

Terapia de reemplazo enzimático para enfermedades de almacenamiento lisosomal: enfermedad de Gaucher tipo I, enfermedad de Fabry y mucopolisacaridosis I

DRA. AÍDA LEMES, LIC. MARÍA JESÚS ROSELLI, DR. ROBERTO QUADRELLI

RESUMEN

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal son un grupo de errores congénitos del metabolismo, compuesto por más de 40 enfermedades genéticas distintas donde cada una es el resultado de una deficiencia enzimática específica. La incidencia global de estas enfermedades genéticas se estima en 1 cada 7.000-8.000 recién nacidos vivos. Su evolución natural es hacia la progresión inexorable. Actualmente varias de estas enfermedades tienen terapia específica, o sea terapia de reemplazo enzimático (aporte parenteral de la enzima deficiente), lo que cambió la calidad de vida de los pacientes y el pronóstico. En todos los casos, pero especialmente en las enfermedades lisosomales con compromiso neurológico primario, es fundamental un diagnóstico temprano a fin de lograr mayor beneficio de la terapia. El elevado costo de la medicación es la limitante en algunos países para su aplicación clínica.

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de errores congénitos del metabolismo (ECM) nos referimos a un conjunto aproximado de 500 afecciones genéticas que tienen como efecto la producción de una proteína anómala que conlleva la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula. Si bien individualmente son enfermedades de baja frecuencia, la incidencia acumulada para el conjunto se estima próxima a 1/500 recién nacidos vivos.

Cuando nos referimos a enfermedades de almacenamiento lisosomal (EAL), hablamos de un grupo numeroso de ECM donde cada una es el resultado de un defecto específico en la función lisosomal ⁽¹⁾.

Hace 50 años la definición, por parte del investigador belga Christian de Duve, del lisosoma como una organela celular clarificó el mecanismo por el cual la célula eucariota funciona normalmente para un seguro reciclado de sus componentes macromoleculares ⁽²⁾. La verdadera importancia del proceso catabólico normal de los liso-

Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia: Dra Aída Lemes. Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano. Bulevar Artigas 1632 (11600). Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: lemesa@adinet.com.uy

somas en humanos está ilustrada por la existencia de no menos de 40 distintas enfermedades que son respuesta a desórdenes hereditarios del lisosoma.

El defecto genético, a través del déficit de actividad enzimática, genera la acumulación progresiva dentro del lisosoma de sustratos incompletamente degradados. Normalmente en dicha organela citoplásmica se metabolizan macromoléculas complejas de procedencia intracelular o que ingresan del espacio extracelular por endocitosis o por fagocitosis. Las sustancias acumuladas serán: glicoproteínas, mucopolisacáridos, esfingolípidos, etcétera. Como lo expresara muy gráficamente Néstor Chamoles, el lisosoma es el “aparato digestivo” de la célula.

Para la mayoría de las EAL el mecanismo de herencia es autosómico y recesivo, con dos excepciones: la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis II o enfermedad de Hunter, que se heredan según un patrón recesivo ligado al cromosoma X.

La incidencia global para las EAL se estima en 1 en 7.000-8.000 recién nacidos vivos; la prevalencia para cada una de ellas es muy variable ⁽³⁾.

En términos generales constituyen rasgos clínicos comunes a muchas EAL: visceromegalia, cabello y fascies toscos, compromiso del sistema nervioso central, con síntomas permanentes e inexorablemente progresivos e independientes de eventos catabólicos intercurrentes o de algún tipo de alimento ⁽⁴⁾. Qué tipo de tejido está afectado y a qué edad se desarrollan los síntomas depende de la importancia de la vía degradativa para el tejido considerado versus la etapa del desarrollo. La severidad de los síntomas depende de la presencia o no de actividad enzimática residual y, en tal caso, de su magnitud. Son enfermedades con elevada morbilidad y mortalidad, si bien esto es diferente entre distintas EAL, así como entre distintos pacientes con una misma enfermedad ⁽⁵⁾.

