



**VARIANTES EN EL GEN GBA Y SU CORRELACION CON ENFERMEDAD
ÓSEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER**

DANIELA ARTURO TERRANOVA

Bióloga, MSc Ciencias Biomédicas – Énfasis En Biología Molecular

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS - 9695
SANTIAGO DE CALI
2024**

**VARIANTES EN EL GEN GBA Y SU CORRELACION CON ENFERMEDAD
ÓSEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER**

DANIELA ARTURO TERRANOVA
Bióloga, MSc Ciencias Biomédicas – Énfasis En Biología Molecular

Trabajo de grado como requisito para optar al título de:

**DOCTORA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON ENFASIS EN BIOLOGÍA
MOLECULAR**

Director

JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO M.D, MSc, PhD.

Co- directora

LINA JOHANNA MORENO GIRALDO M.D, Esp., MSc, PhD

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS - 9695
SANTIAGO DE CALI
2024**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Santiago de Cali, _____

CONTENIDO

RESUMEN GENERAL.....	10
ABSTRACT.....	11
1.INTRODUCCIÓN.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	16
3. MARCO TEÓRICO.....	21
3.1 EL GEN <i>GBA</i> Y LA ENZIMA B-GLUCOSIDADA ÁCIDA.....	22
3.2 ENFERMEDAD DE GAUCHER.....	25
3.3 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL GEN <i>GBA</i>	29
3.3.1 VARIANTES ASOCIADAS A EG1.....	31
3.3.2 VARIANTES ASOCIADAS A EG2.....	32
3.3.3 VARIANTES ASOCIADAS A EG3.....	33
3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	34
3.4.1 CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES OSEAS Y VARIANTES DEL GEN <i>GBA</i>	38
3.4.2 FISIOPATOLOGIA OSEA.....	41
3.5. DIAGNÓSTICO.....	44
3.5.1 ALGORITMO DIAGNÓSTICO.....	46
3.6. TRATAMIENTO.....	49
4. CAPITULO I - TESIS: CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA, PARACLÍNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 EN EL SUROCCIDENTE COLOMBIANO.....	62
4.1 RESUMEN CAPITULO I	63
4.2 OBJETIVOS CAPITULO I	64
4.2.1 OBJETIVO GENERAL..	64
4.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	64
4.3 METODOLOGIA CAPITULO I	65
4.4 RESULTADOS CAPITULO I.....	70
4.5 DISCUSION CAPITULO I	78
4.5.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	91
4.6 CONCLUSIONES CAPITULO I.....	92

5. CAPITULO II – TESIS: MANIFESTACIONES ÓSEAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO.....	93
5.1 RESUMEN CAPITULO II.....	94
5.2 OBJETIVOS CAPITLO II.....	95
5.2.1: OBJETIVO GENERAL.....	95
5.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	95
5.3 METODOLOGÍA CAPITULO II.....	96
5.4 RESULTADOS CAPITULO II.....	99
5.5 DISCUSIÓN CAPITULO II.....	103
5.5.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	112
5.6 CONCLUSION CAPITULO II.....	113
6. CONSIDERACIONES ETICAS.....	114
7.FINANCIACION.....	118
8. AGRADECIMIENTOS.....	118
9.REFERENCIAS.....	119
10. ANEXOS.....	141

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Ubicación cromosómica del gen <i>GBA</i>	22
Figura 2. Representación tridimensional de la enzima β -glucocerebrosidasa...	23
Figura 3. Hidrólisis de glucosilceramida por la enzima glucocerebrosidasa (GCasa) en el lisosoma.....	25
Figura 4. Proceso de formación normal del hueso.....	41
Figura 5. Proceso de osteogénesis patológica.....	42
Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher a partir de la afectación ósea.....	48
Figura 7. Variantes identificadas en el <i>GBA</i>	76

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Subtipos de la Enfermedad de Gaucher y sus características.....	28
Tabla 2. Signos y síntomas óseos que deben alertar sobre el posible diagnóstico de enfermedad de Gaucher en tres grupos etarios.....	48
Tabla 3. Variables de estudio.....	66
Tabla 4. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de la muestra de estudio, según el tipo de variable	72
Tabla 5. Variantes detectadas en el gen <i>GBA</i>	77
Tabla 6. Variables imagenológicas en pacientes con EG1.....	96
Tabla 7. Manifestaciones óseas: Hallazgos clínicos y radiológicos en pacientes con EG1 en el suroccidente colombiano.....	101
Tabla 8. Modificación al algoritmo del Proyecto Bone Involvement in Gaucher.....	102
Tabla 9. Correlación entre manifestaciones óseas y variantes patogénicas.	103

LISTADO DE ANEXOS

Anexo A. Avaluos institucionales:

Anexo A1: Comité de ética en investigación en salud Univalle.

Anexo A2: Aval de uso de datos Fundación Fundis.

Anexo A3: Aval de uso de datos Genomics SAS.

Anexo A4: consentimiento informado para toma de muestras Genomics SAS.

Anexo B. Producción científica:

Anexo B1. Revista Journal of Biomedical Science.

Anexo B2. Revista Genetics in Medicine Open.

Anexo B3. Revista Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.

Anexo B4. Revista Journal of inherited metabolic disease.

Anexo B5. Pasantía de investigación, Hospital Universitario La Paz.

Anexo B6. Asistencia a congresos nacionales e internacionales.

ANEXO C. Actividades de formación.

ANEXO D. Semilleros de investigación.

ANEXO E: Capítulo I

Anexo E1. Variables demográficas y clínicas en pacientes con EG1

Anexo E2. Variables paraclínicas y moleculares en pacientes con EG1

ANEXO F. Capítulo II

Anexo F1. Signos y síntomas en enfermedad ósea en pacientes con EG1

Anexo F2. Estudios imagenológicos en pacientes con EG1

ABREVIATURAS

Término	Abreviatura
American College of Medical Genetics and Genomics	ACMG
Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal	ACOPEL
Alzheimer's Disease Research Center	ADRC
B glucosidada Ácida	GBA
Células de Gaucher	CG
Clasificación internacional de enfermedades	CIE
Enfermedad de Gaucher	EG
Enfermedades de Depósito lisosomal	EDL
Enfermedades Huérfanas	EH
Error innato del metabolismo	EIM
Enfermedad de Gaucher tipo 1	EG1
Enfermedad de Gaucher tipo 2	EG2
Enfermedad de Gaucher tipo 3	EG3
Enfermedad de Parkinson	EP
Human Gene Mutation Database	HGMD
Instituto Nacional de Salud	INS
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos	INVIMA
Judíos Ashkenazi	AJ
Mendelian Inheritance in Man	MIM
Nacidos Vivos	NV
National Center for Biotechnology Information	NCBI
Retículo endoplasmático	RE
Sistema de Vigilancia en Salud Pública	SIVIGILA
Sistema integrado de información de la protección social	SISPRO
Sistema Nervioso Central	SNC
Terapia Farmacológica de Chaperones	TFC
Terapia de Reemplazo Enzimático	TRE
Terapia de Reducción de Sustrato	TRS
Trasplante de Médula Ósea	TMO

RESUMEN GENERAL

Introducción : La Enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno genético autosómico recesivo, causado por la deficiencia de la enzima lisosomal β - Glucocerebrosidasa ácida (GBA), lo que provoca la acumulación de esfingolípidos en diversos tejidos y órganos, incluyendo hígado, bazo y la medula ósea. Dentro de las múltiples manifestaciones clínicas, los signos y síntomas óseos están presentes en un 25 al 32% de los pacientes, pero no suelen despertar sospecha de EG, sin embargo, afecciones como el dolor óseo, la necrosis, eventos de fracturas o deficiencia en el crecimiento de los niños, progresivamente disminuyen la calidad de vida y podrían hacer sospechar el diagnóstico de EG. **Metodología:** Durante 5 años se realizó un estudio de 2 fases, una primera fase consistente en un estudio observacional, retrospectivo con una base de datos de 30 pacientes diagnosticados con EG1 en el suroccidente de Colombia, donde se reportaron datos demográficos, clínicos, paraclínicos y moleculares de la enfermedad, determinando la relación nominal cualitativa y cuantitativa - variables discretas utilizando métodos estadísticos. Una segunda fase enfocada en el reconocimiento del daño óseo en los pacientes diagnosticados y el establecimiento de una correlación con respecto a las variables reportadas, así como el acercamiento a un algoritmo de detección temprana. **Resultados:** Se estudiaron un total de 30 pacientes de acuerdo con características demográficas: Se reportaron 16 mujeres y 14 hombres, la edad media fue de 35 años (IQR 9-74). Clínicas : El signo inicial de los pacientes en el 87% incluía visceromegalia y citopenias. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 1,3 años. De acuerdo con las manifestaciones clínicas, resultados de radiografías, resonancia magnética nuclear (RMN) y/o gammagrafía, el síntoma más frecuente fue el dolor óseo (30%) , seguido de zonas de microinfartos (7%), disminución en la densidad mineral ósea (7%), y osteopenia (7%), Deformidad en Erlenmeyer (7%), Osteonecrosis femoral y humeral (7%), entre otras. El 76,6% de los pacientes se trató con terapia específica: el 56,6% con TRE y el 20% con TRS. Paraclínicas : Todos los pacientes presentaban una actividad enzimática disminuida en el momento del diagnóstico: promedio de 2,17 $\mu\text{mol/L/h}$ (VR $>4,1 \mu\text{mol/L}$) . y Moleculares: El análisis del gen GBA informó de homocigosidad en 1/25 pacientes (4%), heterocigotos compuestos 13/25 pacientes (52%), heterocigotos simples 10/25 pacientes (40%) y un 20% de los pacientes no tenían reporte de estudio molecular. Se reportaron un total de 13 variantes patogénicas diferentes; el alelo más frecuente fue p.Asn409Ser (42%), seguido de p.Lys237Glu (18%) y p. Leu483Pro (10%), el 30% fueron otros alelos. **Conclusiones:** En el suroccidente colombiano no existe un estudio similar de caracterización de casos en pacientes con EG1; por tanto, este es el primer estudio que correlaciona variables demográficas, clínicas, paraclínicas y moleculares en estos pacientes,

generando una base de datos propia que permitirá el análisis simultáneo de pacientes afectados en todo el país, comparar con bases de datos a nivel mundial y resaltar la importancia del abordaje multimodal; se destaca la importancia del diagnóstico precoz de las alteraciones óseas en los pacientes con EG1 en el suroccidente colombiano, incluso en aquellos asintomáticos, con el fin de proporcionar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones óseas, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes

Palabras Claves: Enfermedad de Gaucher, Enfermedades de Depósito Lisosomal, Enfermedades del Desarrollo Óseo, España, Glucosilceramida, Genotipo- Fenotipo, Suroccidente Colombiano (DeCS).

GENERAL SUMMARY

Introduction: Gaucher Disease (GD) is an autosomal recessive genetic disorder, caused by deficiency of the lysosomal enzyme acid β -Glucocerebrosidase (GBA), which causes the accumulation of sphingolipids in various tissues and organs, including the liver, spleen and the bone marrow. Among the multiple clinical manifestations, bone signs and symptoms are present in 25 to 32% of patients, but do not usually raise suspicion of GD; however, conditions such as bone pain, necrosis, fracture events or deficiency in the growth of children, progressively decrease the quality of life and could lead to suspicion of the diagnosis of GD. **Methodology:** For 5 years, a 2-phase study was carried out, a first phase consisting of an observational, retrospective study with a database of 30 patients diagnosed with GD1 in southwestern Colombia, where demographic, clinical, paraclinical and molecular variables of the disease, determining the nominal qualitative and quantitative relationship - discrete variables using statistical methods. A second phase focused on the recognition of bone damage in diagnosed patients and the establishment of a correlation with respect to the reported variables, as well as the approach to an early detection algorithm. **Results:** A total of 30 patients were studied according to demographic characteristics: 16 women and 14 men were reported, the mean age was 35 years (IQR 9-74). Clinical symptoms: The initial sign of patients in 87% included visceromegaly and cytopenias. The average time elapsed between diagnosis and the start of treatment was 1.3 years. According to the clinical manifestations, results of radiographs, magnetic resonance imaging (MRI) and/or scintigraphy, the most frequent symptom was bone pain (30%), followed by areas of microinfarcts (7%), decrease in mineral density bone (7%), and osteopenia (7%), Erlenmeyer deformity (7%), femoral and humeral osteonecrosis (7%), among others. 76.6% of patients were treated with specific therapy: 56.6% with ERT and 20% with RRT. Paraclinics:

All patients had decreased enzymatic activity at the time of diagnosis: average of 2.17 $\mu\text{mol/L/h}$ (VR >4.1 $\mu\text{mol/L}$). and Molecular: The analysis of the *GBA* gene reported homozygosity in 1/25 patients (4%), compound heterozygotes 13/25 patients (52%), simple heterozygotes 10/25 patients (40%) and 20% of patients not They had a molecular study report. A total of 13 different pathogenic variants were reported; the most frequent allele was p.Asn409Ser (42%), followed by p.Lys237Glu (18%) and p. Leu483Pro (10%), 30% were other alleles.

Conclusions: In southwestern Colombia there is no similar study of case characterization in patients with GD1; Therefore, this is the first study that correlates demographic, clinical, paraclinical and molecular variables in these patients, generating its own database that will allow the simultaneous analysis of affected patients throughout the country, comparison with databases worldwide and highlight the importance of the multimodal approach; The importance of early diagnosis of bone alterations in patients with GD1 in southwestern Colombia is highlighted, even in those asymptomatic, in order to provide adequate treatment and prevent bone complications, thus improving the prognosis and quality of life of these patients.

KeyWords: Bone Diseases, Developmental, Gaucher Disease, Glucosylceramidase, Lysosomal Storage Diseases, Genotype-Phenotype southwestern colombia, Spain , (DeCS).

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) (MIM # 230800, 230900, 231000; CIE-10 E75.2; ORPHA: 355) es un desorden lisosomal, hereditario del tipo autosómico recesivo, causado por variantes patogénicas en el gen *GBA*, localizado en la región q21 del cromosoma 1. Esta enfermedad es causada por una deficiencia parcial o total, de la enzima β glucocerebrosidasa (β -glucosidasa ácida) (EC 3.2.1.45) la cual es necesaria para degradar la glucosilceramida; como consecuencia del déficit enzimático, se acumula en el cuerpo, predominantemente en el hígado, el bazo y la médula ósea (1,2). La EG es el desorden lisosomal más frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1/40,000 nacidos vivos (nv). En la población judía Ashkenazi (AJ), la prevalencia fué históricamente tan alta como 1/1,000 nv (3). Estudios realizados por Nalysnyk *et al.*, (2017) encontraron que la estimación de la incidencia al nacer, en comunidades con ancestros mixtos, varía entre 1 caso por cada 17.421 nv en Austria, y hasta 1 caso por cada 256.410 nv en Canadá (4) Se ha reportado una prevalencia estimada de 1,5 casos/100.000 habitantes (5). En Colombia, se estima una prevalencia de 1 por cada 266.441 habitantes (6). Sin embargo, a pesar de que la EG se encuentra dentro del listado de las 2.247 Enfermedades Huérfanas (EH) del país (Resolución No. 023 de 2023), aún no se cuenta con cifras exactas sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, ya que, por desconocimiento, heterogeneidad clínica y/o difícil diagnóstico, es una enfermedad subdiagnosticada en Colombia.

Se han reportado más de 460 variantes en el gen *GBA*, Sin embargo, cuatro variantes comunes p. Asn409Ser, p. Leu483Pro IVS2, 84GG son responsables de aproximadamente el 96,5% de la EG en la población AJ, en el hemisferio occidental y de aproximadamente el 50% -60% en las poblaciones no judías (1).

Las variantes de baja expresión del gen *GBA*, determina las manifestaciones clínicas heterogéneas de la enfermedad (1)(2). Actualmente la EG se clasifica en 3 tipos básicos dependiendo de la presencia y gravedad del compromiso

neurológico. La EG tipo 1 (EG1) es la más frecuente y se caracteriza por su extrema heterogeneidad, que incluye presentaciones asintomáticas o más graves. se distingue por la ausencia de compromiso neurológico primario. La acumulación de glucosilceramida en órganos viscerales genera, en el 90% de los pacientes, esplenomegalia y, entre el 60-80% de los afectados con la enfermedad, hepatomegalia. Como consecuencia de esto, resulta frecuente la disminución de la concentración de glóbulos rojos y la trombocitopenia. Se ha observado que hasta 25-32% de los pacientes presentan signos y/o síntomas óseos como manifestación inicial de la enfermedad. El 80%-95% de los pacientes con EG1 (incluso los asintomáticos) tienen afectación ósea al momento del diagnóstico que puede incluir alguna o varias de las siguientes características: deformación en frasco de Erlenmeyer, disminución de densidad mineral ósea, infartos óseos, necrosis ósea avascular, lesiones radiológicas osteolíticas o esclerosantes y fracturas. El 27-63% refiere antecedentes de dolor óseo y el 9-20% antecedentes de crisis óseas lo que demostraría que el retraso en el diagnóstico permite el avance de la afectación ósea. (7). Por su parte, la EG2 y EG3 se asocian con afectación neurológica que pueden llegar a ser graves.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha realizado mediante el examen clínico acompañado del estudio bioquímico midiendo los niveles de la actividad de la enzima B-Glucocerebrosidasa en los leucocitos de sangre periférica (8). Sin embargo, los estudios enzimáticos no permiten la distinción entre los individuos sanos y los portadores heterocigotos; es por esta razón que hoy en día se está realizando el análisis de variantes específicas del gen de interés o adoptando el uso de técnicas moleculares como la secuenciación del exoma completo para efectos de asociaciones fenotipo-genotipo y un conocimiento más amplio sobre las variantes asociadas a la enfermedad (8,9).

En cuanto al tratamiento, hoy en día se encuentran disponibles abordajes terapéuticos como la terapia de reemplazo enzimático, la terapia farmacológica de chaperonas, el trasplante de medula ósea, el uso de oligonucleótidos anti sentido y la terapia génica experimental (1,3).

En Colombia, las terapias disponibles y aprobadas, de reemplazo enzimático como velaglucerasa alfa (α) e imiglucerasa recombinante y de reducción de sustrato como Cerdelga (Eliglustat) , mejoran sustancialmente las citopenias, visceromegalia, el crecimiento y el pico de masa ósea en los niños. El tratamiento administrado precozmente, con dosis y adherencia adecuadas, puede prevenir las complicaciones óseas irreversibles .

La EG presenta una amplia gama de fenotipos que se explican en parte por los diferentes genotipos del gen *GBA*; sin embargo, son pocas las investigaciones realizadas entre el genotipo asociado con una manifestación ósea específica en los pacientes con EG. Tratándose de una enfermedad poco frecuente, el desconocimiento o la falta de alerta sobre las posibles manifestaciones óseas iniciales puede provocar demora en el diagnóstico y por lo tanto en el inicio del tratamiento específico, dando lugar a severas complicaciones óseas que resultan irreversibles y que alteran la funcionalidad, movilidad y la calidad de vida de estos pacientes.

Este es el primer estudio realizado en el suroccidente colombiano que correlaciona variables demográficas, clínicas, paraclínicas y moleculares en un total de 30 pacientes con diagnóstico de EG1, abordando las variantes del gen *GBA* reportadas, junto a estudios mundiales de correlación; lo que permite la generación de una base de datos propia que conllevará a la detección precoz de las manifestaciones en pacientes con predominio de síntomas óseos y permitirá establecer una posible correlación genotipo-fenotipo, así como el abordaje del pronóstico en estos pacientes.

2. JUSTIFICACIÓN

La EG es la enfermedad de almacenamiento lisosomal más prevalente, en los Estados Unidos, Europa e Israel y ocurre con mayor frecuencia en la población AJ. Se reportaron aproximadamente 20,000 individuos con EG en los Estados Unidos a mediados de la década de 1990, según un estudio de frecuencia de genes, 2/3 de los cuales eran AJ (4,10,11). Una encuesta posterior estimó que la incidencia estandarizada de pacientes nacidos con EG en la población general era entre 0.4 y 5.8 por 100,000, con una prevalencia de 0.7 a 1.8 por 100,000 (4).

La EG1 es el tipo más comúnmente visto en la población AJ. La frecuencia de portadores en los AJ es de aproximadamente 1 en 12 (12), y la frecuencia de los genotipos asociados a la enfermedad se calcula en 1 en 850 (13). La incidencia de EG1 es mucho menor en las poblaciones no judías, y ocurre en aproximadamente 1 de cada 40,000 a 1 en 86,000 nv. Por su parte, se conoce que la EG2 (también llamada EG neuronopática aguda) tiene una incidencia estimada de 1 en 150,000 (14)

La primera publicación colombiana sobre la EG fué realizada por Cadavid en 1925, donde se reportó un paciente con hepatoesplenomegalia con sospecha de la enfermedad y sin confirmación de esta (15); Echavarría *et al.*, en 1966 informaron dos casos, uno de ellos de EG1 (16) y en 1970 Rodríguez *et al.*, presentaron tres casos de la forma grave (17). De esta manera, para 1972 se conocían 12 casos en total reportados en literatura para el país (18). En el 2006 se habían reportado 76 casos de EG, de los cuales 55 se encontraban registrados en la plataforma *ClinicalTrials.gov* (19); de éstos, 29 eran adultos (53%) y 26 niños (47%). 50 pacientes del tipo I y 5 del tipo II y III. En el mismo año, Lozano-Bernal describió el historial clínico de la casuística del departamento de Tolima en referencia a esta patología, ilustró cuatro casos diagnosticados en los últimos 10 años, el primero de los cuales se diagnosticó el 28 de noviembre de 1996 y el último el 9 de febrero de 2005 (20). Para el año 2013, un trabajo realizado por Uribe *et al.*, reportó que en Colombia se les había

realizado prueba de medición de actividad enzimática a 9112 personas con sospecha de enfermedad de depósito lisosomal (EDL), de las cuales 117 se diagnosticaron con EG (21). Para el 2014, se habían reportado 139 personas diagnosticadas con EG (22) y para el 2017 este número ascendía a 185, lo que equivale a una prevalencia puntual de 1 por cada 266.441 habitantes (6).

Sin embargo, los datos del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, quien realiza anualmente el informe de seguimiento a las EH-raras, y tiene como fuente de información la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA y el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), reportaron que durante 2016- 2017 y hasta la semana 24 del 2018 se tenían 25 casos correspondientes a EG (23), los cuales debían ser sumados a los 68 que se encontraban registrados en el censo de EH-raras (2015). Así, según las fuentes oficiales, en 2018 el número de pacientes registrados con EG en Colombia ascendían a 93 (6) (23). Según la Asociación Colombiana de pacientes con Enfermedades de Almacenamiento Lisosomal -ACOPEL-, la prevalencia estimada de EG1 es de 1 por 266.441 habitantes (7). Según el Registro Nacional de Enfermedades Huérfanas (RNEH), proporcionado por la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Asuntos Sociales. Protección (MSPS), al 17 de febrero de 2022, había 211 pacientes (94,79% registrados como vivos) con esta enfermedad en Colombia, de estos 190 (90,05%) corresponden a EG tipo 1, 9 (4,26%) tipo 2 y 12 tipo 3 (5,69%) (8). Beltrán *et al.*, 2023 reportaron un total de 249 pacientes diagnosticados con EG y observaron la distribución según los departamentos de Colombia: La mayoría de los pacientes se encuentran en Bogotá (83 pacientes), seguido de Atlántico (38 pacientes), Valle (35 pacientes) , Antioquia (15 pacientes), Risaralda (13 pacientes) y Santander (11 pacientes) (9).

A pesar de lo anterior, los avances en este tema se han venido realizando desde el año 2010, mediante la Ley No 1392 donde “Se reconocen las EH como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de ellas y sus cuidadores” (25), posteriormente, se expide el decreto 1954 de 2012 para

implementar el sistema de información de pacientes con EH, definidas en la Ley 1392 de 2010, con el fin de “disponer de la información periódica y sistemática que permita realizar el seguimiento de la gestión de las entidades responsables de su atención, evaluar el estado de implementación y desarrollo de la política de atención en salud de quienes las padecen y su impacto en el territorio nacional” (26) . En 2015 y como parte de la política de salud pública en el país, se implementó el programa de notificación rutinaria para EH, generando una base de datos con la información necesaria sobre los pacientes y su diagnóstico clínico, enzimático y molecular (27). Su funcionamiento empieza correctamente en 2016 en donde para afianzar el Protocolo de Vigilancia de EH– Raras las notificaciones se proponen realizar semanalmente al SIVIGILA con periodicidad bimensual al SISPRO, a partir de los casos confirmados.

De esta manera, hoy en día la EG se encuentra dentro del listado de las 2.247 Enfermedades Huérfanas (EH) del país (Resolución No. 023 de 2023) : #811 Enfermedad de Gaucher CIE-10: E752, # 812 Enfermedad de Gaucher-oftalmoplejía calcificación cardiovascular CIE-10: E752, # 813 Enfermedad de Gaucher Tipo 1 CIE-10 : E752, # 814 Enfermedad de Gaucher Tipo 2 CIE-10: E752 , # 815 Enfermedad de Gaucher tipo 3 CIE-10: E752), cuyo diagnóstico se hace mediante la actividad de la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida y como prueba opcional el estudio molecular del gen *GBA*; lo anterior, permite un manejo adecuado de la información, generando un reporte oportuno y acercamiento a la prevalencia e incidencia de la enfermedad (28).

A pesar de los avances, en Colombia, la información sobre la afectación ósea en pacientes con enfermedad de Gaucher es limitada, a la fecha no existen estudios que permitan realizar una correlación genotipo-fenotipo con respecto a esta manifestación clínica en el país. Sin embargo, existen estudios piloto a nivel latinoamericano y europeo que muestran patología ósea en la EG.

Alrededor del mundo, Rossi y col. evaluaron un grupo de 44 pacientes con manifestación ósea inicial (41 con EG tipo I) que presentaron los primeros síntomas antes de los 16 años y encontraron que entre el primer síntoma y el

diagnóstico había transcurrido un tiempo promedio de 4 años (rango 0-36 años) y que el 32% de los pacientes refirió haber tenido de inicio alguna de las siguientes manifestaciones: necrosis ósea aséptica, infartos óseos, dolor o crisis óseas, (uno había sido erróneamente diagnosticado como osteomielitis de la cadera) e incluso en el 18% la manifestación única inicial fue ósea. En un grupo de adultos con EG, el 25% refirió haber presentado inicialmente síntomas óseos, crisis o dolor óseo (7,29).

Los algoritmos propuestos hasta ahora para el diagnóstico precoz de EG están basados principalmente en signos hematológicos y el compromiso visceral. Motta y colaboradores mostraron resultados de su aplicación por un periodo de 39 meses en 34 centros de hematología de Italia. A partir de pacientes con esplenomegalia y/o trombocitopenia, luego de descartar las causas comunes, se enviaron 196 muestras de DBS (edad promedio 47.8 años). La actividad de la GBA en DBS resultó deficiente en 34 de ellas. A estos pacientes más uno con DBS negativo, pero con historia familiar de EG, se les midió actividad enzimática del gen GBA en homogenato celular (leucocitos, linfoblastos o fibroblastos). De 35 muestras recibidas, en 7 se confirmó diagnóstico de EG (edad promedio: 31.8 años). Por tanto, la prevalencia de diagnóstico positivo en dicha población seleccionada fue 3.6% (30,31).

Oliveri *et al.*, (2020) reportaron que, en un periodo de 21 meses, recibieron 37 muestras de las cuales 3 mostraron actividad deficiente de la GBA y en dos se confirmó diagnóstico de EG por estudio en leucocitos, lo que representa una prevalencia en conjunto del 5.7% (con edad al diagnóstico 10.7 años). Mostraron que los síntomas óseos están presentes en 25-32% de los pacientes, pero no suelen despertar sospecha de EG. Ellos diseñaron un programa educativo sobre la afectación ósea de la EG y un algoritmo focalizado en la presentación con manifestaciones óseas para facilitar su diagnóstico precoz (proyecto BIG: Bone Involvement in Gaucher Disease) (7).

Específicamente en Colombia, no hay hasta el momento ningún estudio en donde se haya trabajado con enfermedad ósea asociada a la enfermedad de

Gaucher; sin embargo, en la ciudad de Cali, nuestro grupo de investigación de la Universidad del Valle: Enfermedades Congénitas del Metabolismo, ha logrado recopilar durante más de 8 años información entorno al conocimiento de la EG, abordando estudios en el Suroccidente Colombiano basados en reconocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad, así como analizar aspectos clínicos, paraclínicos y características de las variantes genéticas que se puedan presentar en estos pacientes.

Para el año 2015, el grupo de investigación obtuvo el reconocimiento nacional e internacional: “galardón de primer puesto de investigación en el “Recent Advances in Rare Diseases – RARD”, realizado en Moscú, Rusia, presentando la identificación del primer paciente heterocigoto afectado con EG tipo II (32,33). Así mismo, en el año 2021 se obtuvo el premio mejor ponencia oral en ciencias biomédicas en el 55 Congreso Nacional y VI internacional de Ciencias biológicas, con el trabajo titulado “Identificación De Variantes Genómicas Del Gen *GBA* En Pacientes Con Patologías Diferentes Y No Diagnosticados clínicamente Con Enfermedad De Gaucher En El Suroccidente Colombiano” (34). Lo anterior ha permitido incursionar en el conocimiento de la enfermedad y empezar un enfoque dirigido de la enfermedad, hacia la afección ósea; es por esta razón que el presente estudio cobra importancia en el territorio colombiano, ya que propone obtener, analizar y publicar datos novedosos para el país en el contexto de la enfermedad.

Para el presente trabajo se cuentan con 30 de los 35 pacientes con EG1 reportados para el valle del cauca al 2023, lo que lo convierte en el estudio del suroccidente colombiano con el tamaño de muestra más significativo que permitirá evaluar las características demográficas, clínicas, paraclínicas y moleculares de cada uno ; esto generará la identificación oportuna de variantes específicas en el gen *GBA* en pacientes con EG y su asociación con la afectación ósea , profundizará en el conocimiento de las diferentes expresiones genotipo-fenotipo, además de facilitar la detección precoz de la EG1 en los pacientes con predominio de síntomas óseos , trabajando en la medicina de predicción como medio de incursión futura de la farmacogenómica, la cual permitirá evitar las

complicaciones esqueléticas irreversibles e incapacitantes que frecuentemente presentan estos pacientes en la evolución natural de la enfermedad, acercándonos a la medicina preventiva y anticipatoria.

3. MARCO TEÓRICO

Las Enfermedades de Depósito Lisosomal (EDL) se producen por el déficit de enzimas específicas intralisosomales o del sistema de proteínas transportadoras, del núcleo al citoplasma, encargadas de la hidrólisis ácida de macromoléculas situadas en el interior de los lisosomas. Este defecto enzimático produce un acúmulo progresivo del sustrato correspondiente en diferentes tejidos, lo que lleva a una enfermedad crónica y multiorgánica. Las variantes patogénicas en el gen *GBA* conducen a la acumulación de sustratos, lo que resulta en el Error Innato del Metabolismo (EIM) que afecta el reciclaje de los glucolípidos celulares, llamado Enfermedad de Gaucher (EG) (35).

La EG es una enfermedad heterogénea, que exhibe diversas manifestaciones, amplio intervalo de edad de inicio de los síntomas y amplio espectro de la severidad de la enfermedad, desde una forma letal en la infancia hasta inicio de síntomas en la edad adulta. Fué descrita por primera vez, en 1882, por el dermatólogo francés Phillipe Charles Gaucher quién describió el caso de una mujer de 32 años con esplenomegalia masiva y células inusualmente grandes en el bazo, que denominó “epitelioma primario de bazo” (36,37). Posteriormente, el término EG lo introdujo Mendelbaum en 1912, que amplió la descripción de patología anatómica y morfológica de la enfermedad (38).

En 1965, las investigaciones de Brady demostraron que la EG estaba producida por el déficit de la enzima lisosómica β -glucosidasa ácida o cerebrosidasa, responsable de la hidrólisis intracelular de la glucosilceramida y otros esfingolípidos afines (39). Este déficit enzimático provoca la acumulación de estos lípidos en los lisosomas del sistema retículoendotelial. En 1948 Groen, fué el primero en describir la transmisión genética de la enfermedad, sugiriendo que era una enfermedad autosómica recesiva (40).

3.1 EL GEN *GBA* Y LA ENZIMA β GLUCOSIDASA ÁCIDA

El gen *GBA* se encuentra localizado en el cromosoma 1, región q21-31 (Figura 1). Contiene 10 exones y 11 intrones que abarcan 7,5kb, codifica una proteína de 497 aminoácidos con un peso molecular de 55,5 KDa. Está ubicado dentro de un locus complejo que contiene 7 genes y 2 pseudogenes, probablemente procedentes de un evento de duplicación de esta región cromosómica. De hecho, un pseudogén altamente homólogo de 5.7 kb (*GBAP1*) se encuentra aproximadamente a 16 kb del gen funcional *GBA* (41). La región exónica del *GBAP1* comparte el 96% de homología de secuencia con la región de codificación del gen *GBA*, mientras que la secuencia de homología alcanza el 98% en la región entre el intrón 8 y las 30 regiones no traducidas. *GBAP1* es más corto que *GBA*, falta varias inserciones de Alu en trectos intrónicos y llevar un 55-bp deleción en el exón 92. La alta homología y la proximidad física entre *GBAP1* y *GBA* permite ambos recombinación homóloga no recíproca y eventos recíprocos resultando en reordenamientos pseudogénicos complejos (42).

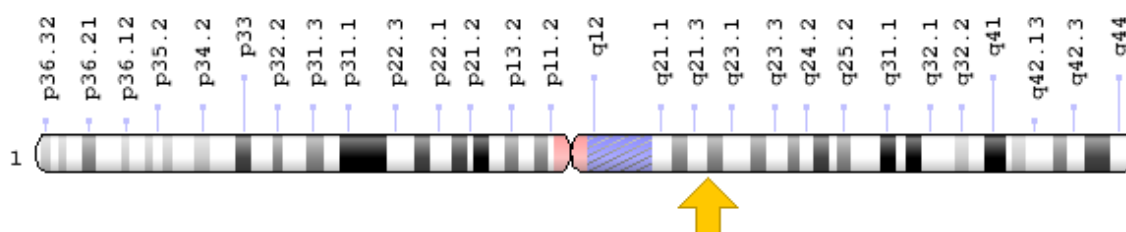


Figura 1. Ubicación cromosómica del gen *GBA*
[Fuente: Genetic Home Reference 2018] (41).

Este gen proporciona instrucciones para producir la enzima β -glucocerebrosidasa, un miembro de la familia de los glucósidos hidrolasas 30 (enzimas que hidrolizan el enlace glucosídico entre dos o más carbohidratos). La enzima consta de 3 dominios, el dominio I (residuos 1–27 y 383–414) que contiene dos puentes disulfuro necesarios para el plegamiento correcto, así como un residuo glicosilado (Asn19) requerido para la actividad catalítica in vivo (43). El dominio II (residuos 30-75 y 431-497) que consta de dos láminas β que se asemejan a un pliegue de inmunoglobulina y el dominio III (residuos 76–381

y 416–430) homólogo a un barril TIM, dominio altamente conservado entre los glucósidos hidrolasas que alberga el sitio activo, que se une al sustrato glucocerebrósido (43,44) (Figura 2). Las proteínas producidas como consecuencia de variantes patogénicas en el gen *GBA* tienen una estructura defectuosa, lo que se traduce en un mal plegamiento tridimensional de la molécula (45).

El proceso del plegamiento de la proteína es complejo y depende sus propiedades biofísicas; se modifica por la temperatura y las condiciones del microambiente (45) Los pliegues de la molécula pueden configurarse de múltiples formas. Muchas de las proteínas mal plegadas son producto de una o más variantes patogénicas. El plegamiento defectuoso también está provocado por el acúmulo intracelular de proteína, lo que dificulta la conformación correcta por colisiones de alta energía con las otras proteínas; este proceso produce ganancia de energía y dificulta el tráfico intracelular (46,47).

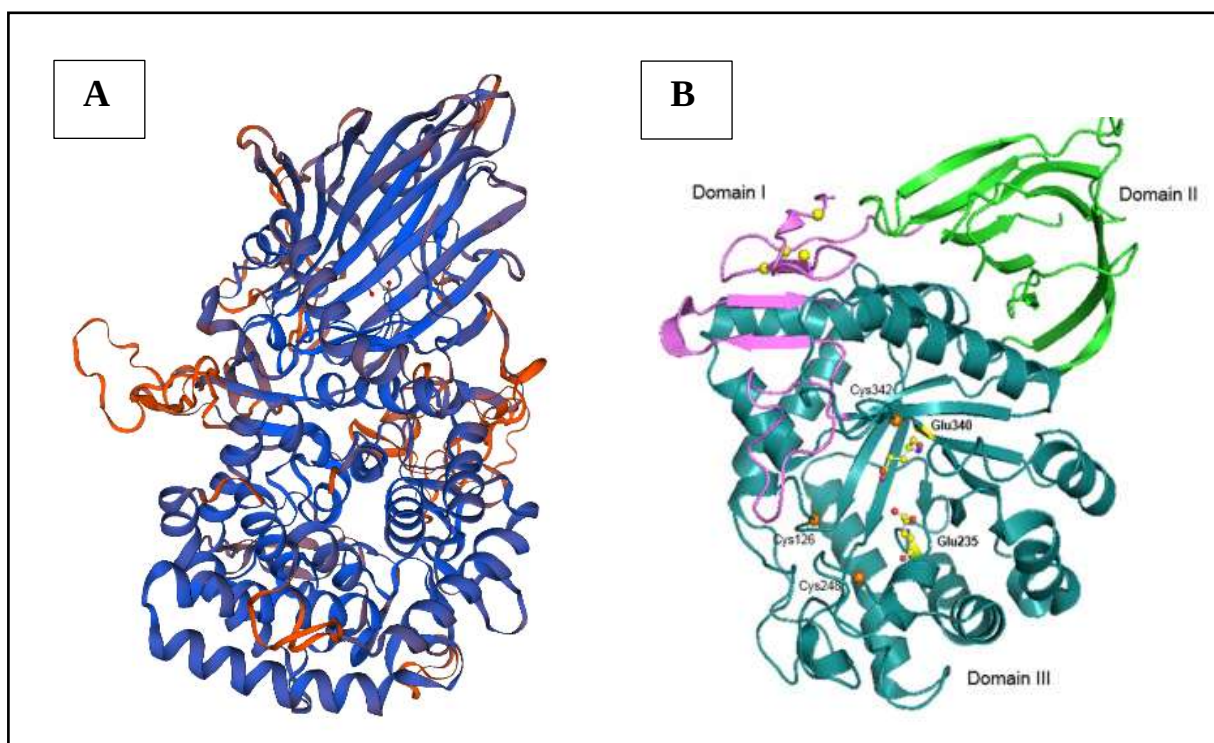


Figura 2. A) Representación tridimensional de la enzima β -glucocerebrosidasa usando SWISS-MODEL [Fuente : Elaboración propia] B) El dominio I es de color rosa, con los átomos de azufre involucrados en los puentes disulfuro etiquetados

como esferas amarillas. El dominio II es de color verde. El dominio III es de color azul turquí; esta segunda representación se realizó utilizando PYMOL (<http://www.pymol.org>) [Fuente: Smith *et al*, 2017] (48).

La enzima β -glucocerebrosidasa está activa en los lisosomas; estos lisosomas usan enzimas líticas para descomponer sustancias tóxicas, digerir las bacterias que invaden la célula y reciclar los componentes celulares desgastados. La β -glucocerebrosidasa ayuda a descomponer glucocerebrosidos en glucosa y ceramida. En individuos sanos, la β -glucocerebrosidasa descompone la glucosilceramida, un glucolípido proveniente de la membrana de los eritrocitos y leucocitos desgastados, en los lisosomas de los monocitos y macrófagos. En individuos con EG esta descomposición es insuficiente, provocando la acumulación de sustrato en los monocitos y macrófagos. Estas células repletas de lípidos se denominan “Células de Gaucher” (CG) y tienen una apariencia característica con aumento considerable de su tamaño y supervivencia (Figura 3). Se acumulan de forma progresiva y en grandes cantidades en los órganos y tejidos donde se encuentran normalmente los macrófagos, lo que explica la naturaleza multisistémica de los signos y síntomas (49).

