Caracterización clínica y genética de pacientes pediátricos con enfermedades lisosomales: experiencia en un hospital de tercer nivel en México

Dora R. Navarrete-Morales^{1,2*}, Ericka Vargas-Quevedo³ y Yuritzi Santillán-Hernández⁴

¹Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"; ²División de Estudios de Posgrado, Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México;

³Medicina Interna Pediátrica-Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"; ⁴Genética Humana-Genética Clínica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo de padecimientos dentro de las enfermedades raras, por su baja prevalencia. **Objetivos:** Realizar un análisis de las características clínicas y genéticas de pacientes pediátricos con enfermedades lisosomales en nuestra unidad hospitalaria. **Material y métodos:** Estudio descriptivo. Se revisaron expedientes de 17 pacientes pediátricos; sus antecedentes familiares y demográficos, sus características clínicas y genéticas, así como su abordaje terapéutico. El estudio se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, entre enero de 2009 y diciembre de 2018. **Resultados:** 9 mujeres y 8 varones, de edad media 8.3 años, edad promedio de 5.1 años; edad media materna de 35.3 años; la edad promedio al diagnóstico fue de 5.1 años y de inicio de terapia fue a los 5.9 años. Prevalencia: enfermedad de Fabry 4 pacientes (24%), mucopolisacaridosis (MPS) I 4 pacientes (24%), MPS II 3 (18%), Niemann Pick C 2 (12%), deficiencia de lipasa ácida 2 (12%), MPS III 1 (6%) y enfermedad de Gaucher 1 (6%). Doce pacientes recibieron terapia de reemplazo enzimático (TRE) (70.5%). **Conclusión:** Estas enfermedades, a pesar de su escasa presentación, son de relevancia debido a las alteraciones que conllevan en el sistema esquelético. La detección oportuna de los síntomas extraarticulares puede ayudar en una terapéutica temprana.

Palabras clave: Caracterización. Enfermedades lisosomales. México.

Clinical and genetic characterization of pediatric patients with lysosomal diseases: Experience in a tertiary hospital in Mexico

Abstract

Background: Lysosomal diseases constitute a group of diseases within rare diseases, due to their low prevalence. **Objectives:** Carry out an analysis of the clinical and genetic characteristics of pediatric patients with lysosomal diseases in our hospital unit. **Material and methods:** Descriptive study, records of 17 pediatric patients were reviewed; their family and demographic background, their clinical and genetic characteristics, as well as their therapeutic approach; at the National Medical Center 20 de Noviembre of the ISSSTE, between January 2009 and December 2018. **Results:** 9 female and 8 male, mean age 8.3 years, average age 5.1 years; mean maternal age of 35.3 years. Average age at diagnosis was 5.1 years and starting therapy was 5.9 years. Prevalence: Fabry disease 4 patients (24%), MPS I 4 patients (24%), MPS II 3 (18%), Nieman Pick-C 2 (12%), Acid Lipase deficiency 2 (12%), MPS III 1 (6%) and Gaucher disease 1 (6%). 12 patients received ERT (70.5%). **Conclusion:** These diseases, despite their scarce presentation, are of relevance due to the alterations they entail in the skeletal system. Timely detection of extra-articular symptoms can help in early therapy.

Key words: Characterization. Lysosomal diseases. Experience, Mexico.

Correspondencia:

*Dora R. Navarrete-Morales

E-mail: dra.ruthnavarretepediatra@hotmail.com

Fecha de recepción: 27-11-2020

Fecha de aceptación: 01-03-2021

DOI: 10.24875/REM.Q.20000040

Disponible en internet: 04-06-2021

Rev Esp Méd Quir. 2020;25:7-14

www.remq-issste.com

1665-7330 / © 2021 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos de origen genético, generalmente clasificados dentro del grupo de enfermedades raras, por su baja prevalencia en la población mundial¹. Se estima que aproximadamente 6 millones de personas padecen alguna enfermedad rara en México¹. En el mundo, un 7% de la población nace con alguno de estos padecimientos, de acuerdo con datos recabados desde el año de 1997 por la iniciativa «Orphanet», que permitió elaborar un registro de este tipo de enfermedades, principalmente las de origen lisosomal².

