



Caracterización demográfica, clínica, paraclínica y molecular de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en el Suroccidente Colombiano

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

Daniela Arturo-Terranova, Ph.D^{1,3}, Lina Johanna Moreno Giraldo, Ph.D^{1,2,3}, José María Satizabal Soto, Ph.D^{1,3}

- ¹ Facultad de Salud, posgrado en ciencias biomédicas, Universidad del Valle, Cali – Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5914-0601>
- ² Facultad de Salud, programa de pediatría, Universidad Libre, Cali – Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-2182-3757>
- ³ Grupo de investigación enfermedades congénitas del metabolismo, categoría A Colciencias- 2021. <https://orcid.org/0000-0002-0317-6664>

Recibido: Septiembre 20 de 2024

Aceptado: Noviembre 15 de 2024

*Correspondencia del autor: Daniela Arturo-Terranova

E-mail: daniela.arturo@correounivalle.edu.co

<https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i36.308>

Resumen

Introducción: La enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) es una enfermedad genética causada por la deficiencia enzimática de β -glucocerebrosidasa, lo que conduce a la acumulación de esfingolípidos en el organismo. La afectación ósea es frecuente en la EG, provocando dolor, necrosis e incluso fracturas o déficit de crecimiento, con cirugías dolorosas y disminución progresiva de la calidad de vida. **Metodología:** estudio observacional retrospectivo con 30 pacientes diagnosticados con EG1 del suroccidente colombiano, recopilando datos demográficos, clínicos, paraclínicos y moleculares. **Resultados y discusión:** La edad media de los pacientes fue de 35 años, el 23% con antecedentes familiares de EG1. El síntoma inicial en el 87% de los pacientes fue visceromegalia y citopenias. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 7 años. Los pacientes presentaron enfermedades hematológicas (37%), renales (3%), neurológicas (7%) y óseas (33%). La actividad media de β -glucosidasa fue de 2.33 $\mu\text{mol/hr/ml}$, y el tiempo promedio entre diagnóstico y tratamiento fue de 1.33 años. Todos los pacientes mostraron actividad enzimática reducida al diagnóstico. El 76.6% recibió terapia específica, incluyendo Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) y Terapia de Reducción de Sustrato (TRS). El análisis genético reveló homocigosis en 4%, heterocigotos compuestos en 52% y heterocigotos simples en 40%. Se identificaron 13 variantes patogénicas, siendo la más frecuente p.Asn409Ser (42%). **Conclusión:** Este es el primer estudio colombiano que correlaciona variables demográficas, clínicas, paraclínicas y moleculares en pacientes con EG1, proporcionando una base de datos que permite un abordaje multimodal para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la EG1 en Colombia, acordándonos a la medicina de precisión

Palabras clave: Caracterización, enfermedad de Gaucher tipo 1, enfermedades de almacenamiento lisosomal, Multimodalidad, Medicina de precisión, Terapia.

Abstract

Introduction: Gaucher disease type 1 (EG1) is a genetic disorder caused by β -glucocerebrosidase enzyme deficiency, leading to sphingolipid accumulation in the body. Bone involvement is common in GD, causing pain, necrosis, and even fractures or growth deficits, which result in painful surgeries and progressive deterioration of quality of life. **Methodology:** This is a retrospective observational study involving 30 patients diagnosed with EG1 from southwestern Colombia, collecting demographic, clinical, paraclinical, and molecular data. **Results and Discussion:** The mean age of the patients was 35 years, with 23% having a family history of EG1. The initial symptoms in 87% of the patients were visceromegaly and cytopenias. The average time from symptom onset to diagnosis was 7 years. The patients presented with hematologic diseases (37%), renal diseases (3%), neurological diseases (7%), and bone diseases (33%). The mean β -glucosidase activity was 2.33 $\mu\text{mol/hr/ml}$, and the average time between diagnosis and treatment initiation was 1.33 years. All patients showed reduced enzyme activity at diagnosis. Of these, 76.6% received specific therapy, including Enzyme Replacement Therapy (ERT) and Substrate Reduction Therapy (SRT). Genetic analysis revealed homozygosity in 4%, compound heterozygotes in 52%, and simple heterozygotes in 40%. Thirteen pathogenic variants were identified, with the most common being p.Asn409Ser (42%). **Conclusion:** This is the first Colombian study to correlate demographic, clinical, paraclinical, and molecular variables in EG1 patients, providing a database that allows for a multimodal approach to improve the diagnosis and treatment of EG1 in Colombia.

Keywords: Characterization, Gaucher disease type 1, lysosomal storage diseases, Multimodality, Precision medicine, Therapy.

Introducción:

La enfermedad de Gaucher (EG1) es un trastorno de almacenamiento lisosomal, con una herencia autosómica recesiva. Ocurre debido a variantes patogénicas bialélicas en el gen de la glucosidasa beta ácido (GBA), ubicado en el cromosoma 1q21-22, que codifica la glucosilceramidasa también conocida como β glucosidasa ácida o β glucocerebrosidasa. La función inadecuada de esta enzima da como resultado la acumulación de glucocerebrósido en las células del sistema de monocitos de macrófagos (1, 2). La acumulación se produce en el bazo, el hígado, la médula ósea, los pulmones y el sistema nervioso central; Los síntomas que acompañan a la EG1 incluyen anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia y afectación ósea (3), que a menudo causan daños importantes a su salud y calidad de vida. Además de la posible afectación hematológica y visceral, hasta el 80% de los pacientes con EG1 presentan algún grado de trastorno óseo, a menudo asintomático (2,3).

EG1 es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población judía asquenazí (Europa del Este), con una frecuencia de portadores del 6% en comparación con el 0,7% al 0,8% de la población no judía. La forma más común de EG es el tipo 1, que tiene un fenotipo muy variable que va desde síntomas en la primera infancia hasta ningún síntoma a lo largo de la vida, pero normalmente no tiene un componente neurológico. A diferencia del tipo 1, los tipos 2 y 3 son raros y afectan al sistema nervioso central. Tanto el tipo 2 como

el tipo letal perinatal suelen provocar la muerte neonatal, mientras que el tipo 3 provoca la muerte en la edad adulta media o temprana (4).

La EG1 tiene una incidencia de 1 en 50.000 a 100.000 personas en la población general. Aun así, hay un aumento entre las comunidades con matrimonios consanguíneos, endogamia o grupos geográficamente limitados con una tasa de natalidad esperada de 1:850 entre la población judía asquenazí (3). En algunas áreas geográficas, como la región de Norrbottnian en el norte de Suecia, hay una mayor incidencia de EG1 con una forma particular de la enfermedad (5). La inscripción actual en el registro es de aproximadamente 6900 pacientes (aproximadamente 280 sitios de investigación de 54 países de todo el mundo) (6).

En Colombia, según la Asociación Colombiana de Enfermos con Enfermedades por Almacenamiento Lisosomal -ACOPEL-, la prevalencia estimada de EG1 es de 1 por 266.441 habitantes (7). EG1 está incluida en la lista de 2.247 Enfermedades Huérfanas (OD) del país según la Resolución 023 de 2023. Según el Registro Nacional de Enfermedades Huérfanas (RNEH), proporcionado por la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), al 17 de febrero de 2022, hay 211 pacientes (94,79% registrados como vivos) con esta enfermedad en Colombia, de estos 190 (90,05%) corresponden a EG1 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 EG1 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)

Actualmente se han identificado más de 460 variantes patogénicas en el gen GBA, pero las variantes más comunes son p.Asn409Ser - N409S (p.Asn370Ser según la nomenclatura antigua), IVS2, 84GG, p.Leu483Pro-L483P (p.Leu444Pro, según la antigua nomenclatura) y c.84dupG (84GG) son responsables de aproximadamente el 96,5% del EG1 en la población AJ en el hemisferio occidental, y aproximadamente del 50% -60% en poblaciones no judías. La variante c.1448T>C (Leu-444Pro) es panétnica (7,10). La incidencia de EG1 en judíos asquenazíes, la mayoría de los cuales residen en Israel, está relacionada con una alta frecuencia de portadores de la variante N409S de 1 en 17,5 y una prevalencia de la enfermedad de 1 en 850. Aunque la gravedad de la enfermedad para esta variante ocurre en un espectro, hasta el 90% de los homocigotos N409S tienen una enfermedad leve o son asintomáticos. Por lo tanto, si bien se pueden realizar pruebas a los pacientes para detectar variantes genéticas y actividad de GBA, muchos experimentan retrasos o diagnósticos erróneos antes de recibir el diagnóstico y tratamiento adecuados (11).