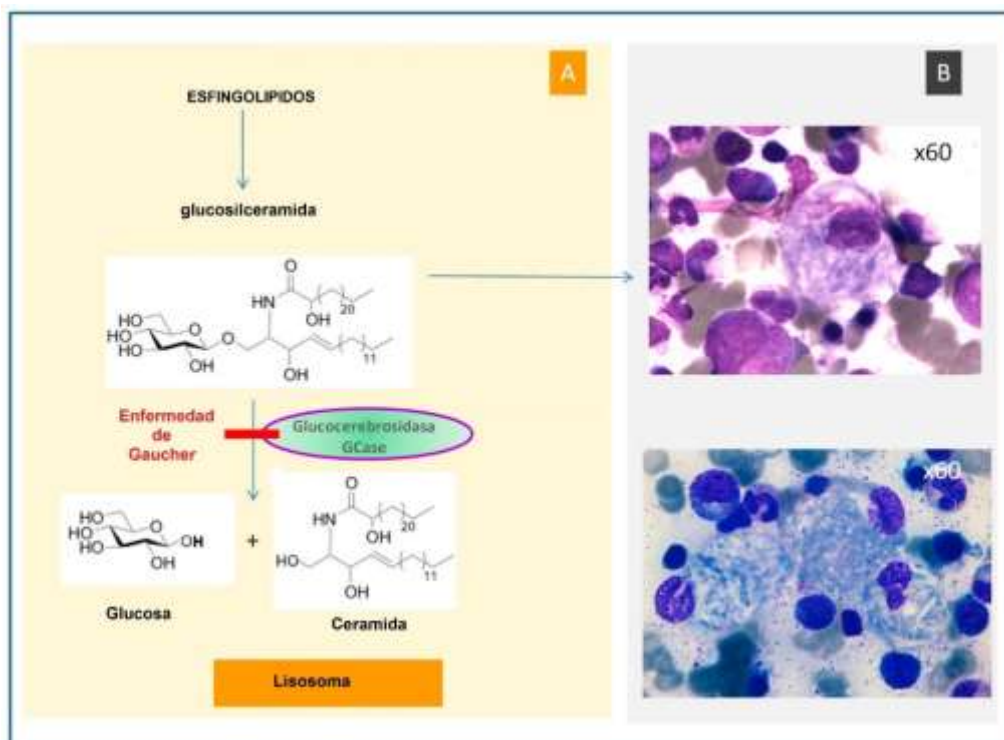


Figura 3. Hidrólisis de glucosilceramida por la enzima glucocerebrosidasa (GCasa) en el lisosoma (A) La EG es causada por una deficiencia de glucocerebrosidasa, lo que conduce a una acumulación de glucosa y ceramida, formando agregados fibrilares que se acumulan en los macrófagos y dan como resultado que el citoplasma celular presente una apariencia característica de "papel de seda arrugado" (B) [Fuente: Adaptado de Stirnemann *et al*, 2017]

3.2 LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La EG es un trastorno de almacenamiento lisosómico causado por variantes en el gen *GBA* de la glucocerebrosidasa, que conduce a una patología multiorgánica; abarca un continuo de hallazgos clínicos desde un trastorno perinatal letal hasta un tipo asintomático. La identificación de tres tipos clínicos principales es útil para determinar el pronóstico y el manejo (Tabla 1).

- ✓ La Enfermedad de Gaucher No Neuropática tipo 1 o Adulta (EG1) (MIM: 230800) es la forma más común y se caracteriza generalmente por la ausencia de deterioro neurológico, es la forma más común de la enfermedad (prevalencia: 90% –95% en Europa y América del Norte). Tiene una presentación clínica variable, desde asintomática a lo largo de la vida, hasta formas de presentación temprana. Generalmente presenta evidencia clínica o radiográfica de enfermedad ósea (osteopenia, lesiones líticas o escleróticas focales y osteonecrosis), hepatoesplenomegalia,

anemia y trombocitopenia, enfermedad pulmonar y ausencia de enfermedad primaria del sistema nervioso central. Así mismo, alrededor del 50% de los pacientes sufren de fatiga crónica lo que muchas veces impacta fuertemente su vida (1, 49) La EG1 a menudo puede limitar la calidad de vida y se ha asociado con una considerable morbilidad, pero rara vez es mortal. La EG1 se caracteriza por la ausencia de implicación del SNC, sin embargo, algunos pacientes desarrollan síntomas neurológicos, como Enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewy, epilepsia mioclónica y polineuropatía periférica entre otros (1,2,49).

Se ha reportado que la edad media de diagnóstico de EG1 es de 10 a 20 años. Aunque el inicio medio general de pacientes en el Registro de Gaucher (administrado por International Collaborative Gaucher Group) ha sido reportado a los 20,4 años, la mayoría (56%) de los pacientes experimentaron aparición de signos y síntomas antes de los 20 años (50,51).

- ✓ La Enfermedad de Gaucher Neuropática Infantil Aguda tipo 2 (EG2) (MIM : 230900) representa la forma menos frecuente (menos del 5% de los casos). Se presenta en el período neonatal con hepato-esplenomegalia y afectación neurológica progresiva y discapacidad, básicamente de las funciones del tallo cerebral, como hipertonía progresiva, estrabismo y retroflexión de la cabeza, que conduce a la muerte en los primeros años de vida. Estudios realizados por Van Rossum *et al.*, (2016) reportan parálisis supranuclear progresiva con deterioro y muerte gradual de ciertas áreas del cerebro (52,53).
- ✓ La Enfermedad de Gaucher Neuropática Crónica tipo 3 o Infantil (EG3) (MIM: 231000) es de gravedad intermedia entre los tipos 1 y 2, y se presenta en la infancia o en la edad adulta temprana con afectación neurológica y hepática que puede ser progresiva. (53) Este subtipo a su vez se ha clasificado también : el tipo 3a presenta demencia progresiva, ataxia y mioclonías; el tipo 3b presenta compromiso visceral y óseo

extensivo, mientras que el compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) se limita o bien a parálisis supranuclear progresiva o a algún síndrome neurodegenerativo de progreso más lento y por último el tipo 3c, o forma cardiovascular, es todavía más rara, no genera compromiso visceral y genera parálisis supranuclear progresiva, opacidad córnea y calcificación cardiovascular (54). Se ha reportado afectación valvular del lado izquierdo en forma de esclerosis y calcificación que conduce a estenosis o regurgitación. Los pacientes jóvenes con calcificación valvular y subvalvular grave deben ser evaluados con mucha precaución ya que en ocasiones la calcificación grave se extiende a los ostios coronarios, la aorta ascendente e incluso se extiende a la aorta abdominal, formando así la llamada aorta de porcelana (53,54).

Adicionalmente, diversas investigaciones han propuesto otros dos subtipos relacionados con EG: perinatal-letal y cardiovascular.

- ✓ La forma neonatal-letal (MIM: 608013) se asocia con anormalidades cutáneas ictiosiformes o de colodión, con hidropesía fetal no inmune. Cuando no hay hidropesía, la afectación neurológica comienza en la primera semana y conduce a la muerte en tres meses. La hepatoesplenomegalia es un signo importante y se asocia con ictiosis, artrogriposis y dismorfia facial en aproximadamente el 35-43% de los casos (55). La EG neonatal-letal es una entidad específica definida por su curso particular y signos que están ausentes en la enfermedad de Gaucher tipo 2 clásica.
- ✓ La forma cardiovascular se caracteriza por calcificación de las válvulas aórtica y mitral, esplenomegalia leve, opacidades corneales y oftalmoplejía supranuclear. Además, se han descrito complicaciones cardiopulmonares con todos los subtipos clínicos, aunque varían en frecuencia y gravedad (56).

Subtipo	Tipo 1		Tipo 2		Tipo 3		
	Sintomático	Asintomático	Infantil	Neonatal	3a	3b	3c
Genotipo común	N370S / otras variantes leves	N370S/N370S u otras 2 variantes leves	1 variante nula y 1 variante severa	2 variantes nulas o recombinantes	D409H/D409H	L444p/L444P	Ninguna
Características	Hepatoesplenomegalia	Ninguno	Parálisis de la mirada	Ictiosis congénita	Parálisis de la mirada	Parálisis de la mirada	Parálisis de la mirada
	Hiperesplenismo		Estrabismo		Calcificación en válvulas cardíacas	Hepatoesplanomegalia	convulsiones mioclónicas
	Sangrado		Trismus severo			retardo en el crecimiento	
	Dolor en los huesos						
SNC	Ninguno	Parkinsonismo?	Severo	Letal	parálisis de la mirada Braquicefalea	Parálisis de la mirada Deterioro cognitivo gradual	Parálisis de la mirada Deterioro neurológico progresivo.
Huesos	Medio a severo	No	No	No	Mínimo	Moderado a severo	Medio
Pulmones	No (Raramente)	No	Severo	Severo	Mínimo	Moderado a severo	Medio a moderado
Expectativa de vida	Normal	Normal	Muerte antes de los 2 años	Muerte neonatal	Muerte cercana a la adultez	Muerte a mediados de la edad adulta	Muerte durante la niñez
Tratamiento	TRE*	No	Paliativo	No	Reemplazo de válvulas	TRE*	TRE*

Tabla 1. Subtipos de la enfermedad de Gaucher [Adaptado de : Van Rossum *et al.*, 2016] (53)

3.3 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL GEN *GBA*

Las variantes descritas en las diversas poblaciones estudiadas en el mundo parecen indicar una región en el gen *GBA* donde se concentra la mayor cantidad de variantes. Esa región se localiza entre los exones 8 y 10 del gen (57,58). Según la Base de Datos de Variantes del Genoma Humano (HGMD), a la fecha se han reportado 460 variantes en el gen *GBA*, entre las que se incluyen sustituciones sin sentido, pequeñas inserciones o deleciones que conducen a cambios del marco de lecturas o alteraciones en el marco de lectura y afectación del sitio de splicing (59,60).

De todas las variantes descritas en *GBA*, sólo unas 120 se han asociado a fenotipos de EG; aproximadamente 40 al tipo 1, 35 al tipo 2 y 8 al tipo 3 (59), sin establecerse alguna región génica o dominio donde ocurran de manera preferencial y la distribución étnica y geográfica de cada variante pueden variar significativamente (61,62).

Aproximadamente el 70% de todas las sustituciones informadas, incluidas las dos sustituciones patogénicas más comunes, p. p. Asn409Ser y p. Leu483Pro, se encuentran en los exones 9-10 del gen *GBA* (63)

Las diferentes variantes pueden estar más representadas en grupos étnicos particulares, así como en fenotipos particulares. La primera variante reportada en EG fué p. Leu483Pro (64). La más común identificada en los pacientes rumanos es p. Asn409Ser (65). La más común entre los pacientes AJ es c.1226A <G (N370S; o N409S según la nueva nomenclatura) seguida de c.84dupG (84GG), que es más rara (66). El cambio c.115 + 1G> A (IVS2 + 1), c.1504C> T (R463C) y c.1604G> A (R496H) se encuentran comúnmente en pacientes AJ con EG1. Por el contrario, la variante p. Asn409Ser rara vez se encuentra entre pacientes chinos y japoneses. (59).

Entre los grupos étnicos asiáticos, el c.1448T> C (L444P o L483P según la nueva nomenclatura) y el c.754T> A (F252I), generalmente asociado con EG2 y

EG3, son más prevalentes, y también explican por qué entre estas poblaciones, las formas neuropáticas de EG son más frecuentes (56). La variante c.1448T> C (p.Leu483P) es también la variante más frecuente entre los caucásicos con ascendencia judía no Ashkenazi (67).

Se han encontrado que las diferentes variantes pueden conducir a diferentes fenotipos de EG. La variante p. Asn409Ser está asociada solo con la EG1 y parece ser protectora para el desarrollo de la afectación neurológica característica de EG2 y EG3. Los pacientes que son homocigotos para la variante p. Asn409Ser también pueden permanecer asintomáticos para la enfermedad. Por otro lado, la variante p.Leu483P generalmente se asocia con EG 2 y 3 incluso cuando se presenta en un estado heterocigoto compuesto (49). La variante homocigota c.1448T> C (p.Leu483Pro) [c.1448T> C] 1 [c.1448T> C] (p.Leu483P / p.Leu483P) sin alelos recombinantes puede asociarse tanto a fenotipos leves como graves, por lo que es necesario determinar la composición de cada una de las variantes (68).

La variante c.1342G> C (D409H) es responsable de la EG tipo 3C que se presenta con calcificaciones características de las válvulas cardíacas. A pesar de las observaciones reportadas previamente, se encuentra comúnmente que los miembros de la misma familia informan de la variabilidad en la manifestación de los síntomas incluso con un genotipo idéntico, lo que sugiere que una correlación genotipo-fenotipo aún es tentativa (67,68).

Park *et al.*, (2002) señalaron que se había identificado una sustitución E326K en pacientes con los 3 tipos de enfermedad de Gaucher, pero en cada caso se encontró el mismo alelo con otra variante en *GBA* (69). Los autores identificaron el alelo E326K en el 1.3% de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en el 0.9% de portadores asintomáticos en homocigosidad, lo que indicaba que era probablemente un polimorfismo.

En general, los individuos que son homocigotos para la variante p.Asn409Ser o p.Arg535His tienden a tener una enfermedad más leve que aquellos con otros genotipos. Se sospecha que una proporción significativa de individuos judíos Ashkenazi con este genotipo pueden ser asintomáticos (70, 71).

Silva *et al.*, (2021) detectaron variantes con efecto patogénico como 1448T>C/p.Leu483Pro/L444P y c.1226A>G/p.Asn409Ser/N370S e identificaron 3 nuevas variantes c.408_412del/p.Asn136Lysfs*15; c.820G>A/p.Glu274Lys y c.1058T>G/p* en una muestra de en 69 pacientes mexicanos y 369 españoles con EG (72).

3.3.1 VARIANTES ASOCIADAS A EG1

Tsuji *et al.*, (1987) identificaron una sustitución p.Leu483P en el gen *GBA* en pacientes con EG1,2 y 3. Los 4 pacientes con EG1 tenían la variante como un solo alelo y presumiblemente eran heterocigotos compuestos con otra variante *GBA* patogénica no identificada (64).

En 3 pacientes judíos Ashkenazi no relacionados con la EG1 Tsuji *et al.*, (1988) identificaron una variante homocigota en el gen *GBA* (p. Asn409Ser) Otros estudios mostraron que 15 de 21 pacientes adicionales tipo I tenían 1 alelo con esta variante. La variante p. Asn409Ser no se identificó en pacientes con el EG2 o 3. Un paciente con enfermedad de tipo I era heterocigoto compuesto para p. Asn409Ser y p.Leu483P (73).

Entre 62 pacientes judíos asquenazíes con EG, Zimran *et al.*, (1991) encontraron que la variante p. Asn409Ser representaba el 73% de los 124 alelos mutantes, lo que hace que p. Asn409Ser sea el alelo de *GBA* mutante más común entre los pacientes AJ con enfermedad tipo I (70).

Hosoba *et al.*, (2018) reportaron un análisis que encontró las variantes heterocigóticas compuestas de K157R (c.587A>G) en el exón 6 y RecNcil, incluidas p.Leu483Pro (c.1448T>C), Asn456Pro (c.1483G>C), Val460Val (c.1497G>C), en el exón 11 del gen *GBA* en un paciente con cáncer gástrico; el paciente no desarrolló ningún síntoma neurológico y no se encontraron anomalías en la resonancia magnética de la cabeza, lo que confirmó la clasificación EG1 (74).

Xiaoli *et al.*, (2018) informaron el caso de una mujer china de 24 años con distensión abdominal intermitente y disminución progresiva de la fuerza, pero sin

síntomas neurológicos, referida inicialmente por necrosis de la cabeza femoral en el pie derecho. En el aspirado de medula ósea se encontraron células típicas de Gaucher. La prueba molecular reveló 3 variantes, incluidas R159W (c. 475 C > T), V1230G (c. 689T > G) y G241A (c. 721G > A). Estos resultados confirmaron además que el espectro de variante de *GBA* en pacientes chinos fue bastante diferente de los observados en pacientes caucásicos judíos y no judíos (75).

3.3.2 VARIANTES ASOCIADAS A EG2

Tsuji *et al.*, (1988) identificaron una variante homocigota en el gen *GBA* (p.Leu483Pro) en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo II (73)

Wigderson *et al.*, (1989) informaron sobre un paciente con enfermedad de tipo II que era compuesto heterocigoto para 2 variantes en el gen *GBA*: p.Leu483Pro y Pro415Arg (76, 77).

Giraldo *et al.*, (2015) reportaron el caso de un recién nacido en el que se detectó la variante heterocigótica en el exón-8 (c.1200G >A p.M400I). La presentación clínica, paraclínica inicial del paciente coincidía con el fenotipo descrito para EG2, se confirmó el diagnóstico al obtener una actividad enzimática de la glucocerebrosidasa baja con respecto al valor de referencia: 4,4 $\mu\text{mol/l/h}$ (referencia $\geq 7,9 \mu\text{mol/l/h}$); esta variante fue previamente descrita como causante de enfermedad por Filocamo (2002) (32).

Takajo *et al.*, (2020) Presentaron el caso de una niña japonesa de 3 meses de edad diagnosticada con EG2. Inicialmente presentó retraso en el crecimiento y estridor inspiratorio. El tratamiento con TRE se inició a los 5 meses de edad. El análisis molecular reveló una variante heterocigótica compuesta que incluía RecNcil y la nueva variante sin sentido c.1052G > T (p.W351L). Aunque se observaron varias mejoras clínicas, mostró un rápido deterioro neurológico a los 8 meses de edad (78).

Phetthong *et al.*, (2021) reportaron el caso de 27 pacientes asociados con EG2 incluyeron p.R159W, p.D488H, p.L483P, Rec1a, IVS2 + 1G > A, IVS6-1G > C, IVS7 + 1G > A e IVS9-3C>G. El genotipo más común fue homocigoto p.L483P,

encontrado en 11 de 12 individuos con EG3, lo que sugiere una población más homogénea de EG3 en individuos tailandeses afectados. El segundo genotipo común fue un compuesto genético entre p.L483P y otro alelo que se encontró en 11 pacientes: 1 EG3, 6 EG2, 1 EG neonatal y 3 EG1 (76).

3.3.3 VARIANTES ASOCIADAS A EG3

Dahl *et al.*, (1990) mostraron que el grupo más grande de pacientes con EG3 se ha notificado en la provincia de Norrbotten en Suecia presentando la variante homocigótica p.Leu483Pro en el gen *GBA* (79).

Koprivica *et al.*, (2000) encontraron que la homocigosidad para p.Leu483Pro estaba asociada con la EGIII (80)

Park *et al.*, (2003) estudiaron 16 pacientes EG3 que formaban parte de un subgrupo de pacientes que manifestaban epilepsia mioclónica progresiva (3A). Se encontraron 14 genotipos diferentes, pero había varios alelos compartidos, incluidos V394L, G377S y N188S. Los genotipos fueron diferentes de los encontrados en la mayoría de los pacientes con el tipo 3, y algunos de los alelos compartidos en estos pacientes habían sido previamente asociado con la EG1.

Sestito *et al.*, (2017) informaron sobre cuatro pacientes con EG3 con ascendencia del sur de Italia que presentan características clínicas y progresión de la enfermedad comparables a las del fenotipo sueco 'norrbottnian', particularmente con respecto a la afectación esquelética con poca capacidad de respuesta a cualquier enfoque terapéutico. Aunque no se pudo investigar un ancestro común entre los pacientes con DG Norrbottnian del sur de Italia y Suecia, el genotipo [p.Leu483Pro]+[p.Leu483Pro] es el que se encuentra con más frecuencia en el sur de Italia. (81).

3.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

La deficiencia de la enzima conduce a acumulación de glucosilceramida y otros glicolípidos en los lisosomas de los macrófagos, principalmente en el bazo, hígado, médula ósea, cerebro, osteoclastos y menos a menudo en los pulmones, la piel, los riñones, la conjuntiva y el corazón. Las manifestaciones clínicas de la EG son variables, dependiendo del tipo que se presente y generalmente cursa con hepatoesplenomegalia, citopenias, usualmente anemia y trombocitopenia, disnea y manifestaciones óseas y hemorrágicas (54).

✓ MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS

Las anomalías hematológicas en la EG son extremadamente comunes. La mayoría de los pacientes sintomáticos presentan una disminución en los glóbulos rojos sanos, generando anemia y provocando una fatiga intensa. Esto puede deberse a la hematopoyesis deprimida resultante de la sustitución de la médula ósea por las CG. La EG también afecta las células responsables de la coagulación, lo que puede provocar anomalías hematológicas que incluyen astenia, disnea y hemorragias dependiendo del tipo y grado de citopenias del paciente (82).

La anemia aplásica es una afección que ocurre cuando el cuerpo deja de producir la cantidad necesaria de células sanguíneas nuevas. La afección hace que sientas fatiga y aumenta la propensión a infecciones y sangrados descontrolados (82).

Cambios en las cifras hematimétricas pueden utilizarse para valorar la respuesta al tratamiento, en conjunto con la valoración de las demás manifestaciones de la enfermedad (83)

✓ **MANIFESTACIONES VISCERALES**

Debido a la acumulación de CG en bazo, en la gran mayoría de los pacientes presenta esplenomegalia. Los volúmenes del bazo en la EG1 son típicamente 5-15 veces lo normal, pero el tamaño del bazo puede aumentar de manera significativa en algunos casos y pueden ser más de 50 veces lo normal (49). Las masas esplénicas focales son comunes y pueden representar grupos de CG o hematopoyesis extramedular. La hepatomegalia se observa en 60% a 80% de los pacientes. El desarrollo de fibrosis y cirrosis posterior es raro. Se puede observar infarto hepático y esplénico, que se manifiesta con dolor abdominal pseudoquirúrgico agudo (84).

Aunque menos frecuente, también se puede reportar afección en el sistema pulmonar; generalmente se observa con mayor frecuencia en EG1. Los hallazgos pulmonares se piensan que son secundarios a la infiltración directa de CG en los espacios intersticiales, espacios alveolares y capilares, así como por causas indirectas secundarias al síndrome hepatopulmonar.

En raras ocasiones, la afectación renal, que se manifiesta como proteinuria y hematuria, refleja la infiltración de glomérulos por las CG (1,49). La afectación miocárdica o valvular es muy raramente observada.

✓ **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS**

Los hallazgos neuropatológicos más consistentes en la afectación del sistema nervioso central en EG son los acúmulos de CG periadventiciales, así como la pérdida neuronal y la astrogliosis. Todos los pacientes con EG, incluidos los del tipo 1, presentan CG perivasculares y gliosis no específica de la sustancia blanca (52). Sin embargo, en los pacientes que presentan síntomas del SNC, se observaba que las CG infiltran el parénquima cerebral, fundamentalmente el hipocampo y el cuerpo estriado. También se observa gliosis inespecífica

perivascular y de la sustancia gris en núcleos de ganglios basales, núcleo dentado del cerebelo e hipotálamo (85,86).

Las manifestaciones neurológicas más comunes cursan con retraso del desarrollo, pérdida de habilidades adquiridas, convulsiones y movimientos oculares sacádicos (desplazamientos oculares de un punto a otro a alta velocidad), cuya función es traer la imagen desde la periferia hasta el centro de la retina, donde la agudeza visual resulta mayor. Además, estos pacientes desarrollan alteraciones bulbares con estridor y dificultad para la deglución, signos de afectación extrapiramidal con aumento del tono muscular, opistótonos, cabeza con retroflexión y espasticidad (86).

En estudios realizados por Giraldo *et al.*, (2008) se obtuvo información de 99 pacientes afectados y 266 familiares (portadores no afectados y no portadores) con EG, en donde encontraron que, de los pacientes afectados, el 32,6% presentaban manifestaciones neurológicas como: temblor (8,7%), movimientos incoordinados (9,8%), falta de concentración (11,9%), estrabismo (7,6%), hipoacusia (8,7%), enfermedad de Parkinson (EP) (7,6%) y neuropatía periférica (10,9%). En cuanto a los familiares (primer/segundo grado de consanguinidad), 36 (13,5%) presentaron alguna manifestación neurológica: EP en 14 casos (4,9%), epilepsia 8 (3,0%), temblor en 7 (2,6%), hipoacusia en 2 (0,7%) y otros en 5 (1,9%) (89). La frecuencia de manifestaciones neurológicas en portadores de variantes en el gen *GBA* fué del 17,3%, frente al 5,7% en los no portadores ($p = 0,0096$). Concluyeron que manifestaciones como la EP tuvieron en pacientes con EG1 y sus familiares una incidencia superior a la esperada y aparecieron más frecuentemente en portadores de p.Leu483Pro o variantes raras (86,87).

✓ MANIFESTACIONES ÓSEAS

Independientemente de la edad de inicio de la enfermedad, presencia o gravedad de afectación visceral y hematológica, todos los pacientes con EG tienen riesgo de complicaciones óseas. La afectación suele desarrollarse de

forma silente, sin sintomatología evidente. Las manifestaciones óseas incluyen retraso del crecimiento en niños, osteopenia, lesiones líticas, fracturas patológicas, dolor, osteonecrosis cortical, infartos medulares y crisis óseas (83). Se ha detallado que en la formación del hueso participan varios factores sistémicos sobre los osteoblastos y osteoclastos (corticosteroides, hormona paratiroidea, prostaglandinas, citocinas, factor de crecimiento mediado por plaquetas), que, al ser afectados por la EG, promueven remodelación ósea asociada a función osteoclástica anormal e infartos óseos (1,84,88).

Las CG se acumulan en la médula ósea y provocan una respuesta inflamatoria local, esta es la causa de la lesión ósea. La fisiopatología de la forma en que la infiltración conduce a los cambios en el hueso no es bien conocida. La gravedad de los hallazgos óseos depende de la extensión de la sustitución de la cavidad medular. El reemplazo de la médula ósea con CG puede conducir a la expansión de la cavidad medular con el adelgazamiento de la corteza, festoneado endosteal y la consecuente osteopenia difusa. Además, la expansión medular conduce a un fallo de la remodelación en el fémur distal resultando la llamada “deformidad en matraz de Erlenmeyer” (88,89).

- Infarto óseo: Las crisis óseas son episodios frecuentes de dolor agudo localizado en huesos largos y acompañado de fiebre y síntomas sistémicos. Son causadas por infartos óseos agudos y más frecuentes en las dos primeras décadas de la vida (90).
- Osteonecrosis: también conocida como necrosis avascular, se debe a la falta de suministro de sangre y la necrosis consecuente. Se ve más comúnmente en las cabezas femorales, el húmero proximal y cuerpos vertebrales. Los cuerpos vertebrales pueden acortarse y las vértebras pueden adoptar forma de H, lo que se conoce como fenómeno de Reynolds. El colapso articular obliga a practicar cirugía protésica, como pueden observar y probablemente constituye la complicación ósea más incapacitante de la EG (91).

- Osteopenia: La osteopenia ocurre cuando la densidad ósea de una persona está por debajo de lo normal y la afección aumenta el riesgo de sufrir fracturas óseas. En los estadios más precoces de la enfermedad, la infiltración de células de Gaucher comienza en las vértebras propagándose posteriormente hacia pelvis, fémures y tibias. La osteopenia puede llegar a ser importante, localizada o difusa y afectando tanto a hueso trabecular como cortical (92,93).
- Deformidad en matraz de Erlenmeyer es característica, aunque no generalizada de esta enfermedad. Se produce por presión del conglomerado de células de Gaucher medulares sobre el endostio en los huesos tubulares, fundamentalmente el fémur distal y tibia proximal, e inadecuada remodelación de la zona metafisaria (94,95).

3.4.1 CORRELACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES ÓSEAS Y VARIANTES DEL GEN *GBA*

La EG presenta una amplia gama de fenotipos que se explican en parte por los diferentes genotipos del gen *GBA*; sin embargo, son pocas las investigaciones realizadas entre el genotipo asociado con una manifestación ósea especifican en los pacientes con EG.

Khan *et al.*,(2012) informaron variantes del gen *GBA* en más del 70% de los pacientes con y sin fracturas con EG1 tomados del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG) (5894 pacientes en total) . La mayoría de los pacientes tenían al menos un alelo p. Asn409Ser (con fracturas: 31,6% homocigotos, 55,7% heterocigotos compuestos; sin fracturas: 34,7% homocigotos, 53,2% heterocigotos compuestos).

Entre los pacientes incluidos en el análisis, se informaron 327 fracturas. El sitio de fractura más común en pacientes con EG fue la columna vertebral, que representó el 36,4% de todas las fracturas (119/327), seguido de las extremidades inferiores (distal a la rodilla, fémur, cadera, rodilla), donde se produjo el 34,9% de las fracturas. Las fracturas ocurrieron a una edad

relativamente joven: la mediana de edad en el momento de la fractura para estos sitios fue de 45,9 años, 38,2 años, 33,8 años, 56,9 años y 34,1 años, respectivamente. Sin embargo, Es posible que la carga de la enfermedad visceral, indicada por la extensión de la hepatomegalia y la esplenomegalia, o la carga corporal total de células de Gaucher indicada por biomarcadores séricos, no sea predictiva en su totalidad para la aparición de osteonecrosis avascular (NAV) o fracturas y por el contrario la osteopenia se ha propuesto como un fuerte factor de riesgo de fracturas en la EG (96).

Por su parte, estudios realizados por d'Avila *et al.*, (2019) registraron el caso de dos hermanas con EG tipo 1 con un genotipo nunca reportado en la literatura, consistente en dos variantes patogénicas en heterocigosis compuesta para c.1162G>A (p.Glu388Lys) (E349K) y c.1214G>A (p.Ser405Asn) (S366N) (97). La primera variante fue descrita previamente por Grabowski y colegas en 2006; sin embargo, no se proporcionó descripción del fenotipo clínico ni si se encontraba en homocigosis o heterocigosis compuesta con una variante diferente. Por su parte, la variante S366N fue descrita en heterocigosis compuesta con R48W (p.Arg87Trp) por Demina y Beutler en 1998 en una paciente afroamericana con EG tipo I cuya hermana tenía anemia, trombocitopenia leve, neutropenia leve y hepatoesplenomegalia moderada; sin embargo, no se proporcionan más detalles sobre el fenotipo del paciente. Es de destacar que la combinación de estas variantes en estas pacientes provocó una actividad enzimática superior a la esperada para los pacientes con EG clásica (97).

Con respecto al fenotipo, aunque el de la hermana 2 pudo considerarse algo más grave, la quitotriosidasa del paciente 1, fue más de tres veces mayor en el momento del ingreso que en el paciente 2. La osteonecrosis es una manifestación común de la EG, y hasta un tercio de los pacientes con EG la experimentan. El sitio más común afectado es la cabeza femoral, como fue el caso del paciente 2. Aunque ambas hermanas presentaban una DMO normal y sin fracturas, y solo una tenía necrosis de cadera, ambas tenían un score de medula ósea (BMB) severo, lo que puede implicar un fenotipo óseo más severo

causado por la combinación inusual de las variantes Glu349Lys /Ser366Asn. La paciente 1, que estaba siendo tratada con TRE durante 24 meses, presentó una respuesta rápida con una caída significativa en la puntuación total en comparación con el paciente 2, que estaba siendo tratado con TRS por 24 meses y solo 1 mes con TRE. Esto está de acuerdo con estudios previos que han demostrado que la BMB tiende a disminuir durante los primeros años de TRE, pero esto no se puede observar con TRS y, además, no se sabe que la respuesta refleje la gravedad de la enfermedad (97). En general, lo que constituye una enfermedad ósea grave en EG está abierto a debate.

Se está estudiando mucho sobre los genes modificadores secundarios en los trastornos mendelianos, incluidos la EG; sin embargo, aún se sabe poco acerca de qué tan fuerte es la asociación genotipo-fenotipo en la EG.

Mehta *et al.*, publicaron en 2019 los signos de presentación y las covariables del paciente en la enfermedad de Gaucher, y destacaron que los médicos pueden no reconocer las primeras etapas de la EG, lo que puede provocar retrasos significativos en el diagnóstico y, a veces, morbilidades irreversibles pero evitables. Cuando se trata de un fenotipo clásico de EG con esplenomegalia masiva, dolor óseo y citopenias, el diagnóstico es más intuitivo. Por otro lado, si el paciente tiene síntomas leves, o, como en los casos de nuestros pacientes, solo enfermedad ósea, el diagnóstico se vuelve más complicado y menos intuitivo, requiriendo una mayor pericia para definirlo.

Jilani *et al.*,(2022) presentaron el primer caso de la variante patogénica p. Arg87Trp (anteriormente conocida como R48W) del gen *GBA* en la población tunecina en una paciente árabe valorada a los 26 años por distensión abdominal, dolor óseo, deformación de la costilla, escoliosis lumbar y cefalea desde los 25 años. La médula ósea fue infiltrada por células de Gaucher. La paciente era homocigota patogénica para la variante p. Arg87Trp que se sabe que está asociada con un fenotipo leve. Esta variante patogénica es rara según los estudios pan étnicos. Su frecuencia alélica varía del 0,5%²⁴, ²⁵ al 1,6%²⁶ entre los pacientes diagnosticados con EG (98). Se ha descrito a nivel mundial

principalmente en población china. Esta variante había sido reportada en la literatura en dos pacientes familiares árabes beduinos (p. Arg87Trp / p.Leu483Pro) con necrosis aséptica (99). 3 pacientes familiares afroamericanos (p.Arg87Trp / p.Leu483Pro) con dolor óseo severo, discrepancia en la longitud de las piernas, osteomielitis y reemplazo de cadera (100), dos pacientes libaneses familiares (p.Arg87Trp / p.Leu483Pro) con dolor de huesos y articulaciones (101) y tres pacientes albaneses familiares (p.Arg87Trp / p.Leu422Profs*4) con dolor articular (102).

3.4.2 FISIOPATOLOGIA OSEA

En el hueso normal los triglicéridos son el componente lipídico dominante (más del 80% del contenido total de lípidos) junto con una pequeña cantidad de glucocerebrósidos en la médula. En la EG se produce un aumento de glucocerebrósidos con la consiguiente disminución del porcentaje de triglicéridos, disminuyendo el contenido total lipídico medular (Figura 4) (11).

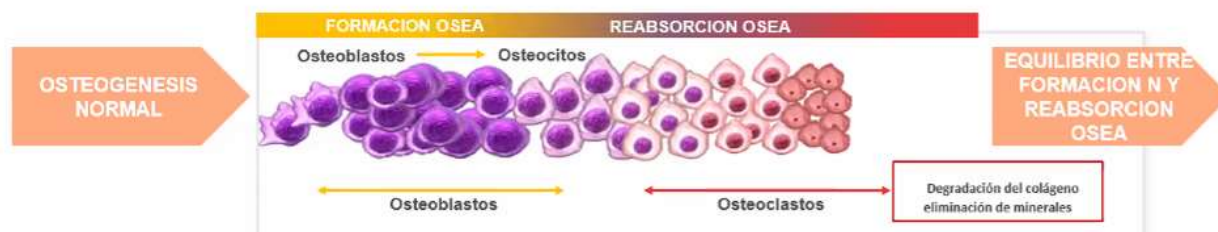


Figura 4. Proceso de formación normal del hueso . El hueso está en constante formación y reabsorción. Este fenómeno equilibrado permite la renovación de un 5-10% del hueso total al año [Tomado de : Drelichman 2021]

Principalmente, la médula ósea está infiltrada por macrófagos cargados de lípidos, llamados células de Gaucher. La columna vertebral, la pelvis y, en particular, la región diafisaria del fémur y el húmero están inicialmente afectados. La acumulación progresiva de glucocerebrósidos dentro la cavidad de la médula ósea conduce a una expansión centrífuga progresiva de la médula ósea roja

El desplazamiento de la médula amarilla inactiva por la médula roja en la periferia altera la vascularización y las presiones locales que posiblemente conduzcan a una trombosis localizada o un infarto por las células de Gaucher (Figura 5).

Patologías como crisis óseas, necrosis avascular, infartos óseos y adelgazamiento cortical localizado pueden explicarse en parte por estos efectos. Además, la acumulación de glucocerebrosidasa parece inducir la activación de macrófagos (103, 104)

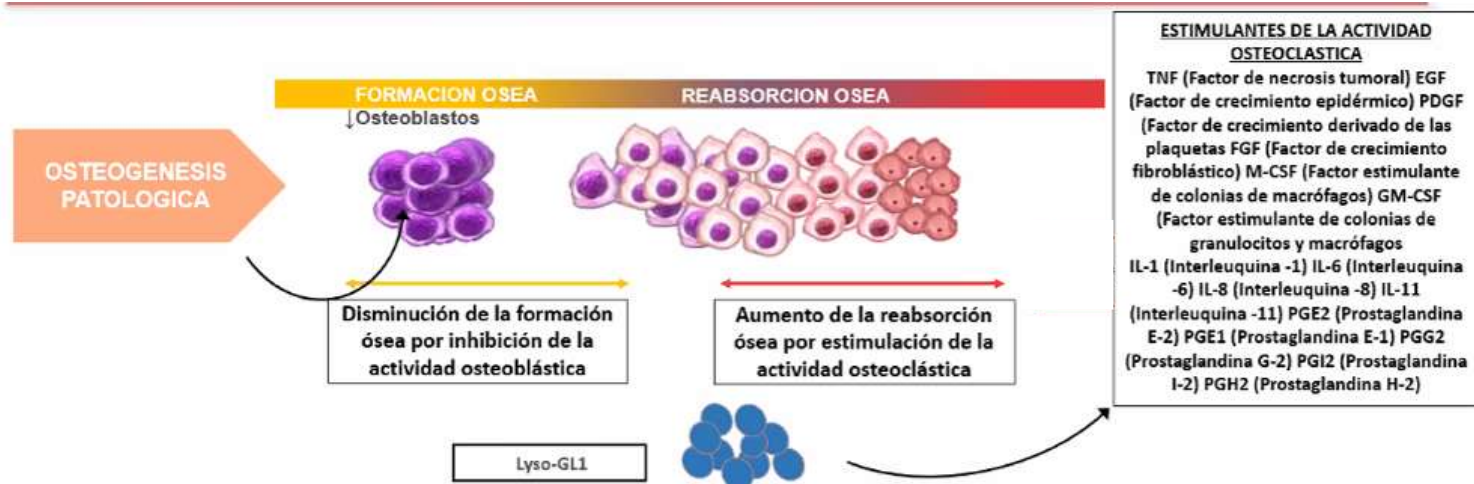


Figura 5. Proceso de osteogénesis patológica . La activación, por parte de la Lyso-GL1, de algunas citoquinas inflamatorias (IL-1b, IL6 y M-CSF) ocasiona inhibición osteoblástica y activación osteoclástica. [Tomado de : Drelichman 2021]

Varios factores sistémicos que afectan los osteoblastos y los osteoclastos están involucrados en la formación ósea (corticosteroides, hormona paratiroidea, prostaglandinas, citocinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas) y, cuando se ve afectado por EG, esos factores promueven una remodelación ósea asociada con función osteoclástica anormal e infartos óseos.

El compromiso óseo de la EG se produce por un doble mecanismo:

-Compresión de células de Gaucher (Acumulación de glucocerebrosidos GL1 y Lyso GL1 en los lisosomas de los osteoclastos, lo que provoca infiltración de células de Gaucher y posteriormente, oclusión y compresión vascular que conduce a osteonecrosis y aparición de huesos en forma de Erlenmeyer; así mismo, la Lyso-GL1 activa el sistema monocito macrófago estimulando a los linfocitos T que provocan una relación CD4+/CD8+ alterada (Se presenta una baja en linfocitos CD8), llevando a la activación de algunas citoquinas inflamatorias (IL-1b, IL6 y M-CSF) ocasionando inhibición osteoblástica y

activación osteoclastica. Esto, unido al acúmulo de CG, hacen inadecuado el remodelado de los huesos, que se vuelven deformes, adquiriendo, en algunos casos, una característica forma de matraz Erlenmeyer, principalmente el fémur distal y la tibia proximal (93,105).