Generalmente, las enfermedades lisosomales se heredan de manera autosómica recesiva (a excepción de las enfermedades de Hunter y de Fabry, que están ligadas al cromosoma X), y están originadas por mutaciones en genes codificadores de una o varias enzimas catabólicas, que afectan la degradación de ciertas macromoléculas, promoviendo su almacenamiento y consecuentemente, una disfunción celular silenciosa y progresiva con espectro clínico variable en sintomatología y edad de presentación³. Bioquímicamente, también se encuentran defectos en múltiples niveles de la síntesis, activación y degradación de las hidrolasas lisosomales, así como defectos en los sustratos de estas y en las proteínas de membrana relacionadas; de ahí que su clasificación se realice a partir del principal producto de almacenamiento lisosomal afectado⁴.

En nuestro continente no existen estadísticas epidemiológicas precisas acerca de la prevalencia de este grupo de enfermedades, sin embargo, diversas series y reportes de caso, han descrito los aspectos clinicoepidemiológicos de algunas de ellas, principalmente de la enfermedad de Gaucher, la deficiencia de lipasa ácida, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Niemann-Pick (NPC), la enfermedad de Pompe y las mucopolisacaridosis (MPS) en cualquiera de sus tres tipos (I, II y III)⁵⁻¹⁶. Sin embargo, se calcula que existen más de 50 enfermedades por depósito lisosomal, con una prevalencia general estimada de un caso por cada 5,000 a 7,700 nacidos vivos en el mundo, aunque algunos autores consideran que los trastornos lisosomales se encuentran infradiagnosticados^{17,18}. En México, la enfermedad de Gaucher fue la primera enfermedad lisosomal registrada y a partir de la creación del Primer Consenso Nacional sobre

Enfermedades Lisosomales en 2005 se ha diagnosticado en un 90% de los pacientes tratados en el Centro de Alta Especialidad de Enfermedades por Depósito Lisosomal, siendo más frecuente en el sexo femenino y con mayor distribución geográfica en Estados del centro del país¹⁹.

Al ser enfermedades poco frecuentes y de espectro clínico variable, el diagnóstico definitivo puede retrasarse, principalmente porque el inicio del cuadro clínico suele ser insidioso y con síntomas inespecíficos, acompañado o no de anomalías en exámenes de laboratorio ordinarios, que pueden pasar desapercibidos en un primer contacto con el paciente, postergando la instauración de un tratamiento adecuado, que evite complicaciones irreversibles a largo plazo²⁰⁻²². Las manifestaciones clínicas y edades de presentación de las enfermedades lisosomales más comunes dependen del grado de afectación y pueden confundirse con otras enfermedades²³⁻³¹. El diagnóstico de certeza ante cualquier sospecha de enfermedad lisosomal se basa en la determinación de la enzima deficiente, mediante espectrometría de masas múltiples enzimática, técnica utilizada también como método de cribado en neonatos sanos^{32,33}.

Sin embargo, diversos consensos sugieren tres fases fundamentales en el diagnóstico: una primera de sospecha clínica, una segunda de confirmación enzimática y una tercera de evaluación global del daño producido por el déficit, correlacionando el grado de actividad enzimática con la extensión de la enfermedad y los órganos afectados; por lo que es imprescindible realizar el diagnóstico genético y molecular encaminado a la caracterización de la mutación específica en cada caso^{34,35}. De manera general, el tratamiento de las enfermedades lisosomales debe ser multidisciplinario, basándose fundamentalmente en cinco modalidades terapéuticas, las cuales deben individualizarse en cada caso, tomando en cuenta factores como: tipo de enfermedad, edad al diagnóstico, manifestaciones clínicas, complicaciones, grado de actividad enzimática, efectos adversos de la terapia instaurada y costo-beneficio^{31,36-38}.

El objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis descriptivo de las características de pacientes pediátricos con enfermedades lisosomales en un hospital de tercer nivel de atención en México. Los objetivos específicos son: a) identificar la frecuencia y tipo de enfermedad lisosomal en pacientes pediátricos diagnosticados durante el periodo de estudio; b)

describir las características clínicas, bioquímicas, genéticas y demográficas de los pacientes diagnosticados, y c) documentar el tipo de tratamiento médico establecido y, en su caso, las complicaciones derivadas de este.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo longitudinal, de dirección retrospectiva, de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedades lisosomales, con control periódico en el servicio de Medicina Interna Pediátrica, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad Social y Servicios de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en México. Se revisaron los expedientes médicos electrónicos de pacientes diagnosticados con enfermedades lisosomales en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2018, extrayéndose los siguientes datos: número de expediente, nombre, sexo, tipo de enfermedad lisosomal, edad al diagnóstico, lugar de origen, diagnóstico enzimático, diagnóstico molecular, tipo de mutación encontrada, afectación familiar, edad de inicio de tratamiento, tipo de tratamiento instaurado, manifestaciones clínicas de la enfermedad y complicaciones.

Se buscó, en forma dirigida, la dosis y la frecuencia del tratamiento instaurado en cada caso. Se incluyeron en este estudio pacientes pediátricos, con derechohabencia de la institución, que fueron diagnosticados con enfermedades lisosomales mediante pruebas enzimáticas o moleculares y cuentan con expediente médico electrónico completo durante el periodo de estudio. Se excluirán del estudio todos aquellos pacientes pediátricos de cualquier edad, derechohabientes de la institución, con diagnóstico presuntivo de enfermedad lisosomal no confirmado mediante pruebas enzimáticas o moleculares, pacientes pediátricos diagnosticados con expedientes electrónicos incompletos y pacientes pediátricos de cualquier edad diagnosticados con enfermedades lisosomales fuera de periodo de estudio.

El tipo de muestra de este trabajo fue no probabilística, a conveniencia del investigador, dependiente del número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el diseño del estudio. La selección de los sujetos de estudio se llevó a cabo por los investigadores que laboran en el servicio de pediatría, específicamente en el servicio de

medicina interna pediátrica, tomando en consideración los criterios de inclusión antes mencionados. Se identificaron aquellos pacientes diagnosticados con enfermedades lisosomales durante el periodo de estudio. Se observaron y registraron las características clinicoepidemiológicas del grupo de estudio, en cuanto a edad de diagnóstico e inicio de tratamiento, sexo, lugar de origen, manifestaciones clínicas más comunes, comorbilidades y complicaciones asociadas en cada sujeto de estudio. Lo anterior se documentó en forma física y electrónica mediante un formato de registro de caso.

Los datos recabados fueron capturados en una base de datos, realizada en hojas de cálculo, para una mejor organización de estos, usando el programa Excel de la paquetería de Microsoft Office. La evaluación de los resultados obtenidos se realizó mediante el uso de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y porcentajes obtenidos en la captura previa de la información. El análisis estadístico de esta investigación se realizó mediante el uso de pruebas estadísticas descriptivas, tablas de distribución de frecuencias e inferenciales, dependiendo de la distribución simétrica o asimétrica de los datos. Las variables cualitativas únicamente se expresan en términos de porcentaje. En el caso de variables cuantitativas se obtuvieron las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), como medida de variabilidad se utilizará la desviación estándar.

Se cuenta con una autorización del comité de ética de esta institución.

Resultados

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. La distribución cuantitativa de las variables se determinó por medio del cálculo de medidas de tendencia central. La media de edad se encontró en 8.3 años, con una desviación estándar de 5.8, con un valor mínimo de 0.5 y máximo 19 años. El predominio de sexo en nuestro estudio es de 9 (52.9%) mujeres y 8 (47.1%) varones (Tabla 1).

El promedio de edad de los padres es padre con una media de 38.2 años (23 a 65) y la media de la madre de 35.3 años (19 a 52). La edad promedio al diagnóstico de la enfermedad es de 5.1 años (0.2 a 16). Encontramos que el lugar de origen predominante de

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio durante su evolución

Variable	Total de pacientes incluidos en el estudio		n = 17
Sexo	Mujer		Hombre
	(9) 52.9		(8) 47.1%
	Media (años)	Máximo (años)	Mínimo (años)
Edad	8.3	19	0.5
Edad de inicio de la terapia	5.9	0.5	13