Desde una perspectiva terapéutica los avances son constantes para los ECM, pero sin duda las últimas décadas han sido testigo de importantes logros especialmente para el grupo de las EAL, las cuales evolucionan naturalmente hacia una progresividad clínica inexorable. Por el amplio espectro de manifestaciones de estas enfermedades multisistémicas y progresivas, su tratamiento requiere siempre de un equipo multidisciplinario ⁽⁵⁾.

La legislación para drogas huérfanas aprobada en USA en 1983 y en la Comunidad Económica Europea en 1999, ha estimulado a las compañías de biotecnología a desarrollar terapias para enfermedades que, por infrecuentes o “raras” como también se las llama, estaban quedando en el olvido ⁽⁶⁾. Luego de muchos años de investigación se llega a la terapia de reemplazo enzimático (TRE) para algunas de las EAL (tabla 1) que consiste en el aporte parenteral de la enzima deficiente (enzima recombinante humana) obtenida mediante ingeniería

genética, lo cual cambió la calidad de vida de los pacientes y el pronóstico para varias de estas enfermedades. Esos años de investigación permitieron el desarrollo de modelos animales (ratones knockout) para algunas EAL, de gran importancia en los ensayos preclínicos que evalúan efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos⁽⁷⁾. Otro importante logro de las investigaciones fue el desarrollo de sistemas de expresión eucarióticos para producir la enzima recombinante humana en gran escala⁽⁸⁾. Los sistemas procarióticos, si bien producen gran cantidad de proteínas, son incapaces de efectuar las modificaciones postraduccionales como la N-glicosilación, necesarias para la estabilidad y actividad de la enzima lisosomal⁽⁹⁾.

En la práctica clínica, la TRE ha mostrado ser segura y efectiva si bien se han visto, en algunos pacientes, reacciones moderadas asociadas a la infusión como son fiebre o urticaria que responden bien al enlentecimiento de la velocidad de infusión así como a la premedicación con antihistamínicos y/o antipiréticos⁽¹⁰⁻¹²⁾. Las infusiones son cada 15 días o semanales, dependiendo de la enfermedad. El elevado costo de la medicación permanece como una limitante para muchos países⁽⁶⁾.

Actualmente, otro tipo de terapia como el uso de pequeñas moléculas (chaperonas farmacológicas) que acrecientan la actividad de la enzima residual natural, han contribuido a cambiar el curso de algunas EAL con el potencial pasaje a través de la barrera hematoencefálica que no se lograría con la TRE⁽¹³⁾.

Son numerosas las EAL tratables o posiblemente tratables con TRE (tabla 1). En este trabajo nos vamos a referir únicamente a este avance terapéutico para tres de ellas: enfermedad de Gaucher tipo I (EG I), enfermedad de Fabry (EF) y mucopolisacaridosis I (MPS I). Todas ellas pueden ser diagnosticadas en edad pediátrica (formas más severas) como en edad adulta (formas más leves).

A continuación y para cada enfermedad, se hará inicialmente una breve descripción de los aspectos clínicos, seguido de los resultados de la TRE.

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I

Clínicamente, la EG I se presenta en un amplio rango etario que va desde la niñez a la edad adulta con variable grado de anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y compromiso óseo sin compromiso neurológico primario^(14,15). La enzima deficiente es la β -glucosidasa (β -G), necesaria para el normal metabolismo de glucocerebrósidos (GC) intralisosomal. El GC proviene, en su mayoría, de membranas celulares fagocitadas y se acumula especialmente en células de Kupfer en el hígado y en macrófagos del bazo, lo que determina las visceromegalias⁽¹⁴⁾. La esplenomegalia explica la anemia progresiva y plaquetopenia. Por el acúmulo del GC en médula ósea se instala la enfer-

TABLA 1. ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSOMAL TRATABLES O POSIBLEMENTE TRATABLES CON TRE

<i>Enfermedad / tipo</i>	<i>Enzima deficiente</i>	<i>Herencia</i>	<i>Rasgos clínicos mayores</i>
Gaucher tipo I	β -glucosidasa	AR	Visceromegalia, enfermedad ósea, pancitopenia
Fabry clásica	α -galactosidasa A	RLX	Falla renal, dolor, angioqueratoma, accidentes cerebrovasculares, miocardiopatía.
Pompe Infantil	α -glucosidasa	AR	Cardiomiopatía, debilidad muscular
Pompe tardío	α -glucosidasa	AR	Debilidad muscular
MPS I	α -L-Iduronidasa	AR	Expresión variable (tres tipos): visceromegalia, facies tosco, disostosis múltiple, retardo mental, opacidad de córnea, limitaciones articulares.
MPS II	Iduronato sulfatasa	RLX	Símil MPS I. Variable entre formas leve-severa.
MPS VI	Arilsulfatasa B	AR	Símil MPS I sin retardo mental.