-Por dis-balance de la relación osteoclasto/osteoblasto: aumento de la reabsorción ósea y disminución de la formación ósea. El proceso de remodelación ósea requiere la reabsorción osteoclástica de la matriz ósea y la deposición de una nueva matriz por los osteoblastos. Los macrófagos pueden diferenciarse en osteoclastos; es por ello por lo que, son considerados dianas terapéuticas para la EG. En el proceso de remodelado óseo se produce una resorción ósea por los osteoclastos y se deposita una nueva matriz por los osteoblastos. Los osteoclastos también se encargan de regular otras células como los osteoblastos, la salida de células hematopoyéticas de la médula y funcionan como células inmunes durante proceso de inflamación (105)

La acumulación progresiva de glucocerebrósidos dentro de la cavidad de la médula ósea parece ser el primer paso del proceso patológico, provocando la expansión de la médula y la expansión centrífuga progresiva de la médula ósea roja. El desplazamiento de la médula amarilla inactiva por un nuevo crecimiento en la periferia altera la vascularización; la oclusión vascular y la compresión provocan un infarto óseo, y el aumento de la presión intraósea puede provocar necrosis ósea.

En la mayoría de los pacientes con EG, la enfermedad ósea muestra un curso progresivo a lo largo de los años y es uno de los aspectos más debilitantes de la enfermedad, imposibilitando la marcha, aumentando las afecciones ortopédicas, retrasando el crecimiento y agravando la calidad de vida (106).

3.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EG se realiza a partir de una sospecha clínica inicial (2) dada por la historia familiar y paraclínicos que muestran trombocitopenia de diversos grados ($<60 \times 10^9$ plaquetas / L en 26% de casos; $<120 \times 10^9$ plaquetas / L en el 76% de los casos), anemia en el 56% de los casos, con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g / dl y niveles de proteína C reactiva (PCR) que pueden ser altos en crisis óseas o complicaciones infecciosas (colecistitis más común en EG) (107). La deficiencia de vitamina D parece ser más común en EG que en la población general. En comparación con sujetos control, los pacientes con EG1 han mostrado niveles disminuidos de colesterol HDL. La resonancia magnética abdominal es el examen más apropiado para evaluar dimensiones de volumen del hígado y el bazo y su morfología. El bazo a veces presenta nódulos, sugerentes de linfoma. Cuando la resonancia magnética no está disponible se puede usar una ecografía abdominal en su lugar (1,61,108,109).

La densitometría ósea (DXA) es el Gold Standar para la cuantificación de la pérdida ósea y diagnóstico de osteoporosis. Se ha considerado la técnica de elección para la valoración cuantitativa del hueso en adultos con EG. Útil para diagnosticar la osteopenia / osteoporosis y para calcular la columna lumbar y la masa ósea femoral. La osteopenia se define como una puntuación T entre -1 y -2,5; la osteoporosis se define como una puntuación $T \leq -2,5$. La gravedad de la osteopenia puede estar correlacionada con el genotipo, la esplenomegalia y la hepatomegalia. De acuerdo con el Consenso Latinoamericano para la EG, debería realizarse una DXA a todos los pacientes con EG y repetirla cada 12-24 meses en los no tratados (110).

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), es un método extremadamente sensible para evaluar la patología en la EG. Permite reconocer infartos óseos y reflejar el reemplazo de la grasa normal de la médula ósea por CG. La infiltración de la médula ósea por CG desplaza la grasa de la médula ósea, de manera que se capta una señal menos intensa. La infiltración de la médula ósea es

predominante en los extremos proximal y distal. Las secuencias ponderadas en T1 se recomiendan para detectar y cuantificar la infiltración de la médula ósea, mientras que las secuencias ponderadas en T2 se utilizan para detectar complicaciones como el infarto óseo. Las señales hipointensas se observan generalmente en secuencias ponderadas en T1, lo que refleja la sustitución de la grasa normal de la médula ósea por CG. Se recomienda la realización de la RMN en el momento del diagnóstico y cada 12-24 meses para pacientes no tratados o que no han conseguido la meta terapéutica (111).

La Gammagrafía ósea con tecnecio (^{99m}Tc -MDP) detecta presencia de isquemia durante las crisis de dolor óseo, especialmente la columna, el fémur, la pelvis o la tibia. Se utiliza como alternativa a la RM en aquellos pacientes que no pueden someterse a imágenes de resonancia. Permite la detección de lesiones clínicamente asintomáticas o las secuelas de infartos óseos.

Las Radiografías óseas estándar, están disponible de forma universal y es más económica que las anteriores, tiene una baja sensibilidad a la hora de detectar cambios leves en los pacientes con EG; es usada para detectar la deformidad del fémur en matraz Erlenmeyer con ensanchamiento del tercio inferior. Esto puede ir acompañado de adelgazamiento del hueso cortical y secuelas de infarto óseo (34% de los casos), lesiones líticas (18% de los casos) que generalmente están bien delineadas sin aumento de la densidad ósea periférica y las secuelas de fracturas traumáticas o patológicas. Las imágenes radiológicas no necesitan reutilizarse sistemáticamente a partir de entonces con fines de monitorización, excepto para seguir específicamente la progresión de osteonecrosis avascular a osteoartritis. La sensibilidad de las imágenes radiológicas estándar para la detección de anomalías en la EG es baja y el uso de múltiples rayos X ya no es una práctica estándar dado el conocimiento limitado que se obtiene de ellos y el riesgo de exposición a la radiación (111).

La aspiración de médula ósea no es obligatoria para confirmar un diagnóstico de EG, pero puede realizarse en pacientes sin diagnóstico cuando se encuentran trombocitopenia y/o esplenomegalias aisladas y puede ayudar cuando se

encuentran CG. Sin embargo, puede ser difícil distinguir las CG de las llamadas células "pseudo-Gaucher" observadas en algunos trastornos sanguíneos o enfermedades infecciosas, como el mieloma con acumulación histiocítica de cristales de inmunoglobulina, enfermedad de Waldenstrom y otros linfomas con gammapatía monoclonal. leucemia mieloide crónica o mielodisplasia o micobacterias atípicas (112,113)

Como prueba confirmatoria se utiliza la determinación de la deficiencia en la actividad enzimática de la β -glucocerebrosidasa en los leucocitos, células mononucleares, o fibroblastos cultivados; esta última se considera el Gold Standar como prueba diagnóstica ya que los hallazgos histopatológicos en el hígado, bazo o médula ósea no siempre son confiables, además de representar procedimientos muy invasivos (1,114,115)

Finalmente, para conocer la alteración genética exacta que causa la enfermedad, se pueden determinar las variantes genéticas involucradas, y posible heterogeneidad de la enfermedad. Para este caso se realizan pruebas moleculares de secuenciación del gen específico y en el caso que el resultado no sea concluyente o exista la sospecha de que otro gen puede estar involucrado en la aparición de la enfermedad, es necesario realizar el estudio molecular mediante la secuenciación del exoma completo, permitiendo evidenciar las variantes asociadas al gen afectado y/o realización de redes de interacción génica (79,110).

3.5.1 ALGORITMO DIAGNOSTICO: PROYECTO Bone Involvement in Gaucher Disease

Alrededor del mundo, los algoritmos diagnósticos actualmente en uso están basados en las manifestaciones hematológicas clásicas de la EG. Las manifestaciones óseas son menos reconocidas lo que puede causar demoras en el diagnóstico. El Proyecto BIG (Bone Involvement in Gaucher Disease) desarrollado en Argentina (2017) incluyó un programa educativo, un algoritmo de detección precoz basado en manifestaciones óseas sospechosas de EG (

Osteomilitis, Fracturas recurrentes, Crisis óseas, dolor óseo etc) y charlas de difusión en diferentes ámbitos científicos (7). Hasta el momento ha demostrado utilidad a partir de manifestaciones óseas, facilitando la detección precoz de la enfermedad de Gaucher en los pacientes con predominio de síntomas óseos.

El proyecto determinó signos y síntomas que deben alertar al profesional, descritos en la tabla 2. Ante la presencia de alguno de los signos/síntomas de los grupos A y B, se debe completar una ficha clínica, y previa obtención consentimiento informado, se envía una muestra de gotas de sangre seca (DBS, por dried blood sample), para medición de la actividad enzimática del gen *GBA*. Sin embargo, la actividad enzimática deficiente en DBS no es confirmatoria de EG por lo cual el diagnóstico requiere la determinación de la actividad de la enzima actividad enzimática del gen *GBA* en leucocitos aislados de sangre periférica y/o fibroblastos en cultivo. La medición de actividad enzimática del gen *GBA* en leucocitos se realiza en una muestra de sangre colectada con heparina, que debe enviarse refrigerada y en un tiempo no mayor a 24 horas.

Por lo tanto, si el resultado en DBS muestra actividad enzimática reducida, se solicita la medición de la enzima en leucocitos circulantes y un hemograma con recuento de plaquetas y dosaje de ferritina. En aquellos pacientes con signos del Grupo C, se solicita primero el hemograma con recuento de plaquetas y dosaje de ferritina. Si alguno de estos resultados es anormal, se solicitará la determinación de actividad enzimática en DBS, y si el resultado es positivo para EG se confirma el diagnóstico con la medición de la enzima en leucocitos circulantes. La actividad normal de actividad enzimática del gen *GBA* ya sea por DBS o medida en leucocitos circulantes descarta EG (7).

Tabla 2. Signos y síntomas óseos que deben alertar sobre el posible diagnóstico de enfermedad de Gaucher en tres grupos etarios (7)

Grupo A < 18 años	Grupo B 18 a 50 años	Grupo C < 50 años
Osteomielitis	Fracturas recurrentes*	Dolores óseos
Fracturas recurrentes*	Crisis óseas	Baja masa ósea para la edad (Z score <-2)
Enfermedad de Perthes	Necrosis ósea avascular de causa indeterminada**	
Crisis óseas	Artroplastia de cadera***	
Dolor óseo crónico recurrente*	Dolor óseo crónico recurrente*	
Necrosis ósea avascular de causa indeterminada**		

Necrosis ósea avascular de causa indeterminada**

* De etiología no identificada

** Descartados el origen traumático y el antecedente de corticoterapia, anemia falciforme, lupus eritematoso sistémico, diálisis, pancreatitis, ingesta crónica de alcohol, o radioterapia en zona afectada

*** Descartada la indicación de artroplastia de cadera por traumatismo, artrosis o artritis reumatoidea

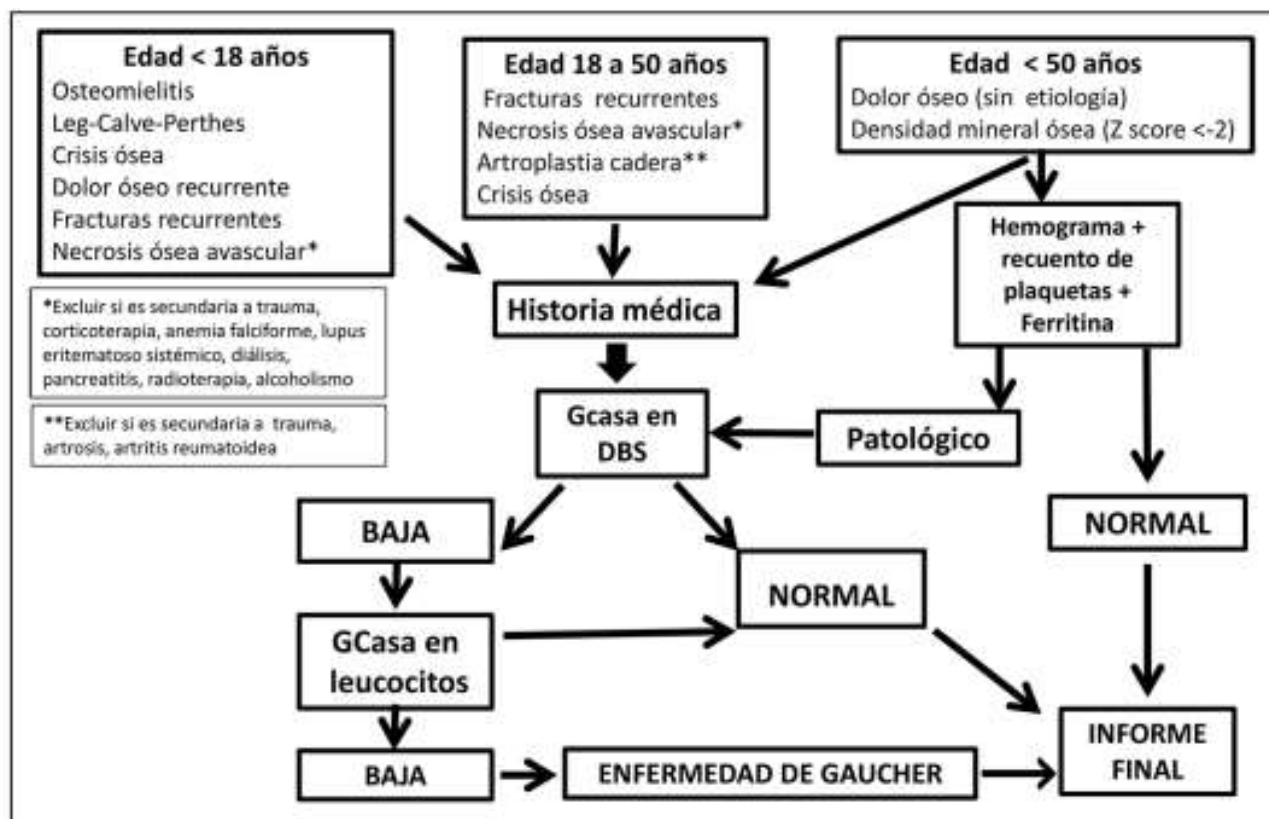


Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher a partir de la afectación ósea (7)

3.6 TRATAMIENTO

Los objetivos básicos del tratamiento son la eliminación o la disminución de los signos y síntomas, la prevención de complicaciones irreversibles, y mejora en la salud general y la calidad de vida del paciente y su familia. Un objetivo adicional en los niños es la optimización del crecimiento.

Hasta 1991, la enfermedad era considerada una rareza clínica, cuyo tratamiento era exclusivamente sintomático (9). En 1974, se demostró que la infusión intravenosa de glucocerebrosidasa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y sanguíneos de glucocerebrósido, pero los resultados no fueron consistentes (39). Posteriormente, y luego de la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos, se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio piloto realizado por Barton *et al.*, (115).

Actualmente, en Colombia existen terapias de reemplazo enzimático y de reducción de sustrato, con aprobación por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher: imiglucerasa (Cerezyme ®) 2010M-0010427, velaglucerasa α (Vpriv ®) 2012M-0013253, taliglucerasa α (Uplyso ®) 2014M-0015239, Miglustat (Zavesca®) 2010M-0010736 y Eliglustat (Cerdelga ®) 2018M-0018473 (6).

✓ TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMATICO (TRE)

La TRE se basa en técnicas para corregir por vía intravenosa la deficiencia enzimática subyacente que causa los síntomas de la enfermedad. En el caso de la EG, esta terapia equilibra los niveles bajos de la enzima glucocerebrosidasa con una versión modificada de la enzima. Esta enzima descompone el glucocerebrósido, y compensa la enzima faltante, razón por la cual la terapia se llama reemplazo enzimático. Desde su aprobación en 1991 por la FDA, su uso en la práctica clínica habitual ha modificado la historia natural de esta enfermedad (52).

No es una cura para la EG, es decir: no repara el defecto genético subyacente, pero puede revertir y prevenir numerosas manifestaciones de EG tipo 1. El objetivo de TRE es proporcionar una cantidad suficiente de enzima para permitir el procesamiento del material acumulado para pacientes, incluidos niños con EG que manifiestan signos y síntomas (104). La TRE está bien establecida como un tratamiento eficaz para reducir los síntomas hematológicos, viscerales y óseos. Pero la enzima recombinante no atraviesa la barrera hematoencefálica, y no hay evidencia de que la TRE haya revertido, estabilizado o enlentecido la progresión de la afectación neurológica (105)

Históricamente, la mayoría de los pacientes han recibido la enzima recombinante imiglucerasa (116). Todos son preparaciones enzimáticas GC recombinantes basadas en la secuencia del gen humano *GBA* normal, pero difieren en el tipo celular involucrado en su producción: la imiglucerasa se genera a partir de células de ovario de hámster chino, la velaglucerasa α se genera a partir de una línea celular humana similar a fibroblastos y la taliglucerasa α se genera a partir de una línea celular de zanahoria (117,118).

La imiglucerasa (Cerezyme ®) fué aprobada por la EMA por primera vez el 17 de noviembre de 1997 con autorización renovada el 17 de septiembre de 2007 (EU/1/97/053/005) y tiene registro del Invima en febrero de 2010; funciona como TRE a largo plazo en pacientes con un diagnóstico de EG1 y EG3 que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

De acuerdo con Sims *et al.*, (2008) en un estudio retrospectivo, no aleatorizado y de 48 meses sobre el efecto de la TRE con Cerezyme en la respuesta ósea de 33 pacientes sin tratamiento previo, se observaron mejoras sustanciales en el dolor óseo, las crisis óseas y la densidad mineral ósea (DMO). Un 39 % de pacientes informaron dolor a los 48 meses frente al 73 % al inicio. Los marcadores bioquímicos para la formación de hueso aumentaron; los marcadores de resorción ósea disminuyeron. Se observó una mejora constante

de la DMO de la columna y el cuello femoral, medida mediante absorciometría de rayos X de energía dual (119).

Debe administrarse por perfusión intravenosa y, aunque a nivel mundial tiene 2 presentaciones comerciales, en Colombia solo tiene registro sanitario el vial de 400 U (unidades enzimáticas) en polvo para realizar una solución para infusión. Si bien la posología indicada varía de acuerdo con la evaluación de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se recomiendan dosis iniciales entre 2.5 U por kilogramo 3 veces por semana hasta 60 U por kilogramo cada 2 semanas (6).

Velaglucerasa α (Vpriv®), un medicamento indicado para reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con EG1. Fué aprobada por la FDA en 2010 y tiene registro sanitario del Invima desde octubre de 2011. Su presentación comercial es en viales de 400 unidades enzimáticas en polvo para realizar una solución para infusión. Se recomienda una dosis de 60 unidades por kilogramo cada dos semanas.

En 2014, las puntuaciones de score de medula ósea (BMB) se evaluaron utilizando imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 y T2 de la columna lumbar y el fémur entre 15 pacientes sintomáticos con EG que participaron en el ensayo de fase I/II de 9 meses y estudio de extensión a largo plazo para velaglucerasa α . Se realizó una evaluación post-hoc de la afectación de la médula. Las puntuaciones de BMB por sitio son de 0 a 8 (0/1 = normal; 8 = infiltración grave). Las anotaciones sugieren que la terapia era adecuada para el manejo de la enfermedad ósea en la EG (120).

Finalmente, la taliglucerasa α (Uplyso®) es una TER indicada para pacientes adultos con EG1 y para pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la EG. Fué aprobada por la FDA en 2012 y tiene registro sanitario del Invima desde diciembre de 2013. Su presentación comercial es de viales de 200 unidades enzimáticas en polvo liofilizado para infusión intravenosa,

aunque se vende en cajas de 1, 2, 5 y 10 frascos. Tiene una posología indicada que varía entre 30 y 60 unidades por kilogramo cada dos semanas (6)

De acuerdo con Van Dussen *et al.*, (2013), la fracción de grasa de la médula ósea (Ff) medida mediante imágenes de desplazamiento químico cuantitativo (QCSI) se incluyó como parámetro exploratorio para evaluar la respuesta de la médula ósea en pacientes con EG sin tratamiento previo que participaron en un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego. Ocho pacientes con EG con bazos intactos fueron tratados con 30 o 60 U/kg de taliglucerasa cada dos semanas. Los resultados de Ff se compararon con los resultados de 15 pacientes holandeses con EG no tratados con un intervalo de seguimiento de 1 año. Cinco pacientes tratados con taliglucerasa α tenían una Ff por debajo del umbral que se relaciona con el riesgo de complicaciones ($<0,23$) al inicio del estudio (mediana (n=8) 0,19, rango 0,11-0,35). Ff aumentó significativamente en comparación con el valor inicial ($p = 0,012$) y en comparación con los pacientes no tratados ($p = 0,005$), ya después de 1 año de seguimiento con una mejora adicional de hasta 36 meses. En cuatro pacientes con la Ff más baja, la dosis más alta resultó en aumentos por encima de 0,23 en 1 año. Todos los pacientes tuvieron mejoras sostenidas en todos los demás parámetros. No hubo influencia de los anticuerpos en los parámetros de respuesta. Se concluyó que el tratamiento con taliglucerasa α , da como resultado aumentos significativos en las fracciones de grasa de la columna lumbar, lo que indica la eliminación de las células de Gaucher de la médula ósea (121).

Las metas terapéuticas evaluadas, como visceromegalias, alteraciones celulares plasmáticas, lesiones óseas se han reportado en un 95 % de los pacientes logrando los objetivos terapéuticos de la TRE, lo que demuestra una alta eficacia de la terapia en el control y evolución de la enfermedad. Las reacciones adversas graves son poco frecuentes; las reacciones agudas de hipersensibilidad son extremadamente raras (122,123,124).

Actualmente se está llevando a cabo el estudio para evaluar la eficacia y seguridad de Venglustat en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 3 (LEAP2MONO) ; este estudio que se encuentra en fase 3, doble

ciego, doble simulación, comparador activo, de 2 brazos para evaluar la eficacia y seguridad de venglustat oral diario versus infusiones intravenosas de Cerezyme cada dos semanas para mejorar o estabilizar las manifestaciones neurológicas y mantenimiento de la estabilidad de la enfermedad sistémica en participantes de ≥ 12 y < 18 años y pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 3 (EG3) que han sido tratados con terapia de reemplazo enzimático (TRE) durante al menos 3 años plantea terminarse en 2026 (125).

En Julio 2022 se publicó el nuevo estudio de Fase 1/2 en humanos con el objetivo de evaluar inicialmente la seguridad y tolerabilidad de dos dosis de CAN103 , una TRE que está desarrollando la farmacéutica china CANbridge Pharmaceuticals Inc como parte de su asociación de enfermedades raras con WuXi Biologics (2269.HK) para el tratamiento a largo plazo de adultos y niños con EG1 y III.

Este estudio se llevará a cabo en 40 participantes buscando evaluar la eficacia y seguridad de las dos dosis administradas por vía intravenosa cada dos semanas. en sujetos sin tratamiento previo con enfermedad de Gaucher tipo 1 o tipo 3. Se realizará en dos partes, una Infusión intravenosa de dosis baja de CAN103 cada dos semanas durante 37 semanas y una infusión de dosis alta durante 37 semanas; ambas fases estarán divididas en “Fase 1 y Fase”. La Fase 1 es un estudio de escalada de dosis dentro del sujeto para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de dos dosis de CAN103 en sujetos recién tratados con EG1. La fase 2 es un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de comparación de dosis para evaluar la eficacia y la seguridad de dos dosis de CAN103 administradas por vía intravenosa cada dos semanas durante 37 semanas en sujetos EG1 o EG3 recién tratados con manifestaciones clínicas no neurológicas significativas. El estudio se estima que se completará para diciembre 30 del 2024 (126)

TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS)

El objetivo de TRS es minimizar la acumulación del exceso de material de glucosilceramida dentro de las células al inhibir la enzima sintética apropiada, conocida como la glucosilceramida sintasa. Esto conducirá a una disminución de

la producción de lípidos peligrosos y la capacidad de la enzima residual para establecer un nuevo estado estacionario (127)

La TRS está indicada para pacientes con EG sintomática leve a moderada en quienes la TRE no es apropiada o no constituye una opción terapéutica. Debe ser indicada y supervisado por médicos con experiencia en EG.

El miglustato (Zavesca ®), TRS obtuvo aprobación de la FDA en 2003 y tiene registro del Invima en Colombia desde diciembre de 2009. Se vende en cápsulas de 100 mg y, de acuerdo con el registro sanitario, está indicado solamente para pacientes adultos con EG1 que han tenido reacciones de hipersensibilidad a la imiglucerasa o que no han respondido adecuadamente a la misma. Para tratamiento de EG1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrados 3 veces al día. (126,127) Las terapias de reducción de sustrato, como Miglustat, no han mostrado ser beneficiosas para las manifestaciones neurológicas en el tipo 3 de EG (57). No está recomendado en menores de 18 años o mayores de 65 años. Contraindicado en el embarazo, lactancia y en varones y mujeres que desean tener hijos (128,129).

Los estudios realizados en esta terapia han demostrado que puede mejorar la densidad ósea y prevenir la crisis ósea. Ficioglu *et al.*, (2008) evaluaron los efectos de miglustat en las manifestaciones óseas y la densidad mineral ósea. Reclutaron a 72 pacientes con EGI, que habían participado previamente en 3 ensayos clínicos multinacionales abiertas de miglustat. Los datos se recopilaron prospectivamente durante un período de observación de 2 años. Al ingresar al estudio, la osteoporosis (68 %) y el dolor óseo (63 %) fueron los hallazgos más comunes relacionados con los huesos. Demostraron que el 83 % de los pacientes no reportaron dolor óseo y que los puntajes Z de la DMO mejoraron desde el inicio tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral en cada punto de tiempo (meses 6, 12 y 24). Se sugirió que el efecto beneficioso de miglustat sobre los síntomas óseos podría explicarse por su amplia distribución tisular y por un efecto directo sobre las células óseas (130).

Adicionalmente, si bien la mayoría de los pacientes con EGI no necesitarán tratamiento tanto con la TRS como con la TRE, los informes de casos actuales demuestran que el uso juicioso de la terapia combinada puede ser beneficioso en algunos casos (131).

Otro agente usado en la TRS es Eliglustat (Cerdelga®), un agente novedoso con aparentemente un mejor perfil de seguridad y mayor eficacia. Su mecanismo de acción es por inhibición parcial de la enzima glucosilceramida sintetasa disminuyendo así, la producción de glucocerebrosidos. La molécula es química y biológicamente diferente del miglustat. Fué aprobada por la FDA el 28 de agosto del 2014 (9) y EMA (EU/1/14/974/001 56 cápsulas) (6). En Colombia mediante Resolución No. 2016012809 de 18 de abril de 2016, el INVIMA aprobó la evaluación farmacológica para esta TRS (INVIMA 2018M-0018473) (132)

Cox *et al.*, (2018) presentaron el estudio de fase 3 con eliglustat en pacientes con EG que han alcanzado los objetivos terapéuticos con TRE, al cabo de 1 año, eliglustat no fue inferior a la terapia con enzima imiglucerasa para mantener estables los recuentos de plaquetas y las concentraciones de hemoglobina, y los volúmenes del bazo y el hígado. Después de este período de análisis primario, los pacientes entraron en una fase de extensión a largo plazo en la que todos recibieron eliglustat. La duración del tratamiento con eliglustat varió de 2 a 5 años, según el momento de la inscripción (que duró 2 años), el grupo de tratamiento al que se asignaron al azar los pacientes. En este trabajo se informó la seguridad y eficacia a largo plazo de eliglustat para 157 pacientes que recibieron eliglustat en el ensayo ENCORE; Las puntuaciones z medias de la densidad mineral ósea (columna lumbar y fémur) permanecieron estables y se mantuvieron en el rango de referencia saludable en todo momento (133).

✓ **Interferencia de ARN (ARNi) como mecanismo para promover la reducción del sustrato (134)**

Es una nueva tecnología que ha revolucionado la forma en que los investigadores estudian la expresión génica en mamíferos. Ha tenido un impacto significativo en la facilidad, velocidad y la especificidad con la que se puede realizar la pérdida del análisis de la función génica en células de mamíferos y modelos animales. Por lo tanto, se está convirtiendo en el método de elección para los estudios de pérdida de función. Al estar basada en un proceso de silenciamiento génico postranscripcional que ocurre naturalmente, la tecnología RNAi aprovecha la maquinaria natural de la célula, facilitada por siRNAs, para derribar efectivamente la expresión del gen objetivo. Los informes sobre el uso de RNAi para lograr la reducción de sustrato en EDL, disminuyendo artificialmente su tasa de biosíntesis son limitados. Originalmente, se usaba para inhibir los genes implicados en el metabolismo de los glucosfingolípidos, y posteriormente se probó su capacidad en la EG, sin embargo, es necesaria más información sobre los efectos adversos (135).

✓ **TERAPIA FARMACOLÓGICA DE CHAPERONAS (TFC)**

La terapia farmacológica de chaperones (PCT) son inhibidores competitivos reversibles del sitio activo que se unen selectivamente y estabilizan la enzima GC mutada mal plegada, evitando así en el retículo endoplásmico (RE), la degradación asociada en el proteosoma; además restablecen la actividad enzimática y eliminan el sustrato almacenado (136). También facilita el tráfico de la enzima a los lisosomas y tiene el potencial de atenuar la respuesta de la proteína desplegada y prevenir el estrés de RE que puede conducir a la apoptosis y la respuesta inflamatoria (137). Este enfoque es especialmente aplicable en EG porque solo un aumento modesto residual en CG debería ser suficiente para mejorar el fenotipo.

Otra ventaja es que TFC puede cruzar la barrera hematoencefálica y puede estar disponible por vía oral. La combinación de TRE y TFC debería mejorar el efecto de TRE, ya que TFC ayuda en el tráfico del GC mutante endógeno fuera del RE

a los lisosomas donde pueden tener alguna actividad residual. TFC también puede estabilizar la enzima recombinante y aumentar su vida media en la circulación (136,137)

✓ **TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO)**

Para la EG y otros trastornos lisosomales, se extraen y reemplazan las células que forman la sangre que han sufrido daño a causa de la enfermedad, lo cual puede revertir muchos de los signos y síntomas. Se ha utilizado el TMO de donante de tipo salvaje porque los monocitos de la sangre periférica pueden migrar a través de la barrera hematoencefálica y convertirse en células microgliales del SNC que podrían afectar la corrección cruzada metabólica (138). Las células madre pluripotentes inducidas son una alternativa atractiva para generar células progenitoras hematológicas o células progenitoras neurales para la terapia génica celular o mejorada directa (137,138). El TMO se realizaba en pacientes con EG que presentaban afectación neurológica grave, sin embargo, no era efectivo para la enfermedad del SNC debido a la falta de enzima secretable. Con ello se corregía el defecto metabólico, se mejoraba el recuento sanguíneo y se reducía el volumen del hígado; sin embargo, solo unos pocos individuos presentaban una mejora de las afectaciones óseas y neurológicas. Dentro de los efectos adversos al recibir TMO se reporta el riesgo de desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped. Esta afección ocurre cuando las células madre del donante que conforman el nuevo sistema inmunitario consideran que los tejidos y órganos del cuerpo son extraños y los atacan; adicionalmente, puede ocurrir, daño en los órganos, infecciones, cataratas, desarrollo de cáncer y muerte, por tanto, debido a su elevada morbilidad y mortalidad, este tratamiento ha sido reemplazado, principalmente, por la TRE (137,138).

✓ **OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO**

Los oligonucleótidos son secuencias cortas de ácidos nucleicos diseñados para unirse a secuencias específicas de ADN (formación de ADN triplex) o ARN (formación de heteroduplex ARN-ADN). Son complementarios de secuencias específicas de un determinado ARN mensajero. La formación de un

heteroduplex bicatenario sentido-antisentido bloquea la traducción del mensaje genético a proteína. El objetivo es activar selectivamente los mecanismos celulares de reparación del ADN, en el lugar de la variante. Para ello se diseñan oligonucleótidos específicos para secuencias genómicas adyacentes al lugar de la variante, en cuyo extremo el oligonucleótido lleva un agente capaz de lesionar el ADN, mediante la formación de un enlace covalente con el nucleótido responsable de la variante. La lesión selectiva del nucleótido mutado desencadena el proceso celular de reparación del ADN que conduce a una normalización estructural y funcional del gen.

Para la EG la eliminación de UDP-glucosa ceramida glucosiltransferasa (UGCG) utilizando un ARNip se ha probado en un esfuerzo por reducir los niveles de glucoesfingolípidos. Sin embargo, su utilización se ha visto limitada por su corta vida media en la circulación sistemática y su dificultad para acceder con actividad funcional al citoplasma y/o núcleo célula (134).

✓ **TERAPIA GÉNICA**

Los ensayos limitados en modelos de ratón con EG mostraron una evidencia de la posibilidad de desarrollar protocolos de acondicionamiento seguros y eficientes para enfermedades que requieren solo un bajo nivel de células normales o con corrección genética para un resultado terapéutico permanente y beneficioso. Aunque algunas células transducidas han producido alguna enzima, la producción de enzima no parece ser sostenida y, por lo tanto, no da como resultado una cura permanente. Se anticipa que las células transducidas no tendrían una ventaja proliferativa sobre las células no corregidas. Además, es poco probable que ocurra una corrección cruzada metabólica significativa ya que solo pequeñas cantidades de enzima se secretan en la circulación (138,139).

En mayo de 2019 el laboratorio Avrobio realizó un estudio adaptativo, multinacional y abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de la terapia génica conocida como AVR-RD-02 en modelos de ratón. Los ratones utilizados en el estudio carecían del gen *GBA* e imitaban la enfermedad de Gaucher observada

en pacientes. El estudio encontró altos niveles de β -glucocerebrosidasa en ratones tratados con AVR-RD-02, lo que ayudó a eliminar el glucocerebrosida del bazo y a revertir la hinchazón. También se detectaron niveles constantes de la enzima en otros órganos, como el hígado y la médula ósea de los animales, lo que también se correlacionó con una reducción en los niveles de glucocerebrosidasa en estos sitios. El tratamiento evitó la progresión de la enfermedad.

Para diciembre de 2019 se estaban reclutando pacientes con EG1 para un ensayo clínico de fase 1/2 (NCT04145037) en Canadá que probaría la seguridad y eficacia de AVR-RD-02. Los niveles y actividad de la β -glucocerebrosidasa, el volumen del bazo y el hígado, y la densidad mineral ósea serán monitoreados para evaluar la eficacia del tratamiento; la seguridad se evaluará en todo momento. Los resultados de este estudio se planean contemplar en septiembre de 2022 (140,141).

Así mismo, en diciembre de 2019 la FDA otorgó la designación de medicamento huérfano para Prevail Therapeutics(PR001)®, una terapia génica que utiliza una versión modificada e inofensiva de un virus adenoasociado (AAV9) para administrar una versión completamente funcional del gen *GBA* a las células nerviosas. Al restaurar la producción de β -glucocerebrosidasa normal en las células cerebrales afectadas, se pretende que una dosis única de PR001 alivie los síntomas de Gaucher y modifique el curso de la enfermedad. Al restaurar la producción de β -glucocerebrosidasa normal en las células cerebrales afectadas, se pretende que una dosis única de PR001 alivie los síntomas de Gaucher y modifique el curso de la enfermedad (142).

Prevail Therapeutics anunció a principios de enero 2020 que estaba avanzando con un ensayo clínico de Fase 1/2 diseñado para probar la terapia génica en personas con EG 2, y la dosificación está planeada para comenzar en la primera mitad de este año. La compañía también planea otro ensayo de Fase 1/2 en personas con EG3 a finales de este año. Estos pacientes también experimentan síntomas neurológicos, pero son más leves y progresan más lentamente que los observados en personas EG 2.

PR001 está diseñado para entregar una versión completamente funcional del gen *GBA1* a las células nerviosas y restaurar la producción de enzimas. La terapia génica potencial se dirige a pacientes con EG2 y EG3. Como la terapia de reemplazo enzimático existente no puede cruzar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, es ineficaz en pacientes con EG2, la terapia puede ayudar a las personas con la EG3 más leve. (35,141). Esta variabilidad en el tratamiento se ha debido a la heterogeneidad genética, así como a la edad de inicio del tratamiento y a la respuesta a él, que puede ser positiva en algunos casos, aunque algunos autores coinciden en que más que nada es la evolución de este tipo 3 (141).

Recientemente en junio 2022, Freeline Therapeutics Holdings plc (Nasdaq: FRLN), una compañía de biotecnología en etapa clínica que desarrolla terapias génicas transformativas mediadas por AAV para pacientes que padecen enfermedades debilitantes sistémicas hereditarias, anunció que la aprobación por parte de la FDA de solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND, por sus siglas en inglés) para FLT201 como terapia génica en investigación para el tratamiento de la EG1.

FLT201 consta de una potente cápside de AAV diseñada racionalmente (AAVS3) que contiene un casete de expresión que codifica una nueva variante de glucocerebrosidasa (GCCasevar85) bajo el control de un promotor específico del hígado. El GCCasevar85 contiene dos sustituciones de aminoácidos novedosas para la GCasa humana de tipo salvaje, lo que da como resultado un aumento de 20 veces en la vida media de la GCasa en condiciones de pH lisosomal, pero parámetros catalíticos similares a los de la GCasa de tipo salvaje y la TRE

Los ensayos clínicos de búsqueda de dosis de fase 1/2 de FLT201 iniciaron oficialmente en abril 2022 en Europa y espera dosificar a dos pacientes en la primera cohorte de dosis en la primera mitad de 2022, y se esperan datos iniciales de seguridad y biomarcadores de la primera cohorte en Tercer trimestre de 2022. La empresa espera informar datos sobre todos los pacientes que recibieron dosis, incluidos los que recibieron dosis en el tercer trimestre, antes de finalizar el año 2024 y terminar sus estudios en 2025.

Finalmente, varias opciones para el tratamiento de EG están disponibles actualmente, la elección de las cuales dependerá de muchos factores que incluyen la edad del paciente, la disponibilidad del medicamento, el costo y efectos secundarios. Las terapias futuras serán importantes para el avance en el manejo de la enfermedad, logrando cruzar exitosamente la barrera hematoencefálica y por tanto siendo más efectiva en las formas neuropáticas (143)



CAPITULO I

CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA, PARACLÍNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 EN EL SUROCCIDENTE COLOMBIANO.

4.1 RESUMEN:

La enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG) es la enfermedad de almacenamiento lisosomal más prevalente; se caracteriza por deficiencia de β -glucocerebrosidasa. La función inadecuada de esta enzima da como resultado la acumulación de glucocerebrósido en las células del sistema de monocitos de macrófagos. La acumulación ocurre en el bazo, el hígado, la médula ósea, los pulmones y el sistema nervioso central. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo con una base de datos de 30 pacientes diagnosticados con EG1 en el suroccidente de Colombia, donde se reportaron datos demográficos, clínicos, paraclínicos y moleculares de la enfermedad, determinando la relación nominal cualitativa y cuantitativa - variables discretas utilizando métodos estadísticos. **Resultados:** Se estudiaron un total de 30 pacientes (16 mujeres y 14 hombres). La edad media fue de 35 años (IQR 9-74), 6% con ascendencia judía asquenazí, 23% con antecedentes familiares de EG1. El síntoma inicial previo al diagnóstico de los pacientes en el 87% incluía visceromegalia y citopenias. La media global entre todos los pacientes para los valores de actividad β -glucosidasa fue de 2,331851852 $\mu\text{mol/hr/ml}$. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 1,325 años. Todos los pacientes presentaban una actividad enzimática disminuida en el momento del diagnóstico: promedio de 2,17 $\mu\text{mol/L/h}$ (VR >4,1 $\mu\text{mol/l}$). El 76,6% se trató con terapia específica: el 56,6% se trató con TRE (Imiglucerasa 12 pacientes, velaglucerasa 4 pacientes, taliglucerasa 1 paciente); y el 20% se trató con TRS (Eliglustat 6 pacientes. El análisis del gen *GBA* informó de homocigosidad en 1/25 pacientes (4%), heterocigotos compuestos 13/25 pacientes (52%), heterocigotos simples 10/25 pacientes (40%) y un 20% de los pacientes no tenían reporte de estudio molecular. Se reportaron un total de 13 variantes patogénicas diferentes; la variante genética más frecuente fue p.Asn409Ser (42%), seguida de p.Lys237Glu (18%) y p. Leu483Pro (10%), el 30% restante corresponde a las demás variantes **Conclusión** En el suroccidente colombiano no existe un estudio similar de caracterización en pacientes con EG1, este es el primer estudio que correlaciona variables demográficas, clínicas, paraclínicas y moleculares en estos pacientes, generando una base de datos propia que permitirá el análisis simultáneo de pacientes afectados en todo el país. Este tipo de estudios autóctonos generan nuevos conocimientos que permiten el diagnóstico y tratamiento oportuno y específico, enfocando los estudios hacia la medicina 6P, brindando un adecuado asesoramiento genético, disminuyendo así la morbimortalidad.