Tabla 2. Diagnóstico enzimático y molecular

Enfermedad lisosomal	Mutación	Resultado enzimático
Enfermedad de Fabry	C.1156C>T (P.Q386X, gen <i>GLA</i>)	Alfa galactosidasa ácida < 2.8 (LOQ) LISO-Gb3:74.7 ng/ml/ <i>GLA</i> variante hemicigota c.1156C>T p.(GIN386)
	Gen <i>GLA</i> c.12G>A y c.1000-22C>T, Heterocigota	No
	Gen <i>GLA</i> c.44C>A (p.A15Q) Hemicigoto	Alfa galactosidasa 0.62 mcmol/l/h
	Gen <i>GLA</i> c.352C>T (p.R118C) Heterocigota	Alfa galactosidasa 3.47 mcmol/l/h
Mucopolisacaridosis I	C.508-1G>C	Iduronato-2-sulfatasa (IDS): 12.42 mcmol/l/h (valores 57.39-149.47 mcmol/l/h)
	C.299_299 +1 DEL INS AT /P.R100 NFS*32/ C.1598C>G P.R 533R	Alfa-L-iduronidasa 0.1 l/h
	C.299_299 +1 DEL INS AT /P.R100 NFS*32/ C.1598C>G P.R 533R	Alfa-L-iduronidasa 0.1 l/h
	No	No
Mucopolisacaridosis II	Gen <i>IDS</i> , EXON 9, mutación heterocigota C.1327C>T	Iduronato-2-sulfatasa. 9.9 mmol/l/h
	No	No
	Hemicigoto C.1025A> C/ P.HIS342PRO	C1025 A<C p.(His 342pro)
Mucopolisacaridosis III	Gen <i>NAGLU</i> c.432G>A, (p.W144X) homocigota	N-acetil alfa-glucosaminidasa 0
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	Gen <i>NPC1</i> c.3019c>G (p.P1007A), c.325T>C (p.F1087L) heterocigota	Alfa-L-iduronidasa 0.5 mmol/h
	Gen <i>SMPD1</i> c-1344A>G (p.Y448C) heterocigota	Esfingomielinasa ácida < 0.4 (LOD) U/ml/h
Enfermedad de deficiencia de lipasa ácida	Gen 4C.253C>A P.Gln85LYS	Enfingomielasa ácida > 0.02 U/ml/h
Enfermedad de Gaucher	N370S	Glucocerebrosidasa 1070.8 mcmol/l/h LISO-GB (glucosil enfigosina) 1 77.6 ng/ml

nuestros pacientes es la Ciudad de México, 8 (47.1%), seguida por el Estado de México, 6 (35.3%), Baja California, 1 (5.9%), Guanajuato, 1 (5.9%) y Morelos, 1 (5.9%). El diagnóstico enzimático y molecular se describe en la tabla 2. Encontramos que 8 (47.1%) de nuestros pacientes no tienen ningún familiar afectado, 2 (11.8%) pacientes con diagnóstico de enfermedad de

Fabry tienen 1 (5.9%) familiar afectado (padre y madre) y 1 (5.9%) de nuestros pacientes con diagnóstico de MPS tiene afectación en la madre; el resto de familiares no se reportó.

La frecuencia de enfermedades lisosomales de los pacientes estudiados se encuentra en la figura 1. Podemos destacar que enfermedad de Fabry y la MPS I

Figura 1. Frecuencia de las enfermedades lisosomales de la población estudiada. MPS: mucopolisacaridosis; NPC: enfermedad de Niemann-Pick.

resaltan con el 23.5% cada una ($n = 4$), seguidas de la MPS II con el 17.64% ($n = 3$), la NPC y la deficiencia de lipasa ácida, con 11.7% ($n = 2$) cada una de ellas; y un solo caso para MPS III y enfermedad de Gaucher, con un 5.8% respectivamente.

Como datos de relevancia, en la tabla 3 podemos observar la expresión clínica de cada una de las enfermedades ya comentadas en la población de estudio. El cual fue disperso y sutil, destacando la fascie tosca como un elemento de frecuencia.