La baja actividad de la enzima glucocerebrosidasa en los leucocitos o los fibroblastos de la piel es el estándar de oro para diagnosticar EG1; Sin embargo, los estudios enzimáticos no permiten distinguir entre individuos sanos y portadores. Es por esta razón que hoy en día se realizan análisis específicos verificados mediante la identificación de las variantes patogénicas bialélicas en GBA mediante análisis molecular, 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 (12).

La EG1 fue el primer trastorno de almacenamiento lisosomal tratado con terapia de reemplazo enzimático (TRE). Este tratamiento ofrece una terapia segura para pacientes con EG1 con 3 enzimas diferentes disponibles en todo el mundo: imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa, que es un derivado de células vegetales que puede ser producido a gran escala a menor costo expresado. Posteriormente, se adoptó el uso de la terapia

de reducción de sustratos (TRS) en algunos pacientes (13); Miglustat, el primer TRE para EG1, se aprobó a principios de la década de 2000 para pacientes adultos como terapia de segunda línea después de que la TRE se considerara inadecuada (9). A esto le siguió eliglustat, aprobado por primera vez en 2014 para adultos con EG1 que son metabolizadores rápidos, metabolizadores intermedios o metabolizadores lentos del CYP2D6, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, incluso para su uso como terapia de primera línea (14). El tratamiento ha alterado la historia natural y la progresión de EG1. La revisión de los datos de los pacientes ha mostrado datos consistentes en la mejora de los recuentos de hemoglobina y plaquetas y la reducción de la hepatomegalia y la esplenomegalia. Menos consistente ha sido la respuesta de los pacientes en relación con su enfermedad ósea (15).

En ocasiones los estudios poblacionales de EG1 son difíciles de implementar pues se necesitan datos de grandes poblaciones para evaluar la gestión y los resultados de la atención médica son escasos. Finalmente, dado que la EG1 varía sintomáticamente de leve a grave, es posible que muchos casos no requieran tratamiento o ni siquiera sean diagnosticados (11).

Tomando en cuenta los datos recolectados en el suroccidente de Colombia en una cohorte de 30 pacientes con EG1, se realizó el estudio de caracterización demográfica, clínica, paraclínica y molecular más completo del país, permitiendo reconocer el impacto del diagnóstico específico, la correlación genotipo-fenotipo, establecimiento de tratamientos dirigidos, seguimiento, pronóstico y riesgo de heredabilidad; consiguiendo los objetivos de la medicina 6P: Personalizada, Preventiva, Predictiva, Participativa, De Precisión y Poblacional, a partir de las cuales en el futuro se podrá ampliar el estudio de posibles portadores, evitando la aparición de nuevos casos y reduciendo la morbilidad y la mortalidad.

Metodología:

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional retrospectivo utilizando una base de datos recolectada prospectivamente de 30 pacientes diagnosticados con EG1 en el suroccidente de Colombia.

Tiempo del estudio: El período de estudio fue de 5 años (2019-2024) y los datos de los sujetos de estudio fueron recolectados en base de datos central hasta octubre de 2023.

Criterios de inclusión: Pacientes del suroccidente colombiano con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, con resultados demográficos, clínicos, paraclínicos y/o de la secuenciación completa del exoma obtenidos de la base de datos del Instituto de Genética Médica - GENÓMICA (Cali), que adicionalmente firmaran el respectivo consentimiento-asentimiento informado,

Criterios de exclusión: Pacientes sin diagnóstico de enfermedad de Gaucher o que no hayan firmado el documento informado consentimiento-asentimiento.

Análisis de Datos: Estos datos fueron obtenidos a partir de la información recopilada por médicos tratantes, especialistas en genética y hematología-oncología en Valle del Cauca, suroeste de Colombia. A partir de esta población, se propone la clasificación y descripción detallada de las variantes reportadas, su correlación con el fenotipo bioquímico descrito de EG1 y el comportamiento de los hallazgos en nuestra población. La información sobre manifestaciones clínicas, información familiar y datos demográficos en algunos casos fue obtenida de órdenes clínicas enviadas por médicos tratantes y formularios institucionales. No hubo restricción de edad.

Análisis de paraclínicos: Todos los resultados paraclínicos de este trabajo proceden del mismo laboratorio de referencia, por lo que la técnica utilizada es la misma. Para cada uno de los pacientes, su médico tratante había solicitado previamente paraclínicos de control para la detección enzimática asociada a la EG. Se analizaron los resultados enzimáticos obtenidos de la tarjeta Dried Blood Spot (DBS), para cada paciente, estos resultados reportan la actividad Lyso-GL-1 (glucosilfosfingosina), β -glucosidasa y Chitotriosidasa separadas por cromatografía líquida y cuantificadas por espectrometría de masas en tándem. En el caso de la β -glucosidasa los valores de referencia (VR) fueron $>6,0$ ($\mu\text{mol/hr/ml}$), para la Chitotriosidasa VR fueron $<96,7$ nmol/hr/ml y en el caso de Lyso-GL-1 VR fueron $<4,8$ ng/ml.

Análisis molecular: A cada paciente estudiado se le había realizado la secuenciación completa del gen GBA, donde, a partir de sangre venosa, se extrajo el ADN genómico total mediante técnicas convencionales. Luego, amplificaron mediante PCR la secuencia completa del gen GBA (NM_001005742.3). Los amplicones fueron purificados mediante fosfatasa alcalina y exonucleasa I y secuenciados directamente en toda su longitud. La secuencia de cada uno de los pacientes se comparó con

la secuencia de referencia de tipo salvaje (GRCh38). Las variantes se evalúan según su frecuencia informada en bases de datos como Genome Aggregation Database (gnomAD), Human Gene Mutation Database (HGMD), LOVD ClinVar, dbSNP, 1000genomes y EXAC. Se consideraron variantes benignas las variantes que tienen una frecuencia poblacional mayor a la esperada dada la prevalencia de la enfermedad en la población general. No se informaron variantes benignas ni probablemente benignas. Las variantes silenciosas y las variantes intrónicas superiores a ± 3 no se informan 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 haya más información disponible sobre los genes y el fenotipo clínico de este individuo. Los resultados fueron emitidos en informes confidenciales que fueron analizados luego de la firma del consentimiento informado.

Como ocurre con cualquier prueba, existe la posibilidad de obtener resultados falsos positivos o falsos negativos. Sin embargo, existen programas de control de calidad en el laboratorio y se hacen todos los esfuerzos posibles para garantizar un diagnóstico adecuado. Sólo se examinaron las regiones codificantes del gen GBA y las secuencias de intrones flanqueantes inmediatas. No se identificarían cambios en la región promotora, en las regiones intrónicas o en otras regiones no codificantes del gen. La secuenciación de ADN tiene una sensibilidad superior al 99 % para la detección de cambios de un solo nucleótido, pequeñas eliminaciones e inserciones en las regiones examinadas. Este ensayo basado en secuenciación no detecta variaciones en el número de copias, como la eliminación/inserción de múltiples exones o la eliminación completa del gen GBA.

Se destaca que el análisis de variaciones en el número de copias (CNV) mediante secuenciación de próxima generación ha reducido la sensibilidad y especificidad al considerar eventos (deleciones o duplicaciones) que involucran sólo uno o dos exones, así como para CNV en genes con pseudogenes y/o regiones con un alto grado de homología. Además, este análisis no identifica anomalías cromosómicas que afecten a cromosomas completos (aneuploidías y poliploidías).

