



## **DIGESTIÓN CELULAR Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES LISOSOMALES. MATERIAL COMPLEMENTARIO.**

**Autores:** Dra. Ibis Ofelia Sánchez Rodríguez<sup>1</sup>, Dra. Marisela Resco Zequeira<sup>1</sup>, Lic. Yeumicelys González Verdecia<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesora Asistente

<sup>2</sup> Licenciada en Enfermería. Especialista de Primer Grado en Histología. Profesora Asistente.

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

E-mail: ibisa@infomed.sld.cu

### **Resumen:**

**Introducción:** Los lisosomas constituyen organitos citoplasmáticos, son los responsables de llevar a cabo el proceso de digestión en el interior de la célula, proceso en el que juegan un papel esencial las enzimas lisosomales, cuyo trastorno lleva a la aparición de enfermedades lisosomales. **Objetivo:** Describir las características morfofuncionales de los lisosomas, sus enzimas y el papel que juegan en las enfermedades lisosomales. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica en textos propios de la especialidad, artículos científicos y sitios web en línea en internet. **Desarrollo:** Durante la revisión se obtuvo información acerca de este organito citoplasmático y las patologías resultantes del trastorno genético a nivel enzimático, enfermedades que tienen una baja incidencia en general, aunque hay poblaciones donde algunas de ellas se presentan con mayor frecuencia. **Conclusiones:** Las enfermedades por almacenamiento lisosomal a pesar de tener una baja incidencia, constituyen causa de muertes prematuras, ocasionan severos trastornos neurológicos, retraso mental y en general pobre calidad de vida, por lo que es esencial que se aborde al estudiar la digestión celular, lo que permitirá una mayor motivación de los estudiantes hacia el conocimiento de la célula y sus componentes mediante la vinculación básico- clínica.

**Palabras clave:** lisosomas, digestión celular, enzimas lisosomales, enfermedades genéticas.



## **Introducción:**

La célula está constituida por un conjunto de componentes de cuyo adecuado funcionamiento depende la integridad del organismo y su interacción con el medio. Específicamente integrando el citoplasma se encuentran los organitos, que pueden ser membranosos o no membranosos, los que en dependencia de su estructura se encargan de cumplir funciones específicas en el medio intracelular.

Las células incorporan al citoplasma diversas sustancias, contenidas en vacuolas de tamaños variados que son utilizables como nutrientes, también como parte de los mecanismos de defensa celular, las células fagocitan microorganismos o partículas extrañas que se encuentran en el medio extracelular. El material que hay en estas vacuolas, es degradado a moléculas pequeñas por la acción de enzimas hidrolíticas (representadas más adelante) que se encuentran dentro de un organito membranoso, el cual recibe el nombre de lisosoma.<sup>1,2</sup>

Como puede apreciarse las enzimas contenidas en los lisosomas juegan una función esencial en la célula y el organismo como un todo, sin embargo, en numerosas ocasiones se producen trastornos genéticos que llevan a alteraciones en dichas enzimas y a la aparición de las enfermedades lisosomales, aspecto que es tratado de forma insuficiente en los textos que se utilizan en la enseñanza de la estructura y función de la célula.

## **Objetivo:**

Elaborar un material complementario acerca del proceso de digestión celular y las enfermedades lisosomales derivadas de las alteraciones enzimáticas de origen genético.

## **Método:**

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la estructura microscópica de los lisosomas así como del proceso de digestión celular desde una perspectiva morfofuncional y fisiopatológica abordándose las enfermedades producidas por almacenamiento lisosomal debido a diversos trastornos genéticos; para ello se utilizaron textos propios de la especialidad, artículos científicos y sitios web en línea en internet.

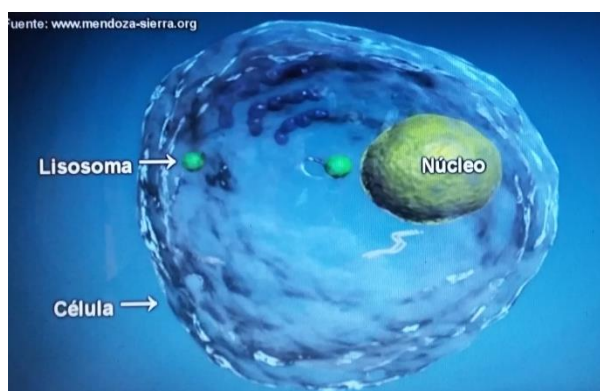


## Desarrollo

Los lisosomas, estructuras de forma esférica u ovalada, se localizan en el citosol, de tamaño relativamente grande, los lisosomas son formados por el retículo endoplasmático rugoso (RER) y luego empaquetados por el complejo de Golgi. En un principio se pensó que los lisosomas serían iguales en todas las células, pero se descubrió que tanto sus dimensiones como su contenido son muy variables.<sup>1</sup>