Entre los tratamientos empleados para cada uno de los casos, en función de su diagnóstico (Tabla 4) solo un caso de enfermedad de Fabry fue tratado con una hidrolasa lisosomal, conocida como agalsidasa beta, administrada de manera quincenal. Los pacientes con MPS I fueron tratado con laronidasa ($n = 3$) e idursulfasa ($n = 1$) de forma semanal. En pacientes con MPS II el tratamiento base de todos los casos fue idursulfasa, variando la toma entre semanal ($n = 3$) y quincenal ($n = 1$). El caso de MPS III no había recibido ningún tipo de tratamiento al corte del estudio. El caso de NPC fue tratado con dosis diarias de miglustat. Los pacientes con deficiencia de lipasa ácida fueron tratados con sebelpasa alfa pero no se describe temporalidad en los expedientes. Finalmente, el paciente con enfermedad de Gaucher recibió tratamiento quincenal con imiglucerasa.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, se documentaron 17 casos de pacientes pediátricos con enfermedades lisosomales en un periodo de 10 años, incluyendo dos defunciones. Con una edad media de 8.3 años, siendo la edad promedio al diagnóstico de la enfermedad de 5.1 años y el tiempo de evolución medio de esta de 3.2 años, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial^{1,2,17,18}.

La mayoría de los pacientes afectados corresponden al sexo femenino (52.9%) y son originarios del centro del país, principalmente de la Ciudad de México (47.1%), lo cual corresponde con los casos reportados en el Centro de Alta Especialidad de Enfermedades por Depósito Lisosomal, ubicado en el Estado de Querétaro, durante el 2005¹⁹. La edad media paterna fue mayor en pacientes con enfermedad de Fabry (media 43.3 años), mientras que la edad materna fue mayor en pacientes con MPS III (media 39.5 años), lo cual podría relacionarse con el aumento de mutaciones en los genes que codifican para las diferentes enzimas, que juegan un papel fundamental en la génesis de la enfermedad lisosomal, aunque no tenemos un patrón bien establecido^{3,4}.

La mayoría de los sujetos de estudio no tenían antecedentes de patologías lisosomales (47.1%), sin

Tabla 3. Principales manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades lisosomales

Enfermedad	Principales manifestaciones clínicas	Frecuencia de la manifestación clínica	Porcentaje %	
			En el grupo de enfermedad	En la muestra total (n = 17)
Enfermedad de Fabry (n = 4)	Acroparestesias	2	50	11.7
	Crisis de Fabry, dolor fiebre	3	75	17.6
	Opacidad corneal	0	-	-
	Hipertrofia de ventrículo izquierdo	0	-	-
	Insuficiencia renal	0	-	-
Mucopolisacaridosis I (n = 4)	Fascies tosca	4	100	23.53
	Hepatoesplenomegalia	1	25	5.88
	Disostosis múltiple	2	50	11.76
	Opacidad corneal	0	-	0.00
	S. de túnel carpiano	0	-	0.00
Mucopolisacaridosis II (n = 3)	Fenotipo Hurler	3	100	17.65
	Hepatoesplenomegalia	2	66	11.76
	Disostosis múltiple	1	33	5.88
	S. de túnel carpiano	1	33	5.88
	Retraso mental	0	-	0.00
Mucopolisacaridosis III (n = 1)	Regresión del neurodesarrollo	1	100	5.88
	Sordera	0	-	0.00
	Crisis convulsivas	1	100	5.88
	Alteraciones en el sueño	0	-	0.00
	Manifestaciones neurológicas	0	-	0.00
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (n = 2)	Hepatomegalia	0	-	0.00
	Parálisis vertical de la mirada	0	-	0.00
	Cataplexia gelástica	0	-	0.00
	Alteraciones de marcha y movimiento	0	-	0.00
	Alteraciones de la deglución	2	100	11.76
Deficiencia de lipasa ácida (n = 2)	Elevación de carbohidratos (CHO)	0	-	0.00
	Elevación de triglicéridos	1	50	5.88
	Cirrosis micronodular	1	50	5.88
	Elevación de LDL	0	-	0.00
	Hepatomegalia	1	50	5.88
Enfermedad de Gaucher (n = 1)	Hepatoesplenomegalia	1	100	5.88
	Fracturas óseas	0	-	0.00
	Dolor óseo	1	100	5.88
	Alteraciones hematológicas	0	-	0.00
	Manifestaciones neurológicas	0	-	0.00

CHO: carbohidratos; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 4. Tipo de terapia de reemplazo enzimático utilizada para cada enfermedad