PALABRAS CLAVES: Caracterización, Enfermedad de Gaucher tipo 1, Enfermedades de almacenamiento lisosomal, Multimodalidad , Medicina de precisión , Enfermedades raras, Terapia.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar demográfica, clínica, paraclínica y molecularmente los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 del suroccidente colombiano.

4.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar historias clínicas de pacientes con EG1 del suroccidente colombiano en búsqueda de información paraclínica, imágenes, bioquímica y biología molecular.
2. Determinar estadísticamente mediante técnicas cualitativas y cuantitativas, un análisis de variables demográficas, variables clínicas y variables paraclínicas en pacientes afectados con Enfermedad de Gaucher del suroccidente colombiano.
3. Establecer la frecuencia de aparición de las variantes patogénicas asociadas al gen *GBA* presentes en pacientes con EG del suroccidente colombiano.
4. Realizar comparaciones con estudios de variantes reportadas en pacientes afectados con enfermedad de Gaucher a nivel mundial.
5. Sugerir lineamientos de políticas de Salud Públicas encaminadas a la identificación temprana de posibles signos y síntomas en pacientes con Enfermedad De Gaucher en Colombia.

4.3 METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo no experimental utilizando una base de datos recolectada de 30 pacientes diagnosticados con EG1 del suroccidente colombiano.

TIEMPO DEL ESTUDIO:

El período de recolección de información para el estudio duró 5 años (2019-2024) y los datos se tomaron en una base de datos central hasta octubre de 2023.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Estos datos se obtuvieron de la información recolectada por médicos tratantes, especialistas en genética y hemato-oncología en el Valle del Cauca, suroccidente de Colombia. A partir de esta población se propone la clasificación y descripción detallada de las variantes reportadas, su correlación paraclínica, y molecular con el fenotipo de los pacientes, determinando el comportamiento en la población. Se recolectó la información correspondiente a manifestaciones clínicas, información familiar y datos demográficos, órdenes clínicas y resultados paraclínicos, enzimáticos y moleculares en pacientes con diagnóstico de EG1. No hubo restricción de edad.

CRITERIOS DE SELECCIÓN :

- Pacientes con diagnóstico clínico, paraclínico, enzimático y/o molecular de EG1.
- Pacientes que hubieran firmado el respectivo consentimiento informado – asentimiento para uso de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos de las variables se organizaron en una base de datos en el programa Excel donde se clasificaron tres grandes grupos, variables demográficas,

variables clínicas y variables paraclínicas; Dentro de estos grupos se identificó el tipo de variable (cualitativa y cuantitativa) y su nivel de medición (Tabla 3).

Dada su característica de estudio retrospectivo, se realizó el análisis univariado de cada una de las variables, utilizando estadística descriptiva; Para las variables cualitativas se procesa la frecuencia absoluta (F) y el porcentaje (%) y para las variables cuantitativas se procesan los máximos (Max), los mínimos (Min) y la media (Mean) mediante la herramienta de análisis de datos del programa Excel, mediana (Mediana) y desviación estándar (DE).

Tabla 3. Variables de estudio.

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación del dato	Fuente o instrumento
Variables Demográficas						
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Tiempo en meses desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de recolección del dato	Cuantitativa	Continua	1 a 90 (años)	Formato de recolección de datos
Genero	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada genero	Genero indicado en el documento de identidad del paciente	Cualitativa	Dicotómica	0: Femenino 1: Masculino	Formato de recolección de datos
Ancestría judía	Información de los orígenes ancestrales de un individuo,	Tiene información o se reconoce como un paciente con ancestría judía	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Historia Familiar de EG1	Registro de información médica sobre una persona y sus parientes cercanos	Reconoce la enfermedad en otro integrante de su familia.	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Variables Clínicas						
Síntomas iniciales						

Hepatoespleno megalia	Aumento simultáneo objetivable del tamaño del hígado y del bazo	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Enfermedad hematológica	Patologías que afectan a los componentes de la sangre, en cuanto a su composición, cantidad o morfología	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Tipo de enfermedad hematológica	Patologías que afectan a los componentes de la sangre, en cuanto a su composición, cantidad o morfología	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Anemia 1: Trombocitopenia 2: Pancitopenia 3; Leucopenia 4: Bicitopenia	Formato de recolección de datos
Enfermedad cardiopulmonar	Afecciones del corazón y los pulmones causados por problemas específicos de salud.	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Enfermedad Renal	Pérdida lenta de la función de los riñones con el tiempo.	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Enfermedad neurológica	Enfermedades del sistema nervioso central y periférico	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Enfermedad ósea	Patología multifactorial que afecta el desarrollo o el funcionamiento de los huesos	Identificación clínica, paraclínica , imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos

Aspirado de medula ósea	Extracción de una pequeña cantidad de este tejido en forma líquida; específicamente en búsqueda de células de Gaucher	Identificación clínica, paraclínica, imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
esplenectomía	Procedimiento quirúrgico para extirpar el bazo	Identificación clínica, paraclínica, imágenes	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Tipo de terapia utilizada	Tratamiento o de elección para la EG	De acuerdo con la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	1: TRE 2: TRS	Formato de recolección de datos
Terapia Actual	Tipo de molécula utilizada según el tratamiento	De acuerdo con la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	1: Eliglustat 2: Imiglucerasa 3: Taliglucerasa α 4: Velaglucerasa α 5: NR	Formato de recolección de datos
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el diagnóstico	Tiempo en años al momento del diagnóstico clínico, paraclínico y/o molecular	Cuantitativa	Continua	1 a 70 (años)	Formato de recolección de datos
Tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento	Tiempo que ha vivido una persona desde su diagnóstico hasta el inicio del tratamiento	Tiempo en años al momento del diagnóstico vs el tratamiento	Cuantitativa	Continua	1 a 70 (años)	Formato de recolección de datos
Variables paraclínicas						
Valor de actividad de β -glucosidasa	Enzima que catalizan la hidrólisis de enlaces	Valor de referencia >6.0 $\mu\text{mol/hr/ml}$	Cuantitativa	Continua	0 -300	Formato de recolección de datos

	glucosídicos para generar glúcidos menores					ón de datos
Valor de actividad de Quitotriosidasa al diagnostico	enzima humana análoga a las quitinasas elevada en la EG	Valor de referencia < 96.7 nmol/hr/ml	Cuantitativa	Continua	0-300	Formato de recolección de datos
Valor de la actividad de Lyso-GL-1 al diagnostico	biomarcador fiable y altamente específico que se acumula en la EG	Valor de referencia < 4.8ng	Cuantitativa	Continua	0-300	Formato de recolección de datos

Las variantes encontradas se clasificaron de acuerdo con los estándares y lineamientos para la interpretación de variantes de secuencias : recomendaciones del consenso realizado por el Colegio Americano de Genética Medica y Genomica (ACMG por sus siglas en ingles) y la *American Association for Molecular Pathology*, quienes han instaurado un sistema de clasificación dependiendo de las investigaciones reportadas en diferentes estudios, análisis familiares , in-silico y predicciones sistemáticas que permitan un acuerdo de interpretación en variantes .

Dicho sistema del ACMG se ha clasificado para obtener información sobre la significancia clínica de la siguiente manera:

- **Patogénica:** variantes que tienen evidencia fuerte de asociación con enfermedad.
- **Probablemente Patogénica:** variantes que probablemente están implicadas con enfermedad, ya que el cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de ser patogénica.
- **De significado incierto (VUS):** variantes con posibles cambios funcionales, pero con evidencia contradictoria o insuficiente. Es decir, no se puede definir si es patogénica o no.

- **Probablemente benigna:** variantes con evidencia que sugiere benignidad, pero con datos débiles en la literatura que no descartan impacto biológico y eventualmente clínico. El cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de no ser patogénica.
- **Benigna:** variantes genéticas que no alteran funcionalidad

4.4 RESULTADOS:

Análisis Descriptivo

- Aspecto Demográfico:

La cohorte comprende un total de 30 pacientes (16 mujeres y 14 hombres) con diagnóstico clínico, enzimático y/o molecular de EG1. Las edades medias de los individuos estaban comprendidas entre 35 años (IQR 9-74), La edad media entre las mujeres estudiadas fue de 37 años, y en los hombres fue de 32 años. El 23% de los pacientes tenían antecedentes familiares de EG1, el 6% con ascendencia judía asquenazí (P013 -P02). No se comunicaron más datos en los demás pacientes. Los datos demográficos de los pacientes del estudio se muestran en la tabla 4.

- Aspecto Clínico.

Según las historias clínicas, el 13,3% presentaba un aspirado de médula ósea en el que se observaban células de Gaucher. El 10% requirió esplenectomía total (P011- P012- P013). El síntoma inicial previo al diagnóstico en el 87% de los pacientes incluía visceromegalia y citopenias. En general, como síntoma inicial el 70% de los pacientes tenían hepato/esplenomegalia (4 pacientes con esteatosis hepática grado II o III), el 37% tenían enfermedad hematológica (anemia, trombocitopenia, pancitopenia), el 3% enfermedad renal (P10 hidronefrosis bilateral), el 7% enfermedad neurológica (Enfermedad de

Parkinson, Alzheimer precoz) y 33% Enfermedad ósea (lesiones en el cuerpo vertebral de C5, compatibles con hemangioma, protrusión discal central del disco intervertebral L4-L5, alteración de la intensidad en la médula ósea de la diáfisis femoral, ligero ensanchamiento de la metáfisis femoral, altura y morfología de los cuerpos vertebrales de T10, T11, y T12 ligeramente disminuidas, osteoporosis y alteraciones radiológicas, entre otras).

El tiempo medio general entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico correcto fue de 7 años. En las mujeres, el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 9,9 años; en los hombres, el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 2,3 años. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 26 años y el intervalo de edad de diagnóstico fue de 4 a 70 años. La paciente P013, que tenía la edad más avanzada representada entre las mujeres en el momento del estudio, fue la mujer con el lapso más largo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (44 años) y también fue la mujer con la edad más avanzada notificada en el momento del diagnóstico (70 años).

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la terapia fue de 1,325 años. El 76,6% se trató con terapia específica: el 56,6% se trató con TRE (Imiglucerasa 12 pacientes, velaglucerasa 4 pacientes, taliglucerasa 1 paciente); y el 20% se trató con TRS (Eliglustat 6 pacientes). (Tabla 1).

Aspecto paraclínico:

Con respecto a las variables paraclínicas estudiadas, se reportaron valores de actividad β -glucosidasa en 28 pacientes; el promedio general entre todos los pacientes para los valores de actividad β -glucosidasa fue de 2,331 $\mu\text{mol/hr/ml}$. El promedio de valor del biomarcador quitotriosidasa en el momento del diagnóstico fue de 456,582 nmol/hr/ml (VR: $<96.7 \text{ nmol/AR/ml}$); en cuanto al biomarcador Lyso-GL-1, plasma, el valor promedio al diagnóstico fue de 96,663 ng/mL (VR: $<4.8 \text{ ng/mL}$).

Todos los resultados paraclínicos de este trabajo proceden del mismo laboratorio de referencia, por lo que la técnica utilizada es la misma. Se analizaron los resultados enzimáticos obtenidos en una tarjeta de Guthrie (Sangre seca en papel filtro), para cada paciente, estos resultados informaron sobre la actividad Liso-GL-1 (glucosilfingosina), β -glucosidasa y Quitotriosidasa separadas por cromatografía líquida y cuantificadas por espectrometría de masas en tándem. En el caso de la β -glucosidasa los valores de referencia (VR) eran $>6,0$ ($\mu\text{mol/hr/ml}$), para la quitotriosidasa los VR eran $<96,7$ nmol/hr/ml y en el caso de la liso-GL-1 los VR eran $<4,8\text{ng/ml}$ (Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de la muestra de estudio, según el tipo de variable.

Grupo	Tipo de Variable		Variable	N=30			
Variables Demográficas	Nominal cualitativo	Genero	Femenino	F	%		
			Masculino	16	53		
		Ancestría judía	SI	14	47		
			NO	2	7		
			NR	24	80		
		Historia familiar de EG1	SI	4	13		
			NO	8	27		
			NR	17	56		
				5	17		
				Media	DE	Mediana	
Variables Clínicas	Ratio cuantitativo - discreto	Edad actual (años)		Min	9		
				Max	74		
					35,16	17,36	34,5
		Signos Iniciales		F	%		
		Hepato/esplenomegalia	SI	21	70		
			NO	4	13		
			NR	5	17		
		Enfermedad hematológica	SI	11	37		
			No	13	43		
			NR	6	20		
		Enfermedad Cardiopulmonar	SI	1	3		
			NO	20	67		
			NR	1	30		
		Enfermedad Renal	SI	1	3		
			NO	20	67		

		Enfermedad Neurológica	NR	9	30	Media	DE	Mediana
			SI	2	7			
			NO	19	63			
		Enfermedad ósea	NR	9	30			
			SI	10	33			
			NO	11	37			
		Aspirado de medula ósea (Células de Gaucher)	NR	9	30			
			SI	4	13			
			NO	14	47			
		Esplenectomía	NR	12	40			
			SI	3	10			
			No	20	67			
		Tipo Terapia actual	NR	7	23			
			TRS	6	20			
			TRE	17	56			
			Suspendido	2	7			
			NR	5	17			
		Terapia Actual	Eliglustat	6	20			
			Imiglucerasa	12	40			
			Taliglucerasa α	1	3			
			Velaglucerasa α	4	13			
			Suspendido	2	7			
			NR	5	17			
	Ratio cuantitativo - discreto	Edad al diagnóstico (años)	Min	4	26,12			
			Max	70	17,36			
			NR	5	-			
	Ratio cuantitativo - continuo	Tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico (años)	Min	0,5	6,86			
			Max	44	12,23			
			NR	8	-			
		Tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la terapia (años)	Min	0,2	1,38			
			Max	13	2,86			
			NR	11	-			
Variables Paraclínicas	Ratio cuantitativo - continuo	Quitotriosidasa actual (VR: <96,7 nmol/hr/ml)	Min	12	179,37	206,81	120,97	
			Max	929,6				
			NR	9	-			
		Lyso-GL-1, plasma actual (ng/mL) (VR: <4,8ng/mL)	Min	<1,0	46,32			
			Max	271	67,63			
			NR	12	-			
		Actividad β -glucosidasa: >6,0 (μ mol/hr/ml)	Min	<1,0	2,33			
			Max	4,03	1,13			
			NR	2	-			

Abreviaturas: NR: No reportado, VR: valor de referencia DE: desviación estándar.

Aspecto Molecular:

25 pacientes presentaron resultados de estudios moleculares; a cada uno de ellos se les había realizado previamente la secuenciación completa del gen *GBA*, donde, utilizando sangre venosa, se extrajo el ADN genómico total mediante técnicas convencionales. Se les amplificó por PCR la secuencia completa del gen *GBA* (NM_001005742.3). Los amplicones se purificaron mediante fosfatasa alcalina y exonucleasa I y se secuenciaron directamente en toda su longitud. La secuencia de cada uno de los pacientes fue comparada con la secuencia de referencia de tipo salvaje (GRCh38).

Las variantes se evaluaron por su frecuencia notificada en bases de datos como Genome Aggregation Database (gnomAD), Human Gene Mutation Database (HGMD), LOVD ClinVar, dbSNP, 1000genomes y EXAC. Las variantes que tenían una frecuencia poblacional superior a la esperada dada la prevalencia de la enfermedad en la población general se consideraban variantes benignas. Las variantes benignas y probablemente benignas no se notificaron. Las variantes silenciosas y las variantes intrónicas más allá de ± 3 no se notifican a menos que se sepa o se sospeche que son patogénicas. La interpretación de las variantes se basa en el conocimiento actual de los genes implicados. Estas interpretaciones pueden cambiar con el tiempo a medida que se disponga de más información sobre el gen o genes y el fenotipo clínico de este individuo. Los resultados se publicaron en informes confidenciales que se analizaron tras firmar el consentimiento informado.

Como en cualquier prueba, existe la posibilidad de obtener resultados falsos positivos o falsos negativos. Sin embargo, en los laboratorios existen programas de control de calidad y se hace todo lo posible para garantizar diagnósticos correctos. Sólo se examinaron las regiones codificantes del gen *GBA* y las secuencias de intrones que lo flanquean inmediatamente. No se identificarían cambios en la región promotora, más allá de las regiones intrónicas, o en otras regiones no codificantes del gen. La secuenciación del ADN tiene una sensibilidad superior al 99% para la detección de cambios de un solo nucleótido, pequeñas deleciones e inserciones en las regiones examinadas. Estos ensayos

basados en la secuenciación no detectan variaciones en el número de copias como la delección/inserción de múltiples exones o una delección completa del gen *GBA*.

De los pacientes estudiados, el 83% presentó informe molecular (homocigosidad en 1/25 pacientes (4%), heterocigotos compuestos 13/25 pacientes (52%), heterocigotos simples 10/25 pacientes (40%) (Tabla 5). Todos los pacientes presentaban una actividad enzimática disminuida en el momento del diagnóstico: media 2,17 $\mu\text{mol/L/h}$ (VR >4,1 $\mu\text{mol/L}$). En los pacientes con hallazgos heterocigotos, su diagnóstico se realizó con base a las pruebas paraclínicas utilizadas, incluyendo la actividad enzimática, biomarcadores, la presentación clínica y antecedentes familiares. Se destaca que el análisis de las variaciones en el número de copias (CNVs) mediante secuenciación de nueva generación tiene una sensibilidad y especificidad reducidas cuando se consideran eventos (deleciones o duplicaciones) que implican sólo uno o dos exones, así como para las CNVs en genes con pseudogenes y/o regiones con un alto grado de homología. Además, este análisis no identifica anomalías cromosómicas que afecten a cromosomas enteros (aneuploidías y poliploidías).

En todos los pacientes el diagnóstico se realizó por metodología clínica enzimática y/o molecular. En aquellos casos en los que se encontró una sola variante en heterocigosis, se confirmaron los otros paraclínicos y el concepto del médico tratante. Reconociendo que posiblemente pueden presentar grandes deleciones y duplicaciones que abarcan exones completos que no son detectados por las técnicas de secuenciación utilizadas.

Se notificaron un total de 13 variantes diferentes: p.Asn409Ser, p.Leu483Pro, p.Lys237Glu, p.Arg535His, p.Leu199Aspfs*62, p.Leu422Profs*4, p.Ala495Pro, p.Val499Val, p.Arg159Trp, p.Glu365Lys, p.Glu427Lys, p.Asp448His, c.115 +1G>A ; de éstas, 10 son variantes de tipo missense, 2 deleciones y 1 variante intrónica (Figura 7). La variante genética más frecuente fue p.Asn409Ser (42%), seguida de p.Lys237Glu (18%) y p.Leu483Pro (10%). En los pacientes P005 y

P019, se encontraron más de 2 variantes en los estudios del gen *GBA* (3 y 6 variantes respectivamente).

De acuerdo con las directrices del ACMG, 12 de las variantes *GBA* de las que aquí se informa se clasificaron como patogénicas o probablemente patogénicas; Por su parte, la variante c.1093 G>A p.Glu365Lys, aunque aparentemente puede ser un factor de riesgo y la información en la literatura indica que esto es posible, su clasificación inicial fue de significado incierto (VOUS). Al consultar las bases de datos de referencia utilizadas en cada estudio como son: las bases de datos poblacionales dbSNP, 1000genomes, EXAC y gnomAD, las bases de datos clínicas Human Gene Mutation Database (HGMD versión 2019.3) ClinVar y LOVD, la variante no cambia de clasificación y sigue siendo categorizada como VOUS por el momento. El análisis bioinformático previamente realizado en los laboratorios informó en todas las variantes encontradas mediante software bioinformáticos la importancia clínica en todos los casos y estableció los efectos funcionales de las variantes identificadas.

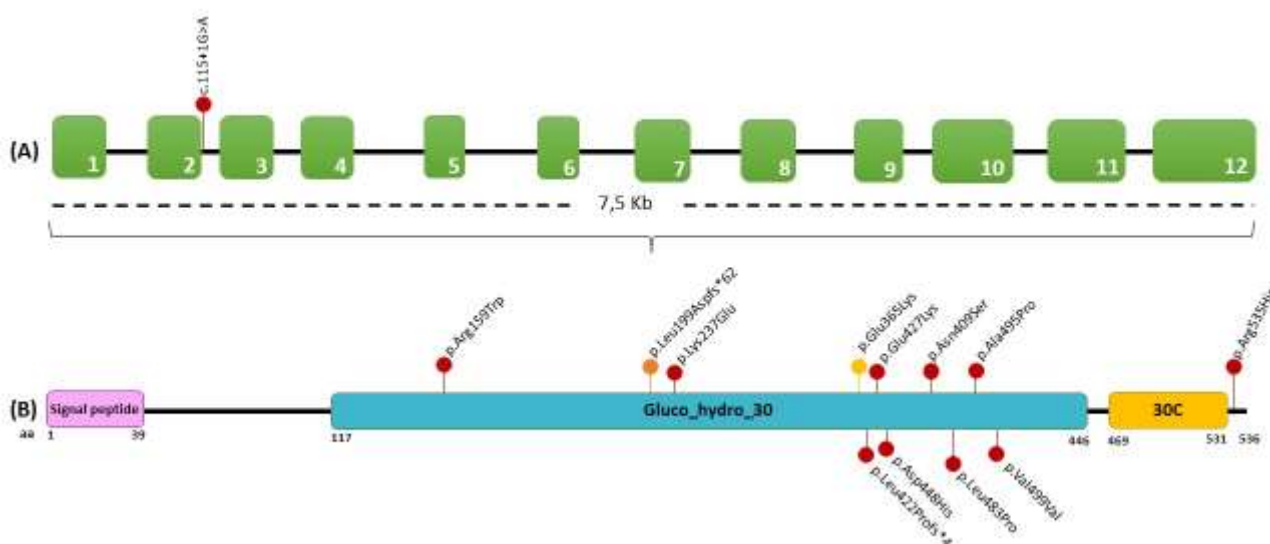


Figura 7 . Variantes identificadas en el *GBA*. (A) Exones e intrones del gen *GBA* según la transcripción NM_001005742.3 . (B) La proteína *GBA*, que se organiza en diferentes motivos y dominios: péptido señal, Gluco Hydro 30 y 30 C. según su significado clínico: en círculo rojo, variantes patogénicas, en círculo naranja, variantes probablemente patogénicas, en círculo amarillo variantes VOUS. [Fuente: Elaboración propia].

TABLA 5. Variantes detectadas en el gen *GBA*.

Heterocigoto compuesto							
Paciente	Ubicación	Cambio nucleotídico	Cambio proteico		Tipo de variante	Significancia clínica	Cantidad
P001/P006/P010/P030	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409S	Missense	Patogénico	4
	Exon 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	p.K237E	Missense	Patogénico	
P005	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409S	Missense	Patogénico	1
	Exon 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	p.L483P	Missense	Patogénico	
	Exon 9	c.1093G>A	p.Glu365Lys	p.E365K	Missense	VOUS	
P003/P008	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409S	Missense	Patogénico	2
	Exon 5	c.475C>T	p.Arg159Trp	p.R159W	Missense	Patogénico	
P012/P013	Exon 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	p.K237E	Missense	Patogénico	2
	Exon 12	c.1604G>A	p.Arg535His	p.R535H	Missense	Patogénico	
P019	Exon 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	p.L483P	Missense	Patogénico	1
	Exon 10	c.1483G>C	p.Ala495Pro	P.A495P	Missense	Patogénico	
	Exon 10	c.1497G>C	p.Val499Val	p.V499V	Missense	Patogénico	
	Exon 2	c.115+1G>A	p?	p?	Intron	Patogénico	
	Exon 9	c.1263_1317del	p.Leu422Profs*4	P.L422Pfs	Frameshift	Patogénico	
	Exon 9	c.1342G>C	p.Asp448His	p.D448H	Missense	Patogénico	
P007/P025	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409S	Missense	Patogénico	2
	Exon 7	c.595_596delCT	p.Leu199Aspfs*62	p.L199Dfs	Frameshift	Probably Patogénico	
P002/P026	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409S	Missense	Patogénico	2
	Exon 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	p.L483P	Missense	Patogénico	
Heterocigoto							
P015/P020/P021/P022/P028	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409S	Missense	Patogénico	5
P004	Exon 9	c.1279G>A	p.Glu427Lys	p.E427K	Missense	Patogénico	1
P014/P029	Exon 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	p.K237E	Missense	Patogénico	2
P027	Exon 12	c.1604 G>A	p.Arg535His	p.R535H	Missense	Patogénico	1

P018	Exon 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	p.L483 P	Missense	Patogénico	1
Homocigoto							
P023	Exon 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	p.N409 S	Missense	Patogénico	1

RecNcil: p.L483P, P.A495P, p.V499V;
P?= c.115+1G>A / IVS2+1

4.5 DISCUSIÓN

La EG es una enfermedad genética rara causada por la deficiencia enzimática de β -glucocerebrosidasa. Esto conduce a la acumulación de esfingolípidos en varios órganos, como el hígado, el bazo, la médula ósea; es panétnica, - pero con una alta incidencia en la población de judíos asquenazíes, implicando 1:450 nacidos vivos en comparación con sólo 1:50.000/100.000 en la población general.

El diagnóstico de la EG1 debe basarse en la caracterización clínica, la medición de la enzima glucocerebrosidasa con una actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos inferior al 10% del nivel normal y/o estudio molecular. (144,145, 146) La biopsia de médula ósea se utiliza ampliamente para identificar células de Gaucher, sin embargo, no es patognomónica y a menudo puede conducir a diagnósticos erróneos como leucemia mieloide crónica, leucemia mieloblástica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Hodgkin y linfoma nodular no Hodgkin (147). Los estudios moleculares han ganado énfasis y disponibilidad en las últimas décadas; Hoy en día, las pruebas genéticas se están volviendo un poco más asequibles, sin embargo, todavía hay una gran población a la que le resulta difícil llegar a un diagnóstico utilizando este método (147,148)

Adicionalmente, es recomendable el uso de los dos tipos de biomarcadores utilizados en estudios de progresión de la enfermedad y seguimiento de la respuesta a terapias específicas, la quitotriosidasa . evaluada en niveles plasmáticos que reflejan de manera confiable la neuroinflamación,

especialmente la del SNC (149) y la Lyso-GL-1, una prueba sensible y específica que determina la acumulación patogénica en la EG1 (150).

Existe una variabilidad significativa en las presentaciones clínicas entre los pacientes, con una correlación limitada entre el genotipo y el fenotipo; contribuyen a esta variación clínica los modificadores genéticos que influyen en el resultado fenotípico del trastorno. Las correlaciones con los genotipos podrían proporcionar información sobre la susceptibilidad individual a la gravedad variable de la enfermedad, lo que podría afectar a la atención médica de por vida, las decisiones reproductivas y las opciones terapéuticas para las familias afectadas.

Aunque las relaciones genotipo-fenotipo en la EG no están completamente establecidas, existen una serie de generalidades, como que la variante p.Asn409Ser, tiene un cierto grado de neuroprotección y que la homocigosis para la variante p.Leu483Pro cursa con síntomas neurológicos (21). El reconocimiento oportuno de las variantes patogénicas y su correlación con el fenotipo de cada paciente abrirá caminos hacia la farmacogenómica dirigida, que permitirá reconocer a tiempo el tratamiento adecuado.

- Aspecto Demográfico.

Este estudio es el primero en el suroccidente colombiano que proporciona datos demográficos detallados que caracterizan una cohorte poblacional de 30 pacientes con EG1. En este estudio, se reportó un mayor porcentaje de la enfermedad en pacientes de sexo femenino, comparado con pacientes de sexo masculino; algunos estudios han mostrado un ligero predominio en el sexo femenino(151,152) , similar al observado en nuestro estudio, en el que el 53% de los pacientes eran mujeres. sin embargo, este valor no es estadísticamente significativo y adicionalmente, se debe tener en cuenta que la EG1 no está influenciada por el sexo, ya que es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por variantes que afectan la codificación para la función de enzimas lisosomales (153,154). Los hallazgos demográficos de la enfermedad

tipo 1 son muy similares en Latinoamérica y el resto del mundo, sin embargo, existe un predominio de mujeres en comparación con el resto del mundo, estadísticamente significativo ($p < 0,05$ IC 95% 2,6-9,7) (153). Además, la edad media de nuestros pacientes fue de 35.16 (rango, 9-74 años), similar a los 34,7 años (rango, 1-90 años) reportados en el "The Gaucher Registry", un estudio multicéntrico realizado en el año 2000 (155).

Por otra parte, en este estudio, sólo se encontraron dos pacientes con información sobre ascendencia judía; aunque no fue posible identificar directamente ascendencia Ashkenazi en estos pacientes, debido a limitaciones de los datos; existen estudios bien documentados que muestran que la mayoría de los pacientes con EG1 en Colombia tienen la enfermedad tipo 1 y podrían tener ascendencia Ashkenazi.

Los pacientes que ingresaron en el estudio tenían entre 9 y 74 años. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 26 años. Estos datos comparten similitudes con reportes previos que describen la distribución, características clínicas y genéticas de los pacientes con EG1.

Giraldo *et al.*, 2012 reportaron en la Península Ibérica una edad promedio al momento del diagnóstico de 28,7 años (156) mientras que en España se reportó un promedio de 27,5 años (157). En comparación con otros países, nuestra población de estudio tuvo una edad promedio alta al momento del diagnóstico, si se compara también con lo reportado por Drelichman *et al.*, (2012), donde la edad promedio fue de 11 años en toda Latinoamérica (153), 22 años en Francia según lo reportado por Stirnemann *et al.*, (2012) (158) y 15 años en el resto del mundo (158). En el estudio de Thomas *et al.*, (2013) en una cohorte de 86 pacientes, la edad media de diagnóstico fue de 26 años (rango 0-76); 26 pacientes (30%) fueron diagnosticados antes de los 16 años (159). Diferentes razones pueden explicar este hallazgo, como la presencia de manifestaciones clínicas tempranas, posiblemente asociadas a un fenotipo más severo; por ejemplo, los pacientes latinoamericanos presentan esplenomegalia más severa

al momento del diagnóstico (Registro ICGG. Informe de América Latina: América Latina comparada con el resto del mundo) (160).

Mistry *et al.*, (2007) encuestaron a 136 pacientes, determinando el tiempo medio transcurrido desde la primera aparición de los síntomas de EG1 hasta el diagnóstico final, encontrando un rango de 48,7 +/- 123,6 meses (4-10 años). Los retrasos en el diagnóstico dieron lugar a complicaciones que pueden prevenirse o revertirse con la TRE (es decir, necrosis avascular, hemorragia grave, dolor óseo crónico, sepsis potencialmente mortal, fracturas patológicas, retraso del crecimiento, patología hepática). En nuestro estudio, la media entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue de aproximadamente 7 años (83,9 meses), lo que permite observar que aún con el paso de los años y los avances de la medicina, siguen existiendo retrasos en la identificación y el tratamiento oportuno de este tipo de enfermedades (161).

Los pacientes con EG1 pueden experimentar retrasos en el diagnóstico que resultan en consecuencias médicas asociadas a una morbilidad significativa. Los pacientes también pueden sufrir procedimientos médicos innecesarios debido a un diagnóstico erróneo o a la falta de familiaridad del médico con las normas de atención para la EG1. Estos hallazgos revelan la importancia del reconocimiento oportuno de esta patología, así como el impacto del diagnóstico precoz a fin de instaurar un tratamiento dirigido.

- Aspecto clínico.

Las principales manifestaciones clínicas de la EG1 son: hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos (anemia, trombocitopenia y, más raramente, leucopenia), lesiones óseas y alteraciones del sistema nervioso central (146). Además, también pueden aparecer síntomas psiquiátricos y cambios cognitivos y motores iniciales más sutiles.

En el 60% de los pacientes del presente estudio, los signos iniciales reconocidos fueron hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia; según Thomas *et*

al., (2013) en su estudio realizado en 86 pacientes, el 56% presentaron principalmente características relacionadas con trombocitopenia o esplenomegalia con una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 2 años (rango 0,5 -26 años), y el 19% experimentaron retrasos de 5 o más años (159). En general, la literatura muestra que entre el 50-70% de los pacientes con EG1 presentan alteraciones hematológicas y viscerales, lo que concuerda con nuestros resultados. (153) La trombocitopenia moderada a severa es la citopenia más frecuente tanto en nuestra región como en el resto del mundo (60% y 66%), debe tenerse en cuenta que tenemos un menor número de pacientes esplenectomizados, y este hallazgo es un poco menor a lo reportado por otros autores (162,163)

En nuestro estudio se reportaron 3 pacientes esplenectomizados P011- P012- P013; estudios previos en Latinoamérica reportaron un porcentaje menor de pacientes esplenectomizados en comparación con nuestro estudio (7% vs. 10%) (153). La razón para explicar este hallazgo no está clara, especialmente considerando que los pacientes latinoamericanos presentan esplenomegalia más severa. El Registro Internacional de Gaucher (RIG), aún al 2024, tiene poca información sobre el momento de la esplenectomía y la edad promedio de los pacientes al momento de la cirugía en Latinoamérica (164). Sin embargo, existe suficiente información para recomendar evitar la esplenectomía en pacientes con EG1 ya que es posible aumentar el impacto óseo, así como la hipertensión pulmonar. El inicio precoz de la terapia es la forma más efectiva de prevenir la esplenectomía ya que el uso de terapias es altamente efectivo en el control de los volúmenes viscerales (87).

Se ha demostrado que el uso de TRE o TRS mejora significativamente la organomegalia, las manifestaciones hematológicas, las manifestaciones esqueléticas, previniendo la necrosis avascular, y revierte el retardo del crecimiento en pacientes con EG1. La terapia de la EG1 busca un control guiado por objetivos en los diferentes sistemas orgánicos del paciente. Este control se ejerce en dos contextos diferentes, el primero es el corto plazo, que obedece a los objetivos que se buscan alcanzar rápidamente cuando el paciente es

diagnosticado con EG1, y por otro lado están los objetivos a largo plazo que buscan evitar el deterioro funcional irreversible de los diferentes sistemas orgánicos (165).

En cuanto a la enfermedad ósea, el 43% de los pacientes presentan algún tipo de alteración ósea. La más frecuente fue el dolor óseo, seguido por zonas de microinfartos, disminución en la densidad mineral ósea y osteopenias detectados por radiografías y/o resonancia magnética nuclear. Sólo el 30% de los 30 pacientes evaluados tenían resultado de radiografía o RMN.

El tratamiento ideal para tratar las complicaciones óseas potencialmente reversibles, y para prevenir la aparición de la mayoría de éstas, es el inicio de TRE o TRS. El mayor beneficio observado secundario se produce cuando el tratamiento se inicia en pacientes jóvenes, con síntomas iniciales de afectación esquelética, o incluso sin síntomas aún, y sólo con manifestaciones viscerales. El tratamiento precoz y constante es crucial, ya que se ha demostrado una clara respuesta correlacionada con la dosis y su mantenimiento (166).

Finalmente, con respecto al tratamiento, los resultados encontrados en este estudio mostraron que la edad promedio al inicio del tratamiento fue de 26,6 años. En un estudio realizado previamente en 19 pacientes del suroccidente colombiano con EG1, se había reportado que en el 77% de los pacientes, el tratamiento se inició antes de los 17 años (166); sin embargo, en este nuevo estudio, con mayor cantidad de información y pacientes, se reportó que sólo el 26% de los 30 pacientes había iniciado tratamiento antes de los 17 años.

En latinoamericanos, la gran mayoría de los pacientes, 810 (89%), han recibido alguna vez TRE con imiglucerasa, siendo la mediana de edad al inicio del tratamiento de 16 años. En el resto del mundo, la mediana de edad al inicio fue de 27 años (153). La esplenomegalia en general no se normaliza debido a infartos y fibrosis, especialmente en pacientes con esplenomegalia masiva al diagnóstico.

Este estudio reportó que la TRE es la más prescrita en Colombia para pacientes con EG1, siendo el tratamiento de primera línea la Imiglucerasa, seguida de la Velaglucerasa α o la Taliglucerasa α , o el uso de TRS; ambos tratamientos buscan aliviar los síntomas, evitar esplenomegalia, alteraciones viscerales, prevenir cambios óseos irreversibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir la morbi-mortalidad

En los pacientes con enfermedades crónicas, la decisión de cambiar de tratamiento puede estar influida por múltiples factores, como una eficacia inadecuada, la presencia de acontecimientos adversos, la adherencia al tratamiento o razones de reembolso asociadas a los elevados costes del tratamiento (167). Una encuesta sobre las actitudes hacia los tratamientos entre pacientes con EG1 reveló una variación significativa en la percepción de la TRE y la TRS, siendo los efectos secundarios la preocupación más común con respecto a las TRS y la inconveniencia de las infusiones regulares una preocupación común relacionada con las TRE (168). Con la aprobación de cada agente adicional, más pacientes tienen la oportunidad de cambiar de tratamiento. Sin embargo, aún faltan estudios para lograr explorar en detalle las razones para hacer un cambio específico de terapia.

- Aspecto Paraclínico.

En cuanto a la actividad de la enzima β - glucosidasa ácida (GCasa), la proteína se sintetiza en los polirribosomas como un péptido de 55 kDa, que luego se transloca al retículo endoplásmico (RE), donde se modifica mediante la adición de oligosacáridos con alto contenido en manosa y se transporta a la red trans-Golgi, desde donde es traficada a los lisosomas (169,170). El Gold Estandar para el diagnóstico de la EG1 es la demostración de una actividad deficiente de la G-Casa medida en leucocitos de sangre periférica y/o en homogeneizados de fibroblastos cutáneos cultivados. Tradicionalmente, la actividad enzimática se medía utilizando el sustrato natural glucocerebrósido. (170) En nuestro estudio, el 93% de los pacientes presentaban una actividad glucocerebrosidasa alterada (media 2,17 μ mol/L/h (VD >4,1 μ mol/l).

Por otra parte, la quitotriosidasa es el análogo humano de las quitinasas de organismos inferiores, se ha utilizado como biomarcador para el cribado de la EG. Los niveles son muy elevados en esta patología. Hay que tener en cuenta que algunos pacientes tienen una deficiencia hereditaria de esta enzima (171) y que la EG1 puede pasar desapercibida en ellos. El 50% de los pacientes afectados por EG1 presentaban niveles elevados de quitotriosidasa. La actividad de la quitotriosidasa plasmática se eleva hasta 1000 veces por encima de los valores medios en una población sana de referencia. En nuestros estudios de quitotriosidasa en el momento del diagnóstico fueron de 456,582 nmol/hr/ml. De acuerdo con la literatura, se observa una mayor actividad de la quitotriosidasa plasmática en los pacientes de tipo 1 que en los tipos 2 y 3. (172).

El aumento de la actividad de la quitotriosidasa plasmática no es exclusivo de los pacientes con EG1. También se encuentra una elevación moderada de la actividad en muchas enfermedades lisosomales y no lisosomales diferentes, como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, la deficiencia de esfingomielinasa ácida, el síndrome de Alagille, la esclerosis lateral amiotrófica, hidropesía fetal por infección congénita por el virus del herpes, candidiasis sistémica neonatal, sarcoidosis, lepra, artritis, esclerosis múltiple, talasemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), malaria y aterosclerosis. Generalmente, aunque los niveles de actividad detectados en estos trastornos pueden estar dentro del rango observado en la EG1 (especialmente en aquellos pacientes que reciben terapia específica), los valores son inferiores a los encontrados en pacientes con EG1 (172,173).

