infantil se asocia con retraso mental y graves alteraciones óseas, y la forma juvenil cursa con cambios moderados de disostosis múltiple.

Las mucopolipidosis (la I y la II) son enfermedades que se parecen clínicamente a la enfermedad de Hurler. Se describen 4 formas clínicas (la tipo IV no presenta alteraciones óseas). La mucopolipidosis tipo I (sialidosis) se debe a una deficiencia de la N-acetil neuraminidasa y se manifiesta con un fenotipo similar al Hurler, hepatoesplenomegalia, enfermedad cerebral neurodegenerativa y múltiples alteraciones esqueléticas: escoliosis toracolumbar, dislocación de caderas, adelgazamiento de los huesos tubulares e hipoplasia de odontoides. La mucopolipidosis tipo II (síndrome de Leroy) en la forma neonatal puede confundirse con hiperparatiroidismo o con osteomalacia, y se observa osteopenia, aposición perióstica, fracturas, cuerpos vertebrales ovoides y giba toracolumbar. Existe una forma de comienzo tardía en la que los pacientes presentan disostosis múltiple. La mucopolipidosis tipo III (polidistrofia pseudo Hurler) cursa con retraso mental, retardo del crecimiento y disostosis múltiple, con manifestaciones clínicas que simulan una MPS tipo I y II.

La gangliosidosis GM1 se debe a una deficiencia de β -galactosidasa y cursa con visceromegalia, degeneración neurológica, disostosis múltiple con un aspecto similar al Hurler. Se describen 3 formas. La infantil provoca graves alteraciones neurológicas, ceguera, hepatoesplenomegalia y muerte temprana. Las formas juvenil y del adulto pueden cursar con disostosis múltiple de importancia variable.

MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSÓMICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las manifestaciones reumatológicas son muy frecuentes en las enfermedades por acumulación lisosómica. La presencia de alguna de las manifestaciones que se describen en la tabla 3 debe hacer pensar al reumatólogo en la posibilidad de alguna de estas enfermedades. Sin duda, la presencia de otras manifestaciones sistémicas en el paciente puede ser la clave que oriente al diagnóstico (tabla 2).

En los pacientes con MPS con formas graves, comienzo temprano y expresión clínica completa, la sospecha del diagnóstico es fácil, especialmente por sus características físicas típicas. Sin embargo, las formas leves y de comienzo tardío pueden ser muy difíciles de diagnosticar y hay que consultar a

Tabla 3> Manifestaciones reumatológicas de las enfermedades por depósito lisosómico

Manifestaciones reumatológicas	Enfermedad por acumulación lisosómica
Manifestaciones clínicas	
Contracturas articulares	Mucopolisacaridosis
Síndrome del túnel carpiano	Mucopolisacaridosis
Dolor óseo generalizado	Gaucher, Fabry, Niemann-Pick
Acroparestesias	Fabry
Pérdida de fuerza	Pompe
Alteraciones de laboratorio	
Anemia. Trombopenia	Gaucher, Niemann-Pick
Proteinuria	Fabry
Hipercolesterolemia	Niemann-Pick
Elevación enzimas musculares	Pompe
Hallazgos radiológicos	
Disostosis múltiple	Mucopolisacaridosis
Remodelamiento óseo	Gaucher, Niemann-Pick
Fracturas	Gaucher, Niemann-Pick
Osteonecrosis	Gaucher, Niemann-Pick

un reumatólogo, si se tiene en cuenta lo frecuentes que son las manifestaciones musculoesqueléticas en estos pacientes. Los pacientes con formas moderadas (Hurler/Scheie) o atenuadas (Scheie) de MPS I, así como con formas leves de la MPS II (Hunter) y de MPS VI (Maroteaux-Lamy), pueden presentar únicamente un síndrome del túnel carpiano, alteraciones ortopédicas como displasia de cadera y contracturas articulares con dolor, con un aspecto físico normal y sin retraso mental. En estos pacientes es posible que el diagnóstico inicial del reumatólogo sea de una enfermedad inflamatoria de mecanismo inmunitario, como una artritis idiopática juvenil o una artritis reumatoide. No hay duda que una mano en garra, como la de la figura 3, puede plantear muchas dudas en el diagnóstico. Sin embargo, la ausencia de artritis, la negatividad de parámetros de laboratorio propios de la artritis idiopática juvenil o de la artritis reumatoide y la presencia de alguna otra manifestación de la MPS (opacidad corneal, cardiopatía) pueden hacer pensar en una MPS.