Se encuentran rodeadas por una membrana resistente ya 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. Como puede observarse son estos orgánulos los responsables de llevar a cabo el proceso de digestión en el interior de la célula.

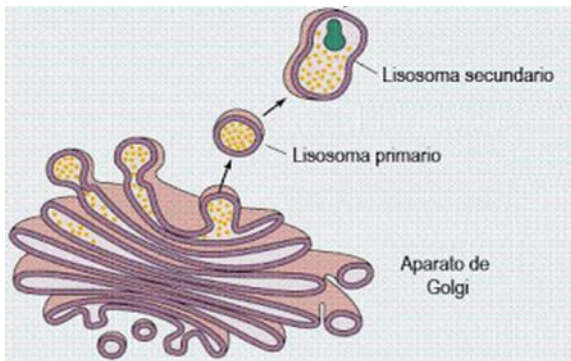
La ausencia o pérdida de la función de una enzima a lo largo de la vía catabólica, origina la acumulación de un producto metabólico intermedio.<sup>2; 3</sup>



Los lisosomas presentan en su interior un pH de 4,8 a 5 (bastante menor que el del citosol, que es neutro) debido a que las enzimas hidrolíticas funcionan mejor con un pH ácido. La membrana del lisosoma estabiliza el pH bajo bombeando iones ( $H^+$ ) desde el citosol, así mismo, protege al citosol e igualmente al resto de la célula de las enzimas digestivas que hay en el interior del lisosoma.

Estas hidrolasas se ponen en contacto con sus sustratos cuando los lisosomas primarios se fusionan con otras vesículas y el producto de la fusión es un lisosoma secundario. Por lo tanto, la digestión de moléculas orgánicas se lleva a cabo en los lisosomas secundarios, ya que estos contienen a la vez los sustratos y las enzimas capaces de degradarlos.

En resumen los **lisosomas primarios**, son aquellos que surgen del aparato de Golgi y que aún no se han fusionado con el material que será digerido, por lo que sus enzimas se encuentran en estado de inactividad. Mientras que los **lisosomas secundarios**, se forman inmediatamente que el lisosoma primario se une a la vesícula que contiene el material a digerir.<sup>3; 4</sup>



El tipo de lisosoma secundario que se obtiene depende de la procedencia y la naturaleza del material a digerir.

Mediante el mecanismo de endocitosis se incorporan al citoplasma, incluidas en vacuolas, determinadas sustancias de diversos tamaños y naturaleza variada, también llamados endosomas. Para comprender este proceso es preciso conocer primeramente las distintas formas en que puede producirse la entrada de material a la célula.

La endocitosis (entrada de material a la célula) puede ocurrir por dos mecanismos: fagocitosis y pinocitosis.

La primera ocurre cuando el material que va a penetrar a la célula es sólido (cuerpos extraños, bacterias, elementos celulares o células), en este caso se forman vesículas fagocíticas o fagosomas (fagos, comer).

En cambio, si la sustancia que va a incorporarse a la célula es líquida entonces ocurre por pinocitosis y las vesículas que se forman reciben el nombre de vesículas pinocíticas o pinosomas (pinos, beber).

Las vesículas formadas (fagosomas o pinosomas) se unirán a los lisosomas primarios para proceder a la hidrólisis o sea a la digestión del material incorporado, dando lugar a la formación de los diferentes tipos de lisosomas secundarios: vacuola digestiva o heterofagosoma, cuerpo multivesicular, autofagolisosoma y cuerpo residual.

La vacuola digestiva o heterofagosoma se forma por la unión del fagosoma con un lisosoma primario para la hidrólisis de su contenido, los elementos que componen el material hidrolizado pasan a través de la membrana de la vacuola digestiva por diferentes mecanismos de transporte, hacia la matriz citoplasmática, donde serán



utilizadas en los procesos metabólicos celulares. Si en el interior de la vacuola digestiva queda resto de material que no pudo ser hidrolizado por las enzimas hidrolíticas, se forma otro lisosoma secundario llamado cuerpo residual. Estos pueden eliminar su contenido al exterior de la célula por el mecanismo de exocitosis o pueden acumularse en el interior de la misma.