En todos los pacientes el diagnóstico se realizó mediante metodología clínica enzimática y molecular, según correspondiera. En aquellos casos en los que solo se encontró una variante en heterocigosis, se confirmaron

los demás paraclínicos y el concepto del médico tratante. Reconociendo que posiblemente puedan presentar grandes deleciones y duplicaciones que abarquen exones completos que no sean detectados por las técnicas de secuenciación utilizadas.

Análisis estadístico: Los datos de las variables se organizaron en una base de datos en el programa Excel, donde se clasificaron en 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. Dada su característica de estudio retrospectivo, se realizó un análisis univariado de cada una de las variables, utilizando estadísticas descriptivas. Para las variables cualitativas, se procesaron la frecuencia absoluta (F) y el porcentaje (%), y para las variables cuantitativas, se procesaron los máximos (Max), mínimos (Min), media (Mean), mediana (Median) y desviación estándar (DS) utilizando la herramienta de análisis de datos del programa Excel.

Aspectos bioéticos.

Protección de personas: 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); el nivel de esta investigación se ha categorizado como riesgo mínimo, ya que presenta un riesgo muy bajo de daño físico al participante al 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 privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes y se obtuvo el respectivo consentimiento y asentimiento informado para el procesamiento de muestras y uso de datos de forma confidencial por parte del representante legal del paciente.

Resultados:

Análisis Descriptivo

- **Aspecto Demográfico:**

La cohorte está compuesta por un total de 30 pacientes (16 mujeres y 14 hombres) con diagnóstico clínico,

enzimático y molecular de EG1. La edad promedio de los individuos estuvo entre 35 años (RIC 9-74), la edad promedio entre las mujeres estudiadas fue de 37 años y en los hombres fue de 32 años. El 23% de los pacientes tenían antecedentes familiares previos de EG1, el 6% con ascendencia judía asquenazí (P013-P02). No se informaron más datos en los otros pacientes. Los datos demográficos de los pacientes en el estudio se muestran en la tabla 1.

- **Aspecto Clínico.**

Según la historia clínica, el 13,3% presentó aspirado de médula ósea en el que se observaron células de Gaucher. El 10% requirió esplenectomía total (P011- P012- P013). El síntoma inicial previo al diagnóstico en el 87% de los pacientes incluyó visceromegalia y citopenias. En general, como síntoma inicial el 70% de los pacientes presentaban hepato/esplenomegalia (4 pacientes con esteatosis hepática grado II o III), el 37% presentaba enfermedad hematológica (hematuria, anemia, trombocitopenia, pancitopenia), el 3% Enfermedad Renal (hidronefrosis bilateral P10), 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-L, alteración de la intensidad en la médula ósea de la diáfisis femoral, ligero ensanchamiento de la metafisis 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 la aparición de los síntomas y el diagnóstico correcto fue de 7 años. En las mujeres, el tiempo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue de 9,9 años; En los hombres, el tiempo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue de 2,3 años. La edad media al diagnóstico fue de 26 años y el rango de edad de diagnóstico fue de 4 a 70 años. La paciente P013, que tenía la edad más avanzada 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 reportada en el momento del diagnóstico (70 años). El 70% de los pacientes presentaron clasificación de alto riesgo (HR) para el tratamiento, por lo que tenían indicaciones para iniciar su enzima. El tipo de terapia más utilizado fue la TRE en el 56% de los pacientes, siendo la imiglucersa la terapia más utilizada (40%) seguida de Eliglustat (20%) (Tabla 1). El tiempo medio entre el diagnóstico

y el inicio de la terapia fue de 1.325 años. El 76,6% fue manejado con terapia específica: el 56,6% fue manejado con TRE (Imiglucerasa 12 pacientes, velaglucerasa 4 pacientes, taliglucerasa 1 paciente); y el 20% fueron manejados con TRS (6 pacientes con Eliglustat).

• **Aspecto paraclínico:**

Respecto a las variables paraclínicas estudiadas, se reportaron valores de actividad de β-glucosidasa en 28 pacientes; el promedio general entre todos los pacientes para los valores de actividad de β-glucosidasa fue

de 2,331851852 μmol/hr/ml. Los valores promedio de Quitotriosidasa al diagnóstico fueron de 456.582 nmol/hr/ml, luego de iniciar el tratamiento el valor promedio disminuyó a 179.377 nmol/hr/ml. En general se observa una disminución de los valores, aunque en pocos casos es posible obtener valores por debajo del VD. Al revisar los valores de Lyso-GL-1, plasma al diagnóstico, se encontró un promedio de 96.663ng/mL vs Lyso-GL-1, plasma actual 43.50 ng/mL. Como en el caso de la Quitotriosidasa, aunque hay una disminución, no es suficiente con estar por debajo del RV (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de la muestra de estudio, según tipo de variable.

| Grupo | tipo de variable | Variable | N=30 | | | |
|------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|---------|-------|
| Variables demográficas | Cualitativo nominal | Género | Femenino | F | % | |
| | | | Masculino | 16 | 53 | |
| | | judío Ascendencia | Sí | 2 | 7 | |
| | | | No | 24 | 80 | |
| | | | NR | 4 | 13 | |
| | | | Sí | 8 | 27 | |
| | | Historia familiar de EG1 | No | 17 | 56 | |
| | | | NR | 5 | 17 | |
| | | | | | | |
| | | | cuantitativa – discreta | Edad actual (año) | mín. | 9 |
| | | | máx. | 74 | | |
| | | | Mean | 35,16 | DS | 17,36 |
| | | | | | Mediana | 34,5 |
| Variables clínicas | Cualitativo nominal | Síntoma inicial | Sí | F | % | |
| | | | Hepato / esplenomegalia | No | 21 | 70 |
| | | | NR | 4 | 13 | |
| | | Enfermedad Hematológica | Sí | 5 | 17 | |
| | | | No | 11 | 37 | |
| | | | NR | 13 | 43 | |
| | | Enfermedad cardiopulmonar | Sí | 6 | 20 | |
| | | | No | 1 | 3 | |
| | | | NR | 20 | 67 | |
| | | Enfermedad Renal | Sí | 1 | 3 | |
| | | | No | 20 | 67 | |
| | | | NR | 9 | 30 | |
| | | Enfermedad Neurológico | Sí | 2 | 7 | |
| | | | No | 19 | 63 | |
| | | | NR | 9 | 30 | |

| | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------------|---|--------------------|-------------|-----------|----------------|
| | | Enfermedad | Sí | 10 | | 33 |
| | | Hueso | No | 11 | | 37 |
| | | | NR | 9 | | 30 |
| | | Aspirado me- dular (células de Gaucher) | Sí | 4 | | 13 |
| | | | No | 14 | | 47 |
| | | | NR | 12 | | 40 |
| | | Esplenectomía | Sí | 3 | | 10 |
| | | | No | 20 | | 67 |
| | | | NR | 7 | | 23 |
| | | Riesgo clasi- ficación para tratamiento : | BR | 3 | | 10 |
| | | AR/BR | AR | 21 | | 70 |
| | | | NR | 6 | | 20 |
| | | | TRE | 6 | | 20 |
| | | Tipo de terapia | TRS | 17 | | 56 |
| | | | Suspendido | 2 | | 7 |
| | | | NR | 5 | | 17 |
| | | | eliglustat | 6 | | 20 |
| | | | imiglucerasa | 12 | | 40 |
| | | Terapia Actual | taliglucerasa alfa | 1 | | 3 |
| | | | velaglucerasa alfa | 4 | | 13 |
| | | | Suspendido | 2 | | 7 |
| | | | NR | 5 | | 17 |
| | | | | Mean | DS | Mediana |
| | cuantitativa – discreta | Edad al diagnóstico (años) | mín. | 4 | | |
| | | | máx. | 70 | 26,12 | 17,36 |
| | | | NR | 5 | - | - |
| | cuantitativa - continua | Tiempo entre comienzo de síntomas y diagnóstico (años) | mín. | 0,5 | 6,86 | 12,23 |
| | | | máx. | 44 | | 2,5 |
| | | | NR | 8 | - | - |
| | | Tiempo entre diagnóstico e inicio de terapia (años) | mín. | 0,2 | 1,38 | 2,86 |
| | | | máx. | 13 | | 0,5 |
| | | | NR | 11 | - | - |
| | | | | Mean | DS | Mediana |
| Variabes paraclí- nicas | cuantitativa - continua | Quitotriosi- dasa Actual | mín. | 12 | 179,37 | 206,81 |
| | | | máx. | 929,6 | | 120,97 |
| | | RV: <96,7 nmol/ h /ml) | NR | 9 | - | - |
| | | Lyso-GL-1 , plasma Actual (ng/ mL) (VD: <4,8ng/ mL) | mín. | <1,0 | 46,32 | 67,63 |
| | | | máx. | 271 | | 23 |
| | | | NR | 12 | - | - |
| | | actividad β- glucosidasa (RV: >6,0 (μmol / h / ml) | mín. | <1,0 | 2,33 | 1,13 |
| | | | máx. | 4,03 | | 2,69 |
| | | | NR | 2 | - | - |