Los pacientes con enfermedad de Gaucher presentan habitualmente fatigabilidad progresiva junto con dolor óseo y articular, con brotes de dolor in-

tenso que pueden acompañarse de fiebre. Puede detectarse hepatoesplenomegalia, anemia y trombopenia. Es preciso descartar una enfermedad neoplásica, tanto hematológica (leucemia, linfoma) como metastásica. La drepanocitosis puede producir dolor óseo, anemia y osteonecrosis. Un paciente con trombopenia, esplenomegalia y artralgias puede hacer pensar en un lupus. Los pacientes con osteomalacia también tienen dolor óseo, osteopenia y fracturas. Sin embargo, la ausencia de autoanticuerpos y de alteraciones metabólicas óseas, y la presencia de fenómenos de remodelación en el estudio radiológico, hacen pensar en una enfermedad de Gaucher. El diagnóstico diferencial con una enfermedad neoplásica puede ser más difícil, si bien la biopsia ósea permitiría observar los típicos macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher).

Un paciente con enfermedad de Fabry puede acudir a la consulta refiriendo acroparestesias y brotes de dolor osteoarticular intenso con escasos hallazgos en la exploración física. Probablemente se piensa inicialmente en un síndrome del túnel carpiano, en una polineuritis o en el inicio de una enfermedad inflamatoria articular de mecanismo inmunitario. Se trata de un conjunto de manifestaciones clínicas muy frecuentes en una consulta de reumatología. Si además hay proteinuria, insuficiencia renal y alteraciones vasculares o neurológicas, se puede plantear el diagnóstico de lupus, de vasculitis o de amiloidosis primaria. Además, el desarrollo de la enfermedad vascular y de la insuficiencia renal suele ser de aparición tardía, lo que dificulta el diagnóstico en las fases iniciales. En estos pacientes, la aparición de angioqueratomas o de opacidades corneales puede ser la clave del diagnóstico.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo A (neuropática) comienza en etapas tempranas de la vida con hepatoesplenomegalia y afectación neurológica grave, y habitualmente se diagnostica en una consulta de pediatría. Sin embargo, la forma de Niemann-Pick no neuropática puede comenzar entre la primera y la segunda décadas de la vida con hepatoesplenomegalia y manifestaciones musculoesqueléticas, con dolor óseo, retraso en la maduración esquelética, osteopenia radiológica y ensanchamiento del espacio medular con trabeculación grosera y alteración del contorno óseo con deformidad de Erlenmeyer similar a la enfermedad de Gaucher. El diagnóstico diferencial de un paciente en las primeras décadas de la vida con dolor óseo,

anemia y osteopenia con alteración trabecular se puede plantear con una leucemia y también con una talasemia, cuyas alteraciones radiológicas son muy similares. Asimismo, el reumatólogo puede plantearse la posibilidad de que se trate de una artritis idiopática juvenil de comienzo. La ausencia de alteraciones en la fórmula leucocitaria, la ausencia de hemólisis y de los parámetros típicos de la artritis idiopática juvenil (elevación de reactantes de fase aguda, factor reumatoide, anticuerpos anti-nucleares) y de artritis en la exploración física descartan estos diagnósticos.

Los pacientes con enfermedad de Pompe con la forma de comienzo del adulto pueden acudir a la consulta con hipotonía y pérdida de fuerza progresiva, con afectación predominante proximal y elevación de las enzimas musculares. El diagnóstico inicial puede ser de miositis de mecanismo inmunitario, si bien obliga a valorar un amplio diagnóstico diferencial con las distrofias musculares, las miopatías inducidas por fármacos y otras miopatías metabólicas. El estudio electrofisiológico con descargas miopáticas y la biopsia muscular con una miopatía vacuolar puede orientar al diagnóstico, que se confirma por la determinación de glucosidasa ácida en los leucocitos o los fibroblastos (biopsia de piel).

La tabla 4 muestra los diferentes niveles de diagnóstico ante la posibilidad de encontrarnos frente a una enfermedad por depósito lisosómico. En un primer nivel, las características clínicas del paciente orientan al diagnóstico. Posteriormente es posible identificar la sustancia que se está depositando, y finalmente determinar la deficiencia enzimática. El genotipado debe realizarse tanto al paciente como a la familia.