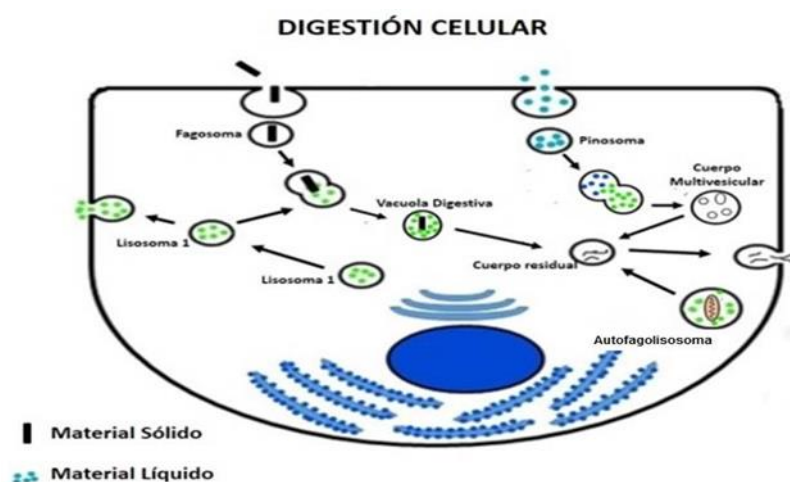
La unión de la vesícula pinocítica con el lisosoma primario origina otro lisosoma secundario que en este caso se llama cuerpo multivesicular y debe su nombre a que en su interior contiene múltiples vesículas de diferentes tamaños. De igual manera que en el caso anterior si quedan restos de material porque no es hidrolizado completamente también origina un cuerpo residual.

Por último tenemos el autofagolisosoma que se forma por la unión del lisosoma primario a una vesícula autofágica o autofagosoma, vesículas de doble membrana que engloban material citoplásmico y lo trasladan hacia los lisosomas primarios para la degradación del material. En este caso la propia célula puede digerir parte de su citoplasma bajo condiciones patológicas, tales como la irradiación y el ayuno pero también puede ocurrir en condiciones normales como un mecanismo renovador de orgánulos celulares. Este proceso se denomina autofagia.

Las vesículas pueden contener en su interior organitos, o partes de los mismos tales como retículo endoplásmico, mitocondrias, etc., Los restos de material no hidrolizado en el interior del autofagolisosoma originan como en los casos anteriores un cuerpo residual.

En ciertos casos el contenido enzimático de los lisosomas es eliminado del interior de la célula actuando en el medio extracelular. Un ejemplo de esta acción es la destrucción del tejido óseo por la colagenasa sintetizada por células existentes en él.

En el siguiente esquema se ilustra brevemente como se desarrolla el proceso de digestión celular.





## Funciones de los lisosomas

Las enzimas lisosomales tienen la capacidad de digerir bacterias y sustancias que ingresan a la célula mediante endocitosis según sea necesario.

Gracias a los lisosomas, los organitos celulares están en constante reposición y renovación, ya que estos se encargan de degradarlos.

No participan en el desarrollo embrionario, pero si intervienen en el proceso de diferenciación de órganos durante la ontogenia (por ejemplo, desaparición de la cola del embrión).

Las enzimas más importantes que pueden encontrarse en los lisosomas son, la lipasa, que se encarga de digerir lípidos, glucosidasas para la digestión de carbohidratos, proteasas, que digieren proteínas, y nucleasas responsables de digerir ácidos nucleicos.<sup>4</sup>

Como ya es conocido la digestión celular es un mecanismo de defensa en la célula, sin embargo cuando este proceso se altera por alguna causa conduce a la aparición de las llamadas enfermedades lisosomales o enfermedades de depósito lisosomal (EDL), 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.<sup>5</sup>

Este defecto enzimático produce un acúmulo progresivo del sustrato correspondiente en diferentes tejidos, lo que conduce a una enfermedad crónica y multiorgánica.<sup>6;7</sup>

Independientemente de la etiología, las EDL tienen en común la patogénesis originada por los sustratos metabólicos acumulados en el lisosoma. El acúmulo 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.<sup>2;8</sup>