Así mismo, la utilización de la glucosilsfingosina (también denominada liso-GL1 o liso-Gb1), como biomarcador utilizado para monitorizar la enfermedad y la respuesta al tratamiento en EG1, lo posiciona como el biomarcador más sensible y predictivo de EG1 para reflejar la actividad de la enfermedad en curso en pacientes con tratamiento a largo plazo (173). Se demostraron niveles elevados de liso-Gb1 en plasma en pacientes no neuronopáticos con EG1 en comparación con portadores obligados de la variante EG1 y sujetos sanos, y se asociaron con

la gravedad de la enfermedad, principalmente con el volumen hepático y la densidad mineral ósea (174) . Se observa una anomalía similar en ratones y peces cebras deficientes en GCase. Esta anomalía característica ha sido confirmada por numerosos laboratorios de todo el mundo (175) Se ha demostrado que el tratamiento con TRE o TRS mejora los síntomas y disminuye los niveles de lípido -GL1. Datos previos de adultos sugieren que el lípido -GL1 puede reflejar la carga de la enfermedad (176). En nuestro estudio los valores de Lyso-GL-1, plasma al diagnóstico, presentaron una media de 96,663ng/mL, excediendo considerablemente los valores de referencia <4.8ng/mL y confirmando la presencia de la enfermedad en la media de grupo.

- Aspecto Molecular.

Hasta la fecha, se han descrito más de 460 variantes diferentes en el gen *GBA*. Entre ellas se incluyen variantes sin sentido, variantes sin sentido, pequeñas inserciones o deleciones que dan lugar a cambios de marco o alteraciones dentro del marco, variantes de empalme y alelos complejos con dos o más variantes en cis (177, 178). Cinco alelos (p. Asn409Ser, p. Leu483Pro, 84GG, IVS2+1, RecNcil) representan la mayoría de las variantes que causan la enfermedad, en judíos asquenazíes debido a la tradición de casarse dentro del mismo grupo étnico. En nuestro estudio, las variantes p. Asn409Ser, Leu483Pro, Lys237Glu, IVS2+1, RecNcil fueron las más frecuentes (179).

En nuestro trabajo, la variante p. Asn409Ser fue la más frecuente dentro de la población, sólo en un paciente (P023) se reportó en homocigosidad; el resto de los pacientes reportaron dicha variante en heterocigosidad compuesta o heterocigosidad simple.

La variante c.1226A>G (p. Asn409Ser - N409S) es una variante sin sentido muy común en la población judía asquenazí (frecuencia de portadores del 41%, Tsuji et al. 1987) y en los pacientes afectados con la EG1 (180) Típicamente se presenta como una forma más leve o subclínica de EG1, lo que concuerda con la proporción relativamente alta de adultos en nuestra cohorte de EG1. Las

formas más graves de EG1, los tipos 2 y 3, son más típicas de niños y adultos jóvenes. Además, varios estudios funcionales han demostrado que esta variante tiene una actividad catalítica reducida (en un 81-95%) (180). Se encuentra con una frecuencia muy baja en las bases de datos de poblaciones de control y ha sido predicha como deletérea por varios algoritmos computacionales. Ha sido declarada patógena por bases de datos poblaciones y mecanismos bioinformáticos de tecnología *in-silico*.

La frecuencia de la variante p.Asn409Ser en la población turca alcanzó el ~70% de alelos mutantes (153). En pacientes con EG1 italianos, alemanes, españoles y portugueses, esta variante se observó en tasas del 36,5%, 40,48%, 50,2% y 62,5%, respectivamente (181,182). Además, en otras poblaciones como la estadounidense, la venezolana y la brasileña, la variante p. Asn409Ser surge como la variante más común (183). El análisis estructural y funcional de la proteína *GBA* mutante p. Asn409Ser reveló una V_{max} reducida y una K_m aumentada para el sustrato p-nitrofenil- β -D-glucopiranosido (153).

Comparando la frecuencia de homocigotos para p. Asn409Ser con Israel, donde los homocigotos para esta variante son el genotipo predominante, en Latinoamérica se encontró el 82% de los pacientes con al menos 1 alelo con la variante p.Asn409Ser, la frecuencia de la variante homocigota p.Asn409Ser es rara (<10%) (180). En nuestro estudio, sólo el paciente P023 presentaba esta variante en homocigosis.

El diagnóstico erróneo de EG1 y los consiguientes retrasos en el diagnóstico pueden darse en todo tipo de pacientes con EG1 en muchos países de todo el mundo. Se ha informado de que los pacientes con la variante p. Asn409Ser son vulnerables a los retrasos en el diagnóstico. Una explicación es que este genotipo tiende a presentarse más tarde en la vida con manifestaciones clásicas menos prominentes. La homocigosis para la variante p. Asn409Ser se limita casi exclusivamente a pacientes judíos asquenazíes. Sin embargo, los pacientes no judíos también son propensos a retrasos en el diagnóstico, en parte debido a la

percepción errónea de que la EG1 es únicamente una enfermedad genética judía (153).

La variante p. Leu483Pro en *GBA* se ha notificado en al menos 89 individuos con EG1 y se ha identificado en el 0,245% (25/10202) de los cromosomas de judíos asquenazíes mediante gnomAD. Aunque esta variante se ha observado en la población general, su frecuencia no es lo suficientemente alta como para descartar un papel patogénico y es coherente con la mayor prevalencia de EG1 en la población judía asquenazí. Esta variante también ha sido notificada en ClinVar como patógena por EGL Genetic Diagnostics, Counsyl, GeneDx, Integrated Genetics, Mayo Clinic Genetic Testing Laboratories, Foundation for Research in Genetics and Endocrinology y OMIM, y como probablemente patógena por Praxis fuer Humangenetik Tuebingen. Los modelos animales en ratones han demostrado que esta variante causa EG1. Las herramientas de predicción computacional y los análisis de conservación sugieren que esta variante puede afectar a la proteína, aunque esta información no es lo suficientemente predictiva como para determinar la patogenicidad (182).

La variante c.709A>G (p. Lys237Glu- K237E) da lugar a un cambio aminoacídico conservador localizado en el dominio TIM-barrel de la familia 30 de glucosil hidrolasas de la secuencia proteica codificada. Tres de cinco herramientas in-silico predicen un efecto perjudicial de la variante en la función de la proteína. El alelo variante se encontró con una frecuencia de $8,1e-06$ en 246260 cromosomas de control. Esta frecuencia no es superior a la esperada para una variante patogénica en *GBA* causante de EG1 ($8,1e-06$ frente a 0,005), lo que no permite llegar a ninguna conclusión sobre la significación de la variante. c.709 A>G se ha descrito en la literatura en individuos afectados con EG1, en un paciente se encontró en homocigosis y dio lugar a una enfermedad de tipo 2 (forma neuropática) mientras que en tres pacientes se encontró en trans con la variante c.1226A>G (p. Asn409Ser) dando lugar a la forma de tipo 1, sin ninguna anomalía neurológica (183). Estos datos indican que es probable que la variante esté asociada con la enfermedad. Al menos una publicación informa de pruebas experimentales que evalúan un impacto en la función de la proteína. El efecto

más pronunciado de la variante resulta en <10% de la actividad normal. Basándose en las pruebas descritas anteriormente, la variante se clasificó como patogénica (183).

RecNcil es un alelo recombinante gen-pseudogén formado mediante la incorporación del gen *GBA* y el pseudogén adyacente *GBAP1* altamente homólogo a través de crossing over. El alelo recombinante abarca (c.1448T>C, c.1483G>C y c.1497G>C. Leu483Pro, Ala495Pro, Val499Val, originalmente publicado como p. p.Leu483Pro, Ala456Pro, Val460Val) que se obtiene de la parte cruzada del pseudogén *GBAP1* (181). Si no se investiga la co-ocurrencia de p.Leu483Pro con p.Ala495Pro y p.Val499Val, podría anticiparse la clasificación errónea de la variante p.Leu483Pro como una variante puntual en lugar de un alelo recombinante. Esta es una variante compuesta de tres variantes puntuales y fue reportada en la Enfermedad de Parkinson en diferentes poblaciones raciales (185,186); la prevalencia del alelo RecNcil varía entre las diferentes poblaciones. Mientras que es poco frecuente entre los pacientes judíos asquenazíes, oscilando entre el 2,8% en pacientes españoles y el 21% en pacientes argentinos (187). Cabe destacar que la alta prevalencia del alelo RecNcil en esta población se atribuyó a un efecto fundador, como reveló el análisis del patrón Southern blot. En otras poblaciones, la frecuencia del alelo RecNcil es del 14,7% en Egipto y del 7,2% en Australia RecNcil está relacionado con la enfermedad neuronopática (188)

La variante patogénica intrónica c.115+1G>A (también conocida como IVS2+1G>A) procede de una sustitución de G por A un nucleótido después del exón codificante 2 del gen *GBA*. Esta variante en *GBA* se ha descrito en al menos 4 individuos con EG1 y se ha identificado en el 0,019% (2/10370) de los cromosomas de judíos Ashkenazi mediante gnomAD. Aunque esta variante se ha observado en la población general, su frecuencia es lo suficientemente baja como para ser consistente con una frecuencia de portador recesivo (188). Esta variante también ha sido reportada en ClinVar como patogénica por EGL Genetic Diagnostics, Counsyl, Integrated Genetics, Fulgent Genetics, y OMIM. Esta variante se produce en la región invariante (+/- 1/2) de la secuencia consenso de

empalme y se predice que causa un empalme alterado que conduce a una proteína anormal o ausente. La pérdida de función del gen *GBA* es un mecanismo de enfermedad establecido en la EG1 autosómica recesiva. La presencia de esta variante en combinación con variantes patogénicas descritas y en 3 individuos con EG1 aumenta la probabilidad de que la variante c.115+1G>A sea patogénica (189).

La secuenciación de todos los exones y de los límites exón/intrón de *GBA1* es la estrategia principal para el genotipado preciso de pacientes con EG; sin embargo, la secuenciación paralela masiva de lectura corta podría incluir regiones homólogas como el exón 10 de *GBAP1* (pseudogén). La amplificación del pseudogén puede evitarse utilizando cebadores específicos dirigidos a *GBA1* seguidos de secuenciación Sanger (190). Sin embargo, las técnicas de secuenciación no detectan las grandes deleciones y duplicaciones que abarcan exones enteros, por lo que debe realizarse una investigación adicional, como MLPA (187). Las deleciones y duplicaciones pertenecientes al grupo heterogéneo de grandes defectos estructurales pueden dar lugar a nuevos eventos de unión de puntos de rotura que, en un genoma diploide, dan lugar a variantes en el número de copias (VNC) en un locus determinado. El tamaño de las CNV oscila entre cien y millones de pares de bases de ADN (190).

Cuando el resultado MLPA sugiere una deleción de un solo exón, el resultado debe confirmarse mediante una técnica adicional, como la secuenciación Sanger de la región diana. Aunque la secuenciación Sanger se utiliza para diversas enfermedades, es probable que la técnica MLPA se implemente como técnica básica para el análisis molecular de enfermedades genéticas y se utilice en los laboratorios de diagnóstico molecular, tanto para confirmar como para detectar variaciones en el número de copias (CNVs) en enfermedades genéticas raras (190)

Dado que las sondas no cubren todas las regiones del gen, es necesario un enfoque adicional para evaluar las regiones no cubiertas de *GBA1* (exones 1, 2, 5, 11, promotor y 3'UTR). La técnica MLPA puede contribuir a una mejor

comprensión de la fisiopatología de la EG y debería implementarse en los laboratorios de diagnóstico molecular, aumentando la detección de variantes no identificadas. El uso de este enfoque en el diagnóstico de la EG es innovador y servirá de referencia para futuros estudios sobre la prevalencia real de grandes deleciones/duplicaciones no sólo en la EG sino también en otras enfermedades de almacenamiento lisosómico (46).

4.5.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La fortaleza principal del presente estudio se basa en la creación de una base de datos propia del suroccidente colombiano, en donde se caracterizan los pacientes con EG1 de acuerdo con aspectos clínicos, paraclínicos, enzimáticos y moleculares, buscando establecer por primera vez una correlación las variantes encontradas y las manifestaciones presentadas en nuestra población; estos datos obtenidos en el estudio se consideran datos autóctonos, y aportan información propia, abriendo un panorama más amplio de la situación de los pacientes con EG1 en el suroccidente colombiano.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad rara, el bajo número de pacientes accesibles y la dispersión geográfica, se traduce en un bajo poder para detectar diferencias y una menor capacidad de generalización debido a un posible sesgo de selección. En segundo lugar, al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo basado en datos recogidos de la práctica clínica habitual, no hubo aleatorización ni procedimiento de muestreo para garantizar la representatividad. Además, solo se contaba con la información consignada en las historias clínicas, por lo que no se hizo intervenciones directas, no se re-contactaron pacientes por lo que no se complementó datos y únicamente se tomaron los reportes de la historia clínica. En tercer lugar, la identificación de los pacientes con EG1 mediante pruebas genéticas no estuvo disponible en todos los casos.

4.6 CONCLUSIONES

La información obtenida en los 30 pacientes con EG1 en el suroccidente colombiano, permitió la elaboración del estudio retrospectivo más completo con información demográfica, clínica, paraclínica y molecular registrado hasta el momento en nuestro país, donde fue posible realizar la identificación de los grupos de variables más frecuentemente asociados a la enfermedad.

En Colombia es de vital importancia concientizar al personal de salud y a las instituciones encargadas, sobre la existencia de lineamientos para detección temprana e identificación oportuna de la EG1, abordando cuantas más áreas de conocimiento sea posible para el manejo y tratamiento de los pacientes , asegurándose de que se tenga claro la existencia de terapias y dosis específicas dependiendo del tipo de paciente, lo que tiene efecto en la historia natural de la enfermedad de cada individuo, disminuyendo la morbi-mortalidad.

Es muy importante guiarse con los protocolos internacionales sobre la importancia de la detección temprana de la EG1; idealmente realizar una tamización neonatal, teniendo en cuenta que esta es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente y por tanto su correcto manejo, seguimiento y la caracterización oportuna de variables en los pacientes permitirá un mejor manejo de la enfermedad.

Este tipo de estudios sirve de base para iniciar un control interno de la enfermedad en nuestro país, reconociendo los tiempos de diagnóstico, manejo y tratamiento, permitiendo ser una base de información para futuros estudios sobre el tema, logrando la elaboración de caracterizaciones más específicas, alcanzando los objetivos de la medicina 6P: Personalizada, Preventiva, Predictiva, Participativa, Precisión y Poblacional.



CAPITULO II

MANIFESTACIONES ÓSEAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO.

5.1 RESUMEN

Introducción : La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad genética causada por la deficiencia enzimática de β -glucocerebrosidasa. Esto conducirá a la acumulación de esfingolípidos en varios órganos, como el hígado, el bazo y la médula ósea. La afectación ósea es frecuente en la EG, provocando dolor óseo, necrosis e incluso fracturas o déficit de crecimiento en los niños, con cirugías dolorosas y disminución progresiva de la calidad de vida. A pesar de que existen estudios consolidados a nivel mundial que muestran la patología ósea en la EG y da las bases para el correcto diagnóstico y manejo, en Colombia, específicamente en el suroccidente, la información sobre la afectación ósea en pacientes con enfermedad de Gaucher es limitada, a la fecha no existen estudios que permitan realizar una correlación genotipo-fenotipo con respecto a esta manifestación clínica en el país. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo no experimental utilizando una base de datos de 30 pacientes adultos (16 mujeres y 14 hombres) con diagnóstico confirmado de EG, caracterizado por disminución del ácido β - Actividad de la glucosidasa en leucocitos de sangre periférica y características clínicas con énfasis en daño óseo y resultados moleculares compatibles con la EG1; se determinaron las cantidades y porcentajes de aparición por cada signo . Adicionalmente, se utilizó el algoritmo del PROYECTO Bone Involvement in Gaucher Disease para determinar aspectos del diagnóstico oportuno, buscando un abordaje multidisciplinar en la región. **Resultados :** El síntoma correspondiente al dolor óseo fue el más frecuente, reportándose en un 23% de la muestra. En cuanto a los resultados imagenológicos : 13/30 (43%) de los pacientes estudiados tenían reporte de al menos una radiografía solicitada durante el estudio : 7/30 con resultado normal y 6 con alguna alteración ósea, siendo las más frecuentes aumentos de la cobertura acetabular con signos de pinzamiento femoroacetabular, disminución de altura y morfología en la Rx Dorsal y deformidad en Erlenmeyer ; el 14/30 (48%) de los pacientes presentaba al menos un resultado de RMN ; la más reportada fue la RM de Fémur, donde se presentó disminución de la intensidad de la señal de la médula ósea, tanto en las secuencias T1 y T2, comprometiendo diversas zonas óseas y los cambios de enfermedad ósea infiltrativa, múltiples infartos óseos en columna lumbar, fémures y tibias fueron reportados en 4 pacientes afectados; finalmente en 7/30 (7.5%) de los pacientes presentaron al menos un resultado de densitometría ósea (DEXA), de estos, 4/30 presentaron un resultado normal y 3/30 presentaban una baja mineralización ósea. Por otra parte, en cuanto al algoritmo óseo se detectó una edad diagnóstica mayor en los pacientes del suroccidente por lo que se propuso una modificación al algoritmo internacional, haciendo énfasis en las necesidades de nuestro país; adicionalmente, a pesar de que no hay una correlación genotipo- fenotipo clara, se propone que aquellos pacientes que presentan el alelo p.Asn409Ser pueden presentar más predisposición a enfermedad ósea. **Conclusión:** El presente estudio destaca la importancia del diagnóstico precoz , para acceder a un tratamiento oportuno, a fin de prevenir complicaciones óseas propias de la enfermedad, mejorando el pronóstico, la calidad de vida y la morbi-mortalidad.

PALABRAS CLAVES : Algoritmo, Enfermedad de Gaucher, manifestaciones óseas, radiografía, resonancia magnética, predicción.

5.2 OBJETIVOS

5.2.1 OBJETIVO GENERAL

Correlacionar las manifestaciones óseas con las variantes del gen *GBA* en pacientes diagnosticados con Enfermedad de Gaucher tipo 1 del suroccidente colombiano.

5.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar en las historias clínicas, alteraciones óseas, a través de resultados de resonancia magnética corporal total radiografía simple y/o DEXA en pacientes afectados con Enfermedad de Gaucher del suroccidente colombiano.
2. Determinar estadísticamente mediante técnicas cualitativas, un análisis de variables imagenológicas en pacientes con Enfermedad de Gaucher del suroccidente colombiano.
3. Realizar comparaciones con estudios de enfermedad ósea y las variantes reportadas en pacientes afectados con enfermedad de Gaucher a nivel mundial.
4. Establecer un algoritmo de predicción entre las patologías óseas y las variantes presentes en pacientes con Enfermedad de Gaucher del suroccidente colombiano.
5. Sugerir lineamientos de políticas de Salud Públicas encaminadas a la identificación temprana de posibles signos y síntomas óseos con manifestación inicial en pacientes con Enfermedad De Gaucher en Colombia.

5.3 METODOLOGIA

Estudio observacional retrospectivo no experimental utilizando una base de datos recolectada por médicos tratantes, especialistas en genética y hemato-oncología en el Valle del Cauca, suroccidente de Colombia, entre agosto 2019 y enero 2024. La población de estudio estuvo compuesta por 30 pacientes adultos (16 mujeres y 14 hombres) con diagnóstico confirmado de EG, caracterizado por disminución del ácido β - Actividad de la glucosidasa en leucocitos de sangre periférica y características clínicas y /o moleculares compatibles con la EG1.

Para visualizar un panorama extendido de las patologías óseas en estos pacientes previamente diagnosticados, se revisaron en las historias clínicas los reportes de resultados que contuviera información relevante sobre: Radiografía ósea corporal total , radiografía de fémur, radiografía de húmero, radiografía de cadera comparativa, radiografía de columna cervical, radiografía de columna lumbosacra, radiografía de huesos largos , resonancia magnética de cuerpo entero y/o Densitometría ósea – DEXA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos de las variables se organizaron en una base de datos en el programa Excel donde se identificaron características cualitativas y su nivel apropiado de medición. Dada la característica de estudio retrospectivo, se realizó el análisis univariado de cada una de las variables, utilizando estadística descriptiva; para las variables cualitativas se procesa la frecuencia absoluta (F) y el porcentaje (%). Las variables que se colocaron en consideración fueron reportadas en la Tabla 6).

TABLA 6. Variables imagenológicas en pacientes con EG1

Variables imagenológicas						
Dolor óseo	Forma debilitante de dolor del tejido óseo	Entrevista	Cualitativa	Dicotómica	0: Si 1: No 2: NR	Formato de recolección de datos
Deformidad en Erlenmeyer	subtubulación de la	Signo determinado	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de

	diametáfisis distal del fémur distal	o por la radiografía				recolección de datos
Osteonecrosis femoral y/o humeral	falta de suministro de sangre y la necrosis consecuente	Signo determinado por la radiografía y/o RMN	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Osteopenia	la densidad ósea de una persona está por debajo de lo normal y la afección aumenta el riesgo de sufrir fracturas óseas	Signo determinado por la radiografía y /o absorciometría dual de rayos X (DXA)	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Zonas líticas en canal medular y zonas de microinfartos	Las zonas afectadas del hueso suelen presentar «agujeros» (zonas ensombrecidas)	Signo determinado por la radiografía y/o RMN	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Fracturas en terreno patológico (columna vertebral y huesos largos)	ruptura, generalmente en un hueso	Signo determinado por la radiografía	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Densidad mineral ósea (DMO)	cantidad de calcio y otros tipos de minerales presentes en un área del hueso.	Datos tomados de la absorciometría dual de rayos X (DXA)	Cualitativas	Nominal	0 : Z-score <-2.0 (DMO reducida) 1; Z-score >2.0	Formato de recolección de datos
Infiltración medular	forma importante de presentación de tumores sólidos	Signo determinado por la RMN	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos
Prótesis	dispositivo diseñado para reemplazar una parte faltante del cuerpo	Signo determinado por la radiografía/ RMN	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	Formato de recolección de datos

- **Comparaciones con estudios de enfermedad ósea a nivel mundial.**

Se revisaron los antecedentes clínicos de dolor y crisis óseos, sumados a los hallazgos imagenológicos. Se clasificaron los signos óseos, de acuerdo con el algoritmo propuesto por el PROYECTO Bone Involvement in Gaucher Disease por medio de un excell, que contiene tres grupos : en el grupo A se incluye la información de aquellos pacientes < 18 años que presenten en su historial, osteomielitis fracturas recurrentes de etiología no conocida, enfermedad de Perthes, crisis óseas, dolor óseo crónico recurrente, necrosis ósea avascular de causa indeterminada (Descartados el origen traumático y el antecedente de corticoterapia, anemia falciforme, lupus eritematoso sistémico, diálisis, pancreatitis, ingesta crónica de alcohol, o radioterapia en zona afectada) ; en el grupo B se incluyen los pacientes de 18 a 50 años que presenten fracturas recurrentes, crisis óseas, necrosis ósea avascular de causa indeterminada, artroplastia de cadera, y dolor óseo crónico recurrente y finalmente en el grupo C se presentarán los pacientes con < 50 años con dolores óseos y baja masa ósea para la edad (Z score <-2); adicionalmente se incluyeron en esta categoría aquellos pacientes que no presentaron ningún signo pero que cumplían con el criterio de edad de < 50.

Para incluir a los pacientes del presente estudio que no clasificaban en ninguna de las categorías por el criterio de edad, se habilitó un “grupo D” que incluye a aquellos pacientes mayores de 50 años que no fueron diagnosticados con anterioridad pero que presentaban algún síntoma óseo.

- **Algoritmo de predicción entre patología ósea y variantes**

Con la información obtenida, se realizaron algoritmos en el que se incluyeron los tres grupos etarios clasificados previamente, las variantes reportadas y sus manifestaciones óseas correspondientes a fin de encontrar relaciones que permitieran detectar precozmente la enfermedad ósea, así mismo, para reconocer el estado de diagnóstico oportuno en pacientes colombianos afectados.

5.4 RESULTADOS

De acuerdo con los reportes de la historia clínica, de los 30 pacientes con EG1 del suroccidente colombiano, el síntoma correspondiente al dolor óseo fue el más frecuente, reportándose en un 23% de la muestra.

Los resultados imagenológicos fueron reportados de acuerdo con el tipo de estudio realizado; El 43% de los pacientes estudiados tenían reporte de al menos una radiografía solicitada durante el estudio, el 50% de los pacientes presentaba al menos un resultado de RMN, el 7.5% de los pacientes presentaron al menos un resultado de densitometría ósea (DEXA) (Anexo F1).

- **Radiografía :** 13/30 presentaron al menos un resultado de radiografía, bien sea una radiografía ósea corporal total , radiografía de fémur, radiografía de húmero, radiografía de cadera comparativa, radiografía de columna cervical, radiografía de columna lumbosacra y/o radiografía de huesos largos . 7/30 de los cuales tuvieron un resultado normal y 6 presentaron alguna alteración ósea; entre las alteraciones más frecuentes se encontró el aumento de la cobertura acetabular con signos de pinzamiento femoroacetabular, disminución de altura y morfología en la Rx Dorsal y deformidad en Erlenmeyer (Anexo F2).
- **RMN:** 14/30 presentaron al menos un resultado de resonancia; la más reportada fue la RM de Fémur, donde se reportó sin signos de infiltración de la MO en 10/30 pacientes; los cambios de enfermedad ósea infiltrativa, múltiples infartos óseos en columna lumbar, fémures y tibias fueron reportados en 4 pacientes afectados. (Anexo F2).

La media para el BMB fue de 6.3. La resonancia magnética estaba registrada en 8 pacientes, en donde se reportó la escala de Dusseldorf y el Score de carga de medula ósea (BMB; Bone Marrow Burden Score). De acuerdo con la escala, se reportó en 5/8 pacientes la disminución de la intensidad de la señal de la medula ósea, tanto en las secuencias T1 y T2, comprometiendo las zonas 2 y 3 de forma bilateral (P012) las zonas

4 de forma bilateral (P024), las zonas 8 de forma bilateral e inclusive comprometiendo la región talar. Adicionalmente se observan múltiples áreas de focos de necrosis avascular comprometiendo las diáfisis femorales y tibiales al igual que el domo talar (P026); existe foco de alteración focal residual en la intensidad señal de la medula ósea en el área 2 del fémur izquierdo; asociado a un infarto óseo que se localiza en esta zona (P027).

- **Densitometría ósea (DEXA)** : 7/30 pacientes presentaron resultados de DEXA; de estos, 4/30 presentaron un resultado normal y 3/30 presentaban una baja mineralización ósea (osteopenia) (Anexo F2).

En general, las lesiones se reportaron por orden de frecuencia en la TABLA 7 ; 14 % de los pacientes con reporte de osteonecrosis femoral y/o humeral, 14% con infiltración de la médula espinal lumbar y/o medular, 10% con reporte de zonas de microinfartos, 10% con disminución en la densidad mineral ósea y 10% con osteopenia y 7% con deformidad en Erlenmeyer, en menor frecuencia se reportaron las zonas líticas en el canal medular y solo un paciente presentó uso de prótesis. (Anexo F2)

TABLA 7. Manifestaciones óseas: Hallazgos clínicos e imagenológicos en pacientes con EG1 en el suroccidente colombiano

Cohorte de pacientes con enfermedad de Gaucher en el suroccidente colombiano		
Número de pacientes registrados		N=30
Número de pacientes con manifestaciones óseas, n (%)	13 (43)	
Dolor óseo, n (%)		N=30
Sí	7 (23)	
No	13 (44)	
NR	10 (33)	
Presenta resultado de radiografía, n (%)		N=30
Sí	13(43)	
No	17 (57)	
Presenta resultado de resonancia, n (%)		N=30
Sí	14 (47)	
No	16 (53)	
Presenta resultado de DEXA, n (%)		N=30
Sí	7 (23)	
No	23 (77)	
Tipo de enfermedad ósea		N=30
Tipo, n (%)		
Osteopenia	3 (10)	
Zonas de microinfartos	3 (10)	
Disminución en la densidad mineral ósea	3 (10)	
Deformidad en Erlenmeyer	2 (7)	
Osteonecrosis femoral	2 (7)	
Osteonecrosis humeral	2 (7)	
Infiltración de la médula espinal lumbar	2 (7)	
Infiltración medular fémur	2 (7)	
Zonas líticas en canal medular	1 (3)	
Prótesis	1 (3)	

Teniendo en cuenta los criterios internacionales del PROYECTO Bone Involvement in Gaucher Disease, se generó una modificación del algoritmo (Tabla 8) en donde se determina el signo óseo más frecuentemente reportado de acuerdo con la edad diagnóstica y se clasificó en los grupos A B y C; adicionalmente, se propuso un grupo D >50 años, teniendo en cuenta que, para la población de estudio, aún hay pacientes que son diagnosticados a edades superiores a las reportadas en literatura; dichos pacientes que componen el grupo D presentaron osteopenia, disminución de la densidad mineral ósea y uno de ellos ya presentaba prótesis de reemplazo de cadera al momento de ser diagnosticada (Tabla 8).

TABLA 8. Modificación al algoritmo del Proyecto Bone Involvement in Gaucher

Algoritmo diagnóstico para EG1			Hallazgos del presente estudio
Grupo A < 18 años	Grupo B 18 a 50 años	Grupo C < 50 años	Grupo D >50 años *
Zonas de microinfartos	Deformidad en Erlenmeyer	Dolores óseos	Osteopenia
	Osteonecrosis femoral y humeral	Baja masa ósea para la edad (Z score <-2)	Disminución en la densidad mineral ósea
	Osteopenia	Sin sintomatología aparente *	Prótesis
	Zonas líticas en canal medular		
	Zonas de microinfartos		
	Disminución en la densidad mineral ósea		
	Infiltración de la médula espinal lumbar e infiltración medular fémur		

* Modificación al algoritmo del PROYECTO Bone Involvement in Gaucher Disease

Al determinar una posible correlación entre las variantes encontradas vs las manifestaciones óseas, se reportó que aquellos pacientes con la variante heterocigota compuesta p.Asn409Ser/ p.Leu483Pro podían presentar hasta 4 manifestaciones óseas al tiempo; por su parte, aquellos que reportaron las variantes p.Asn409Ser/ p.Asn409Ser y p.Lys237Glu/p.Arg535His presentaban hasta 3 manifestaciones al tiempo. El alelo p.Asn409Ser estuvo presente en todos los pacientes que presentaron algún tipo de estas alteraciones a excepción de aquella paciente que presentó reemplazo de articulación de cadera (Tabla 9). Por lo que , a pesar de que no hay una correlación genotipo- fenotipo clara, se

propone que aquellos pacientes que presentan el alelo p.Asn409Ser pueden presentar más predisposición a enfermedad ósea.

TABLA 9. Correlación entre manifestaciones óseas y variantes patogénicas

Variante / Manifestaciones óseas	Osteopenia	Deformidad en Erlenmeyer	Zonas líticas en canal medular, osteonecrosis femoral y humeral	Infiltración de la médula espinal lumbar e infiltración medular fémur	Zonas de microinfartos	Disminución en la densidad mineral ósea	Prótesis
p.Asn409Ser / p.Leu483Pro	X	X		X	X		
p.Asn409Ser / P.Leu199Aspfs*62		X	X				
p.Lys237Glu / p.Arg535His	X					X	X
p.Asn409Ser / p.Asn409Ser	X			X		X	
p.Asn409Ser / Otros					X		

Otros: p.Arg159Trp; p.Lys237Glu

5.5 DISCUSION

La afectación ósea en la EG1 es prevalente en todas las edades, es progresiva, incapacitante y heterogénea, tanto en el individuo como en la comunidad, llevando a los pacientes a un deterioro dramático de su calidad de vida, que puede estar relacionado con osteoporosis, necrosis avascular, fracturas femorales o fracturas de columna. La mayoría de los pacientes afectados tienen lesiones óseas en el momento del diagnóstico, y dicha afectación esquelética, que a menudo no se reconoce adecuadamente, puede ser el aspecto más debilitante de la EG (193).

La evaluación y seguimiento de la afectación ósea es un elemento importante en el manejo clínico de la EG, permitiendo optimizar el tratamiento antes de que las complicaciones se vuelvan irreversibles. Se ha demostrado que el riesgo de infarto y necrosis avascular es menor en pacientes que inician terapia dirigida dentro de los dos años posteriores al diagnóstico que en aquellos que experimentan retrasos de más de dos años entre el diagnóstico y el tratamiento. Eso implica que el diagnóstico precoz tiene valor pronóstico en la EG (194).

- Identificación y análisis de manifestaciones óseas en pacientes con EG1.

En el presente estudio, un 43% de los pacientes presentó algún tipo de manifestación ósea, de estos, un 23% de esta población había referido presentar molestias y/o dolor. Generalmente, los casos que más experimentaron anotaciones de molestias y/o dolor son aquellos pacientes de edades más avanzadas y que fueron diagnosticados en un plazo mucho mayor de lo habitual para inicio del manejo oportuno. Nuestra población no reporta una diferencia en cuanto al compromiso óseo inicial con respecto a lo reportado en el mundo (43%), sin embargo, en cuanto al dolor óseo los valores mundiales ascienden al 45% y en el suroccidente colombiano se reportó en un 23%, esto puede deberse a una menor proporción de pacientes considerados para esta evaluación. De acuerdo con Drelichman *et al.*, (2012) en 475 pacientes de todo Latinoamérica que presentaban datos sobre dolor óseo, 228 pacientes (48%) tenían el síntoma, refiriendo que las crisis de dolor son más frecuentes en Latinoamérica vs. resto del mundo, 13% vs. 10%; esto puede estar en relación con un fenotipo más grave (153). Sin embargo, son necesarios más estudios de correlación para determinar esta asociación. Adicionalmente, en los estudios realizados en el resto del mundo se encuentran mayores frecuencias de hallazgos radiológicos por lo que se indica la necesidad de avanzar en dicho manejo para obtener más información asociada a la patología ósea en la EG.

Las investigaciones reportadas en la literatura mundial han demostrado que el grado de infiltración de la médula ósea es uno de los parámetros más importantes para evaluar la gravedad de la EG y se han utilizado diversas clasificaciones(195). Por lo tanto, cuantificar la afectación ósea se ha vuelto cada vez más importante en el manejo clínico, no solo para determinar la elegibilidad de cada paciente sino también para monitorear los efectos de la terapia, (196)

El diagnóstico por imágenes es fundamental para la evaluación de la alteración ósea en la EG. Se disponen de tres métodos básicos: la radiología convencional, la densitometría y la RMN (193, 196).

- Radiografía convencional permite visualizar adecuadamente las características radiológicas del esqueleto y de cada hueso en particular evaluándose la forma de este, el grado de remodelación ósea, las características de la cortical y del hueso trabecular, las fracturas y secundariamente la densidad mineral ósea. Las radiografías simples de huesos permiten encontrar lesiones ya establecidas, como la deformidad en Erlenmeyer, lesiones líticas, infartos, necrosis avascular, fracturas y osteopenia (196).
- Densitometría ósea es Gold Standar para la evaluación de la densidad mineral ósea permitiendo evaluar la cantidad de hueso que presenta el paciente en gr/cm², pudiéndose hallar densidad ósea normal, osteopenia, osteoporosis o baja masa ósea para la edad. Los valores hay que evaluarlos según rango etario de la población estudiada . La densitometría ósea por DEXA es necesaria, ya que muchos niños con esta enfermedad tienen alteraciones de la densidad mineral ósea al diagnóstico, y ésta puede influir en la velocidad de crecimiento de los niños originando un retardo en el mismo. (196, 197).
- Teniendo en cuenta que la afectación ósea de la EG es fundamentalmente de la MO, éste es el método de elección para su evaluación (Gold standard). Se recomienda la realización de RM corporal total (RMCT) ya que permite

evaluar la totalidad de la MO del paciente. De no tener este método disponible, los sitios principales de evaluación son columna dorso lumbar, ambas caderas, fémures completos y tibias. La RM nos permite evaluar de manera adecuada la infiltración de la MO. Permite diferenciar las lesiones óseas agudas y crónicas por la presencia de edema por ejemplo en la etapa aguda de los infartos óseos (IO) y necrosis avascular (NAV). La RMCT debe realizarse en resonadores cerrados de alto campo (1,5 a 3 tesla). Este método no irradia al paciente y no utiliza contraste endovenoso. El tiempo aproximado para su realización es de 60 minutos. La evaluación de la enfermedad ósea es necesaria tanto al diagnóstico como en el seguimiento (una vez al año). La RMN permite la detección de afectación ósea temprana tal como la infiltración medular, tanto en huesos largos como en vértebras y para detectar signos tempranos de infartos óseos precedentes de necrosis avasculares (197,201)

- **Comparaciones de estudios óseos a nivel mundial**

De acuerdo con la literatura mundial, De Mello *et al.*,(2021) en su estudio descriptivo, prospectivo y transversal de 18 pacientes con enfermedad de Gaucher a los que se les realizó una resonancia magnética 3-T de ambos fémures y de la columna lumbar, detectaron complicaciones óseas en 9/18 pacientes : 7 tuvieron infartos femorales bilaterales; y 1 tenía necrosis avascular de la cabeza femoral, 1 paciente adicional presentaba ambos signos.

En el estudio de Drelichman *et al.*,(2012), las lesiones óseas encontradas con mayor frecuencia fueron la infiltración medular (84%) y la osteopenia (70%). Las lesiones líticas son el único hallazgo que muestra diferencias entre Latinoamérica y el resto del mundo (34% vs. 21%, con diferencia estadísticamente significativa $p < 0.0009$ (IC 95% 4.3-20.6). En la evaluación por DEXA solo 39 pacientes tenían densitometría, 61% tienen osteopenia moderada a grave, comparado con el resto del mundo donde se encuentra un 46%, demostrando la importancia de la densitometría como un

examen de la evaluación ósea (198).

En la EG tipo 1, la afectación ósea puede no reflejar la afectación de otros órganos; La enfermedad esquelética grave puede ocurrir en pacientes con afectación visceral y hematológica leve o nula. Los estudios han sugerido que existe una relación entre la presencia de enfermedad ósea agresiva (caracterizada por puntuaciones altas de BMB) y afectación visceral (caracterizada por un aumento del volumen esplénico) en la EG. Sin embargo, no se ha encontrado una correlación significativa entre la puntuación BMB y la puntuación SF-36. Probablemente esto se deba a la naturaleza insidiosa y silenciosa de la EG1, que provoca cambios óseos indolentes y progresivos, con tendencia a afectar la calidad de vida del paciente sólo más tarde, especialmente cuando ya se ha producido un daño óseo irreversible. Por tanto, el diagnóstico precoz de la EG1, que suele ocurrir en la fase asintomática de la enfermedad, y la cuantificación de la extensión de la enfermedad ósea, aumentan la probabilidad de un tratamiento adecuado y la prevención de complicaciones a largo plazo, con el consiguiente beneficio de mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes.

Llama la atención que más de un 60% de los pacientes no presentaron resultados de radiografía o de resonancia durante el tiempo de atención; en Colombia, la EG se encuentra reglamentada dentro de las 2.247 EH de acuerdo con la resolución 023 del 2023, como una enfermedad de especial atención, sin embargo, hoy en día aún experimenta retrasos en el acceso a procedimiento específicos que permitan agilizar el manejo y el tratamiento. Existen dificultades en la aplicación de la RMN dada la técnica y la interpretación del estudio , pues se necesita de un equipo entrenado que conozca de la enfermedad, así como un centro de referencia que aborde los aspectos óseos de la enfermedad (199).