Abreviaturas : AR: alta riesgo , BR: riesgo bajo , NR: no reportado , VR: referencia valor DS: desviación estándar

• **Aspecto molecular:**

25 pacientes presentaron resultados de estudios moleculares, estos resultados habían sido solicitados previamente por su médico tratante;

De los pacientes estudiados, 25 tenían un informe molecular completo: el análisis del gen GBA informó homocigotos en 1/30 pacientes (3,3%), heterocigotos compuestos en 13/30 pacientes (43,3%), heterocigotos simples en 10/30 pacientes (33,33%) y 16.66 % de pacientes no tenía informe de estudio molecular. Todos los pacientes presentaron disminución de la actividad enzimática al diagnóstico: media 2,17 $\mu\text{mol/L/h}$ ($\text{VD} > 4,1 \mu\text{mol/l}$). En los pacientes con hallazgos heterocigotos, su diagnóstico se realizó con base en las pruebas paraclínicas utilizadas, incluyendo actividad enzimática, presentación clínica y seguimiento.

Se reportaron 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 ellas, 10 son variantes de tipo sin sentido, 2 deleciones y 1 variante intrónica (Figura 1). 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).

Según las directrices del ACMG, 12 de las variantes de GBA informadas aquí se clasificaron como patogénicas o probablemente patogénicas; por su parte, la variante c.1093G>A p.Glu365Lys, si bien aparentemente puede ser un factor de riesgo y la información en la literatura indica que es posible, su clasificación inicial fue de significado incierto (VOUS); Al consultar las bases de datos de referencia utilizadas en cada estudio como: 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 continúa categorizada como VOUS por el momento. El análisis bioinformático de todas las variantes encontradas mediante software bioinformático describió la importancia clínica en todos los casos y estableció los efectos funcionales de las variantes identificadas.

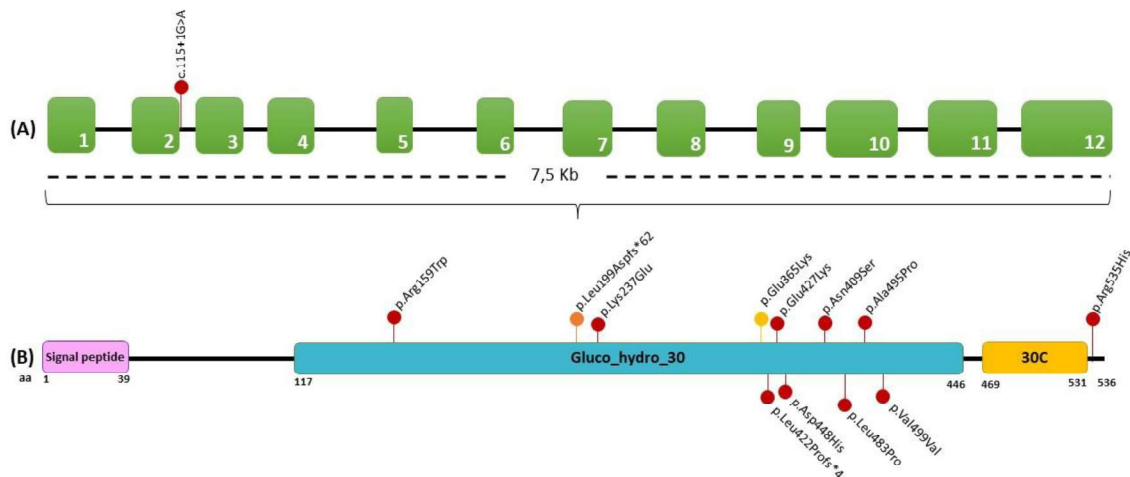


Figura 1. Variantes identificadas en GBA. (A) Exones e intrones del gen GBA según la transcripción NM_001005742.3. (B) La proteína GBA, que se organiza en diferentes motivos y dominios: péptido señal, Gluco Hydro 30 y 30 C. según su significado clínico: en círculo rojo, variantes patogénicas, en círculo amarillo variantes VOUS.

Tabla 2. Variantes detectadas en el gen GBA.

| <i>paciente</i> | <i>Ubicación</i> | <i>Cambio nucleotídico</i> | Heterocigoto compuesto | | <i>Tipo de variante</i> | <i>Clínico significado</i> | <i>Cantidad</i> |
|----------------------------------|------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | <i>Cambio Proteico</i> | | | | |
| P001/P006/ P010/P030 | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | 4 |
| | Exón 7 | c.709A>G | p.Lys237Glu | p.K237E | Missense | Patogénico | |
| P005 | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | 1 |
| | Exón 10 | c.1448T>C | p.Leu483Pro | p.L483P | Missense | Patogénico | |
| P003/P008 | Exón 9 | c.1093G>A | p.Glu365Lys | p.E365K | Missense | VOUS | 2 |
| | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | |
| P012/P013 | Exón 5 | c.475C>T | p.Arg159Trp | p.R159W | Missense | Patogénico | 2 |
| | Exón 7 | c.709A>G | p.Lys237Glu | p.K237E | Missense | Patogénico | |
| P019 | Exón 12 | c.1604G>A | p.Arg535His | p.R535H | Missense | Patogénico | 2 |
| | Exón 10 | c.1448T>C | p.Leu483Pro | p.L483P | Missense | Patogénico | |
| | Exón 10 | c.1483G>C | p.Ala495Pro | P.A495P | Missense | Patogénico | |
| | Exón 10 | c.1497G>C | p.Val499Val | p.V499V | Sin Missense | Patogénico | |
| | Exón 2 | c.115+1G>A | p? | p? | intrón | Patogénico | |
| P007/P025 | Exón 9 | c.1263_1317del | p.Leu422Profs*4 | P.L422Pfs | cambio de marco | Patogénico | 2 |
| | Exón 9 | c.1342G>C | p.Asp448Su | p.D448H | Missense | Patogénico | |
| | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | |
| | Exón 7 | c.595_596delCT | p.Leu199Aspfs*62 | p.L199Dfs | cambio de marco | Probablemente Patogénico | |
| P002/P026 | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | 2 |
| | Exón 10 | c.1448T>C | p.Leu483Pro | p.L483P | Missense | Patogénico | |
| Heterocigoto | | | | | | | |
| P015/P020/ P021/P022/ P028 | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | 5 |
| P004 | Exón 9 | c.1279G>A | p.Glu427Lys | p.E427K | Missense | Patogénico | 1 |
| P014/P029 | Exón 7 | c.709A>G | p.Lys237Glu | p.K237E | Missense | Patogénico | 2 |
| P027 | Exón 12 | c.1604 G>A | p.Arg535His | p.R535H | Missense | Patogénico | 1 |
| P018 | Exón 10 | c.1448T>C | p.Leu483Pro | p.L483P | Missense | Patogénico | 1 |
| Homocigoto | | | | | | | |
| P023 | Exón 10 | c.1226A>G | p.Asn409Ser | p.N409S | Missense | Patogénico | 1 |