Para el diagnóstico de estas patologías se aplican tecnologías, como son: los métodos cromatográficos, las técnicas electroforéticas de separación de proteínas, la enzimología con una gran variedad de sustratos, entre otros. En fin el análisis bioquímico constituye la base del diagnóstico de estas enfermedades, pero el punto de partida de cualquier investigación es la hipótesis diagnóstica formulada sobre la base de los signos y síntomas clínicos de alarma, y el médico ha de saber reconocerlas y tomar la decisión de cuáles son los pacientes que han de ser remitidos al laboratorio de genética bioquímica. El diagnóstico prenatal es posible realizarlo en muchas de las EDL mediante al análisis enzimático y/o molecular.<sup>6</sup>

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.<sup>2;9</sup>



En este grupo de patologías se encuentran:

### 1- **Esfingolipidosis.**

Son enfermedades causadas por la disfunción de algunas de las enzimas que participan en la degradación de los esfingolípidos.

Dado que los esfingolípidos abundan en el cerebro, varias de estas enfermedades cursan con retraso mental severo y muerte prematura; entre ellas hay que destacar la enfermedad de Farber, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Fabry, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Tay Sachs, entre otras.

- **Enfermedad de Farber**

Caracterizada por déficit de ceraminidasa y acúmulo de ceramida en los lisosomas de las células. En las formas completas, los pacientes presentan alteraciones neurológicas graves. En las formas con actividad enzimática parcial los afectados son neurológicamente normales o el deterioro es leve. Los síntomas dolorosos están en relación con una inflamación granulomatosa progresiva que forma nódulos lipídicos, eritematosos, en zonas periarticulares que producen inflamación secundaria y afectación funcional. También se presentan manifestaciones laríngeas. El acúmulo de ceramida se puede demostrar por biopsia de los nódulos.<sup>10;11</sup>

- **Enfermedad de Fabry**

La deficiencia de alfa galactosidasa da lugar al depósito de glucoesfingolípidos en el endotelio, corazón, riñón y sistema nervioso periférico. Se producen dolores difusos y sensación de quemazón en pies y manos o parestesias que se agravan con el calor y el ejercicio. Son frecuentes los episodios de fiebre recurrente y en edades posteriores se desarrolla un progresivo deterioro del endotelio vascular con afectación del riñón, corazón y sistema nervioso. La presencia de angioqueratomas es una característica importante para el diagnóstico. Se asocian pliegues nasolabiales marcados, prognatismo y alteraciones oculares típicas (cornea verticillata y catarata sucapsular posterior). Esta enfermedad debe ser considerada en casos de proteinuria no filiada, ya que el tratamiento sustitutivo puede evitar el deterioro progresivo.<sup>12;13</sup>

- **Enfermedad de Niemann-Pick.**

Se caracteriza por el déficit de la enzima esfingomielinasa, propiciando la acumulación de esfingomielina y colesterol en los lisosomas de las células, particularmente en órganos importantes como el hígado y el bazo. Esta enfermedad genética se presenta bajo cuatro formas conocidas como tipos A, B, C y D, siendo las tres primeras formas las de mayor frecuencia. Cada una involucra diferentes órganos y puede inutilizar áreas tan básicas del organismo como el sistema nervioso central o el aparato respiratorio. Existe un predominio de síntomas neurológicos que dirigen el diagnóstico, excepto en el subtipo B. Los síntomas esqueléticos, dolores óseos, debidos al depósito de lípidos en médula ósea, se combinan con la afectación multiorgánica, hepatoesplenomegalia, alteración ocular, pulmonar y cardiopatía.<sup>14</sup>



- **Enfermedad de Gaucher:**

En la misma se produce un déficit de la enzima beta glucosidasa (participante en la degradación lisosómica de los glucolípidos), lo que conlleva un acúmulo de glucocerebrósido (un tipo de esfingolípidos) en las células del sistema fagocítico mononuclear.

Las principales manifestaciones de esta patología están dadas por **molestias abdominales**, dado que el tamaño del hígado y, en especial, del bazo puede aumentar drásticamente, el abdomen puede distenderse y causar dolor.

**Anomalías esqueléticas.** La enfermedad de Gaucher puede debilitar los huesos, lo que aumenta el riesgo de sufrir fracturas dolorosas. También puede interferir en la irrigación sanguínea hacia los huesos, lo cual puede causar la pérdida de partes del hueso.