- **Algoritmos entre patologías óseas y variantes de GBA en EG1.**

Es importante tener en cuenta que para el diagnóstico de la EG se han implementado algoritmos diagnósticos que si bien, son útiles para promover el diagnóstico oportuno, están basados en las manifestaciones hematológicas

clásicas, sin embargo, las manifestaciones óseas son menos reconocidas lo que puede causar demoras en el diagnóstico. De esta manera Oliveri *et al.*, (2020) propusieron un algoritmo internacional focalizado en la presentación con manifestaciones óseas para facilitar su diagnóstico precoz (Proyecto BIG: Bone Involvement in Gaucher Disease), el cual incluye un programa educativo, un algoritmo de detección precoz basado en manifestaciones óseas sospechosas de EG1 y charlas de difusión en diferentes ámbitos científicos (165).

En el presente trabajo, se generó una modificación del algoritmo propuesto Oliveri *et al.*, (2020) en donde se determinó la sintomatología ósea más frecuentemente reportada de acuerdo con la edad diagnóstica y se clasificó en los grupos A B y C ; adicionalmente, se propone un grupo D >50 años, teniendo en cuenta que, para la población de estudio del suroccidente colombiano, aún hay pacientes que son diagnosticados a edades superiores a las reportadas en literatura; dichos pacientes que componen el grupo D presentaron osteopenia, disminución de la densidad mineral ósea y uno de ellos ya presentaba prótesis de reemplazo de cadera al momento de ser diagnosticada (165).

La presencia de síntomas óseos como manifestación inicial de la EG tipo I es mucho menos sospechada que las alteraciones hematológicas y visceromegalias. Por este motivo no es infrecuente el retraso en el diagnóstico de EG en esos pacientes sin alteraciones hematológicas clínicamente significativas. Rossi y col. evaluaron un grupo de 44 pacientes con manifestación ósea inicial (41 con EG1) que presentaron los primeros síntomas antes de los 16 años y encontraron que entre el primer síntoma y el diagnóstico había transcurrido un tiempo promedio de 4 años (rango 0-36 años) y que el 32% de los pacientes refirió haber tenido de inicio manifestaciones como : necrosis ósea aséptica, infartos óseos, dolor o crisis óseas, (uno había sido erróneamente diagnosticado como osteomielitis de la cadera) e incluso en el 18% la manifestación única inicial fue ósea. En un grupo de adultos con EG, el 25% refirió haber presentado inicialmente síntomas óseos, crisis o dolor óseo .

El grupo D lo componen los 3/30 pacientes mayores de 50 años al momento del diagnóstico, dejando ver las manifestaciones debidas al tiempo de demora, el número de profesionales consultados, la variedad de especialidades involucradas y los diagnósticos erróneos. De contar con el manejo y diagnóstico oportuno en edades tempranas de la vida, se podría dar un tratamiento más dirigido y controlado; además el tratamiento temprano evitaría las complicaciones esqueléticas irreversibles e incapacitantes que frecuentemente presentan estos pacientes en la evolución natural de la enfermedad.

A pesar del continuo reporte de variantes en el gen *GBA*, que ya ronda aproximadamente los 460, la relación genotipo-fenotipo para la enfermedad, sigue siendo poco clara y existe una gran heterogeneidad fenotípica inexplicable, desde formas casi asintomáticas hasta con gran afectación ósea, hematológica o neurológica. Actualmente no existe consenso sobre la relación genotipo-fenotipo, excepto para los pacientes con al menos un alelo p.Asn409Ser, lo que aparentemente garantiza protección neurológica y la presencia de Leu483Pro / Leu483Pro que es característico de las formas neuropáticas.

Se ha observado que los pacientes con la variante patogénica del gen *GBA* (p.Asn409Ser) tienen mayor probabilidad de desarrollar síntomas óseos, como dolor óseo, fracturas óseas y osteonecrosis. La conexión entre esta variante genética y el daño óseo en la EG está relacionada con la acumulación de glucocerebrósido en las células óseas, lo que conduce a la disfunción y, eventualmente, al daño óseo (194).

En nuestro estudio, el alelo p.Asn409Ser estuvo presente en todos los pacientes que presentaron algún tipo de estas alteraciones a excepción de aquella paciente que presentó reemplazo de articulación de cadera, por lo que, a pesar de que no hay una correlación genotipo-fenotipo definida, se puede sugerir que aquellos pacientes que presentan este alelo pueden presentar mayor predisposición a la enfermedad ósea (104, 200).

Los estudios de Khan *et al.*, (2012) previamente habían informado variantes del gen *GBA* en más del 70% de los pacientes con y sin fracturas con EG1 tomados del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG) (5894 pacientes en total) . Refiriendo que la mayoría de los pacientes tenían al menos un alelo p.Asn409Ser y presentaban manifestaciones óseas necesarias de estudiar. La variante p.Asn409Ser es la más frecuente y se ha observado con una prevalencia del 40% al 45% en pacientes no judíos con EG y alrededor del 70% entre pacientes judíos asquenazíes con EG . Los conocimientos adquiridos han demostrado que el alelo p.Asn409Ser, se asocia con una expresión atenuada de la enfermedad; los homocigotos p.Asn409Ser suelen presentar síntomas leves, un curso clínico indolente y un inicio tardío de la enfermedad. Además, se ha informado que los pacientes con una variante heterocigota p.Asn409Ser tienen un mayor riesgo de desarrollar parkinsonismo, mientras que la homocigosis para la misma se ha relacionado con un mayor riesgo de gammapatía monoclonal (96,202).

Por otro lado, determinadas variantes, como p.Leu483Pro, se han asociado con afectación neurológica y un fenotipo grave . En pacientes con esta variante genética, se ha observado que existe un mayor riesgo de experimentar síntomas óseos, como dolor óseo, fracturas óseas y osteonecrosis. Al igual que con otras variantes genéticas asociadas con la EG, la relación entre la variante p.Leu483Pro y el daño óseo radica en la acumulación de glucocerebrósido en las células óseas, lo que conduce a disfunción y eventualmente a daño óseo. La acumulación del lípido glucocerebrósido afecta la función normal de las células óseas y puede interferir con la remodelación ósea normal, lo que aumenta el riesgo de fracturas y otros problemas óseos (194, 2002).

Finalmente, en cuanto a la variante p.Lys237Glu / p.Arg535His, reportada exclusivamente en una paciente que requirió prótesis, es importante tener en cuenta que sus efectos en la acumulación de glucocerebrosidos están asociados con una serie de problemas óseos en los pacientes con EG, como osteopenia, osteoporosis, fracturas óseas y osteonecrosis.

La osteonecrosis, en particular, es una complicación común en pacientes con EG y puede requerir la colocación de prótesis articulares, especialmente en las articulaciones afectadas, como la cadera. La osteonecrosis es el resultado de la muerte del tejido óseo debido a la falta de flujo sanguíneo, y puede causar dolor y deterioro de la función articular.

En pacientes con EG que presentan osteonecrosis avanzada y daño articular significativo, la colocación de prótesis articulares, como una prótesis de cadera o rodilla, puede ser necesaria para restaurar la función y aliviar el dolor. Sin embargo, la decisión de realizar una cirugía de reemplazo articular en pacientes con EG debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios, así como la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento médico; de esta manera, el manejo multidisciplinario de estos pacientes podrá optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida.

5.5.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Uno de los puntos fuertes de este estudio es el uso de los datos disponibles para examinar esta cohorte poblacional de pacientes con EG1, teniendo en cuenta que en el suroccidente colombiano no existía previamente ninguna base de datos que informe estas características propias de la enfermedad. Con más de 460 variantes, hoy en día se continua con la investigación para establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo en la EG; pero a medida que avanza el campo de la genética, hay más consciencia de la complejidad, debido a los genes modificadores, los polimorfismos genéticos y otros factores que influyen en la variabilidad fenotípica de la enfermedad. A pesar de estas complejidades, el campo está avanzando y marcará una diferencia, ofreciendo diagnósticos oportunos , manejo, seguimiento y consejería genética en la EG1.

En cuanto a las limitaciones, es importante tener en cuenta que los fenotipos pueden variar ampliamente con la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas. Además, las cohortes no registradas de la región de América Latina tienen un número limitado de pacientes, como suele ocurrir con las enfermedades raras, y pueden no ser representativas de todos los pacientes con EG1. No todos los pacientes contaron con exámenes radiológicos óseos extendidos, los resultados de las radiográficas, resonancias, DEXA, estuvieron limitados a aquellos que si tenían el resultado; adicionalmente no todos los pacientes estaban caracterizados molecularmente de manera previa.

5.6 CONCLUSIÓN

La afectación ósea es frecuente en los pacientes de Gaucher, provocando desde dolor óseo, déficit de crecimiento en los niños, hasta infiltración de la MO, necrosis y la posterior disminución progresiva de la calidad de vida. El inicio temprano del tratamiento en pacientes sintomáticos es muy importante para disminuir la frecuencia de complicaciones óseas y mejorar el estado general. La terapia dirigida revierte citopenias, visceromegalias y previene lesiones óseas irreversibles, por lo cual el diagnóstico precoz es fundamental.

Teniendo en cuenta esto, se hace necesario aumentar la conciencia y avanzar en las mejoras del diagnóstico y la identificación temprana de las manifestaciones óseas como signo cardinal de la enfermedad, siguiendo protocolos de diagnósticos instaurados y habilitados, así como la difusión y la sensibilización en los profesionales de salud sobre la importancia de considerar también la EG cuando haya manifestaciones óseas sugestivas de la enfermedad.

Algunos alelos específicos como p.Asn409Ser y p.Lys237Glu que estuvieron presentes en la gran mayoría de pacientes que presentaron algún tipo de manifestación ósea, permiten sugerir una mayor predisposición a la enfermedad ósea; para aclarar mejor las consecuencias fenotípicas de variantes específicas, distintas, y para investigar más a fondo la correlación genotipo/fenotipo en pacientes con EG tipo 1, se necesitarán datos sobre poblaciones más grandes de EG.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Aspectos Bioéticos :

El comité de Ética de la Universidad del Valle E029-022 aprobó el estudio, y se realizó de acuerdo con los postulados de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. el nivel de esta investigación ha sido categorizado con un riesgo mínimo ya que presenta un bajo riesgo de daño físico a los participantes por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de resultados.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo.

Derecho a la intimidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes. Los pacientes firmaron previamente el consentimiento y el asentimiento informado para el uso de los datos institucionales.

De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano, este trabajo se considera como una Investigación con riesgo mínimo, ya que es un estudio que utilizará revisión de historias clínicas, imágenes y una base de datos provenientes del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali) y de la Fundación para la prevención de la Discapacidad (FUNDIS).

Se preservó la confidencialidad de los datos por medio de la asignación de un código α numérico a cada paciente, el cual reemplazará sus datos de identidad, impidiendo así su individualización por fuera del estudio. Además, contó con consentimiento- Asentimiento informado por parte de los participantes.

ASPECTOS ÉTICOS GENERALES :

El presente proyecto tuvo en cuenta :

- Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas de comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)
- Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este proyecto no aparecerán datos de pacientes y se seguirán los protocolos de su centro de trabajo.
- Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este proyecto no aparecerán datos de pacientes y se obtendrá el consentimiento informado por parte del representante legal (padre o madre) de los pacientes.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” en donde se consideran como aspectos fundamentales para el cumplimiento de los objetivos de manera profesional y disciplinar (151). Dentro de estos se destacan para este proyecto:

...2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de este deber.

...5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

...6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sea eficaz, efectivo, accesible y de calidad.

...9 Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los

requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

- **Principios básicos para toda investigación médica.**

...10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

...14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

...20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

...21: Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

...22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente antes testigos.

...27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del

público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses.

CÓDIGO DE NUREMBERG Tribunal Internacional de Núremberg, 1947 (152)

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial
El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.
Además, se tuvo en cuenta entre todos con mayor énfasis otros principios medico legales como son el evitar todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental. No debe realizar experimento alguno cuando hay una razón a priori para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.

PRINCIPIOS BIOETICOS UNIVERSALES (153)

En esta investigación se tuvo en cuenta la relevancia en la aplicación de los principios bioético-universales de Autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia y de este modo aportar a la comunidad científica y sociedad en general.

INFORME BELMONT (154)

Se tuvo presente para la definición de metodología, consentimiento informado y cumplimiento de objetivos de esta investigación los *Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación*, ya que dentro de otros aspectos se considera relevante brindar la oportunidad de elegir a quienes participen del mismo, lo que les pueda ocurrir o no, además estableciendo con claridad que no hay riesgos en su bienestar.

7. FINANCIACION DEL PROYECTO:

- Convocatoria Interna de Apoyo a la Movilidad CIAM- 2023, comisión cuarta, Resolución No. 3.053, apoyo económico brindado para la realización de la pasantía doctoral internacional – Madrid, España, 2023.

8. AGRADECIMIENTOS

*A mi pilar fundamental, **mi familia**. Gracias por haberme enseñado la importancia de la responsabilidad, la constancia, el trabajo y el esfuerzo. Gracias por el amor y por estar incondicionalmente para mí.*

*A mis directores de tesis, el **Dr. José María Satizabal Soto** y la **Dra. Lina Johanna Moreno Giraldo**, gracias por haber confiado en mi en todo momento, de principio a fin y por darme esta maravillosa oportunidad de crecer tanto en lo laboral como en lo personal. Gracias por cada consejo, cada palabra de ánimo, cada revisión; Gracias por su amistad.*

*Al **grupo de investigación enfermedades congénitas del metabolismo** quienes me acogieron desde el 2017; **profe Julio, Profe Adalberto, Profe Felipe**, gracias por sus enseñanzas y apoyo académico; **Angie grueso**, gracias por estar presente durante estos años, apoyándome, leyendo y organizando información, gracias por confiar en mi para guiar tus trabajos. A mis semilleros y estudiantes **Luisa , Arezu, Mariana, Alexander y Mateo** , gracias por su ayuda desinteresada durante estos años.*

*Al **Instituto de Genética Médica GENOMICS de la ciudad de Cali** y la **Fundación para la prevención de la discapacidad FUNDIS** por todo el apoyo y la información suministrada y en especial a todos los pacientes y sus familias por quienes realizamos este trabajo, buscando un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento.*

9. REFERENCIAS

1. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. Gaucher disease: A review. *Rev Med Interne*. 2019;18:31185-8.
2. Sun A. Lysosomal storage disease overview. Review article on Inborn Errors of Metabolism. 2018;6(24):6-12.
3. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med*. 2006;17 Suppl:S2-5.
4. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone J, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22(2):65-73.
5. Torralba-Cabeza M, Morado-Arias M, Pijierro-Amador A, Fernández-Canal MC, Villarrubia-Espinosa J. Recomendaciones para el tratamiento oral de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1. *Rev Clin Esp*. 2022; ISSN 0014-2565.
6. ADRES. Análisis De Los Recobros Correspondientes A Los Principios Activos Imiglucerasa, Miglustato, Velaglucerasa Y Taliglucerasa Medicamentos Para La Enfermedad De Gaucher. 2017. [Internet]. [Consultado:13 de marzo 2019]. Disponible en: <https://www.adres.gov.co/La-Entidad/Publicaciones/Post/5993/An%C3%A1lisis-de-los-recobros-correspondientes-a-los-principios-activos-Imiglucerasa-Miglustato-Velaglucerasa-y-Taliglucerasa-medicamentos-para-la-enfermedad-de-Gaucher>
7. Oliveri B, González DC, Rozenfeld P, Ferrari E, Gutiérrez G; Grupo de estudio Bone Involvement Gaucher Disease (BIG). Diagnóstico temprano de enfermedad de Gaucher mediante detección de manifestaciones óseas [Early diagnosis of Gaucher disease based on bone symptoms]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):487-494. Spanish. PMID: 33048793.
8. Lavaut K, Núñez A, Nordet I, González A, Svarch E, Machín S, et al. Aspectos clínicos, bioquímicos, moleculares y tratamiento de 2 pacientes con enfermedad de Gaucher. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2010;26(1):54.
9. Colquicocha-Murillo M, Cucho-Jurado J, Eyzaguirre-Zapata R, Manassero-Morales G, Moreno-Larrea M, Salas K, et al. Guía para diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Hered*. 2015;26(2):103-121.

10. Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(2):107-118.
11. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test.* 1997;1(1):5.
12. Koprivica V, Stone DL, Park JK, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000;66(5):1777.
13. Locatelli Hoops S, Kolter T, Sandhoff K, Saposin C et al. In: Gaucher disease, Futerman AH, Zimran A (Eds), CRC Press, Boca Raton. 2006; p.67.
14. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140(3):321.
15. Cadavid F. Un caso de enfermedad de Gaucher. *Rev Med Quir Hosp Bogotá.* 1925;1(4):167-169.
16. Echavarría A, Harry N, Bedoya V, López F. Enfermedad de Gaucher. *Pediatría (Bogotá).* 1966;8:67.
17. Rodríguez G, Alvarado H, Yunis E, Sabogal A, Garda J. Enfermedad de Gaucher. Estudio de una familia. Trabajo presentado durante el XIII Congreso de la Sociedad Colombiana de Patología reunido en Popayán, Diciembre. 1970.
18. Rodríguez G, Cadena D. Enfermedad de Gaucher en Colombia. *Rev Fac Med.* 1972;38(1):73-81.
19. International Collaborative Gaucher Group. [Internet]. Available from: www.gaucherregistry.com.
20. Lozano-Bernal JE. Enfermedad de Gaucher: Casuística del Tolima. *Acta Med Colomb.* 2006;31(4):416-421.
21. Uribe A, Ayala A, España M, Pacheco N, Jay L, Arevalo I, Benavides J. Recopilación de 18 años de tamizaje de alto riesgo para desordenes lisosomales en Colombia (1995 – 2012) IX congreso latinoamericano de errores innatos del metabolismo y pesquisa neonatal. Resúmenes. 2013.

22. Instituto de Evaluación Técnica en Salud – IETS. Validez de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher. Reporte No. 82. 2014. [Consultado 13 Marzo 2019]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Validez%20Diagn%C3%B3stica%20Gaucher.pdf>
23. Misnza S. Informe De Evento enfermedades Huérfanas –Raras. Instituto Nacional de Salud. Colombia, Periodo 6. 2018. 03:1-22.
24. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Comportamiento epidemiológico de las enfermedades huérfanas. Colombia, Semana epidemiológica 02 (09 de enero 2022 al 15 de enero 2022). Consultado: 29 Marzo 2022. Disponible en: [file:///C:/Users/Acer/Downloads/Bolet%C3%ADn%20Epidemiol%C3%B3gico%20Semanal%20No.%202%20a%C3%B1o%202022%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Acer/Downloads/Bolet%C3%ADn%20Epidemiol%C3%B3gico%20Semanal%20No.%202%20a%C3%B1o%202022%20(2).pdf)
25. Ministerio de Salud y protección social. Ley No 1392 2010. [Internet]. [Consultado: 1 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
26. Ministerio de Salud y protección Social. Decreto No. 1954 de 2012. [Internet]. [Consultado: 1 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-1954-de-2012.PDF>
27. Ministerio de Salud y protección Social. Resolución 2048 de 2015. MINSALUD. 2015. [Internet]. [Consultado: 12 de marzo 2019]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%202048%20de%202015.pdf
28. Ministerio de Salud y protección Social. Resolución No. 023 de 2023.pdf. [Internet]. [Consultado: 04 de julio 2023]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20023%20de%202023.pdf
29. Rossi L, Zulian F, Stirnemann J, de Villemur TB, Belmatoug N. Bone involvement as presenting sign of pediatric-onset Gaucher disease. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):70-4.
30. Motta I, Filocamo M, Poggiali E, et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2016;96(4):352-9.
31. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an ongoing need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(3):212–217.

32. Moreno LJ, Satizabal JM. Variante en heterocigosis en paciente con enfermedad de Gaucher tipo II: reporte de caso. *Revista Gastrohnap*. 2015;17(2):87-90.
33. Moreno LJ, Satizabal JM. Variante en heterocigosis en paciente con enfermedad de Gaucher tipo II, paradigma genético o enfermedad dominante. Primer puesto trabajo de investigación. *Recent Advances in Rare Diseases- RARD*. Moscú-Rusia. 2017.
34. Moreno LJ, Arturo-Terranova D, Satizabal JM. Epidemiología y cálculos de frecuencia alélica y poblacional de la enfermedad de Gaucher en Colombia. *Revista de la asociación colombiana de ciencias Biológicas. Memorias XIV Congreso Nacional y V Internacional de ciencias biológicas*. 2019;584-585. ISSN 2665-265X No. 02.
35. Vellodi A. Lysosomal storage disorders (review). *Br J Haematol*. 2005;128:413-31.
36. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg*. 2001;83:748-762.
37. Weinreb NJ. Introduction. *Advances in Gaucher Disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines*. *Semin Hematol*. 2004;41(suppl 5):1-3.
38. Mandlebaum F. A contribution to the pathology of primary splenomegaly (Gaucher type), with the report of an autopsy on a male child four and one half years of age. *J Exp Med*. 1912;16:797-821.
39. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Comm*. 1965;18:221-225.
40. Groen JF. The hereditary mechanism of Gaucher's disease. *Blood*. 1948;3:1238-1249.
41. Horowitz M, Tzuri G, Eyal N, Berebi A, Kolodny EH, Brady RO, et al. Prevalence of nine mutations among Jewish and non-Jewish Gaucher disease patients. *Am J Hum Genet*. 1993;53:921-30.
42. Zampieri S, Cattarossi S, Bembi B, Dardis A. GBA Analysis in Next-Generation Era Pitfalls, Challenges, and Possible Solutions. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2017;19(5).
43. Lieberman RL. A Guided Tour of the Structural Biology of Gaucher Disease: Acid- β -Glucosidase and Saposin C. *Enzyme Research*. 2011;2011:973231. doi:10.4061/2011/973231.

44. Rigden DJ, Jedrzejewski MJ, de Mello LV. Identification and analysis of catalytic TIM barrel domains in seven further glycoside hydrolase families. *FEBS Lett.* 2003;544(1-3):103-11. doi:10.1016/S0014-5793(03)00481-2.
45. Dill KA, MacCallum JL. The protein-folding problem, 50 years on. *Science.* 2012;338:1042-6.
46. Ellis RJ, Minton AP. Protein aggregation in crowded environments. *Biol Chem.* 2006;387:485-97.
47. Lindquist SL, Kelly JW. Chemical and biological approaches for adapting proteostasis to ameliorate protein misfolding and aggregation diseases: progress and prognosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(12):a004507.
48. Smith L, Mullin S, Schapira A. Insights into the structural biology of Gaucher disease. *Experimental Neurology.* 2017;298(Pt B). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.09.010>.
49. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):E441. doi:10.3390/ijms18020441.
50. Boot R, Verhoek M, Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood.* 2004;103:33-39.
51. Mazzulli R, Xu Y, Sun Y, Knight A, McLean P, Caldwell G, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell.* 2011;146:37-52.
52. González E, Aguilar MJ, Álvarez J, García PA. Enfermedad de Gaucher y su manejo clínico en el paciente pediátrico. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2010;3(2):114-120.
53. Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. *Hosp Pharm.* 2016;51(7):553-563. doi:10.1310/hpj5107-553.
54. Nagral A. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014;4(1):37-50.
55. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Vover M, Menez F. Perinatal-lethal Gaucher disease. 2003;120A(3):338-344.
56. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>.

57. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(3):355-64.
58. Acanda de la Rocha A. Aspectos bioquímicos, genéticos y comorbilidades de la enfermedad de Gaucher, diagnóstico molecular en Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2012;6(1):8-19.
59. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008;29(5):567-83.
60. Sheth J, Bhavsar R, Mistri M, Pancholi D, Bavdekar A, Dalal A, Ranganath P, Girisha KM, Shukla A, Phadke S, Puri R, Panigrahi I, Kaur A, Muranjan M, Goyal M, Ramadevi R, Shah R, Nampoothiri S, Danda S, Datar C, Sheth F. Gaucher disease: single gene molecular characterization of one-hundred Indian patients reveals novel variants and the most prevalent mutation. *BMC medical genetics*. 2019;20(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0759-1>.
61. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160:600-4.
62. Franco Ornelas S. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48:167-86.
63. Asselta R, Rimoldi V, Siri C, Cilia R, Guella I, Tesei S, et al. Glucocerebrosidase mutations in primary parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1215-1220.
64. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, el alcalde JA, Barranger JA, et al. A Mutation in the Human Glucocerebrosidase Gene in Neuronopathic Gaucher's Disease. *N Engl J Med*. 1987;316(10):570-5.
65. Drugan C, Procopciuc L, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Dussau J, Poenaru L, et al. Enfermedad de Gaucher en pacientes rumanos: incidencia de las variantes y manifestaciones fenotípicas más comunes. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(9):511-5.
66. Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells*. 2019;8(4):364. doi:10.3390/cells8040364.
67. Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's Disease: molecular, genetic and enzymological aspects. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(4):635-56.

68. Goker-Alpan O, Hruska K, Orvisky E, Kishanani P, Stubblefield BK, Schiffmann R, Sidransky E (2005) Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. 42(6):e 37
69. Park JK, Tayebi N, Stubblefield BK, LaMarca ME, MacKenzie JJ, Stone DL, Sidransky E. The E326K mutation and Gaucher disease: mutation or polymorphism? Clin Genet. 2002;61:32-34.
70. Duran R, Mencacci NE, Angeli AV, Shoai M, Deas E, Houlden H, (2013) The glucocerebrosidase E326K variant predisposes to Parkinson's disease, but does not cause Gaucher's disease. Mov Disord. Feb; 28(2):232-236.
71. Chabás A, Gort L, Díaz-Font A, Montfort M, Santamaría R, Cidrás M, Grinberg D, Vilageliu L. Perinatal lethal phenotype with generalized ichthyosis in a type 2 Gaucher disease patient with the [L444P;E326K]/P182L genotype: effect of the E326K change in neonatal and classic forms of the disease. Blood Cells Mol Dis. 2005;35(2):253-8.
72. Silva García R, de Frutos LL, Arreguin EÁ, González CC, Ortiz JEG, Ornelas SF, Castellano PG, Favela FB. Gaucher Disease: Identification and Novel Variants in Mexican and Spanish Patients. Arch Med Res. 2021 Oct;52(7):731-737. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.05.001. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34134921.
73. Tsuji S, Martin BM, Barranger JA, Stubblefield BK, LaMarca ME, Ginns EI. Genetic heterogeneity in type I Gaucher disease: multiple genotypes in Ashkenazic and non-Ashkenazic individuals. Proc Nat Acad Sci. 1988;85:2349-2352. Erratum: Proc Nat Acad Sci. 1988;85:5708.
74. Hosoba S, Kito K, Teramoto Y, Adachi K, Nakanishi R, Asai A, Iwasa M, Nishimura R, Moritani S, Kawahara M, Minamiguchi H, Nanba E, Kushima R, Andoh A. A novel mutation causing type 1 Gaucher disease found in a Japanese patient with gastric cancer. Medicine. 2018 Jul;97(27):e11361. doi: 10.1097/MD.00000000000011361.
75. Du X, Ding Q, Chen Q, Guo P, Wang Q. Three mutations of adult type 1 Gaucher disease found in a Chinese patient. Medicine. 2018 Nov;97(47):e13161. doi: 10.1097/MD.00000000000013161.
76. Phetthong T, Tim-Aroon T, Khongkraparn A, Noojarern S, Kuptanon C, Wichajarn K, Sathienkijkanchai A, Suphapeetiporn K, Charoenkwan P, Tantiworawit A, Noentong N, Wattanasirichaigoon D. Gaucher disease: clinical phenotypes and refining GBA mutational spectrum in Thai patients. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 20;16(1):519. doi: 10.1186/s13023-021-02151-2. PMID: 34930372; PMCID: PMC8686639.

77. Wigderson M, Firon N, Horowitz Z, Wilder S, Frishberg Y, Reiner O, Horowitz M. Characterization of mutations in Gaucher patients by cDNA cloning. *Am J Hum Genet.* 1989;44:365-377.
78. Takajo D, Matsumoto H, Noguchi T, Nishimura N, Nonoyama S. New Variant Mutation of Glucosylceramidase B (GBA) and Early Enzyme Replacement Therapy for Neuronopathic Gaucher Disease: A Case Report and Literature Review. *Iran J Pediatr.* 2022;30(2):e98996. doi: 10.5812/ijp.98996.
79. Dahl N, Lagerstrom M, Erikson A, Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbotnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet.* 1990;47:275-278.
80. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, Tayebi N, Sidransky E. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1777-1786.
81. Sestito S, Filocamo M, Ceravolo F, et al. Norrbotnian clinical variant of Gaucher disease in Southern Italy. *J Hum Genet.* 2017;62:507–511. doi:10.1038/jhg.2016.158.
82. Lucio-García C, Noriega L. Enfermedad de Gaucher: estudio de caso. Vol 24(4) 176-178. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.af.2017.10.005>.
83. Ponce E, García L. Enfermedad de Gaucher. *An Real Acad Med Cir Vall.* 2015;52:125-142.
84. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, et al. The French Gaucher's disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
85. Espinas OE, Faris A. Acute infantile Gaucher disease in identical twins. An account of clinical and neuropathologic observations. *Neurology.* 1969;19:133-40.
86. Orvisky E, Park JK, La Marca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab.* 2002;76:262-70.
87. Giraldo P, Capablo L, Alfonso P, Latre P, García B. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. Vol 131 No5; 175-179. 2008.
88. Blass-Jaimes P. Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos. *Acta Ortopédica Mexicana.* 2010;24(5):351-358.
89. Campo López C, Calabuig Alborch JR, Aguilar Jiménez J, Alonso Estellés R. Manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher: A propósito de dos casos. *Anales de Medicina Interna.* 2004;21(4):31-36.

90. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster JY, Rizzoli R, Cooper C, Brandi ML. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int.* 2014 Dec;95(6):477-94. doi: 10.1007/s00223-014-9923-y. Epub 2014 Nov 7.
91. Castiglioni A, Singerman L, Brance M. Osteonecrosis no traumática de cabeza femoral: Patogénesis, diagnóstico y tratamientos actuales. *Actual. Osteol.* 2015;11(1):57-70.
92. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to Imiglucerasa enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):66–72. doi:10.1016/j.bcmd.2010.10.011.
93. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, Kindmark A, Mistry P, Poll L, Weinreb N, Deegan P. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019 Jun;34(6):996-1013. doi: 10.1002/jbmr.3734.
94. Adusumilli G, Kaggie JD, D'Amore S, Cox TM, Deegan P, MacKay JW, McDonald S, GAUCHERITE Consortium. Improving the quantitative classification of Erlenmeyer flask deformities. *Skeletal Radiol.* 2021;50(2):361–369. doi:10.1007/s00256-020-03561-2.
95. Tolonen A, Pakarinen T, Sassi A, Kyttä J, Cancino W, Rinta-Kiikka I, Pertuz S, Arponen O. Methodology, clinical applications, and future directions of body composition analysis using computed tomography (CT) images: A review. *Eur J Radiol.* 2021 Dec;145:109943. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109943.
96. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: A study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1839–1848.
97. d'Avila Paskulin L, Starosta RT, Zizemer VS, Basgalupp S, Bertholdo D, Vairo F, Siebert M, Michelin-Tirelli K, Schwartz I. Rare GBA1 genotype associated with severe bone disease in Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;21:100544. doi:10.1016/j.ymgmr.2019.100544.
98. Jilani H, Hsoumi F, Rejeb I, Elaribi Y, Hizem S, Sebai M, Rolfs A, Benjemaa L. A rare homozygous p.Arg87Trp variant of the GBA gene in Gaucher disease: A case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(5):e05846. doi:10.1002/ccr3.5846.
99. Beutler E, Gelbart T, Demina A, Zimran A, LeCoutre P. Five new Gaucher

- disease mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 1995;21:20-24. doi:10.1006/bcmd.1995.0004
100. Park JK, Koprivica V, Andrews DQ, et al. Glucocerebrosidase mutations among African-American patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Med Genet.* 2001;99:147-151.
101. El-Zahabi LM, Makarem J, Habbal Z, Otrock ZK, Taher A, Shamseddine A. Gaucher disease: different clinical manifestations associated with a rare mutation (R48W) in a Lebanese family. *Mol Genet Metab.* 2007;91:402-404. doi:10.1016/j.ymgme.2007.05.005.
102. Cullufi P, Tabaku M, Beetz C, et al. Comprehensive clinical, biochemical and genetic screening reveals four distinct GBA genotypes as underlying variable manifestation of Gaucher disease in a single family. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;21:100532.
103. Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, et al. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:256. doi:10.1186/s13023-020-01520-7.
104. Rozenfeld PA, Crivaro AN, Ormazabal M, Mucci JM, Bondar C, Delpino MV. Unraveling the mystery of Gaucher bone density pathophysiology. *Mol Genet Metab.* 2021 Feb;132(2):76-85. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.07.011.
105. Drelichman G, Fernández Escobar N, Soberón et al. Resultados del tratamiento con eliglustat, una nueva terapia de reducción de sustrato para pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1: efectividad a 6 años evaluada en tres centros de Argentina. *Rev Hematol.* 2019;23(3):25–34
106. . Drelichman G, Fernández Escobar N, Basack N, Aversa L, et al. Skeletal involvement in Gaucher disease: An observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients. *Am J Hematol.* 2016 Oct;91(10):E448-53. doi: 10.1002/ajh.24486.
107. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, et al. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160:2835–2843.
108. Cassinerio E, Graziadei G, Poggiali E. Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. *Eur J Intern Med.* 2014;25:117-24.
109. Marañón Zelada MR, Parra Aneiva JC, Fernández Fernández M, Parra Marañón A, Córdova Marañón E. Enfermedad de Gaucher. *Rev Investig Inform Salud.* 2011;6:62-71.
110. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study

- from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J Bone Miner Res.* 2012 Aug;27(8):1839-48. doi: 10.1002/jbmr.1680. PMID: 22692814.
111. Gruber S, Bogner W, Stadlbauer A, Krssak M, Bodamer O. Magnetic resonance spectroscopy in patients with Fabry and Gaucher disease. *Eur J Radiol.* 2011 Aug;79(2):295-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.01.002. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20227208.
 112. Robak, T.; Urbanska-Rys, H.; Jerzmanowski, P.; Bartkowiak, J.; Liberski, P.; Kordek, R (2002). Lymphoplasmacytic lymphoma with monoclonal gammopathy-related pseudo-Gaucher cell infiltration in bone marrow and spleen—Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Leukemia Lymphoma*, 43, 2343–2350.
 113. .Yang, H.S.; Cho, K.S.; Park, T.S. (2013) Chronic myeloid leukemia with marked splenomegaly and pseudo-Gaucher cells. *Blood Res.*, 48, 241.
 114. .Dunbar, C.E.; Kohn, D.B.; Schiffmann, R.; Barton, N.W.; Nolte, J.A.; Esplin, J.A.; Pensiero, M.; Long, Z.; Lockey, C.; Emmons, R.V.; et al. (1998) Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: In vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Hum. Gene Ther*; 9, 2629–2640.
 115. .Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. (1990) Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci*; 87(5):1913-6.
 116. Sidransky E, Pastores GM, Mori M. (2009) Dosing enzyme replacement therapy for Gaucher disease: older, but are we wiser? *Genet Med*;11(2):90–1.
 117. Rabah M. Shawky *, Solaf M. Elsayed (2016) Treatment options for patients with Gaucher disease. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 17,281-285
 118. .Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al.,(2009)., Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis.*;32:660-4
 119. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, Kaplan P, Mankin H, Xavier R, Angell J, Fitzpatrick MA, Rosenthal D. Improvement of bone disease by Imiglucerasa (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical genetics.* 2008;73(5):430–440. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.00978.x>
 120. Elstein D, Haims AH, Zahrieh D, Cohn GM, Zimran A. Impact of Velaglucerasaα on bone marrow burden score in adult patients with type 1

Gaucher disease: 7-year follow-up. *Blood Cells Mol Dis.* 2014 Jun-Aug;53(1-2):56-60. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.02.006

121. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JM, Petakov M, Elstein D, Rosenbaum H, Aviezer D, Brill-Almon E, Chertkoff R, Maas M, Hollak CE. Taliglucerase α leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Mar;50(3):206-11. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.001.
122. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodony EH, Mistry P, et al. (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1208 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* Aug; 113(2):112-9
123. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of Imiglucerasa treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2013 May;36(3):543-53
124. .Martins AM, Ribeiro E, Porta G, Coelho J, Semionato J, Dudeque MA, et al. (2009) Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease. *J Pediatr.* Oct;155(4):10-8
125. Clinical Trials. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Venglustat in Adult and Pediatric Patients With Gaucher Disease Type 3 (LEAP2MONO). ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT05222906 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05222906>
126. Clinical Trials. A Phase 1/2 Open-label, Dose Escalation Study Followed by a Multi-center, Randomized, Double-blind, Dose Comparison Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of CAN103 in Newly Treated Gaucher Disease. ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT05447494 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05447494>
127. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. (2003) Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-- initial experience. *Radiology*; 229(2):554-61
128. . Ficicioglu C. (2008) Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. *Ther Clin Risk Manag.*; 4(2):425-31.
129. . Amiri M, Naim HY.(2014) Long term differential consequences of miglustat therapy on intestinal disaccharidases. *J Inherit Metab Dis.*; 37(6): 929-37

130. Ficicioglu C. (2008). Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(2), 425–431. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s6865>

131. Amato, D., Patterson, M.A. Combined miglustat and enzyme replacement therapy in two patients with type 1 Gaucher disease: two case reports. *J Med Case Reports* **12**, 19 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1541-7>

132. RESOLUCIÓN No. 2018046141 DE 26 de Octubre de 2018. Registro Sanitario CERDELGA. [Consultado 15/Febrero/2022] de : http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15672860_2018046141.pdf

133. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Goker-Alpan O, Watman N, El-Beshlawy A, Kishnani PS, Pedroso ML, Gaemers S, Tayag R, Peterschmitt MJ. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood*. 2017;129(17):2375–2383. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-758409>

134. Coutinho M, Santos J, Matos L, Alves S. Genetic Substrate Reduction Therapy: A Promising Approach for Lysosomal Storage Disorders. *Diseases*. 2016;4:33. doi:10.3390/diseases4040033

135. Diaz-Font A, Chabas A, Grinberg D, Vilageliu L. RNAi-mediated inhibition of the glucosylceramide synthase (GCS) gene: A preliminary study towards a therapeutic strategy for Gaucher disease and other glycosphingolipid storage diseases. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37:197–203.

136. Balwani M, Burrow TA, Charrow J, Goker-Alpan O, Kaplan P, Kishnani PS, et al. (2015) Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab*

137. . Steet R, Chung S, Lee WS, Pine CW, Do H, Kornfeld S. (2007) Selective action of the iminosugar isofagomine, a pharmacological chaperone for mutant forms of acid-β-glucosidase. *Biochem Pharmacol*;73:1376–83.

138. Enquist IB, Nilsson E, Mañsson JE, Ehinger M, Richter J, Karlsson S. (2009) Successful low-risk hematopoietic cell therapy in a mouse model of type 1 Gaucher disease. *Stem Cells*;27 (3):744752

139. Grabowski GA.(2012) Gaucher disease and other storage disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*;2012:13–8

140. Bio newsservices. AVR-RD-02 (2019) Revisado 07 de abril 2020 de : <https://gaucherdiseasenews.com/avr-rd-02/>
141. Clinical Trials . Phase 1/2 Lentiviral Vector Gene Therapy - The GuardOne Trial of AVR-RD-02 for Subjects With Type 1 Gaucher Disease. Revisado 09/Dic 2021 de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04145037>
142. Prevail Therapeutics. Prevail Therapeutics Announces IND Active for PR001 for Treatment of Neuronopathic Gaucher Disease . Revisado 09 Dic 2020, De: <https://ir.prevailtherapeutics.com/news-releases/news-release-details/prevail-therapeutics-announces-ind-active-pr001-treatment>
143. Clinical Trials. A Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of FLT201 in Adult Patients With Gaucher Disease Type 1 (GALILEO-1). ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT05324943 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05324943>
144. Arturo-Terranova D, Moreno-Giraldo L, Satizabal Soto JM. Molecular Characterization of the *GBA* Gene in Patients from Southwest of Colombia with Gaucher Disease. J. inborn errors metab. screen.2021 June.9 <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0018>
145. Jaffe DH, Flaks-Manov N, Benis A, et alPopulation-based cohort of 500 patients with Gaucher disease in IsraelBMJ Open 2019;9:e024251. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024251
146. Oi SS, Nicolau DI, Dos Santos SK, da Silva MA, de Castro Viana GM, do Desterro Soares Brandão Nascimento M. Gaucher disease in a family from Maranhão. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014 Sep-Oct;36(5):373-8. doi: 10.1016/j.bjhh.2014.07.011. Epub 2014 Jul 19. PMID: 25305172; PMCID: PMC4318375.
147. Cavalcanti Ferreira VL . Estudo da Doença de Gaucher em Santa Catarina. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. 2023
148. Beaton B, Hughes DA. Soluble mannose receptor: A potential biomarker in Gaucher disease. Eur J Haematol. 2024 Jan 10. doi: 10.1111/ejh.14171. Epub ahead of print. PMID: 38200687.
149. Kim S, Whitley CB, Jarnes JR. Chitotriosidase as a biomarker for gangliosidoses. Mol Genet Metab Rep. 2021 Oct 1;29:100803. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100803. PMID: 34646735; PMCID: PMC8498089.
150. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review.