El conocimiento de las características fundamentales de las MPS, las lipidosis o las glucogenosis permite orientar el diagnóstico hacia estas enfermedades. Las nuevas técnicas diagnósticas son accesibles, rápidas y sencillas. El desarrollo durante los últimos años del tratamiento enzimático sustitutivo de especial relevancia al diagnóstico precoz de estos pacientes, mejorando el pronóstico de forma significativa y evitando en muchos casos un desenlace fatal.

Las enfermedades por depósito lisosómico cursan con manifestaciones osteoarticulares (tablas 3 y 5),

Tabla 4> Aproximación diagnóstica a un paciente con enfermedad por depósito lisosómico

Nivel de diagnóstico	Fisiopatología	Test diagnóstico
Fenotipo	Manifestaciones clínicas	Estudio médico
Tisular	Depósito de sustrato	Mucopolisacaridosis: glucosaminoglucanos urinarios Gaucher: células de Gaucher en aspirado medular Fabry: glucoesfingolípidos en plasma Pompe: glucógeno en biopsia muscular
Celular	Deficiencia enzimática	Determinación de la deficiencia en leucocitos o fibroblastos
Molecular	Mutación genética	Genotipado

Tabla 5> Diagnóstico diferencial reumatológico de los pacientes con enfermedades por depósito lisosómico

Enfermedad por acumulación lisosómica (manifestaciones sugestivas de enfermedad reumatológica)	Diagnóstico diferencial reumatológico
Mucopolisacaridosis (contracturas articulares, dolor, alteraciones ortopédicas, síndrome del túnel carpiano)	Artritis idiopática juvenil Artritis reumatoide
Enfermedad de Gaucher (dolor óseo, fracturas, osteonecrosis, hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia y elevación de la velocidad de sedimentación globular)	Enfermedad hematológica neoplásica (leucemia, linfoma) Anemia hemolítica Lupus eritematoso sistémico Enfermedad metastásica Enfermedades óseas metabólicas (osteomalacia, hiperparatiroidismo) Amiloidosis
Enfermedad de Fabry (acroparestesias, artromialgias intensas)	Síndrome del túnel carpiano Lupus eritematoso sistémico Vasculitis Inicio de artritis reumatoide o de artritis idiopática juvenil Amiloidosis primaria
Enfermedad de Niemann-Pick (dolor óseo, anemia, osteopenia, trabeculación gruesa y alteración del contorno óseo. Retraso del crecimiento)	Enfermedad hematológica maligna (leucemia) Talasemia Artritis idiopática juvenil
Enfermedad de Pompe (hipotonía y pérdida de fuerza)	Polimiositis Distrofia muscular Miopatías metabólicas

a menudo en los estadios más tempranos. Estos pacientes pueden ser valorados por reumatólogos, que de esta forma tienen la posibilidad de diagnosticar la enfermedad en sus fases más tempranas, optimizando así las posibilidades de que un eventual tratamiento sea más efectivo.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Sanjurjo, del Servicio de Pediatría del Hospital de Cruces, y a Francisco Abad, de Laboratorios Genzy-

me, que nos facilitaron valiosa información y nos ayudaron en la redacción de este trabajo.

Bibliografía

- Hopkin RJ, Grabowski GA. Enfermedades por almacenamiento lisosómico. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16.ª ed. México: McGrawHill; 2005. p. 2548-52.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281:249-54.
- Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. Clin Rheumatol. 2007;26:335-41.

4. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*. 1995;72:263-7.
5. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr*. 1995;84:337-9.
6. Resnick D. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.
7. Schmidt H, Ullrich K, von Lengerke HJ, Kleine M, Bramswig J. Radiological findings in patients with mucopolysaccharidosis I H/S (Hurler-Scheie syndrome). *Pediatr Radiol*. 1987;17:409-14.
8. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79:576-82.
9. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144:581-8.
10. Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop*. 1997;26:533-40.
11. Baldellou A, Dalmau J, Sanjurjo P. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia. *Acta Pediatr Esp*. 2006;64:175-80.
12. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163:58-66.
13. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;362:201-7.
14. Weizman Z, Tennenbaum A, Yatziv S. Interphalangeal joint involvement in Gaucher's disease, type I, resembling juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1982;25:706-7.
15. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005;105:4569-72.
16. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144:112-20.
17. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1464-70.
18. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122-38.
19. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138:338-46.
20. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001;38:750-60.
21. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8:539-48.
22. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al: International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:9-15.
23. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2743-9.
24. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114:672-7.
25. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252:875-84.