**Trastornos de la sangre.** Una disminución en los glóbulos rojos sanos (anemia) puede provocar fatiga intensa. La enfermedad de Gaucher también afecta las células responsables de la coagulación, lo que puede provocar la formación de hematomas con facilidad y sangrado nasal.

Esta enfermedad con menor frecuencia puede afectar el cerebro, causando movimientos oculares anormales, rigidez muscular, dificultades para tragar y convulsiones.<sup>15</sup>

## **2- Glucogenosis.**

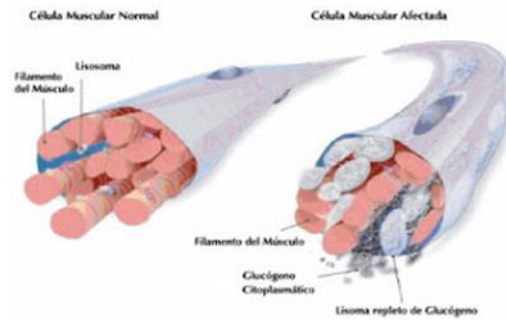
Son enfermedades causadas por la disfunción de algunas de las enzimas que participan en la degradación de los glúcidos.

- **Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe.**

Es un error innato del metabolismo de los glúcidos causado por un déficit de alfa-glucosidasa ácida (GAA) o maltasa ácida, provocando acúmulo de glucógeno en los lisosomas en el músculo esquelético, cardíaco y también en otros órganos y sistemas que disfuncionan.<sup>16;17</sup>

En niños se destaca por producir insuficiencia cardíaca al acumularse en el músculo cardíaco causando cardiomegalia, mientras que en adultos el acúmulo es más acusado en músculo esquelético.

La forma infantil es la más grave. En la juvenil los síntomas son de debilidad muscular en cinturas escapular y pélvica con alteración miopática en el electromiograma y elevación de creatinfosfocinasa. El acúmulo de glucógeno en tejidos se demuestra por biopsia muscular. La confirmación se puede realizar con el estudio enzimático en leucocitos o fibroblastos demostrando la deficiencia de glucosidasa ácida.<sup>18</sup>



Enfermedad de pompe. Fibra muscular normal y patológica.

## 1- Mucopolisacaridosis.

Causadas por la ausencia o el mal funcionamiento de las enzimas necesarias para la degradación de glicosaminoglicanos (antes llamados mucopolisacáridos). Se destacan la mucopolisacaridosis tipo I y tipo II.

- Mucopolisacaridosis tipo I o síndrome de Hurler, en la que existe un defecto de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa, que ocasiona acumulación progresiva de mucopolisacaridos en las células del tejido conectivo, incluido cartílago y huesos. Es una enfermedad metabólica hereditaria muy rara, hasta el momento estos casos pasaban desapercibidos, o los pacientes fallecían sin llegar a establecerse el diagnóstico definitivo de la entidad.<sup>1</sup>

Los síntomas principales consisten en retraso del desarrollo motor y mental acompañado por deformidades del esqueleto. El enanismo o talla baja es una manifestación frecuente.

- Mucopolisacaridosis tipo II o Síndrome de Hunter.

Enfermedad de almacenamiento lisosomal causada por una enzima ausente o deficiente, llamada iduronato-2-sulfatasa (I2S), afecta principalmente a varones. Interfiere con la capacidad del organismo para descomponer y reciclar algunos mucopolisacáridos específicos. Esta acumulación interfiere con la función de ciertas células y órganos conduciendo a la aparición de varios síntomas graves.

Las manifestaciones suelen consistir en diferentes rasgos faciales, macrocefalia y abdomen prominente. Los pacientes pueden también experimentar pérdida de audición, estenosis de las válvulas cardíacas que conducen a un fallo de la función del corazón, enfermedad obstructiva de las vías aéreas, apnea del sueño e hipertrofia hepática y del bazo. También puede verse afectada la capacidad de movimiento del paciente.

En algunos casos el sistema nervioso central se ve afectado hasta el punto de que se producen retrasos en el desarrollo y problemas neurológicos. No todos los pacientes están afectados del mismo modo e igualmente el curso varía ampliamente. No obstante, el síndrome siempre es grave, progresivo y reduce la esperanza de vida.

Se describen otras patologías frecuentes en nuestro medio no clasificadas puramente como enfermedades lisosomales pero en las cuales se produce una disfunción en la acción enzimática de los lisosomas.