AR: autosómico y recesivo. RLX: recesivo ligado al X. MPS: mucopolisacaridosis. Modificada de referencia 30.

medad ósea caracterizada por osteopenia, lesiones líticas con fracturas patológicas, dolor óseo crónico y episodios de dolor agudo intenso denominados “crisis óseas”, infartos óseos y osteonecrosis⁽¹⁶⁾. Generalmente es la enfermedad ósea la que a largo plazo plantea mayor discapacidad en estos pacientes^(17,18). Cuando la EG I se manifiesta en la niñez el cuadro clínico es generalmente de mayor severidad y, además de los elementos descritos, con frecuencia presentan: compromiso del crecimiento así como dolor crónico y fatiga que pueden actuar como factores que afectan el rendimiento escolar y la participación en las actividades físicas de estos niños⁽¹⁸⁾. No presenta compromiso primario del sistema nervioso central.

Es la enfermedad de depósito lisosomal más común y el trastorno genético con mayor incidencia entre personas con ascendencia judía askenazi⁽¹⁴⁾.

Para hablar de terapia específica (TRE para EG I), es conveniente una reseña histórica de cómo se llega a la misma, ya que la EGI es la primer EAL exitosamente tratada mediante reposición enzimática a partir del año 1991, siendo el primer trabajo publicado el de R. Brady y

colaboradores en Estados Unidos ⁽¹⁹⁾. Dichos autores demostraron que la infusión intravenosa de la enzima cada 15 días era segura y bien tolerada; pero además demostraron que se podía revertir el sustrato acumulado durante años. Su trabajo aportó la primera evidencia clínica de la eficacia de la TRE para EAL sin compromiso neurológico primario. Son múltiples los trabajos que con posterioridad fueron publicados confirmando la seguridad con la cual la TRE revierte o detiene las manifestaciones clínicas mayores de la EG I en edad pediátrica y en adultos, a saber: hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia, fatiga, compromiso óseo, dolor óseo, infiltración de médula ósea, compromiso esquelético y osteopenia ^(10,20,21). Se suma en el niño que el retardo del crecimiento puede mejorar con este tipo de terapia ⁽²²⁾. Inicialmente se administró la β -G purificada a partir de placenta humana y posteriormente la enzima recombinante humana producida en cultivo de células de ovario de hámster chino, la cual demostró ser igualmente efectiva y segura ⁽²³⁾. Con el conocimiento adquirido con tantos años de tratamiento y más de 3.500 pacientes en el mundo en TRE, se han pautado por consenso las recomendaciones para el monitoreo de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I ⁽²⁴⁻²⁶⁾. La TRE para EG I llevada a cabo por más de una década ha hecho que el cerezyme sea visto como el estándar de oro contra el cual se comparan todos los otros productos, aunque los desórdenes tratados sean diferentes ⁽⁶⁾.

ENFERMEDAD DE FABRY

La EF sigue en frecuencia a la enfermedad de Gaucher. Se le conoce también como enfermedad de Anderson-Fabry o angioqueratoma corporal difuso universal, haciendo referencia este hecho semiológico al signo clínico cutáneo más característico de la enfermedad. La enzima deficiente es la α -galactosidasa A (α -GA) lisosomal, que es la responsable de la degradación de la globotriaocilceramida (GL3) y glicosfingolípidos relacionados ⁽²⁷⁾. Los glicosfingolípidos son componentes de las membranas celulares y la deficiencia de la α -GA lleva al acúmulo progresivo de GL3 en los lisosomas de la mayoría de las células del organismo, especialmente en el endotelio vascular y también en el plasma ⁽²⁸⁾. Como se mencionó, su mecanismo de herencia es recesivo ligado al cromosoma X.