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

Discusión

La EG es una enfermedad genética rara causada por la deficiencia enzimática de beta-glucocerebrosidasa. Esto conducirá a la acumulación de esfingolípidos en varios órganos, como el hígado, el bazo y la médula ósea; es panétnica, pero con una alta incidencia en la población de judíos asquenazíes, con 1:450 nacidos vivos, frente a sólo 1:50.000/100.000 en la población general. El diagnóstico de EG1 debe basarse en la medición de la enzima glucocerebrosidasa con actividad enzimática en cultivos de leucocitos y fibroblastos de piel por debajo del 10% del nivel normal, en presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad. Cuando esto no confirma el diagnóstico, se utilizan otros métodos, como niveles elevados de la enzima quitotriosidasa y antecedentes médicos familiares, biopsia de médula ósea, resultados de imágenes inespecíficos, pruebas de laboratorio y estudios moleculares (7,11,13). ampliamente utilizado para identificar células de Gaucher, sin embargo, no es patognomónico y a menudo puede conducir a diagnósticos erróneos como leucemia mielóide crónica, leucemia mieloblástica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Hodgkin y linfoma nodular no Hodgkin (14). Los estudios moleculares han ganado énfasis y disponibilidad en las últimas décadas; hoy en día las pruebas genéticas son cada vez un

poco más asequibles, sin embargo, aún existe una gran población a la que se le dificulta llegar a un diagnóstico mediante este método (13,14)

Existe una variabilidad significativa en las presentaciones clínicas entre los pacientes, con una correlación limitada entre el genotipo y el fenotipo. A esta variación clínica contribuyen 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 puede afectar 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 cierto grado de neuroprotección y que la homocigosidad para la variante p.Leu483Pro cursa con síntomas neurológicos (18).

El reconocimiento oportuno de variantes patogénicas y su correlación con el fenotipo de cada paciente abrirá caminos hacia una farmacogenómica dirigida, que permitirá reconocer oportunamente el tratamiento adecuado.

- **Aspecto Demográfico.**

Este estudio es el primero en el suroccidente de Colombia 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 femeninos, en comparación con pacientes masculinos; Sin embargo, este valor no es estadísticamente significativo y además hay que tener en cuenta que EG1 no está influenciada por el sexo, ya que es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por variantes que afectan la codificación de la función de las enzimas lisosomales (19,20). Los hallazgos demográficos de la enfermedad tipo 1 son muy similares en América Latina y el resto del mundo, sin embargo, existe un predominio de mujeres respecto al resto del mundo, estadísticamente significativo ($p < 0,05$ IC 95% 2,6-9,7) (19).

Sólo se encontraron dos pacientes con información sobre ascendencia judía; Aunque no fue posible identificar directamente la ascendencia asquenazí en estos pacientes, debido a limitaciones de datos, existen estudios bien documentados que muestran que la mayoría de los pacientes con EG1 en Colombia tienen enfermedad tipo

1 y podrían tener ascendencia asquenazí.

Los pacientes de este estudio tenían edades comprendidas entre 9 y 74 años. La edad promedio al diagnóstico fue de 26 años. Estos datos comparten similitudes con informes anteriores que describen la distribución, las características clínicas y genéticas de los pacientes con EG1. Giraldo et al 2012 reportaron en la Península Ibérica una edad promedio al diagnóstico de 28,7 años (21), mientras que en España se reportó un promedio de 27,5 años (22). En comparación con otros países, nuestra población de estudio tuvo una edad promedio alta al momento del diagnóstico, si además se compara con lo reportado por Drelichman et al (2012), donde la edad promedio fue de 11 años en toda América Latina (19), 22 años en Francia según lo reportado por Stirnemann et al (2012) (23) y 15 años en el resto del mundo (20,23). En el estudio de Thomas et al (2013) en una cohorte de 86 pacientes, la mediana de edad de diagnóstico fue de 26 años (rango 0-76); 26 (30%) fueron diagnosticados antes de los 16 años (24). Diferentes motivos pueden explicar este hallazgo, como la presencia de manifestaciones clínicas tempranas, posiblemente asociadas a un fenotipo más grave; por ejemplo, los pacientes latinoamericanos presentan esplenomegalia más severa al momento del diagnóstico (Registro ICGG. Informe de América Latina: América Latina en comparación con el resto del mundo) (6).

Mistry et al (2007) encuestaron a 136 pacientes, determinando el tiempo promedio 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 provocaron complicaciones que pueden prevenirse o revertirse con TRE (es decir, necrosis avascular, hemorragia grave, dolor óseo crónico, sepsis potencialmente mortal, fracturas patológicas, retraso del crecimiento, patología hepática). En nuestro estudio el promedio 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, aún existen retrasos en la identificación. tratamiento oportuno de este tipo de enfermedades (25).

Los pacientes con EG1 pueden experimentar retrasos en el diagnóstico que resultan en consecuencias médicas asociadas con una morbilidad significativa. Los pacientes también pueden soportar procedimientos médicos innecesarios debido a un diagnóstico erróneo o al desconocimiento de los médicos de los estándares de

atención para EG1. Estos hallazgos revelan una falta de conocimiento sobre EG1 y de estudios necesarios dentro de la comunidad médica, lo que indica la necesidad de capacitación médica para mejorar el manejo de estos pacientes.

- **Aspecto Clínico.**

Las principales manifestaciones clínicas de EG1 incluyen: hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos (anemia, trombocitopenia y, más raramente, leucopenia), lesiones óseas y deterioro del sistema nervioso central. Además de estos síntomas, los pacientes también pueden verse afectados por síntomas inespecíficos como insomnio, dolores de cabeza, dolor crónico, parestesia, depresión y dolor musculoesquelético difuso. Estos pacientes no tienen una buena respuesta a la TRE (16). Además, también pueden aparecer síntomas psiquiátricos y cambios cognitivos y motores iniciales más sutiles.

Los síntomas iniciales fueron hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia en el 60% de los pacientes; Según Thomas *et al* (2013) en su estudio realizado en 86 pacientes, el 56% presentó 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% experimentó retrasos de 5 o más años (24). 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. (19) La trombocitopenia moderada a severa es la citopenia más frecuente tanto en nuestra Región como en el resto del mundo (60% y 66%), se debe tomar en cuenta que tenemos un menor número de pacientes esplenectomizados, este hallazgo es un poco inferior a lo reportado por otros autores (26,27)

En nuestro estudio se reportaron 3 pacientes esplenectomizados P011- P012- P013; Estudios anteriores en América Latina informaron un porcentaje mucho menor de pacientes esplenectomizados en comparación con nuestro estudio (7% vs. 25%) (19). La razón para explicar este hallazgo no está clara, especialmente considerando que los pacientes latinoamericanos tienen esplenomegalia más severa. El Registro Internacional Gaucher (IGR), incluso al 2024, tiene poca información sobre el momento de la esplenectomía y la edad promedio de los pacientes intervenidos en América Latina (6). Sin embargo, existe información suficiente para recomendar evitar la esplenectomía en pacientes con EG1

ya que es posible aumentar el impacto óseo, así como la hipertensión pulmonar. El inicio temprano de la TRE es la forma más eficaz de prevenir la esplenectomía, ya que la TRE es muy eficaz para controlar los volúmenes viscerales (21).

Hasta la fecha, sólo el paciente P004 presenta enfermedad neurológica, alteraciones de conducta y dificultades de aprendizaje. La esplenomegalia fue más severa en este estudio en comparación con el resto del mundo (16%), esto podría sugerir la posibilidad de un fenotipo más severo desde la edad del diagnóstico. es más joven en Colombia y América Latina. Se ha demostrado que el uso de TRE o TRS mejora significativamente la organomegalia, las manifestaciones hematológicas, las manifestaciones esqueléticas, previene la necrosis avascular y revierte el retraso del crecimiento en pacientes con EG1. Para mantener un control total de la enfermedad, asegurar un alto nivel de calidad de vida y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo, la terapia 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 de 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 de largo plazo que buscan para evitar el deterioro funcional irreversible de los diferentes sistemas orgánicos (7,24).