Enfermedad lisosomal	Tipo de terapia	Frecuencia
Enfermedad de Fabry	Agalsidasa beta	Quincenal
	Ninguna	Ninguna
	Ninguna	Ninguna
	Ninguna	Ninguna
Mucopolisacaridosis I	Idursulfasa	Semanal
	Laronidasa	Quincenal
	Laronidasa	Semanal
	Laronidasa	Semanal
Mucopolisacaridosis II	Idursulfasa	Semanal
	Idursulfasa	Semanal
	Idursulfasa	Quincenal
Mucopolisacaridosis III	Ninguna	Ninguna
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	Miglustat	Diario
	Ninguna	Ninguna
Deficiencia de lipasa ácida	Sebelipasa alfa	Se desconoce
	Sebelipasa alfa	Se desconoce
Enfermedad de Gaucher	Imiglucerasa	Quincenal

embargo, el 17.6% de los pacientes representaban al menos un hermano del sexo masculino con la enfermedad y solo el 11.8% de los pacientes tenía el antecedente de madre con enfermedad lisosomal. Los datos clínicos más frecuentes fueron los siguientes: dolor y fiebre (11.8%) en enfermedad de Fabry; facies tosca (11.8%) y hepatoesplenomegalia (5.9%) en MPS I, fenotipo Hurler con hepatoesplenomegalia y disostosis múltiple (5.9%) en MPS II; alteraciones de la marcha y el movimiento (11.8%) en NPC y hepatoesplenomegalia con elevación de triglicéridos y cirrosis micronodular (5.9%) en pacientes con déficit de lipasa ácida^{23,25}.

El diagnóstico molecular se llevó a cabo en el 88.2% de los pacientes, encontrándose mutaciones genéticas específicas en el mismo porcentaje de pacientes, siendo la más común C.299_299 +1 DEL INS AT /P.R100 NFS*32/ C.1598C>G P.R 533R, seguida de la mutación GEN 4C.253C>A P.Gln85LYS. Se realizó diagnóstico enzimático en el 82.4% de los pacientes, siendo las enzimas más frecuentes en afectación la

alfa-l-iduronidasa y la esfingomielasa ácida. Solo el 5.9% desarrolló anticuerpos durante el tratamiento, lo que se traduce en la eficacia de esta estrategia terapéutica a largo plazo, que debe considerarse en los pacientes afectados, a partir de la confirmación del diagnóstico³⁶⁻³⁸.

Conclusión

Aunque nuestro estudio demuestra que la mayor parte de los casos se concentra en el centro del país, consideramos que la realización de estudios epidemiológicos en hospitales pediátricos o de segundo nivel de atención acerca de estas patologías a nivel nacional permitirán determinar con mayor exactitud la incidencia de la enfermedad en nuestro medio, así como las características tanto genotípicas como fenotípicas de nuestra población. Si bien las enfermedades lisosomales se consideran entidades raras, deben formar parte del diagnóstico de exclusión en pacientes pediátricos con síntomas insidiosos e inespecíficos, debido a que no existe un patrón clínico característico que defina su diagnóstico.

Agradecimientos

Al servicio de Genética Humana, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