Desde el punto de vista clínico la EF, a diferencia de la mayoría de las EAL, no presenta compromiso primario del SNC. En la forma clásica los síntomas van variando a lo largo de la vida y muy esquemáticamente podrían ordenarse de la siguiente manera:

- En la niñez: dolor crónico y/o acroparestesias distalmente en los cuatro miembros, angioqueratomas en piel, edema de párpados superiores, edema de miembros inferiores incluso asimétrico;

- Adolescente y adulto joven: angioqueratomas más difusos, proteinuria, hematuria, edema de miembros inferiores que también puede ser evidente en dorso de manos, intolerancia al calor, dolor abdominal posprandial, a veces tipo cólico.
- Luego de los 30 a 40 años de edad: insuficiencia renal, enfermedad cardíaca (valvular, sistema de conducción y/o miocardio), enfermedad cerebrovascular.

Los pacientes con EF clásica se encuentran en riesgo elevado de muerte por causa renal, cardiovascular o cerebrovascular. El promedio de vida en etapa previa al trasplante renal y a la hemodiálisis era 40 años ⁽²⁸⁾. Las mujeres portadoras también pueden presentar un cuadro clínico que en contados casos puede ser tan completo como en la forma clásica del varón, aunque lo habitual es que los síntomas sean más leves y se manifiesten más tardíamente. Han sido publicadas recomendaciones para el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de la EF ⁽²⁹⁾.

La TRE para esta enfermedad fue aprobada por la agencia reguladora en la Comunidad Económica Europea en el año 2001 y por la FDA en el año 2003 ⁽³⁰⁾. El objetivo de la TRE es preservar la función de los órganos blancos mediante la eliminación de los depósitos endoteliales y prevención de la formación de nuevos depósitos. Estudios preclínicos demostraron la eficacia de la enzima α -GA en modelos experimentales de ratones con deficiencia de la misma ⁽³¹⁾. Desde los primeros estudios clínicos se ha objetivado que la TRE con enzima recombinante humana es bien tolerada y reduce el nivel plasmático y tisular de GL3 ^(32,33). Si bien, como sucede en otras nefropatías crónicas, puede no llegarse a una mejoría absoluta de la función renal si la tasa de filtrado glomerular está comprometida al inicio de la terapia; hay estudios que muestran estabilización del deterioro de la función renal con la TRE ⁽³⁴⁾. Por otro lado, se entiende que la TRE es importante en el manejo de pacientes con EF en diálisis ya que se protegería el sistema cardiovascular y cerebrovascular ⁽³⁵⁾. En otro trabajo, se ha demostrado mejoría de la función cardíaca y de la masa ventricular izquierda en 16 pacientes luego de 12 meses de TRE ⁽³⁶⁾; también se ha objetivado mejoría del intervalo PR ⁽³⁷⁾.

MUCOPOLISACARIDOSIS I

Este tipo de mucopolisacaridosis, también conocida como síndrome de Hurler, es una enfermedad genética multisistémica determinada por la deficiencia en la actividad de la enzima α -L-iduronidasa (α -L-Idur) lisosomal que conduce al acúmulo de sus sustratos: dermatan sulfato y heparan sulfato en forma progresiva ⁽³⁸⁾. El mecanismo de herencia es autosómico y recesivo.

Clínicamente la deficiencia de la enzima α -L-Idur, se puede presentar con un muy amplio espectro de severidad. El mismo va desde

el extremo más grave con compromiso esquelético, articular, hepatoesplenomegalia, ocular, respiratorio, cardíaco y neurológico con sobrevida acortada (Hurler), a la forma leve de inicio tardío con expresión especialmente esquelética y articular sin compromiso neurológico primario (Scheie). Entre uno y otro extremo hay formas intermedias que presentan vísceromegalias, compromiso esquelético e indemnidad neurológica primaria al menos por un largo período de vida (Hurler-Scheie) ⁽³⁸⁾.