En cuanto a la enfermedad ósea, el 20% de los pacientes presenta algún tipo de alteración ósea antes y durante el tratamiento. Sólo el 30% de los pacientes ha tenido seguimiento mediante rayos X o resonancia magnética. Sin embargo, estos datos se basan en informes de la historia clínica y exámenes solicitados por el médico tratante, pero no reflejan el estado real de salud ósea en pacientes con EG1, algunos pacientes no han sido seguidos de manera rutinaria para determinar la DMO, otros no cuentan con estudios radiográficos completos, o la información obtenida de la radiografía no es completa (7,9). Esto sugeriría que incluso en Colombia no se realiza un seguimiento adecuado de las enfermedades óseas de los pacientes.

El tratamiento ideal para tratar complicaciones óseas potencialmente reversibles y prevenir la aparición de la mayoría de ellas es el inicio de TRE o el uso de reducción de sustrato en aquellos que no toleran la TRE. El mayor beneficio observado secundario al uso de la TRE se produce cuando el tratamiento se inicia en pacientes jóvenes, con síntomas iniciales de afectación esquelé-

tica, o incluso sin ningún síntoma todavía, y sólo con manifestaciones viscerales. El tratamiento temprano y constante es crucial, ya que se ha demostrado una respuesta clara correlacionada con la dosis y su mantenimiento (14).

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 inició antes de los 17 años (7); Sin embargo, en este nuevo estudio, con mayor cantidad de información y pacientes, se informó que sólo el 26% del total de 30 había iniciado el tratamiento antes de los 17 años.

En América Latina la gran mayoría de los pacientes, 810 (89%), alguna vez han recibido TRE con imiglucerasa, siendo la mediana de edad al inicio del tratamiento 16 años. En el resto del mundo la edad media de inicio fue de 27 años. Tanto en América Latina como en el resto del mundo, las metas terapéuticas más frecuentemente alcanzadas son: control de las manifestaciones óseas y normalización de la Hemoglobina (97% y 88% respectivamente) (19). La esplenomegalia en general no se normaliza debido a infartos y fibrosis, especialmente en pacientes con esplenomegalia masiva en el momento del diagnóstico.

Este estudio reportó que la TRE es la más prescrita en Colombia para pacientes con EG1, siendo el tratamiento de primera línea Imiglucerasa, Velaglucerasa alfa, Taliglucerasa alfa, seguido de la TRE; Ambos tratamientos tienen como objetivo aliviar los síntomas, prevenir cambios óseos irreversibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para los pacientes con enfermedades crónicas, la decisión de cambiar a un tratamiento diferente puede verse influenciada por múltiples factores, incluida la eficacia inadecuada, la presencia de eventos adversos, la adherencia al tratamiento o motivos de reembolso asociados con los altos costos del tratamiento (28). Una encuesta de actitudes hacia los tratamientos entre pacientes con EG1 reveló una variación significativa en la percepción de la TRE y la TRE, con efectos secundarios reportados como la preocupación más común con respecto a las TRE y la incomodidad de las infusiones regulares como una preocupación común relacionada con las TRE (29). Con la aprobación de cada agente adicional, la oportuni-

dad de cambiar de tratamiento está disponible para más pacientes. Sin embargo, pocos estudios han explorado en detalle las razones para cambiar entre TRE y TRS.

La disponibilidad de TRE y TRS puede haber influido en la selección inicial del tratamiento y en las decisiones posteriores de cambio. Aunque tanto la TRE como la TRS están ahora bien establecidas, los dos primeros agentes de ERT fueron aprobados alrededor de una década antes de la primera TRS, lo que impidió el cambio entre clases fuera de la participación en ensayos clínicos durante este tiempo. Además, la población más restrictiva para la que está indicado miglustat redujo aún más el grupo de pacientes potencialmente disponibles para cambiar a SRT hasta la aprobación posterior de eliglustat. Es necesario realizar seguimientos oportunos cuando se realizan cambios de terapia para reconocer ventajas o desventajas en cada caso (14).

- **Aspecto Paraclínico.**

En cuanto a la actividad de la enzima beta-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 de manosa. contenido y transportado a la red trans-Golgi desde donde se trafica a los lisosomas (4,30). El estándar de oro para el diagnóstico de EG1 es la demostración de actividad deficiente de GCasa medida en leucocitos de sangre periférica y/o homogeneizados de fibroblastos de piel cultivados. Tradicionalmente, la actividad enzimática se medía utilizando el sustrato natural glucocerebrósido. En nuestro estudio, el 93% de los pacientes informaron actividad de glucocerebrósida sugestiva de EG1. Todos los pacientes presentaron una disminución de la actividad enzimática al diagnóstico: media 2,17 $\mu\text{mol/L/h}$ ($\text{VD} > 4,1 \mu\text{mol/l}$). P025 y P028, a pesar de no contar con los resultados de valores enzimáticos proteicos, tuvieron diagnóstico confirmado de EG1 (30).

La quitotriosidasa es el análogo humano de las quitinasas de organismos inferiores y se ha utilizado como biomarcador para la detección. Los niveles son muy altos en EG1 pero no tanto en el primero. Cabe señalar que algunos pacientes tienen una deficiencia hereditaria de esta enzima (12) y en ellos se puede pasar por alto EG1. El 50% de los pacientes afectados por EG1 mostraron niveles elevados de quitotriosidasa. La actividad de la quitotriosidasa plasmática aumenta hasta 1000 veces por encima de los valores medios en una población de referencia sana. En nuestros estudios iniciales de qui-

totriosidasa al diagnóstico se encontró que la actividad plasmática estaba elevada con un promedio de 456.582 nmol/hr/ml, con RV <96,7 nmol/hr/ml, luego del inicio del tratamiento el valor promedio disminuyó a 179.377 nmol. /hr/ml, donde a pesar de disminuir no alcanza los valores deseados. Generalmente, se observa una mayor actividad de la quitotriosidasa plasmática en pacientes de tipo 1 que en pacientes con tipos 2 y 3. También se ha informado de una mayor actividad en pacientes asintomáticos/presintomáticos identificados mediante el cribado de familiares de un caso índice (31).

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 amiotrópica, la hidropesía fetal debido a una infección congénita por el virus del herpes, la 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 EG1 (especialmente en aquellos pacientes que reciben terapia específica), los valores son inferiores a los encontrados en pacientes con EG1 (30,31).

Recientemente, la glucosilesfingosina (también llamada liso-GL1 o liso-Gb1) es un biomarcador utilizado para monitorear la enfermedad y la respuesta al tratamiento en EG1; se ha descubierto que es el biomarcador más sensible y predictivo de EG1 para reflejar la actividad continua de la enfermedad en pacientes con tratamiento prolongado. terapia a término (30). Se demostraron niveles elevados de liso-Gb1 en plasma en pacientes con EG1 no neuropáticos en comparación con portadores obligados de la variante EG1 y sujetos sanos, y se asociaron con la gravedad de la enfermedad, principalmente el volumen hepático y la densidad mineral ósea (32). Se observa una anomalía similar en ratones y peces cebra con deficiencia de GCasa. Esta anomalía característica ha sido confirmada por numerosos laboratorios de todo el mundo (31,32). Se ha demostrado que el tratamiento con TRE o TRS mejora los síntomas y disminuye los niveles de liso-GL1. Datos anteriores de adultos sugieren que el liso-GL1 puede reflejar la carga de enfermedad (28). En nuestro estudio los valores de Lyso-GL-1, plasma al diagnóstico, presentaron un pro-

medio de 96,663ng/mL vs Lyso-GL-1, plasma actual 43,50 ng/mL, con un RV: <4,8ng/mL; Como en el caso de la Quitotriosidasa, aunque hay una disminución, no es suficiente con estar por debajo del RV.