- Carbajal-Rodríguez L. Enfermedades raras. *Rev Mex Pediatr*. 2015;82(6):207-10.
- Organización Mundial de la Salud. Unidos para combatir las enfermedades raras [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2012 [consultado: 26-08-2018]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/>
- Platt FM, Lachmann RH. Treating lysosomal storage disorders: Current practice and future prospects. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(4):737-45.
- Ballabio A., Gieselmann V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(4):684-96.
- Benevides G, Miura I, Person N, Pugliese R, Danesi V, Lima F, et al. Lysosomal acid lipase deficiency in Brazilian children: a case series. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(5):552-8.
- Weinreb N, Barboutha D, Lee R. Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:211-17.
- Rivera MR, García H, Pacheco G, Cuevas-Covarrubias SA. A case report of a patient with mucopolysaccharidosis type II. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2017;80(2):97-100.
- Zarco-Román J, Romero-Gómez HE, Carbajal-Rodríguez L. Enfermedad de Niemann Pick tipo- A. Presentación de 12 casos. *Acta Pediatr Mex*. 2017;38(3):152-64.
- Franco-Ornelas S, González-Vite M, Núñez-Villegas N, Solís-Labastida K, Mena Brito-Trejo J. Enfermedad de Gaucher: hallazgos clínicos en 11 niños. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(1):107-12.
- Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacáridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(4):295-304.
- Alden TD, Amartino H, Dalla Corte A, Lampe C, Harmatz PR, Vedolin L. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122:41-8.
- Carbajal-Rodríguez L, Voirol-García A, Mora-Magaña I, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J. Gaucher disease in Mexico. Epidemiologic overview. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(5):277-80.
- Martínez-Álvarez I, Rivera-Trujillo A, Hernández-Rodríguez S, Carranza-Madriral J. Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex*. 2011;27(2):198-208.
- Grijalva-Pérez A, Esmer C, Romero-Hidalgo S, Rojo-Domínguez A, Rosas-Madriral S, Velázquez-Cruz R, et al. Prevalence and ancestral origin of the c.1987delC GAA gene mutation causing Pompe disease in Central Mexico. *Meta Gene*. 2018;15:60-4.
- Cerón-Rodríguez M, Zamora A, Erdmenger J, Urefia R, Consuelo Sánchez A. Primer caso en México de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío: remisión de cardiomiopatía con terapia de reemplazo enzimático. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(1):41-6.
- Fenton-Navarro P, Pérez-Campos E, Pina-Canseco MS, Fenton-Navarro B. Gaucher's Disease and Hurler's Syndrome in two first cousins. *Int J Hum Genet*. 2017;17(3):109-17.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
- Vairo FP, Boczek NJ, Cousin MA, Kaiwar C, Blackburn PR, Conboy E, et al. The prevalence of diseases caused by lysosome-related genes in a cohort of undiagnosed patients. *Mol Genet Metab*. 2017;13:46-51.
- Blass-Jaimes P. Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos. *Acta Ortop Mex*. 2010;24(5):351-58.
- Mehta A, Belmatoug N, Bembic B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab*. 2017;122:122-29.
- Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists/oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol*. 2007;82:697-701.
- Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab*. 2016;8:67-73.
- Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou Vázquez A. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp*. 2005;63:243-7.
- Rua Elorduy MJ. Enfermedades metabólicas lisosomales. Manifestaciones osteoarticulares. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:231-9.
- Guía de Práctica Clínica: Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la mucopolisacáridosis tipo I en Edad Pediátrica [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2010. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- Giugliani R, Vairo F, Kubaski F, Poswar F, Riegel M, Baldo G, et al. Neurological manifestations of lysosomal disorders and emerging therapies targeting the CNS. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:56-68.
- Velázquez-Arce CV. Enfermedad de Fabry. Discapacitante y subdiagnosticada. *Rev Parag Reumatol*. 2015;1(2):99-106.
- Beltrán-Becerra KJ, Ríos-González BE, Gutiérrez-Amavizca BE, Silva-Noriega BA, Figueroa LE. Manifestaciones oftalmológicas en pacientes mexicanos con enfermedad de Fabry. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(11):373-75.
- Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de mucopolisacáridosis tipo II [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2011. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J, Perea-Martínez A, Copto-García A. Enfoque simplificado para el diagnóstico de enfermedades lisosomales en niños. *Rev Mex Pediatr*. 2014;81(4):143-53.
- Vázquez-Frías R, García-Ortiz JE, Valencia-Mayoral PF, Castro-Narro GE, Medina-Bravo PG, Santillán-Hernández Y, et al. Mexican consensus on lysosomal acid lipase deficiency diagnosis. *Rev Gastro Mex*. 2018;83:51-61.
- Matern D, Gavrillov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Sem Perinat*. 2015;39:206-16.
- Bravo H, Camargo-Neto E, Schulte J, Pereira J, Smapaio Filho C, Bitencourt F, et al. Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage diseases in Brazil. *Mol Genet Metab*. 2017;12:92-7.
- Franco-Ornelas S; Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48(2):167-86.
- García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, de Luna E, Lemus P, et al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam*. 2017;14(1):27-38.
- Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Laue H, Panahloo Z, Zimran A. Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:218-25.
- Carbajal-Rodríguez L, Gómez-González MF, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J, Mora-Tiscareño MA. Terapia de reemplazo enzimático en una paciente con enfermedad de Gaucher tipo III. *Acta Pediatr Mex*. 2012;33(1):9-19.
- Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36-46.