La TRE para MPS I fue aprobada por la Comunidad Económica Europea y por la FDA en el año 2003 ⁽³⁰⁾. Los estudios preclínicos con respecto a TRE para la MPS I fueron efectuados en perros con deficiencia de iduronidasa ⁽³⁹⁾. Los primeros estudios clínicos con α -L-Idur recombinante humana mostraron eficacia de la TRE con reducción en el tamaño del hígado, disminución en la excreción de mucopolisacáridos en orina, menor número de apneas del sueño así como mejoría en la motilidad articular ⁽⁴⁰⁾. Ello fue reafirmado en estudios clínicos posteriores ^(12,41). La calidad de vida de los pacientes mejora. Al analizarse las limitaciones de la TRE en las EAL, para la MPS I se ha visto que el tejido óseo, el cartílago de las válvulas cardíacas y el cerebro permanecerían con resistencia a la corrección mediante la infusión intravenosa de la enzima específica ⁽⁶⁾. Dado que la enzima recombinante administrada en forma intravenosa, no pasa la barrera hematoencefálica, parecería poco probable que modifique las manifestaciones del sistema nervioso central una vez instaladas. Considerando que la TRE puede prevenir o estabilizar el compromiso del sistema nervioso central se requiere un diagnóstico lo más temprano posible de la MPS I. Para ello es necesario un alto nivel de alerta o sospecha por parte del clínico. Para esta enfermedad se tiene experiencia desde hace muchos años en otra forma de aporte de la enzima deficiente como es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El primer TPH se efectuó en un paciente con MPS I en 1981 ⁽⁴²⁾. Esta terapia se basa en el fenómeno de “corrección cruzada” puesta en evidencia al cocultivar fibroblastos de pacientes con MPS I y de individuos normales objetivándose que ello daba lugar a fibroblastos con actividad enzimática normal. Se demostró así una transferencia de enzima de las células normales a las deficientes. La dificultad o limitante para la TPH está en la elevada morbilidad y mortalidad de la misma y la falta de disponibilidad de donantes HLA idénticos. Hay trabajos que muestran beneficios en la aplicación de TRE antes y después del trasplante de médula ósea (como forma de TPH) para estos pacientes ⁽⁴³⁾. Se está investigando la posibilidad de TRE intratecal para MPS I ⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSIONES

La TRE ha sido un gran avance en el tratamiento de las EAL, habiendo demostrado ser segura y eficaz produciendo un cambio en el curso natural inexorablemente progresivo de estas enfermedades genéticas.

Por el momento, la TRE aplicada en forma exclusiva no parecería modificar el compromiso encefálico, valvular cardíaco y óseo para MPS I. Posiblemente la TRE tenga un mayor impacto si se inicia cuando la enfermedad está poco avanzada, lo que a su vez requiere de una identificación temprana de los pacientes y, por lo tanto, un alto grado de sospecha por parte del clínico.

En países denominados en desarrollo, como el nuestro, el costo de la TRE continúa siendo una limitante para su aplicación clínica.

NOTA

Existe en nuestro país una asociación sin fines de lucro llamada AUPEL (Asociación Uruguaya de Pacientes con Enfermedades Lisosomales). Pueden tomar contacto tanto médicos como paciente/familias con EAL. Tel: 7113685

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neufeld EF. Lysosomal storage disorders. *Annu Rev Biochem* 1991 60: 257-80.
2. De Duve C, Pressman BC, Gianetto R, Wattaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue. *Biochem J* 1955; 60: 604-17.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
4. Saudubray JM, Charpentier CH. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1327-431.
5. Wilcox W. Lysosomal storage disorders: The need for a better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004; 144(5): S3-S13.
6. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: Current and future. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 442-7.
7. Ioannou YA, Zeidner K, Gordon R, Desnick R. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of α -galactosidase A replacement in enzyme deficient mice. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 14-25.
8. Ioannou YA, Bishop D, Desnick R. Overexpression of human α -galactosidase A results in its intracellular aggregation, crystallization in lysosomes and secretion. *J Cell Biol* 1999; 119: 1137-50.
9. Desnick R, Schuchman E. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nature Reviews. Genetics* 2002; 3: 954-66.
10. Weinreb N, Charrow J, Andersson H, Kaplan P, Kolodny E, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113(2): 112-8.