- **Aspecto molecular.**

Hasta la fecha, se han informado más de 460 variantes patógenas diferentes de GBA1. Estas incluyen mutaciones sin sentido, mutaciones sin sentido, pequeñas inserciones o eliminaciones que conducen a cambios de marco o alteraciones dentro del marco, mutaciones de unión de empalme y alelos complejos que portan dos o más mutaciones en cis (33, 34). Cinco alelos (p.Asn409Ser, p.Leu483Pro, 84GG, IVS2+1, RecNciI) explican la mayoría de las variantes que causan la enfermedad, en los judíos asquenazíes debido a la tradición de casarse dentro del mismo grupo étnico. En nuestro estudio, las variantes p.Asn409Ser, Leu483Pro, Lys237Glu, IVS2+1, RecNciI fueron reportadas con mayor frecuencia (16). Aquí p.Asn409Ser es la variante GBA más frecuente dentro de la población, solo en un paciente se reportó P023 en homocigosidad, el resto de los pacientes reportaron dicha variante en heterocigosidad compuesta o heterocigosidad.

La variante c.1226A>G (p.Asn409Ser - N409S) es una variante sin sentido muy común en la población judía asquenazí (frecuencia de portadores 41%, Tsuji *et al.* 1987) y en pacientes afectados por EG1 (35). Por lo general, se presenta como una forma más leve o subclínica de EG1, lo que es consistente con la proporción relativamente alta de adultos en nuestra cohorte de EG1. Las formas más graves de EG1, 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 (entre un 81 y un 95%) (36). Se encuentra con una frecuencia muy baja en las bases de datos de poblaciones de control y varios algoritmos computacionales han predicho que es perjudicial. ha sido declarado patógeno por bases de datos poblacionales y mecanismos bioinformáticos de tecnología in-silico.

La frecuencia de la variante p.Asn409Ser en la población turca alcanzó aproximadamente el 70% de los alelos mutantes (19). En pacientes italianos, alemanes, españoles y portugueses con EG1, esta variante se observó en tasas del 36,5%, 40,48%, 50,2% y 62,5%, respectivamente (12,37,38). Además, en otras poblaciones como la estadounidense, venezolana y brasileña, la mutación p.Asn409Ser surgió como la variante más

común (33,38,39). El análisis estructural y funcional de la proteína GBA mutante p.Asn409Ser reveló una Vmax reducida y una Km aumentada para el sustrato p-nitrofenil-β-D-glucopiranosido (37).

Comparando la frecuencia de homocigotos para p.Asn409Ser con Israel, donde los homocigotos para esta variante son el genotipo predominante, en Latinoamérica el 82% de los pacientes se encontraron con al menos 1 alelo con la variante p.Asn409Ser, la frecuencia de los homocigotos para p.Asn409Ser. La variante Asn409Ser es rara (<10%) (39,43). En nuestro estudio, sólo P023 presentó esta variante en homocigosidad.

El diagnóstico erróneo de EG1 y los retrasos diagnósticos resultantes pueden ocurrir en todo tipo de pacientes con EG1 en muchos países del mundo. Se ha informado que los pacientes con la variante p.Asn409Ser son vulnerables a retrasos en el diagnóstico. Una explicación es que este genotipo tiende a presentarse más adelante en la vida con manifestaciones clásicas menos prominentes. La homocigosidad de la variante p.Asn409Ser se limita casi exclusivamente a pacientes judíos asquenazíes. Sin embargo, los pacientes no judíos también son propensos a sufrir retrasos en el diagnóstico, en parte debido a la percepción errónea de que EG1 es únicamente una enfermedad genética judía (19).

La variante p.Leu483Pro en GBA se ha informado en al menos 89 personas con EG1 y se ha identificado en el 0,245 % (25/10202) de los cromosomas 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 consistente con la mayor prevalencia de EG1 en la población judía asquenazí. Esta variante también ha sido reportada 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 la proteína, aunque esta información no es lo suficientemente predictiva para determinar la patogenicidad (38).

La variante c.709A>G (p.Lys237Glu-K237E) da como resultado un cambio de aminoácido conservador ubica-

do en la familia de glicosil hidrolasa 30, dominio barril TIM de la secuencia de proteína codificada. Tres de cinco herramientas in-silico predicen un efecto dañino de la variante sobre la función de las proteínas. El alelo variante se encontró con una frecuencia de $8.1e-06$ en 246260 cromosomas de control. Esta frecuencia no es mayor de lo esperado para una variante patogénica en GBA que causa EG1 ($8.1e-06$ frente a 0.005), lo que no permite concluir sobre la importancia de la variante. c.709A>G se ha informado en la literatura en individuos afectados con EG1, en un paciente se encontró en homocigosidad y resultó en una enfermedad de tipo 2 (es decir, la forma neuropática), mientras que en tres pacientes se encontró en trans con la variante. c.1226A>G (p.Asn409Ser) que resulta en la forma tipo 1, sin ninguna anomalía neurológica (38). Estos datos indican que es probable que la variante esté asociada con la enfermedad. Al menos una publicación informa evidencia experimental que evalúa un impacto en la función de las proteínas. El efecto variante más pronunciado produce <10% de la actividad normal. Sobre la base de la evidencia descrita anteriormente, la variante se clasificó como patógena (39).

RecNcil es un alelo recombinante gen-pseudogén formado mediante la incorporación del gen GBA y el pseudogén GBAP1 adyacente altamente homólogo mediante entrecruzamiento. El alelo recombinante abarca (c.1448T>C, c.1483G>C y c.1497G>C; .Leu483Pro, Ala495Pro, Val499Val, publicado originalmente como p.L444P, A456P, V460V) que se obtiene de la parte cruzada de Pseudogén GBAP1 (37). Si la co-ocurrencia de p. Leu483Pro con p.Ala495Pro y p.Val499Val no se investiga, se podría anticipar la clasificación errónea de la variante p.Leu483Pro como una mutación puntual en lugar de un alelo recombinante. Esta es una variante complicada compuesta de tres variantes puntuales y se informó en Enfermedad de Parkinson en diferentes poblaciones raciales (41,42); La prevalencia del alelo RecNcil varía entre diferentes poblaciones. Si bien es poco común entre los pacientes judíos asquenazíes, oscilando entre el 2,8% en pacientes españoles y el 21% en pacientes argentinos (43). En particular, una alta prevalencia del alelo RecNcil en esta población se atribuyó a un efecto fundador, como lo revela el análisis del patrón de transferencia Southern. En otras poblaciones, la frecuencia del alelo RecNcil es del 14,7% en Egipto y del 7,2% en Australia. RecNcil está relacionado con enfermedades neuropáticas (43).

La variante patógena intrónica c.115+1G>A (también

conocida como IVS2+1G>A) de una sustitución de G por A un nucleótido después de codificar el exón 2 del gen GBA. Esta variante en GBA se ha informado en al menos 4 personas con EG1 y se ha identificado en el 0,019 % (2/10370) de los cromosomas judíos asquenazíes 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 (47). Esta variante también ha sido reportada en ClinVar como patógena por EGL Genetic Diagnostics, Counsyl, Integrated Genetics, Fulgent Genetics y OMIM. Esta variante ocurre en la región invariante (+/- 1/2) de la secuencia consenso de empalme y se predice que causará un empalme alterado que conducirá a una proteína anormal o ausente. La pérdida de función del gen GBA es un mecanismo de enfermedad establecido en el EG1 autosómico recesivo. La presencia de esta variante en combinación con variantes patogénicas reportadas y en 3 individuos con EG1 aumenta la probabilidad de que la variante c.115+1G>A sea patógena (45).

La secuenciación de todos los exones y los límites exón/intrón de GBA1 es la estrategia principal para una genotipificación precisa de los pacientes con EG1; sin embargo, la secuenciación masiva paralela de lectura corta podría incluir regiones homólogas como el exón 10 de GBAP1 (pseudogén). La amplificación del pseudogén se puede evitar mediante el uso de cebadores específicos dirigidos a GBA1 seguido de la secuenciación de Sanger (46). Sin embargo, las técnicas de secuenciación no detectan grandes eliminaciones y duplicaciones que abarcan exones completos, por lo que se deben realizar investigaciones adicionales, como MLPA (36). Las eliminaciones y duplicaciones que pertenecen al grupo heterogéneo de grandes defectos estructurales pueden dar lugar a nuevos eventos de unión de puntos de ruptura que, en un genoma diploide, conducen a variantes del número de copias (CNV) en un locus determinado. El tamaño de la CNV varía entre cien y millones de pares de bases de ADN (36).