## Gota

En la gota el ácido úrico proveniente del catabolismo de las purinas se produce en exceso, lo que provoca la deposición de cristales de urato en las articulaciones. Los cristales son fagocitados por las células y se acumulan en los lisosomas secundarios; estos cristales provocan la ruptura de dichas vacuolas con la consiguiente liberación de enzimas lisosómicas en el citosol que causa la digestión de componentes celulares, la liberación de sustancias de la célula y la autólisis celular.

## Artritis reumatoide

Ya es conocido que la membrana de los lisosomas es impermeable a las enzimas y resistente a la acción de estas. Ambos hechos protegen normalmente a la célula de una batería enzimática que podría degradarla, sin embargo, en la artritis reumatoide se produce la destrucción de las membranas lisosomales, con la consecuente liberación de las enzimas y lisis celular.

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.<sup>19</sup>

Como puede apreciarse el resultado de cualquier tipo de disfunción en la acción de las enzimas lisosomales, es el acúmulo de sustancias en el interior de diversas células lo que altera el normal funcionamiento de éstas.

El tratamiento enzimático sustitutivo permite frenar la progresión de la enfermedad, mejorar el acúmulo tisular del sustrato y la sintomatología presente.<sup>20</sup>

Estas enfermedades tienen una baja incidencia en general, aunque hay poblaciones donde algunas de ellas se presentan con mayor frecuencia. Su importancia radica en la magnitud que representan como problema de salud por su gravedad y constituyen causa de muertes prematuras, ocasionan severos trastornos neurológicos, retraso mental y en general pobre calidad de vida; dependencia de otras personas, institucionalización, gastos de salud elevados y como consecuencia cargas familiares, sociales y económicas muy notables.<sup>6</sup>

## Conclusiones:

Las enfermedades por almacenamiento lisosomal a pesar de tener una baja incidencia, constituyen causa de muertes prematuras, ocasionan severos trastornos neurológicos, retraso mental y en general pobre calidad de vida, por lo que es esencial que se aborde al estudiar la digestión celular, lo que permitirá una mayor motivación de los estudiantes hacia el conocimiento de la célula y sus componentes mediante la vinculación básico-clínica, a lo que contribuye el presente material complementario.



## BIBLIOGRAFÍA:

1. <https://mpspapas.wordpress.com/2012/05/30/los-lisosomas-su-estructura-funciones-y-algunas-patologias-asociadas/>. consultado el 12 de abril de 2019.
2. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4): 684-96.
3. Colectivo de autores. Morfofisiología I . 2da. ed. La Habana: Ecimed, 2015.
4. <http://elmundodelabiologa.blogspot.com/2008/05/los-lisosomas-su-estructura-funciones-y.html>. Consultado el 12 de abril del 2019.
5. 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.
6. Menéndez SC, Zaldívar MC, González-Quevedo MA. Errores innatos del metabolismo. Enfermedades lisosomales. *Rev Cubana Pediatr* v.74 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2002.
7. Vellodi A. Lysosomal storage disorders (review). *Br J Haematol*. 2005; 128:413-31.
8. Cox TM, Cachón-González MB. The celular pathology of lysosomas diseases. *J Pathol* 2012; 226(2):241-54.
9. Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage disorders. *J Biol Chem* 2010; 285(27):20423-7.
10. Sana Ch, Larbi E, Samir A, Abdelhak B, Mustapha H. Farber Disease in a Newborn. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26:44-6.
11. Bar J, Linke T, Ferlinz K, Neumann U, Schuchman EH, Sandhoff K. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease. *Hum Mutat*. 2001; 17:199-209.
12. 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.
13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79:31-40.
14. 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.
15. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/gauchers-disease/symptoms-causes/syc-20355546>. Consultado el 12 de abril 2019.



16. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6(177):1-14.
17. Bergsma AJ, Kross M, Hoogeveen-Westerveld M, Halley D, van der Ploeg AT, Pijnappel P. Identification and Characterization of Aberrant GAA pre-mRNA Splicing in Pompe Disease Using a Generic Approach. *Hum Mutat*. 2015; 36(1):57-68.
18. 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.
19. Platt FM, Boland, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol* 2012; 199(5):723-34.
20. Nicolino M, Byrne B, Wraith J, Leslie N, Mandel H, Freyer D, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009; 11:210-9.