11. **Desnick R, Brady R, Barranger J.** Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-46.
12. **Wraith JE.** The first 5 years of clinical experience with Laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I. *Exper Opin Pharmacother* 2005; 6(3): 489-506.
13. **Frustaci A, Chimenti C, Ricci R.** Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 25-32.
14. **Beutler E, Grabowsky G.** Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw Hill, 2001: 3635-68.
15. **Lemes A, Murieda B, Gabus R, Roselli MJ, Larradaburu M, Vaglio A.** Tres casos de enfermedad de Gaucher tipo 1. Clínica, diagnóstico, genética molecular y tratamiento actual. *Rev Med Uruguay* 2006; 22: 73-7.
16. **Wenstrup R, Roca-Espiau M, Weinred N, Bembi B.** Skeletal aspect of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1): A2-A12.
17. **Pastores G, Patel M, Firooznia H.** Bone and Joint Complications Related to Gaucher Disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 175-80.
18. **Charrow J, Andersson H, Kaplan P, Kolodny E, Pastores G, Mistry P, et al.** The Gaucher Registry. Demographics and Disease Characteristics of 1698 Patients With Gaucher Disease. *Arch Intern Med* 2000; 160(9): 2835-43.
19. **Barton N, Brady R, Dambrosia J, Di Bisceglie A, Dopelt S, Hill S, et al.** Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464.
20. **Mistry PK.** Gaucher's disease: a model for modern management of genetic disease. *J Hepatol* 1999; 30 Suppl 1: 1-5.
21. **Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R.** Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev* 1998; 12: 115-33.
22. **Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, et al.** Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 1996; 129(1): 149-53.
23. **Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al.** Enzyme therapy in type I Gaucher disease: comparative efficacy of manose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122: 33-9.
24. **Charrow J, Andresson H, Kaplan P, Kolodny E, Mistry P, Pastores G, et al.** Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144(1): 112-20.
25. **Weinreb N, Aggio M, Andresson H, Andria G, Charrow J, Clarke J, et al.** Gaucher disease type I: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41 (4 Suppl 5): 15-22.
26. **vom Dahal S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al.** Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(6): 1045-64.
27. **Brady RO, Gal A, Bradley R, Martensson E, Warshaw AL, Laster I.** Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-7.

28. **Desnick RJ, Ioannou Y, Eng C.** α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3733-74.
29. **Eng C, Germain DP, Banikasemi 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(9): 539-48.
30. **Desnick R.** Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inher Metab Dis* 2004; 27(3): 385-410.
31. **Ioannou YA, Zeinder KM, Gordon R, Desnick RJ.** Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of α -galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet* 2001; 68(1): 14-25.
32. **Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al.** A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 711-22.
33. **Dibello N, Lemes A, Roselli MJ, Quadrelli R, Vilardo L, Acosta N, et al.** Evolución de la enfermedad de Fabry luego de 36 meses de tratamiento de reemplazo enzimático. Poster. Procedente del Simposio Latinoamericano de Enfermedades de Depósito Lisosomal; 2006 ag. 12-13; Florianópolis, Brasil.
34. **De Schoenmakere G, Chauveau D, Grunfeld JP.** Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 33-5.
35. **Warnock D.** Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 87-95.
36. **Weidemann F, Breuning F, Beer M, Sandstede J, Turschner M, Voelker W, et al.** Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299-301.
37. **Waldek S.** PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1186-7.
38. **Neufeld EF, Muenzer J.** The Mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3421-52.
39. **Kakkis ED, McEntee M, Schmidtchen A.** Long term and high dose of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I. *Biochem Mol Med* 1996; 58: 156-67.
40. **Kakkis E, Muenzer J, Tiller G, Waber L, Belmont J, Passage M, et al.** Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182-8.
41. **Wraith JE, Clarke L, Beck M, Kolodny E, Pastores G, Muenzer J, et al.** Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational, study of recombinant human α -L-iduronidase. (Laronidase). *J Pediatr* 2004; 144: 581-8.
42. **Hobbs J, Hugh-Jones K, Barrett A, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al.** Reversal of clinical features of Hunter's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. *Lancet* 1981; 2: 709-12.
43. **Grewal S, Wynn R, Abdenur J, Barton B, Gaharb M, Haas C, et al.** Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med* 2005; 7(2): 143-6.
44. **Kakkis E, McEntee M, Le S, Levy B, Belichenko P, Mobley W, et al.** Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 163-74.