Dado que las sondas no cubren todas las regiones del gen, es necesario un enfoque adicional para evaluar las regiones descubiertas 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 EG1 y debe implementarse en 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 como referencia para futuros estudios sobre la prevalencia real de grandes deleciones/duplicaciones no sólo en la EG sino también en otras enfermedades por almacenamiento lisosomal. (43)

Fortalezas y limitaciones

Una fortaleza de este estudio es el uso de los datos disponibles para examinar esta cohorte poblacional de pacientes con EG1. Este tipo de estudio, a diferencia de los ensayos controlados aleatorios, permite un largo período de seguimiento que puede informar sobre los patrones de tratamiento, las complicaciones y los resultados a largo plazo, lo cual es especialmente importante para las enfermedades raras.

Además, uno de los puntos fuertes del estudio es que se realizó un seguimiento estricto de cada paciente, recogiendo la mayor información posible en el menor tiempo posible, además de un seguimiento por parte de los especialistas. Es un informe que no ha sido realizado anteriormente en nuestro país, lo que permite indicar la situación de los pacientes 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, da como resultado un bajo poder para detectar diferencias y una menor capacidad de generalizar debido a un posible sesgo de selección. En segundo lugar, como se trataba de un estudio observacional basado en datos recopilados de la práctica clínica habitual, no hubo ningún procedimiento de aleatorización o muestreo para garantizar la representatividad. Además, sólo se recogieron una o dos mediciones por parámetro de cada paciente. Esto puede afectar los resultados del estudio, ya que los pacientes tenían diferentes grados de gravedad de la enfermedad y diferentes duraciones del tratamiento y tiempo desde que se sometieron a la esplenectomía. La tercera identificación de pacientes con EG1 mediante pruebas genéticas no estuvo disponible en todos los casos. Cuarto, la relación entre las complicaciones de la enfermedad y los hallazgos de la TRE no está clara y debe considerarse. Finalmente, este estudio refleja a pacientes con EG1 en el suroeste de Colombia y puede no representar a la comunidad global más amplia de EG1 en tipo de variante, gravedad o patrones de tratamiento. No se realizaron ajustes por estos factores al realizar comparaciones entre grupos y los datos reflejan la heterogeneidad observada en la práctica clínica.

Conclusiones

La información obtenida en los 30 pacientes con EG1 en el suroeste de Colombia, permitió elaborar el estudio retrospectivo más completo con información demográfica, clínica, paraclínica y molecular registrado hasta el momento en nuestro país, donde fue posible realizar una caracterización genotipo-fenotipo que permite identificar los grupos de variables más frecuentemente asociadas a la enfermedad;

En Colombia es de vital importancia educar al personal de salud encargado del manejo y tratamiento de los pacientes para aumentar la probabilidad de una detección temprana y un mejor manejo con TRE o TRS, que son los tratamientos definitivos que aumentan la supervivencia. Es muy importante determinar las pautas de seguimiento correctas de los pacientes con EG1 para reconocer cambios más o menos favorables en los individuos. Es necesario determinar la cigosidad de las variantes reportadas para fortalecer el diagnóstico más preciso.

Este tipo de estudios sirve como 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. logrando los ob-

jetivos de la medicina 6P: Personalizada, Preventiva, Predictiva, Participativa, De Precisión y Poblacional.

Agradecimientos

A los pacientes y sus familiares que permitieron la inclusión de sus resultados en este proyecto. ; A los integrantes del grupo Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A, MinCiencias por su constante apoyo en la elaboración, ejecución y redacción de este proyecto.

Contribuciones del autor

Conceptualización D.A-T, L.J.M-G, J.M.S-S.; análisis formal D.A-T, L.J.M-G, J.M.S-S. investigación D.A-T, L.J.M-G, J.M.S-S.; redacción: preparación del borrador original D.A-T, L.J.M-G, J.M.S-S.; redacción: revisión y edición de D.A-T, L.J.M-G, J.M.S-S.; supervisión D.A-T, L.J.M-G, J.M.S-S. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Fuentes de financiamiento

Los autores no recibieron ninguna financiación.

Referencias

1. Barney AM, Danda S, Abraham A, Fouzia NA, Gowdra A, Abraham SSC, Sony M, Das S, Korula S, Mathai S, Simon A, Kumar S. Clinicogenetic Profile, Treatment Modalities, and Mortality Predictors of Gaucher Disease: A 15-Year Retrospective Study. *Public Health Genomics*. 2021;24(3-4):139-148. doi: 10.1159/000514507. Epub 2021. PMID: 33823526
2. Prencipe F, Barzan C, Savian C, Spalluto G, Carosati E, De Amici M, Mosconi G, Gianferrara T, Federico S, Da Ros T. Gaucher Disease: A Glance from a Medicinal Chemistry Perspective. *Chem Med Chem*. 2024 17;19(10):e202300641. doi: 10.1002/cmdc.202300641. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38329692.
3. Feng S, Rcheulishvili N, Jiang X, Zhu P, Pan X, Wei M, Wang PG, Ji Y, Papukashvili D. A review on Gaucher disease: therapeutic potential of β -glucocerebrosidase-targeted mRNA/saRNA approach. *Int J Biol Sci*. 2024; 20(6):2111-2129. doi: 10.7150/ijbs.87741. PMID: 38617529; PMCID: PMC11008270.
4. 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.
5. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Mehta V, Fiorillo L, Badnjević A, Cervino G, Cicciù M. Gaucher: A Systematic Review on Oral and Radiological Aspects. *Medicina (Kauanas)*. 2023 Mar 28;59(4):670. doi: 10.3390/medicina59040670. PMID: 37109627; PMCID: PMC10141990.
6. 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.
7. 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>
8. Cuenta de alto costo: herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher septiembre de 2022. https://cuentadealtocosto.org/herramientas_tecnica/herramienta-tecnica-enfermedad-de-gaucher/
9. Beltrán Urrea, Y, Muñoz Ballesteros, M Estudio de utilización de medicamentos de indicación- prescripción en pacientes con diagnóstico de Gaucher año 2020 en Colombia. [Internet]. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2023
10. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. Gaucher disease': A review. *Rev Med Interne* 2019;40(5):313-322. doi:10.1016/j.revmed.2018.11.012
11. affe DH, Flaks-Manov N, Benis A, et alPopulation-based cohort of 500 patients with Gaucher disease in Israel*BMJ Open* 2019;9:e024251. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024251
12. 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* 2021; 24 (3-4): 139–148. <https://doi.org/10.1159/000514507>
13. 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.
14. 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.
15. Hughes DA, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease in bone: from pathophysiology to practice. *J Bone Miner Res.* 2019; 34(6): 996-1013.
 16. 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.
 17. 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
 18. 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.
 19. 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; 72(4): 273-282. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000400001&lng=es.
 20. Prencipe F, Barzan C, Savian C, Spalluto G, Carosati E, De Amici M, Mosconi G, Gianfererra T, Federico S, Da Ros T. Gaucher Disease: A Glance from a Medicinal Chemistry Perspective. *ChemMedChem.* 2024 May 17;19(10):e202300641. doi: 10.1002/cmdc.202300641. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38329692.
 21. 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>
 22. 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.
 23. 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>
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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>

29. 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.
30. 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>
31. 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; 457:8-11. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.03.004>.
32. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2016; 91(11):1082–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.24491>
33. Rasmussen CA, Quadri A, Vucko E, Kim K, Hickey R, Baker JJ, Charrow J, Prada CE. Treatment-naive 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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; 57(1):52-57. doi: 10.1002/jmd2.12167. PMID: 33473340; PMCID: PMC7802630.
39. 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.
40. 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 BIOLÓGICAS*, 1(32), 115–123. <https://doi.org/10.47499/revistaacsb.v1i32.214>
41. 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>
42. 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.

43. Wan L, Hsu CM, Tsai CH, Lee CC, Hwu WL, Tsai FJ. Mutation analysis of Gaucher disease patients in Taiwan: high prevalence of the RecNciI 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.
44. 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
45. 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>
46. 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.