International journal of molecular sciences. 2020;21(19):7159 DOI: 10.3390/ijms21197159.

151. Davidson BA, Hassan S, Garcia EJ, Tayebi N, Sidransky E. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat.* 2018 Dec;39(12):1739-1751. doi: 10.1002/humu.23611. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30098107; PMCID: PMC6240360.
152. Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, et al. Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2003;25:89–95
153. Drelichman G, Linares A, Villalobos J, Cabello JF, Kerstenetzky Marcelo, Kohan Regina M. *et al.,.* Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica: Un informe del Registro Internacional y del Grupo Latinoamericano para la Enfermedad de Gaucher. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2012 Ago 72(4): 273-282. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000400001&lng=es.
154. Gras-Colomer E, Martínez-Gómez MA, Climente-Martí M, Fernandez-Zarzoso M, Almela-Tejedo M, Giner-Galvañ V, Marcos-Rodríguez JA, Rodríguez-Fernández A, Torralba-Cabeza MÁ, Merino-Sanjuan M. Relationship Between Glucocerebrosidase Activity and Clinical Response to Enzyme Replacement Therapy in Patients With Gaucher Disease Type I. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Jul;123(1):65-71. doi: 10.1111/bcpt.12977. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29418074.
155. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160:2835–2843. 2
156. Giraldo, P., Alfonso, P., Irún, P. et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis* 7, 17 (2012). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-17>
157. Giraldo P, Pérez-López J, Núñez R, de la Puebla RF, Luño E, Saura-Grau S, Bureo JC, Plaza S, de la Serna J. Patients with type 1 Gaucher disease in Spain: A cross-sectional evaluation of health status. *Blood Cells Mol Dis.* 2016 Jan;56(1):23-30. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.10.001. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26603719.
158. Stirnemann, J., Vigan, M., Hamroun, D. et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis* 7, 77 (2012). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-77>
159. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells*

Mol Dis. 2013 Mar;50(3):212-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23219328.

160. Weinreb NJ. The international cooperative Gaucher group (ICCG) Gaucher registry. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023 Dec;36(4):101522. doi: 10.1016/j.beha.2023.101522. Epub 2023 Oct 31. PMID: 38092479
161. 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 Aug;82(8):697-701. doi: 10.1002/ajh.20908. PMID: 17492645.
162. Weinreb N, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41: 15-22.
163. Charrow J, Andersson H, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
164. Weinreb NJ. The international cooperative Gaucher group (ICCG) Gaucher registry. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023 Dec;36(4):101522. doi: 10.1016/j.beha.2023.101522. Epub 2023 Oct 31. PMID: 38092479.
165. Oliveri B, González DC, Rozenfeld P, Ferrari E, Gutiérrez G; Grupo de estudio Bone Involvement Gaucher Disease (BIG). Diagnóstico temprano de enfermedad de Gaucher mediante detección de manifestaciones óseas [Early diagnosis of Gaucher disease based on bone symptoms]. *Medicina (B Aires).* 2020;80(5):487-494. Spanish. PMID: 33048793
166. Hughes DA, Deegan P, Giraldo P, Göker-Alpan Ö, Lau H, Lukina E, Revel-Vilk S, Scarpa M, Botha J, Gadir N, Zimran A; GOS Steering Committee. Switching between Enzyme Replacement Therapies and Substrate Reduction Therapies in Patients with Gaucher Disease: Data from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *J Clin Med.* 2022 Aug 31;11(17):5158. doi: 10.3390/jcm11175158. PMID: 36079085; PMCID: PMC9457166.
167. Puri RD, Kapoor S, Kishnani PS, Dalal A, Gupta N, Muranjan M, et al. Diagnosis and management of Gaucher disease in India – consensus guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of pediatrics. *Indian Pediatr* (Internet). 2018;55(2):143–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-018-1249-9>
168. 32. Wagner, V.F.; Northrup, H.; Hashmi, S.S.; Nguyen, J.M.; Koenig, M.K.; Davis, J.M. Attitudes of individuals with Gaucher disease toward substrate reduction therapies. *J. Genet. Couns.* 2018, 27, 169–176.

169. Stone WL, Basit H, Mukkamalla SKR, Master SR. Gaucher Disease. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28846219
170. Dardis, A., Michelakakis, H., Rozenfeld, P. et al. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis* 17, 442 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02573-6>
171. Anitha M. Barney, Sumita Danda, Aby Abraham, N.A. Fouzia, Aruna Gowdra, Suneetha Susan Cleave Abraham, Mohan Sony, Sweta Das, Sophy Korula, Sarah Mathai, Anna Simon, Sathish Kumar; Clinicogenetic Profile, Treatment Modalities, and Mortality Predictors of Gaucher Disease: A 15-Year Retrospective Study. *Public Health Genomics* 6 August 2021; 24 (3-4): 139–148. <https://doi.org/10.1159/000514507>
172. Kadali S, Kolusu A, Sunkara S, Gummadi MR, Undamatla J. Clinical evaluation of chitotriosidase enzyme activity in Gaucher and Niemann Pick A/B diseases: a retrospective study from India. *Clin Chim Acta*. 2016 Jun 1;457:8–11. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.03.004>.
173. Dardis, A., Michelakakis, H., Rozenfeld, P. et al. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis* 17, 442 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02573-6>
174. . Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1082–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.24491>
175. Kadali S, Kolusu A, Sunkara S, Gummadi MR, Undamatla J. Clinical evaluation of chitotriosidase enzyme activity in Gaucher and Niemann Pick A/B diseases: a retrospective study from India. *Clin Chim Acta*. 2016 Jun 1;457:8–11. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.03.004>.
176. Puri RD, Kapoor S, Kishnani PS, Dalal A, Gupta N, Muranjan M, et al. Diagnosis and management of Gaucher disease in India – consensus guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of pediatrics. *Indian Pediatr* (Internet). 2018;55(2):143–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-018-1249-9>
177. . Rasmussen CA, Quadri A, Vucko E, Kim K, Hickey R, Baker JJ, Charrow J, Prada CE. Treatment-naïve and post-treatment glucosylsphingosine (lyso-GL1) levels in a cohort of pediatric patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2024 Jan;141(1):107736. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107736. Epub 2023 Nov 14. PMID: 38000346.
178. Basgalupp SP, Siebert M, Vairo FPE, Chami AM, Pinto LLC, Carvalho GDS, Schwartz IVD. Use of a multiplex ligation-dependent probe amplification method for the detection of deletions/duplications in the *GBA1* gene in

- Gaucher disease patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Feb;68:17-20. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.013. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27825739.
179. . Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, Ginns EI. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1987 Mar 5;316(10):570-5. doi: 10.1056/NEJM198703053161002. PMID: 2880291.
 180. Basgalupp SP, Altmann V, Vairo FPE, Schwartz IVD, Siebert M; MilitaoBrazilian Collaborative Group on Gaucher Disease. *GBA1* variants in Brazilian Gaucher disease patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Sep 9;37:101006. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.101006. PMID: 38053927; PMCID: PMC10694776
 181. Sardarpour N, Bagherian H, Zafarghandi Motlagh F, Shirzadeh T, Asnavandi S, Younesikhah S, Salehpour S, Setoodeh A, Alaei MR, Zeinali S. Mutational Analysis and Genotype Investigation of Less Known Gaucher Mutations through Haplotype Analysis in Iranian Gaucher Patients. *Int J Mol Cell Med.* 2023;12(1):40-50. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.12.1.40. PMID: 37942259; PMCID: PMC10629722.
 182. Cullufi P, Tabaku M, Velmishi V, Gjokopulli A, Tomori S, Dervishi E, Tako A, Leubauer A, Westenberger A, Cozma C, Beetz C, Bauer P, Wirth S, Rolfs A. Genetic characterization of the Albanian Gaucher disease patient population. *JIMD Rep.* 2020 Nov 17;57(1):52-57. doi: 10.1002/jmd2.12167. PMID: 33473340; PMCID: PMC7802630.
 183. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb;114(2):110-122. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.008. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25435509; PMCID: PMC4312716.
 184. . Arturo-Terranova, D. ., Moreno Giraldo , L. J. ., Idrobo, H. ., & Satizabal, J. M. . (2020). Variantes del gen *GBA* en el Suroccidente Colombiano. *REVISTA DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE CIENCIAS BIOLOGICAS*, 1(32), 115–123. <https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i32.214>
 185. Yu, Z., Wang, T., Xu, J. et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene are responsible for Chinese patients with Parkinson's disease. *J Hum Genet* 60, 85–90 (2015). <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.110>
 186. 45. Rozenberg R, Araujo FT, Fox DC, et al. High frequency of mutation G377S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1171-9.

187. Wan L, Hsu CM, Tsai CH, Lee CC, Hwu WL, Tsai FJ. Mutation analysis of Gaucher disease patients in Taiwan: high prevalence of the RecNcil and L444P mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 May-Jun;36(3):422-5. doi: 10.1016/j.bcmd.2006.02.001. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16546416.
188. . Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441. doi: 10.3390/ijms18020441. PMID: 28218669; PMCID: PMC5343975
189. Sheth, J., Bhavsar, R., Mistri, M. et al. Gaucher disease: single gene molecular characterization of one-hundred Indian patients reveals novel variants and the most prevalent mutation. *BMC Med Genet* 20, 31 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0759-1>
190. _Amico G, Grossi S, Vijzelaar R, Lanza F, Mazzotti R, Corsolini F, Ketema M, Filocamo M. MLPA-based approach for initial and simultaneous detection of *GBA* deletions and recombinant alleles in patients affected by Gaucher Disease. *Mol Genet Metab.* 2016 Dec;119(4):329-337. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.10.008. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27802905.
191. Wan L, Hsu CM, Tsai CH, Lee CC, Hwu WL, Tsai FJ. Mutation analysis of Gaucher disease patients in Taiwan: high prevalence of the RecNcil and L444P mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 May-Jun;36(3):422-5. doi: 10.1016/j.bcmd.2006.02.001. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16546416.
192. Wan L, Hsu CM, Tsai CH, Lee CC, Hwu WL, Tsai FJ. Mutation analysis of Gaucher disease patients in Taiwan: high prevalence of the RecNcil and L444P mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 May-Jun;36(3):422-5. doi: 10.1016/j.bcmd.2006.02.001. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16546416.
193. de Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB, Fonseca APA. Skeletal involvement in Gaucher disease: extent of bone disease, splenic volume, and quality of life. *Radiol Bras.* 2021 Mar-Apr;54(2):71-76. doi: 10.1590/0100-3984.2020.0014. PMID: 33854259; PMCID: PMC8029931.
194. Kamath RS, Lukina E, Watman N, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol.* 2014;43:1353–1360.
195. Serra-Vinardell J, Roca-Ayats N, De-Ugarte L, Vilageliu L, Balcells S, Grinberg D. Bone development and remodeling in metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Jan;43(1):133-144. doi: 10.1002/jimd.12097. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30942483.

196. Merkel M. Knochenschmerzen und Splenomegalie: Morbus Gaucher [Bone pain and spleno- megaly: Gaucher's disease]. MMW Fortschr Med. 2024 Feb;166(Suppl 1):16-18. German. doi: 10.1007/s15006-024-3584-1. PMID: 38376675.
197. Aguilar G. Evaluación Imagenológica Del Compromiso Óseo En La Enfermedad De Gaucher. 2015. Revista Paraguaya de Reumatología, Vol. 1, N° 2
198. Dumitrascu DL. Gaucher disease: an update. Med Pharm Rep. 2021 Aug;94(Suppl No 1):S54-S56. doi: 10.15386/mpr-2231. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34527912; PMCID: PMC8411812.
199. Gulati V, Chalian M, Yi J, Thakur U, Chhabra A. Sclerotic bone lesions caused by non-infectious and non-neoplastic diseases: a review of the imaging and clinicopathologic findings. Skeletal Radiol. 2021 May;50(5):847-869. doi: 10.1007/s00256-020-03644-0. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33040177.
200. Crivaro A, Mucci JM, Bondar C, Ormazabal M, Vaena E, Delpino MV, Rozenfeld PA. Bone marrow adipocytes alteration in an in vitro model of Gaucher Disease. Mol Genet Metab Rep. 2023 May 24;36:100980. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.100980. PMID: 37275240; PMCID: PMC10232844.
201. Shanmugam M, Govindarajan R, Sinal CJ. Bone marrow adipose tissue and skeletal health. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(4):434–442
202. Bondar C, Mucci J, Crivaro A, Ormazabal M, Ceci R, Oliveri B, et al. In vitro osteoclastogenesis from Gaucher patients' cells correlates with bone mineral density but not with Chitotriosidase. Bone. 2017;103:262–269. Available from: [link] (Accessed on 18th August 2017).

10. ANEXO A: AVALES INSTITUCIONALES

Anexo A1: Comité de ética en investigación en salud Univalle

Comité de Ética en Investigación en Salud
Facultad de Salud



Santiago de Cali, 29 de julio de 2022

Investigadores
JOSE MARÍA SATIZABAL SOTO
LINA JOHANNA MORENO GIRALDO
DANIELA ARTURO TERRANOVA
Escuela de Ciencias Básicas
Facultad de Salud
Universidad del valle

Asunto: Aprobación a protocolo sin participación directa de seres humanos

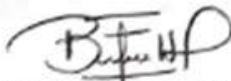
Cordial saludo,

El Comité de Ética en Investigación en Salud en sesión plenaria, deja constancia que en la propuesta **"CORRELACIÓN DE MANIFESTACIONES ÓSEAS CON LAS VARIANTES DEL GEN GBA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER"** Con código **E 029-022**, se trabajará con historias clínicas, datos demográficos, clínicos, analíticos, moleculares y de imágenes diagnósticas, de pacientes del Suroccidente Colombiano con previa firma de consentimiento y asentimiento informado tomado por la institución GENOMICS.

Esta propuesta fue revisada y aprobada. Se considera que no involucra la participación directa de seres humanos y cumple con los lineamientos éticos.

Se deja copia en nuestro archivo para futuras consultas o constancia de esta decisión.

Atentamente,


BEATRIZ EUGENIA FERNÁNDEZ HURTADO
Presidente
Comité de Ética en Investigación en Salud

*Estamos en la renovación de la acreditación institucional en alta calidad 2024- 2034. ¡La vamos a lograr!

Calle 48 N° 36 – 00 Edificio 100 oficina 222. Tel. 518 56 77 eticasafud@correounivalle.edu.co Cali, Colombia

Anexo A2: Aval de uso de datos Fundación Fundis



Santiago de Cali, 29 de junio de 2022

Señores
Posgrado en Ciencias Biomédicas
Facultad de Salud
Universidad del Valle

Estimados Doctores,

La Fundación para la Prevención de la Discapacidad "FUNDIS" es una entidad sin ánimo de lucro, la cual brinda prestación de servicios enmarcados en detección temprana de enfermedades congénitas y del metabolismo especialmente en niños y en adultos mayores, a su vez brinda orientación y acompañamiento personalizado tanto a sus pacientes como a sus familiares.

Día a día atendemos casos nuevos de niños y personas de escasos recursos económicos, vulnerables y propensos a alguna discapacidad, con el fin de propender una atención adecuada de su salud y sus diferentes patologías que puedan ser causante de algún riesgo para su bienestar físico, social y emocional.

Por medio de la presente, informamos que el proyecto de investigación doctoral "CORRELACIÓN DE MANIFESTACIONES ÓSEAS CON LAS VARIANTES DEL GEN GBA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER" de la estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad del Valle, Daniela Arturo Terranova, cuenta con el aval para utilizar las historias clínicas completas que se encuentran en la base de datos de la institución con consentimiento-asentimiento informado firmado por los participantes.

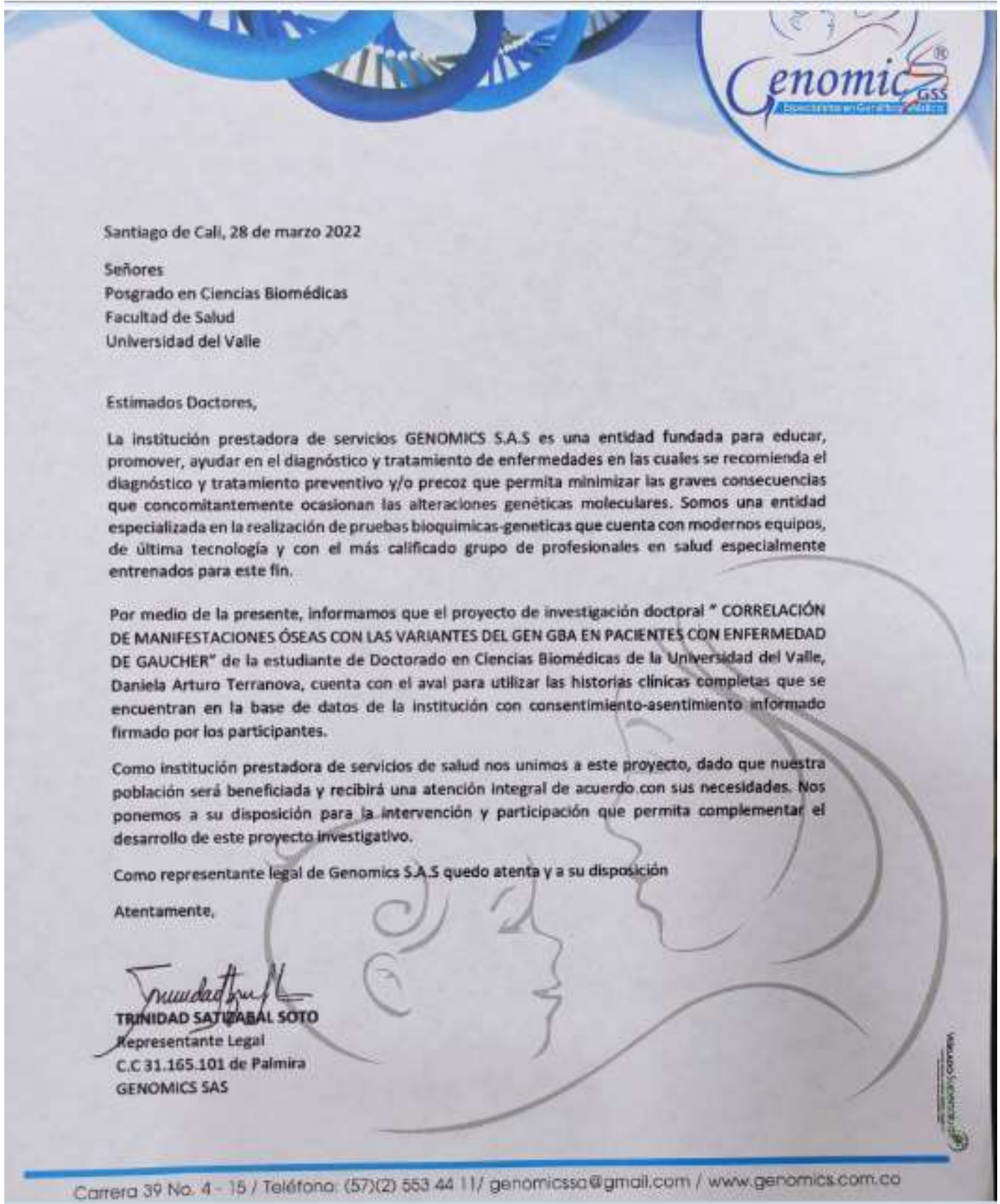
Como Fundación para la prevención de la Discapacidad Fundis nos unimos a este proyecto, dado que nuestra población será beneficiada y recibirá una atención integral de acuerdo con sus necesidades. Nos ponemos a su disposición para la intervención y participación que permita complementar el desarrollo de este proyecto investigativo.

Como representante legal de fundis quedo atento y a su disposición

Atentamente,

Atentamente,
JOSE ANTONIO HERRERA VELASCO
Representante Legal
FUNDACION PARA LA PREVENCION DE LA DISCAPACIDAD "FUNDIS"

Anexo A3: Aval de uso de datos Genomics SAS



Anexo A4: consentimiento informado para toma de muestras Genomics SAS.

	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRAS	GELBPT04
	GENOMICS Carrera 39 # 4 -15 Teléfono: 5534411- Cel 3132623752	

aqu

Yo _____ identificado con CC. (TI) _____ de _____, en el presente acto autorizo a GENOMICS la realización del procedimiento de extracción de muestra sanguínea mediante venopunción o punción capilar por el profesional y/o auxiliar a cargo, confirmo que me fue explicada de forma verbal y escrita en el presente documento la forma de intervención y los posibles eventos adverso (Dolor en el sitio de punción, Hematoma, Múltiples punciones, lipotomía o desvanecimiento acompañado de vértigo, cansancio, palidez) que se pueden presentar los cuales no comprometerán mi integridad física. Entiendo que la toma de muestra es voluntaria y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento antes de que me sea tomado el examen.

Mediante este consentimiento autorizo a GENOMICS el manejo de mis muestras y procesamiento. Además en caso de ser necesario autorizo el envío mediante un servicio de mensajería a alguno de sus proveedores de análisis seleccionados para el procesamiento.

Decido de manera voluntaria que se realicen las pruebas ordenadas por mi médico, dando autorización a GENOMICS para que accedan a la información suministrada por mi médico, así mismo autorizo a GENOMICS a recibir los resultados y a enviarlos al médico y/o a mí.

GENOMICS garantizara la confidencialidad y salvaguardara los datos suministrados en este consentimiento y de los resultados obtenidos según el estudio realizado.

Nombre del paciente _____ Firma del paciente _____ Fecha _____

En caso de menor de edad:

Nombre del representante legal _____ Firma del representante legal _____ Fecha _____

Nombre de Aux Laboratorio _____ Firma de Aux laboratorio _____ Fecha _____

Dirección: _____ Tel: _____ Ciudad: _____

ANEXO B : PRODUCCION CIENTIFICA

Anexo B1. Revista Journal of Biomedical Science

REVISTA : JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE - Q1 (SCIMAGO)



← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submission) Results per page: 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	JBMS-D-24-00094	Demographic, clinical, paraclinical and molecular characterization in patients with Gaucher disease type 1 in southwestern Colombia.	04 Mar 2024	04 Mar 2024	New Submission

Journal of Biomedical Science

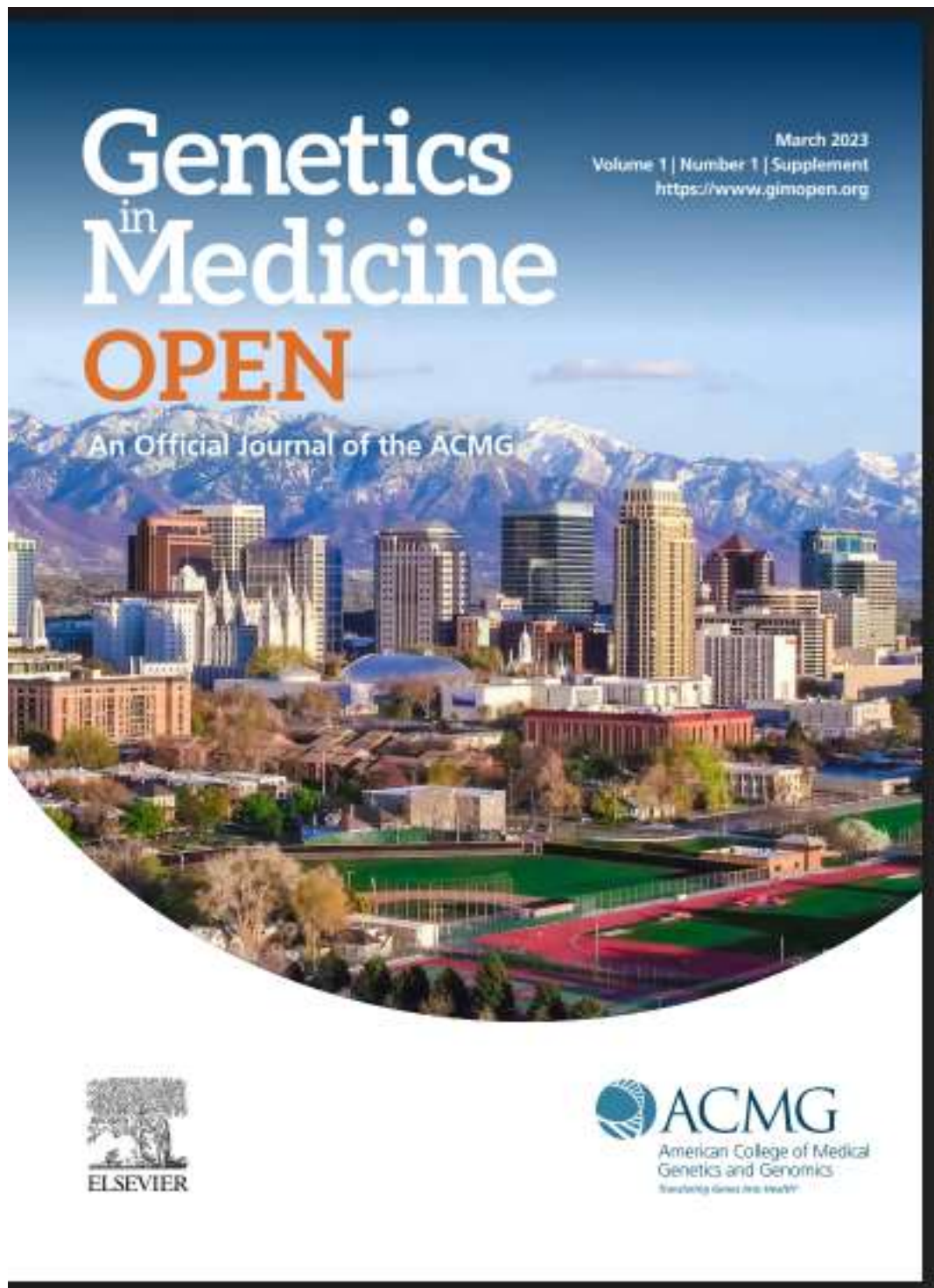
Demographic, clinical, paraclinical and molecular characterization in patients with Gaucher disease type 1 in southwestern Colombia.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Demographic, clinical, paraclinical and molecular characterization in patients with Gaucher disease type 1 in southwestern Colombia.
Article Type:	Research
Funding Information:	
Abstract:	Background: Gaucher disease type 1 (GD1) is the most prevalent lysosomal storage disease and is characterized by beta-glucocerebrosidase deficiency. Inadequate function of this enzyme results in the accumulation of glucocerebroside in cells of the macrophage monocyte system. Accumulation occurs in the spleen, liver, bone marrow, lungs, and central nervous system. Methodology: An observational, retrospective study was carried out with a database of 30 patients diagnosed with GD1 in southwestern Colombia, where demographic, clinical, paraclinical and molecular data of the disease were reported, determining nominal qualitative and quantitative ratio-discrete variables with which it was possible to estimate the statistical data of the population. The results and discussion: A total of 30 patients (16 women and 14 men) were studied. The mean age was 35 years (IQR 9–74), 6% had Ashkenazi Jewish ancestry, and 23% had a family history of GD1. The initial symptoms of 87% of patients prior to diagnosis included visceromegaly and cytopenias. The mean time between symptom onset and correct diagnosis was 7 years; 37% had hematologic disease, 3% had renal disease, 7% had neurological disease, and 33% had bone disease. The overall mean β-glucosidase activity among all patients was 2.331851852 $\mu\text{mol/hr/ml}$. The mean time elapsed between diagnosis and initiation of therapy was 1.325 years. All patients had decreased enzyme activity at diagnosis, with a mean of 2.17 $\mu\text{mol/L/h}$ ($RV >4.1 \mu\text{mol/l}$). A total of 76.6% of the patients were managed with specific therapy: 56.6% were managed with ERT (12 patients with Imiglucerase, 4 patients with velaglucerase, and 1 patient with taliglucerase), and 20% were managed with TRS (6 patients with Eliglustat). Two additional patients were treated with ERT at the time of the study, and 5 patients did not report the type of therapy used. GBA gene analysis revealed homozygosity in 1/25 patients (4%), compound heterozygosity in 13/25 patients (52%), single heterozygosity in 10/25 patients (40%), and no molecular study in 20% of patients. A total of 13 different pathogenic variants were reported; the most frequent genetic variant was p.Asn409Ser (42%), followed by p.Lys237Glu (18%) and p.Leu483Pro (10%). The remaining 30% of the variants corresponded to other variants. In Colombia, there is no similar follow-up study of cases in patients with GD1. This is the first study that correlates demographic, clinical, paraclinical and molecular variables in these patients, generating its own database that will allow the simultaneous analysis of affected patients throughout the country, compared with databases worldwide, and highlights the importance of the multimodal approach. This type of native study generates new knowledge that allows timely and specific diagnosis and treatment, focusing on GP medicine and providing adequate genetic counseling, thus reducing morbidity and mortality.

Anexo B2. Revista Genetics in Medicine Open.

REVISTA : GENETICS IN MEDICINE OPEN - Q1 (SCIMAGO)



P003

An overview between the correlation of bone manifestations and the variants of GBA gene in Gaucher disease

Daniela Arturo Terranova¹, Lina Moreno Giraldo², Jose Satizabal Soto³

¹Universidad del Valle; ²Universidad del Valle, Universidad Libre, Universidad Santiago de Cali; ³Universidad del Valle, Universidad Santiago de Cali



Introduction: Gaucher Disease (GD) is an autosomal recessive genetic disorder caused by the deficiency of the lysosomal enzyme B-glucocerebrosidase acid (GBA), which causes accumulation of sphingolipids in various tissues and organs, including liver, spleen, and the bone marrow. Within the multiple clinical manifestations, the signs and symptoms Bone lesions are present in 25-32% of patients, but are not usually suspected from GD; conditions such as bone pain, necrosis and events of fractures or deficiency in the growth of children, progressively decrease the quality of life. The diagnosis early diagnosis of GA makes it possible to determine the appropriate therapy, dose and adherence with what is possible to reverse cytopenias, visceromegaly and prevent irreversible bone lesions. in addition the genotype-phenotype association in bone aspects that allow correlating the Bone manifestations with GBA gene variants in patients diagnosed with GD.

Methods: The bibliographic review was carried out in academic databases PubMed, LILACS, OVID-MEDLINE using standardized language with DECS-LILACS terms: Deformity, Gaucher disease, bone manifestation, Variants ; search filters applied typical of title databases, types of articles: case studies, reviews systematics, comparative studies, scoping review and meta-analysis in English, Spanish and Portuguese published from 1995 to 2022. Then the titles and abstracts of the articles to assess whether the search results were relevant to the purpose of the research; In addition, priority was given to research published in the last five years.

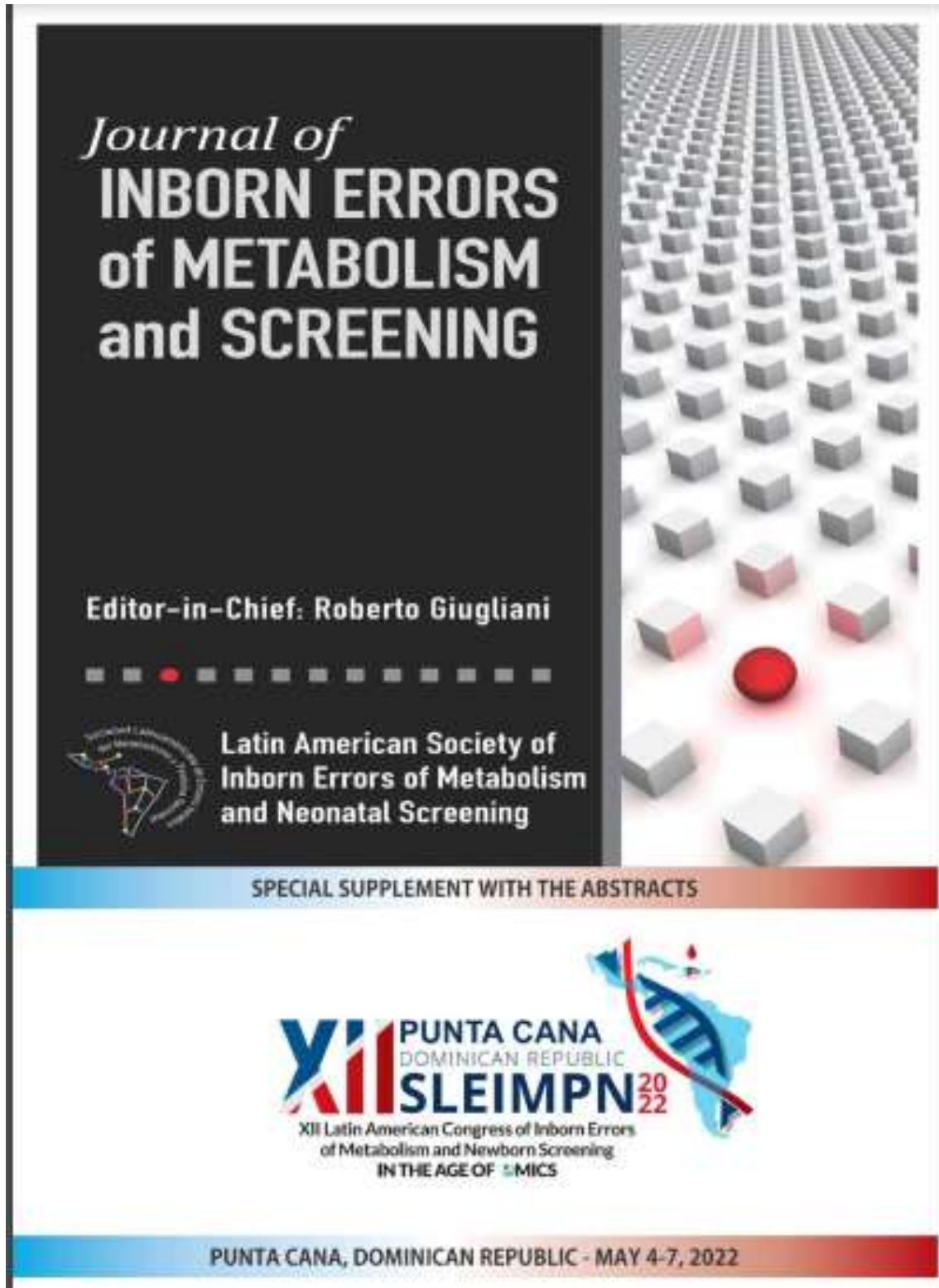
Results: GD presents various variants that are partly explained by the different genotypes of the GBA gene; however, there are few investigations carried out between the genotype associated with a specific bone manifestation in patients with GD; In colombia there are no previous studies associated with the specific correlation between GD and disease and since it is an orphan disease, this type of study strengthens the knowledge at the national level. Cormand et al (1998), reported the variant p.R48W/RecNcil, associated with bone manifestations. Pomponio et al (2005) identified in Colombian patients, 4 variants associated with mild bone disease and 7 with severe bone disease with avascular crisis and bone infarction, including p.N409S/p.G234W. Khan et al (2012) reported the case of 5894 patients from the Group International Gaucher Collaborative; most patients had at least one N409S allele (with fractures: 31.6% homozygous, 55.7% heteroallelic; without fractures: 34.7% homozygous, 53.2% heteroallelic). Lepe-Balsalobre et al (2020) observed that p.N409S/p.Y352H was associated with severe bone involvement and that the disease Bone was not associated with p.N409S/ p.G234W in Spanish patients; nevertheless, Pomponio et al (2005) reported a patient with severe bone disease and a history of splenectomy. Finally, Jilani et al (2022) presented the first case in the population Tunisian p.Arg87Trp/p.Arg87Trp variant. This variant had been reported in the literature on compound heterozygosity (p.Arg87Trp/p.Leu483Pro) in patients with aseptic necrosis, severe bone pain, leg discrepancy, osteomyelitis and hip replacement. The previous study by Arturo-Terranova et al (2021) reported the presence of the variant p.Arg87Trp with a frequency of 0.009 in a population of 320 patients without a clinical diagnosis of GD.

Conclusion: These studies allow us to approach an early diagnosis of early bone manifestations in the population, since these can be a first sign in the natural history of the disease, also allow a genotype- phenotype to make a prognosis, anticipatory, preventive medicine.

<https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100013>

Anexo B3. Revista Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.

REVISTA : JOURNAL OF INBORN ERRORS OF METABOLISM AND SCREENING - Q3 (SCIMAGO)



P-077 - IDENTIFICATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN COLOMBIAN PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE

Arturo-Terranova D^{1,4}, Moreno-Giraldo LJ^{1,2,3,4}, Satizabal-Soto JM^{1,2,4}

(1) Facultad de Salud, Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali – Colombia; (2) Facultad de Salud, Programa Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali – Colombia; (3) Facultad de Salud, Programa Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Cali – Colombia; (4) Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2019.

INTRODUCTION: Gaucher disease (GD) is the most common inherited lysosomal storage disease caused by the inherited deficiency of the lysosomal enzyme β -glucocerebrosidase, which leads to the accumulation of its normal substrate, glucocerebroside, in tissue macrophages with damage to hematological, visceral and bone systems. Severity and coexistence of different symptoms are highly variable in GD. the timely identification of signs and symptoms allow a better approach to the disease, avoiding morbidity and mortality **OBJECTIVE:** To identify the most frequent clinical manifestations in Colombian patients with Gaucher disease. **METHODOLOGY:** A review of the medical history of 19 patients with a molecular diagnosis of Gaucher disease was performed **RESULTS:** The patients included in the study presented hepatomegaly (52,6 %), splenomegaly (73,6%), anemia (57,8%), and thrombocytopenia (42,1%) with or without any bone abnormality. The review of the clinical history of each patient, allowed to find specifically that: Patient 3 presented a report of hepatosplenomegaly and grade III hepatic steatosis; In addition, a limitation of gait was confirmed, associated with left hemiparesis, retractions in general and appearance of bone necrosis. Patients 4,5,6 and 7 are part of the same family group, with a family history of anemia and bone necrosis. Patients 5 and 7 presented decreased enzyme activity values, without any associated symptoms. Patient 4 was diagnosed with bicytopenia, perivascular dermatitis, erythema nodosum in the lower limbs and severe dilatation of the blood vessels of the lower limbs. Patient 17 presented symptoms consisting of severe anemia after the age of 60, the enzymatic tests presented very low concentration values, for which the diagnosis was made. The pelvis MRI report of patient 19 revealed hyperintensities over the upper shaft of the right femur along with changes in pelvic floor muscles. Only two patients did not receive ERT at the time of the study due to technical difficulties of the health service. **CONCLUSION:** Research, diagnosis, and treatment of GD in Colombia hold great

potential given the number of studies done for this disorder. Knowledge about this disease opens an opportunity to develop novel treatments, improve existing ones, and to strengthen the basic and clinical research of GD in our country.

P-078 - USE OF GENE INTERACTION NETWORKS TO UNDERSTAND THE PHENOTYPIC HETEROGENEITY OF GAUCHER DISEASE

Arturo-Terranova D^{1,4}, Moreno-Giraldo LJ^{1,2,3,4}, Satizabal-Soto JM^{1,2,4}

(1) Facultad de Salud, Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali – Colombia; (2) Facultad de Salud, Programa Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali – Colombia; (3) Facultad de Salud, Programa Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Cali – Colombia; (4) Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2019.

INTRODUCTION: Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disease caused by the defective activity of the acid lysosomal enzyme B Glucocerebrosidase, encoded by the *GBA* gene, leading to an accumulation of glucosylceramide in organs and tissues. It is important to know in-depth the effect of Gene interactions of the *GBA* gene with particles and proteins on the development of the disease, its progression, prognosis, and response to treatment. **OBJECTIVE:** Build gene interaction networks associated with the *GBA* gene. **METHODOLOGY:** A construction of genomic interaction networks was carried out for the *GBA* gene. By using the bioinformatics software STITCH 5 and GeneMANIA. Each interaction network was built relating it to associated proteins and small molecules, considering only evidence found from experiments, process databases biological, molecular function, pathway, or domain of the protein that was altered and co-expression with provided confidence levels of more than 0.900. **RESULTS:** Physical interactions, co-expression, prediction of associations, and genetic interactions between the *GBA* gene, the *PSAP* genes, *SCARB2*, *NEDD4*, *HYOU1*, *RPS6KA3* and *LAMP2*, the transcription factors. All the associated genes were activated in functions associated with vacuolar locations, instructions regarding the lysosomal and vacuolar lumen, vacuolar membranes, and lysosomal; In addition, a relationship was found with target drugs that alter or promote the functioning of the *GBA* gene and have been used at some point for the treatment of GD, proposing new understandings for the management of the disease through the impact of the *GBA* gene and associated genes. The activator of β glucocerebrosidase, saposin C, encoded by the gene

Anexo B4. Revista Journal of inherited metabolic disease

REVISTA : JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE - Q1 (SCIMAGO)





Genetics meets Environment

SSIEM Annual Symposium | 30 August – 2 September 2022 | Freiburg · Germany



SSIEM22-2863

Lysosomal disorders

Variants in the GBA gene associated with bone disease in patients from southwestern Colombia with Gaucher disease.

List of authors:

Daniela Arturo Terranova^{*1}, Lina Johanna Moreno-Giraldo², Jose maria satizabal Soto¹

¹ Universidad del Valle, Posgrado en Ciencias Biomedicas , Grupo Enfermedades Congenitas del Metabolismo, Cali

² Universidad del Valle, Universidad Libre, Grupo Enfermedades Congenitas del Metabolismo, Cali

* = presenting author

Background: Gaucher Disease (GD) is an autosomal recessive genetic disorder caused by a deficiency of the lysosomal enzyme Acid B-Glucocerebrosidase (GBA). Within the multiple clinical manifestations, bone signs and symptoms are present in 25-32% of patients. Some GBA genotypes influence the clinical presentation by conferring some protection against the early development of bone disease.

Case Study / Methods: To determine allelic frequency of GBA gene variants associated with bone disease, molecular results were taken from 19 Colombian patients, 57.8% male, with an age range between 4 and 71 years, clinically and enzymatically diagnosed with GD.

Results: 14/19 homozygous patients were found; 4/19 compound heterozygotes and 1/19 heterozygotes. The most frequent genotype was p.Asn409Ser/p.Asn409Ser (36%), followed by p.Leu199Aspfs*62 /p.Asn409Ser (10%) and p.Asn409Ser/p.Leu483Pro (5%). Consistent with the literature, the p.Asn409Ser genotype appears to confer some protection against the early development of bone disease, albeit with progressive adult-onset skeletal disease. The severity of bone marrow infiltration has been significantly correlated with genotype, specifically with the number of copies of the Asn409Ser allele. Asn409Ser homozygotes exhibit significantly lower bone marrow burden scores than compound heterozygotes with only one copy of the Asn409Ser allele. The Asn409Ser/Leu483Pro genotype has been associated with uniformly severe skeletal disease with advanced irreversible pathologic changes in patients who have undergone total joint replacement or have vertebral compression fractures.

Conclusion / Discussion: Complementary studies will be requested from the patients in this study to establish a genotype-phenotype correlation. There are shortcomings with respect to compliance with diagnostic and follow-up guidelines, as well as bone assessment in these patients is not standardized. Early diagnosis and genotyping allow early management with the appropriate therapies available.

Keywords:

Bone, Variants, Correlation, Genotype-phenotype

Conflict of Interest Disclosure

REVISTA : JOURNAL OF INBORN ERRORS OF METABOLISM AND SCREENING - Q3 (SCIMAGO)

Original Article

Molecular Characterization of the GBA Gene in Patients from Southwest of Colombia with Gaucher Disease

Journal of Inborn Errors
of Metabolism & Screening
2021, Volume 9: e20200018
DOI: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0018>

Daniela Arturo Terranova^{1,4,6} , Lina Johanna Moreno Giraldo^{1,2,3,4,5,6,7} 
Henry Idrobo^{1,6,7} and José María Satizabal^{1,2,4,5,6,7} 

Abstract

Introduction: Gaucher's disease (GD) is an autosomal-recessive lysosomal storage disorder that results from hereditary deficiency of the acid glucocerebrosidase enzyme, encoded by the *GBA* gene necessary for the degradation of glucosylceramide.

Objective: molecularly characterize the variants found in the *GBA* gene present in patients from the Southwest of Colombia with GD.

Material and methods: 19 patients were included in the study, clinically and enzymatically diagnosed with GD. A molecular analysis of the *GBA* gene was performed and the variants were subsequently searched in different population and clinical databases. A bioinformatic analysis was performed.

Results: The variants in the *GBA* gene reported were classified into: 14/19 homozygous patients, 4/19 compound heterozygote and 1/19 heterozygous. The presence of 7 variants coding for 8 different genotypes was reported. Also the known mutations like Asn409Ser, p.Leu483Pro, p.Lys237Glu, p.Glu427Lys, and p.Arg535His were identified in these patients. The most frequent genotype was p. Asn409Ser / Asn409Ser (36%). All the variants presented a pathogenic clinical significance.

Conclusion: The given study will make it possible to understand the susceptibility to GD in the population. This can help maintain the health quotient of the population through premarital counseling and therefore minimize the burden of disease among the population.

Keywords: Computational Biology, Gaucher Disease, *GBA* gene, Lysosomal Storage Diseases, Variants (DeCS).

Introduction

Gaucher disease (GD) (MIM # 230800, 230900, 231000; CIE-10 E75.2; ORPHA: 355) is one of the most frequent lysosomal storage disorders, with an inheritance of autosomal recessive type, caused by a mutation or variants in the *GBA* gene located in the chromosome 1 in a region designated q21. This disease is characterized by a partial or total deficiency of the enzyme beta-glucocerebrosidase (acid β -glucosidase) which is necessary to degrade a type of lipid known as glucosylceramide, which, as a consequence of the enzymatic deficit, it is accumulated in the body, predominantly in the liver, spleen and bone marrow.[1,2]

GD has a pan-ethnic distribution with cases described worldwide. In the Ashkenazi Jewish (AJ) population, incidence has been found (1/1,000) and GD is not considered a rare disease. [3,4] Studies by Nalysnyk *et al.* (2017) found that the estimate of incidence at birth, in communities with mixed ancestry, varies from 1 case per 17,421 live births (LB) in Austria, and

to 1 case per 256,410 LB in Canada.[5] Orphanet reports a prevalence in Europe of about 1 case per 100,000 population.[6]

¹ Universidad del Valle, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

² Universidad Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia.

³ Universidad Libre, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

⁴ Universidad del Valle, Postgraduate in Biomedical Sciences, Cali, Valle Del Cauca, Colombia.

⁵ Universidad del Valle, Faculty of Health, Emphasis on medical genetics, Cali, Colombia.

⁶ Universidad del Valle, Congenital Metabolism Diseases Research Group, Category A Colciencias 2019, Cali, Colombia.

⁷ Colombian Interest Group on Gaucher Disease, Cali, Colombia.

Received October 22, 2020, and in revised form April 5, 2021. Accepted for publication April 29, 2021.

Corresponding Author:

Daniela Arturo Terranova, E-mail: daniela.arturo@correounivalle.edu.co

Anexo B5. Pasantía de investigación, Hospital Universitario La Paz



Madrid 14 de Diciembre de 2023

Señores
Doctorado en ciencias biomédicas
Oficina de relaciones internacionales -salud
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Asunto: Constancia movilidad.

Por medio de la presente el **Grupo de endocrinología molecular del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)**, del **Hospital Universitario la Paz, Madrid- España**, da constancia de la pasantía de investigación doctoral que realizó la estudiante del doctorado en Ciencias biomédicas **DANIELA ARTURO TERRANOVA**, identificada con cedula de ciudadanía 1144185648 de Cali, Colombia.

Esta pasantía se realizó del 15 de octubre 2023 al 15 de noviembre 2023 en las instalaciones del **Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz**, bajo mi supervisión, en donde realizó ensayos de metilación-Lightning™ y análisis de resultados en pro de obtención de datos para su trabajo doctoral, estudios de datos genómicos de exomas y genomas de pacientes colombianos y españoles, validación, clasificación e interpretación de variantes detectadas mediante técnicas de secuenciación masiva, así como la participación y propositiva en las reuniones pertinentes tanto del grupo como del instituto.

Daniela es una excelente profesional, íntegra, e inteligente que sin duda aportó valiosos conocimientos a nuestro equipo de investigación. Estamos encantados de haber contado con su presencia en nuestras instalaciones. Estamos seguros de que será una gran doctora en ciencias.

Agradeciendo la oportunidad de forjar lazos entre instituciones.

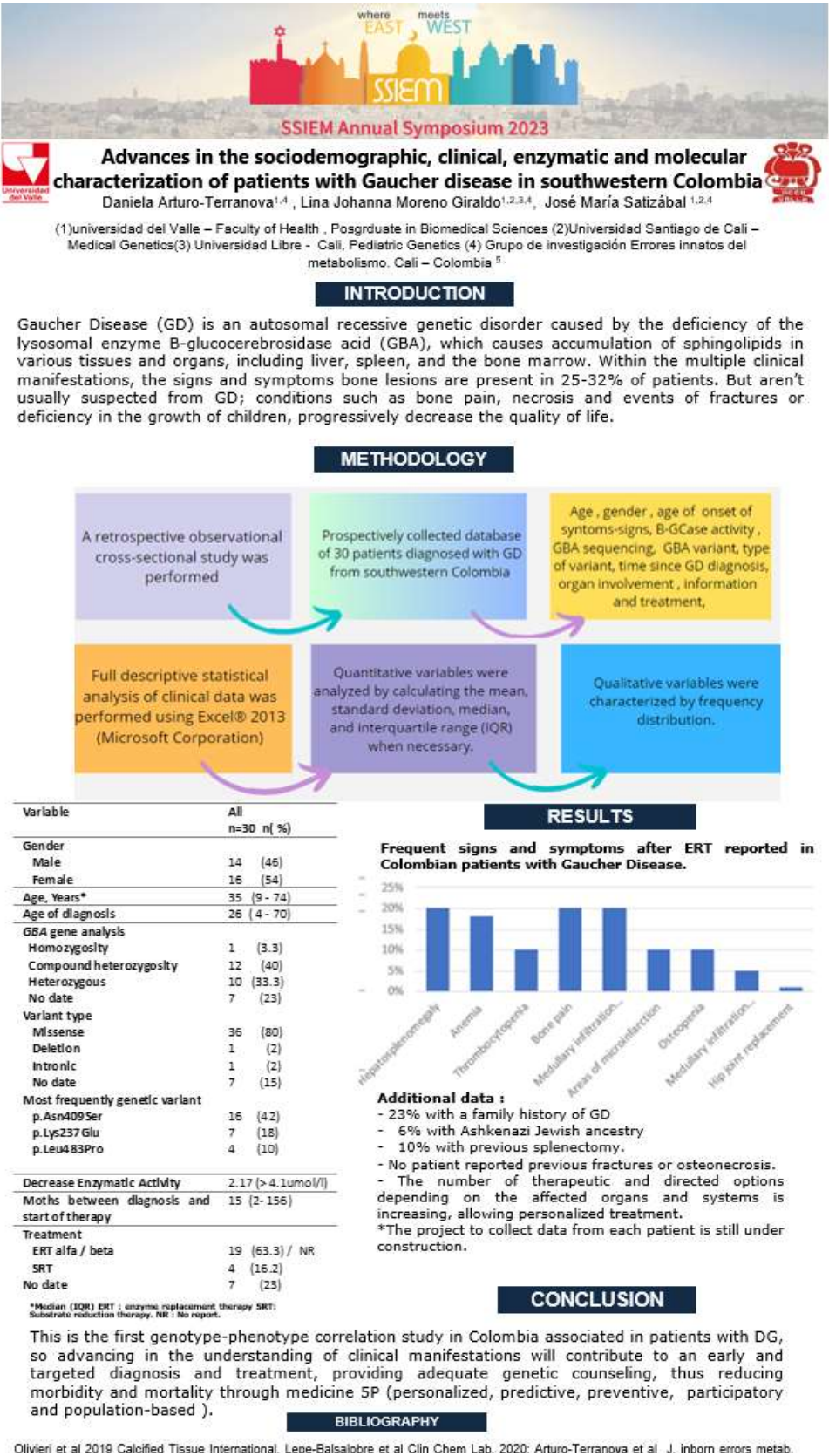
Atentamente,

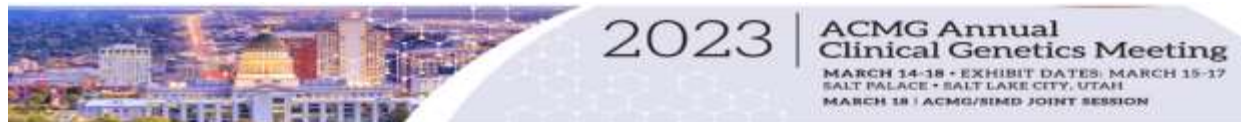
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Jair Antonio Tenorio Castaño'.

Jair Antonio Tenorio Castaño
IP. Grupo de investigación
INGEMM – Hospital Universitario La Paz
Madrid- España



Anexo B6. Asistencia a congresos nacionales e internacionales





CORRELATION BETWEEN BONE MANIFESTATIONS AND VARIANTS OF THE GBA GENE IN GAUCHER DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

Daniela Arturo-Terranova^{1,5}, Lina Johanna Moreno Giraldo^{1,2,3,4,5}, José Maria Satizabal^{1,2,3,5}

(1)universidad del Valle – Faculty of Health , Posgraduate in Biomedical Sciences (2)Universidad Santiago de Cali – Medical Genetics(3) Universidad Libre - Cali, Pediatric Genetics (4) Grupo de investigación Errores innatos del metabolismo. Cali – Colombia ⁵

INTRODUCTION

Gaucher Disease (GD) is an autosomal recessive genetic disorder caused by the deficiency of the lysosomal enzyme B-glucocerebrosidase acid (GBA), which causes accumulation of sphingolipids in various tissues and organs, including liver, spleen, and the bone marrow. Within the multiple clinical manifestations, the signs and symptoms Bone lesions are present in 25-32% of patients, But are not usually suspected from GD; conditions such as bone pain, necrosis and events of fractures or deficiency in the growth of children, progressively decrease the quality of life.

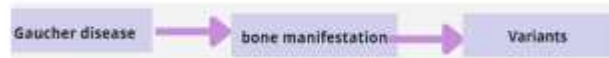
There are few investigations carried out between the genotype associated with a specific bone manifestation in patients with GD; In colombia there are no previous studies associated with the specific correlation between GD and disease and since it is an orphan disease, this type of study strengthens the knowledge at the national level.

METHODOLOGY

*Academic databases :



* Standardized language with DECS-LILACS terms:



- Search filters applied typical of title databases, types of articles: case studies, reviews systematics, comparative studies, scoping review and meta-analysis in English, Spanish and Portuguese published from **1995 to 2022**.

- Then the titles and abstracts of the articles to assess whether the search results were relevant to the purpose of the research; In addition, priority was given to research published in the last five years.

RESULTS

Cormand et al (1998)	Pomponio et al (2005)	Khan et al (2012)
reported the variant p.R48W/RecNcil, associated with bone manifestations.	Identified in Colombian patients. 4 variants associated with mild bone disease and 7 with severe bone disease with avascular crisis and bone infarction, including p.N409S/p.G234W	5694 patients GIGC: most patients had at least one N409S allele (with fractures: 31.6% homozygous, 55.7% heteroallelic; without fractures: 34.7% homozygous, 53.2% heteroallelic)
Lepe-Balsalobre et al (2020)	Jilani et al (2022)	Our studies (2021- 2022)
N409S/p.Y352H was associated with severe bone involvement and that the disease Bone was not associated with p.N409S/ p.G234W in Spanish patients.	First case p.Arg87Trp/p.Arg87Trp. - Previous report in compound heterozygosity (p.Arg87Trp/p.Leu483Pro) in patients with aseptic necrosis, severe bone pain, leg discrepancy, osteomyelitis and hip replacement.	Presence of the variant p.Arg87Trp with a frequency of 0.009 in a population of 320 patients without a clinical diagnosis of GD.

CONCLUSION

These studies allow us to approach an early diagnosis of early bone manifestations in the population, since these can be a first sign in the natural history of the disease, also allow a genotype- phenotype to make a prognosis, anticipatory, preventive medicine.

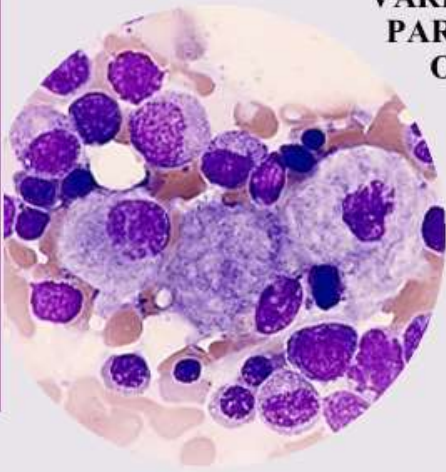
BIBLIOGRAPHY

Cormand et al Am. J. Med. Genet. 80:343–351, 1998; Pomponio et al . Molecular Genetics and Metabolism, 2005; Khan et al J Bone Miner Res, 2012; Lepe-Balsalobre et al Clin Chem Lab, 2020; Arturo-Terranova et al J. inborn errors metab. 2021; Jilani et al ,Clin Case Rep, 2022.









**VII LATIN AMERICAN COURSE ON
LYSOSOMAL STORAGE DISEASES**

Gamboa Rainforest Hotel,
Panama
October 16-21, 2022

**VARIANTS IN *GBA*, AND *MAPT* INFLUENCE
PARKINSON DISEASE RISK AND AGE AT
ONSET IN A COLOMBIAN PATIENT**

DANIELA ARTURO TERRANOVA
Biologist, MSc biomedical sciences- emphasis in molecular
biology, PhD (c) biomedical sciences, Universidad del
Valle.
Colombia

co-authors : José María Satizábal Soto M.D, MSc , PhD biomedical
sciences- : Lina Johanna Moreno Giraldo , M.D Pediatrics , MSc ,PhD
biomedical sciences-

**VII LATIN AMERICAN COURSE ON
LYSOSOMAL STORAGE DISEASES**

Gamboa Rainforest Hotel, Panama, October 16-21, 2022

CERTIFICATE

We hereby certify that

Daniela Arturo Terranova

attended the VII Latin American Course on Lysosomal Storage Diseases
(LACLS), held in Panama City, Panama, from October 16 to October 21, 2022,
Panama City, Panama (duration = 30 hours - Program attached).


Roberto Giugliani
(on behalf of the Scientific Committee)

SPONSORS:

INSTITUTIONAL
SUPPORT:





Control/Tracking Number: 2021-A-711-ESHG

Activity: ESHG Abstract

Current Date/Time: 2/11/2021 1:18:53 PM

identification of genomic variants of the GBA gene in patients with different and non clinically diagnosed pathologies with gaucher disease in southwest colombia

Author Block: D. Arturo-Terranova^{1,2}, L. J. Moreno-Giraldo^{1,3,2}, J. M. Satizabal-Soto^{1,3,2},

¹Universidad del Valle, Cali, Colombia, ²Congenital Diseases of Metabolism Research Group, Universidad del Valle, Congenital Diseases of Metabolism Research Group, Universidad del Valle, Cali, Colombia, ³Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

Abstract:

Gaucher Disease (GD) is an autosomal recessive genetic disorder, caused by a deficiency of the enzyme B-Glucocerebrosidase (GBA). In Colombia, it has been estimated a prevalence of 1:266,441. However, the country does not have exact data on the incidence, prevalence and population burden of this disease. In order to identify the variants of the GBA gene, a transversal, descriptive, non-experimental study was carried out with the results obtained from the sequencing of the complete exome of 320 patients with different pathologies and without clinical suspicion of GBA. Bioinformatic software were used in order to analyze the clinical significance of the different variants. The population frequency of each one was calculated, and it was developed a network of interaction of the GBA gene. As a result, 35 variants associated to the GBA gene were found; 15 variants had not been previously reported in genetic, population and in-silico databases. The 33% presented a benign significance, 14% (5/35) obtained a classification of pathogenic or probably pathogenic and 19% presented uncertain significance. The gene interaction network allowed observing close associations between GBA and genes *PSAP*, *SCARB2*, *LAMP2*, all of them focused on functions of vacuolar locations, lysosomal and vacuolar lumen instructions, vacuolar and lysosomal membranes. This research shows that bioinformatics is an aid tool for early diagnosis, achieving through its correct use, to establish early diagnosis programs, since currently there is a specific treatment, associated to the importance of transdisciplinary management that minimizes morbidity and mortality attributed to the disease.

Author Disclosure Information:





Consenso Colombiano para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I

Henry Idrobo, Jorge Peña, José María Satizabal, Lina Johanna Moreno, Daniela Arturo Terranova, Fernando Suarez, Julián Andrés Ramírez, María Beatriz Ruiz, Ángel Castro, Agustín Contreras, Luz Ángela Urcuqui, Lyda Rengifo, Ayslin González, Jheremy Reyes, William Castellanos, Jair Figueroa, Carolina Casas, Ubier Gómez, Jhon Jairo Echeverry, Juan Esteban García-Robledo, Lina María Martínez, Humberto Martínez-Cordero.

ANEXO C. Actividades de formación.

Trabajos dirigidos/Tutorías

Título : Propagación de levaduras y aseguramiento de la calidad de biomasa para la fermentación de cerveza en la cervecera USACA - UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI- Estado: Tesis en curso MICROBIOLOGIA, 2023. Dirigió como: Tutor principal DANIELA ARTURO TERRANOVA

Título : Caracterización de variantes genómicas asociadas a cardiopatía congénita en pacientes de la ciudad de Cali - UNIVERSIDAD DEL VALLE Estado: Tesis concluida- BIOLOGIA, 2022. Dirigió como: Tutor principal, Persona(s) orientada(s): Angie Grueso Tutor(es) /Cotutor(es): DANIELA ARTURO TERRANOVA, JOSE MARIA SATIZABAL SOTO

Título : Determinación De La Eficiencia De Un Coctel De Bacteriófagos En La Lisis De Bacterias Asociadas A La Infección De Dispositivos Clínicos. - UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI- Estado: Tesis concluida MICROBIOLOGIA, 2021. Dirigió como: Tutor principal, Persona(s) orientada(s): German Andres Cruz Moreno Tutor(es)/Cotutor(es): DANIELA ARTURO TERRANOVA

Título : Identificación De Levaduras Presentes En Las Plantas De La Universidad Santiago De Cali Con Perfil Apto Para Producción De Cerveza Artesanal Universidad Santiago De Cali Estado: Tesis concluida MICROBIOLOGIA, 2021. Dirigió como: Cotutor/asesor, Persona(s) orientada(s): Luis Alejandro Parra Lara Tutor(es)/Cotutor(es): Mauricio Ramirez.

ANEXO D. Semilleros de investigación.

	VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES Programa de Apoyo a la Investigación	PROGRAMA SEMILLEROS DE INVESTIGACIÓN FORMATO DE VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE REQUISITOS PARA ACCEDER AL PROGRAMA

Fecha: Día Mes Año

Identificación:

Código del estudiante: 1943005
Nombre del estudiante: Juan Pablo Lopez Garcia
Código y nombre del Programa académico: Medicina y Cirugia a 3660

Verificación de Requisitos:

Estudiante regular del programa académico	SI ☒	NO ☐
¿El estudiante ha aprobado mínimo el 40% de los créditos del programa en el que está matriculado?	SI ☒	NO ☐
El promedio acumulado es igual o superior a 3.5:	SI ☒	NO ☐
¿Ha cursado asignaturas equivalentes al seminario de investigación formativa?	SI ☐	NO ☐

Firma director del programa académico: _____

Datos del Grupo al que se Vincula :

Nombre del grupo de investigación al que se vincula:	ENFERMEDADES CONGENITAS DEL METABOLISMO
Nombre del Tutor:	JOSE MARIA SATIZABAL
Código y nombre del proyecto de investigación en el que desarrollara sus actividades:	CORRELACION DE MANIFESTACIONES OSEAS CON LAS VARIANTES DEL GEN GBA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CAUCHIER TIPO I

Firma del director de grupo: 



VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES
Programa de Apoyo a la Investigación

**PROGRAMA SEMILLEROS DE
INVESTIGACIÓN FORMATO DE
VERIFICACIÓN DE CUMPLIMIENTO
DE REQUISITOS PARA ACCEDER
AL PROGRAMA**

Fecha	Día	Mes	Año
	5	09	2022

Identificación:

Código del estudiante:	2023089
Nombre del estudiante:	Arezú KarimKharghani Sánchez
Nombre y código del Programa Académico:	Medicina - 3660

Verificación de Requisitos:

Estudiante regular del programa académico	SI	☒	NO	☐
¿El estudiante ha aprobado mínimo el 40% de los créditos del programa en el que está matriculado?	SI	☒	NO	☐
El promedio acumulado es igual o superior a 3.5:	SI	☒	NO	☐
¿Ha cursado asignaturas equivalentes al seminario de investigación formativa?	SI	☐	NO	☒

Firma director del programa académico: _____

Datos del Grupo al que se Vincula¹:

Nombre del grupo de investigación al que se vincula:	Enfermedades Congénitas del Metabolismo
Nombre del Tutor:	José María Satizabal
Código y nombre del proyecto de investigación en el que desarrollara sus actividades:	Correlación de manifestaciones óseas con las variantes del gen GBA en pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo I

Firma del Director de Grupo: _____

ANEXO E: Capítulo I

Anexo E1. Variables demográficas y clínicas en pacientes con EG1

VARIABLES DEMOGRÁFICAS					VARIABLES CLÍNICAS														
					SÍNTOMAS INICIALES														
Pacien te	Eda d	Gene ro	Ancest ría Judía	Histor ia fami liar de EG	Hepatoesplenome galia	Enfermedad Hematológica	Enfermedad Cardiopulmo nar	Enfermed ad Renal	Enfermed ad Neurológi ca	Enfermedad ósea	Aspirad o de médula (presen cia de células de Gaucher)	Tiempo entre el inicio de síntomas y el diagno stico (años)	Edad al diagno stico (años)	Esplenecto mía	Clasificaci ón de riesgo para el tratamient o : AR : alto riesgo / BR Bajo riesgo	Tiempo entre el diagno stico y el inicio de la terapia	Tipo de terapia actual	Molécula terapéutica	
P001	34	F	NO	NO	Hepatomegalia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1	4	NO	BR	13	TRS	Eliglustat
P002	15	F	NO	NO	Hepatoesplenomeg alia	Anemia, trombocitopenia	NO	NO	NO	NO	Si	1	8	NO	AR	0.5	TRE	Imiglucerasa	
P003	39	M	NO	NO	Hepatoesplenomeg alia	Trombocitopenia	NO	NO	NO	NO	NO	5	29	NO	AR	0.5	TRS	Eliglustat	
P004	10	F	NO	NO	Hepatoesplenomeg alia	NO	NO	NO	Discapacid ad cognitiva	hipermetaboli smo cuello femoral izquierdo	NR	6	6	NO	AR	1	TRE	Velaglucerasa alfa	
P005	40	F	NO	NO	Hepatoesplenomeg alia	NO	NO	NO	NO	Dolor óseo	NR	20	26	NO	AR	1	TRE	Imiglucerasa	
P006	13	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NR	5	5	NO	AR	0.5	TRE	Imiglucerasa	
P007	25	F	NO	NO	Hepatoesplenomeg alia	Pancitopenia	alteración cardíaca?	NO	NO	NO	Si	0.5	21	NO	AR	0.5	TRE	Imiglucerasa	

P008	11	F	NO	NO	Hepatoesplenomegalia	Anemia	NO	NO	NO	Dolor óseo	Si	4	8	NO	AR	0.5	TRE	Imiglucerasa
P009	35	M	NO	NO	Hepatoesplenomegalia	NO	NO	NO	NO	Dolor óseo	Si	NR	25	NO	AR	0.3	TRS	Eliglustat
P010	42	M	NO	NO	Hepatoesplenomegalia	Pancitopenia	NO	Hidronefrosis renal II	NO	Zona de microinfarto	NO	2	30	NO	AR	0.3	TRE	Velaglucerasa alfa
P011	49	M	NO	NO	Hepatoesplenomegalia	Anemia/Trombocitopenia	NO	NO	NO	Infiltración de la MO	NO	NR	32	Si	AR	2	TRE	Imiglucerasa
P012	63	F	NO	NO	Esplenomegalia	NO	NO	NO	NO	artropatía / Dolor óseo	NO	41	60	Si	BR	1	TRE	Taliglucerasa alfa
P013	74	F	Si	Si	Esplenomegalia	NO	NO	NO	Si	Osteoporosis	NO	44	70	Si	AR	0.5	TRS	Eliglustat
P014	56	F	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	52	NR	NR	NR	NR	NR
P015	59	M	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P016	28	M	NO	Si	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	24	NR	AR	0.6	TRE	Imiglucerasa
P017	32	F	NO	Si	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	27	NR	NR	NR	TRE	Imiglucerasa
P018	19	M	NO	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NO	NR	15	NO	AR	NR	TRE	Velaglucerasa alfa
P019	33	F	NR	NO	Esplenomegalia	Leucopenia	NO	NO	NO	NO	NO	4	31	NO	AR	0.5	TRE	Velaglucerasa alfa
P020	19	F	NO	Si	Esplenomegalia	Bicitopenia	NO	NO	NO	NO	NO	1	15	NO	AR	0.2	suspendida	suspendida
P021	23	M	NO	Si	NO	anemia / trombocitopenia	NO	NO	NO	NO	NO	0.5	20	NO	AR	0.8	suspendida	suspendida
P022	9	M	NO	Si	Hepatoesplenomegalia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	4	NO	AR	NR	TRE	Imiglucerasa
P023	58	F	NO	Si	Hepatoesplenomegalia	Anemia, trombocitopenia	NO	NO	NO	NO	NO	1	41	NO	AR	NR	TRS	Eliglustat

P024	50	M	NO	NO	Hepatoesplenomegalia	Anemia	NR	NR	NR	NR	NR	3	41	NO	BR	2	TRE	Imiglucerasa
P025	40	M	NO	NO	Hepatoesplenomegalia	NO	NO	NO	NO	Osteomielitis	NO	1	38	NO	AR	NR	TRS	Eliglustat
P026	28	M	NO	NO	Hepatomegalia	NO	NO	NO	NO	Infarto óseo / Infiltración de la MO	NO	2	21	NO	AR	0.5	TRE	Imiglucerasa
P027	57	F	Si	Si	NO	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P028	20	M	NR	NR	NO	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P029	39	F	NR	NR	Esplenomegalia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P030	35	F	NR	NR	Hepatoesplenomegalia	NO	NO	NO	NO	NO	NR	NR	NR	NO	AR	NR	TRE	Imiglucerasa

Abreviaturas : F: Femenino , M : Masculino , NR: No Reportado, TRS: Terapia de reducción de sustrato, TRE : Terapia de reemplazo enzimático.

Anexo E2. Variables paraclínicas y moleculares en pacientes con EG1

VARIABLES PARACLÍNICAS				VARIABLES MOLECULARES					
Paciente	quitotriosidasa al diagnóstico (VR: <96.7 nmol/AR/ml)	Lyso-GL-1, plasma al diagnóstico (ng/mL) (VR: <4.8ng/mL)	actividad β - glucosidasa (μ mol/AR/ml) (RV: >6.0 (μ mol/AR/ml)	Localización	Cambio de nucleótido	Cambio proteico	Cigosidad	Tipo de variante	Significancia clínica (ACMG)
P001	73.66	131.0	< 1.0	Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P002	1575	349	3.21	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P003	791.9	13	0.15	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 5	c.475C>T	p.Arg159Trp	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P004	100	4.6	3.3	Exón 9	c.1279G>A	p.Glu427Lys	Heterocigoto	Missense	patogénico
P005	1536.4	256	2.96	Exón 9	c.1093G>A	p.Glu365Lys	Heterocigoto compuesto	Missense	VOUS
				Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico

				Exón 11	c.1448T>C	p.Leu483Pro	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P006	1543.4	172.0	2.7	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P007	1283.3	341	0.35	Exón 7	c.595_596delCT	p.Leu199Aspfs*62	Heterocigoto compuesto	Delección	Probablemente patogénico
				Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P008	206.88	43	1.26	Exón 5	c.475C>T	p.Arg159Trp	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P009	488	NR	1.4	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P010	NR	128	1.0	Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P011	1180	NR	2.80	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P012	720	85	0.53	Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 12	c.1604G>A	p.Arg535His	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico

P013	492.68	115	2.79	Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 12	c.1604G>A	p.Arg535His	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P014	NR	4.7	3.1	Exón 6	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto	Missense	patogénico
P015	NR	6	2.8	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto	Missense	patogénico
P016	39.89	2	2.68	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P017	42.49	4	4.03	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P018	NR	2.7	2.3	Exón 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	Heterocigoto	Missense	patogénico
P019	34	NR	3.98	Exón 2	c.115+1G>A	?	Heterocigoto compuesto	Intron	patogénico
				Exón 9	c.1263_1317del	p.Leu422Profs*4	Heterocigoto compuesto	Deleción	patogénico
				Exón 9	c.1342G>C	p.Asp448His	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1483G>C	p.Ala495Pro	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1497G>C	p.Val499Val	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico

P020	31.65	2.6	3.0	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto	Missense	patogénico
P021	NR	3.0	1.6	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto	Missense	patogénico
P022	59.15	4,7	3.7	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto	Missense	patogénico
P023	3519	67	1.72	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Homocigoto	Missense	patogénico
P024	4235	NR	1.7	Secuenciación <i>GBA</i> Normal - Espera de resultados Exoma					
P025	125.2	NR	NR	Exón 7	c.595_596delCT	p.Leu199Aspfs*62	Heterocigoto compuesto	Missense	Probablemente Patogénico
				Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P026	106	74	1.5	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
				Exón 10	c.1448T>C	p.Leu483Pro	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
P027	37.59	NR	3.60	Exón 12	c.1604 G>A	p.Arg535His	Heterocigoto	Missense	patogénico
P028	NR	NR	NR	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto	Missense	patogénico
P029	NR	NR	2.4	Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto	Missense	patogénico
P030	152.3	38	3.6	Exón 10	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico

	Exón 7	c.709A>G	p.Lys237Glu	Heterocigoto compuesto	Missense	patogénico
--	--------	----------	-------------	---------------------------	----------	------------

Abreviatura: NR: No Reportado; VOUS: Significancia clínica incierta

ANEXO F. Capítulo II

Anexo F1. Signos y síntomas en enfermedad ósea en pacientes con EG1

PACIENTE	SINTOMAS	SIGNOS ÓSEOS													
	Dolor óseo	Deformida d en Erlenmey er	Osteonecrosis Femoral	Osteonecrosis Humeral	Osteopenia	Zonas líticas en el canal medular.	áreas de micro infart os	Fractur as en column a vertebr al	Fractu ra de hueso largo	Numero de fractura s	Infiltraci ón de la médula espinal lumbar	Patrón de infiltración de la columna lumbar	Infiltración medular del fémur	Patrón de infiltración del fémur	Prótesis
P001	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P002	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P003	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

P004	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P005	NO	SI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NO
P006	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P007	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P008	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

P009	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P010	SI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P011	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P012	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Reemplazo articular de cadera izquierda
P013	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P014	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P015	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

P016	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P017	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P018	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P019	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P020	NO	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NO	NO	NO	NR	NR	NR	NR	NO
P021	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

P022	NO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P023	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NR	SI	NR	NO
P024	NR	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P025	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NR	NO	NO	NO	NO	NO
P026	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
P027	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P028	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
P029	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

P030 NR NO NO NO NO NO NO NO NO NO NO NO NO NO NO

Anexo F2. Estudios imagenológicos en pacientes con EG1

PACIENTE	RADIOGRAFIA	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	DENSITOMETRIA - DEXA
P001	Normal	Sin signos de infiltración de la MO	Columna L1-L4 DE normal; cadera derecha -0.6 DE normal
P002	Normal	Sin signos de infiltración de la MO	Normal
P003	RX Cadera comparativa: aumento de la cobertura acetabular con signos de pinzamiento femoroacetabular RX Columna cervical: normal RX Columna lumbosacra: normal. Rx Dorsal: altura y morfología T10,T11,T12 levemente disminuida	Fémur derecho: Infarto óseo antiguo a nivel de tercio medio y distal de diafisis del fémur / Sin signos de infiltración de la MO	NR
P004	RX panorámica de columna: convexidad izquierda de 6° medida entre T8 y L3 sin componente rotacional RX huesos largos: Normal	Sin signos de infiltración de la MO	NR

P005	RX Cadera comparativa: Perdida de Offset femoral de predominio derecho , predispone a pinzamiento tipo CAM. Coxa profunda derecha. Angulo centro borde lateral derecho 42° e izquierdo 48° encontrándose aumentados / Deformidad en Erlenmeyer		NR	NR
P006	Normal	Sin signos de infiltración de la MO		Normal
P007	Normal	Sin signos de infiltración de la MO		NR
P008	Normal	Sin signos de infiltración de la MO		Bajo contenido óseo para el tamaño óseo
P009	NR	NR	T Score Columna lumbar -0,7 1,2 gr Cuello femoral 2,4 1,4 gr	
P010	NR	NR	NR	
P011	NR	Infiltración de la MO		Normal
P012	RX Columna cervical: cambios osteodegenerativos y osteoartrosicos Rx huesos largos : sin alteraciones		NR	Osteoporosis columna y fémur
P013	NR	NR	NR	
P014	NR	NR	NR	
P015	NR	NR	NR	
P016	NR	NR	NR	
P017	NR	NR	NR	
P018	NR	NR	NR	

P019	RX de huesos largos: normal. RX de fémures bilateral: normal; pequeño islote óseo de compacta en el cuello femoral derecho	RM de fémures: en las estructuras óseas visualizadas no hay fracturas o lesiones de tipo evolutivo, no se visualizan infartos óseos, las relaciones articulares a nivel de la pelvis y rodilla se preservan.	NR
P020	NR	Sin signos de infiltración de la MO	NR
P021	NR	NR	NR
P022	NR	NR	NR
P023	Normal	Sin signos de infiltración de la MO	T score -2, 4 y CF izq -2, 0, considerándose baja mineralización ósea (osteopenia).
P024	NR	NR	NR
P025	RX de huesos largos: Deformidad en Erlenmeyer	Cambios de enfermedad ósea infiltrativa, múltiples infartos óseos en columna lumbar, fémures y tibias	NR
P026	Normal	Sutiles cambios de enfermedad ósea infiltrativa /Infarto óseo en fémur izquierdo	NR
P027	NR	NR	NR
P028	NR	NR	NR
P029	NR	NR	NR
P030	NR	Sin signos de infiltración de la MO	NR

MO: médula ósea; NR: No Reportado; RM: Resonancia Magnética; RX: Radiografía