



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**ENFERMEDADES RARAS: ENFERMEDAD
DE GAUCHER**

Autor: Blanca Ureña Gálvez

Tutor: Pilar Iniesta

Convocatoria: Junio 2019

ÍNDICE

	Pág
1. Resumen / Abstract	2
2. Introducción	2
3. Objetivo	3
4. Material y Métodos	3
5. Resultados y Discusión	3
5.1 Enfermedades de depósito lisosomal	3
5.1.1 El lisosoma	3
5.1.2 Definición	3
5.1.3 Clasificación	4
5.1.4 Clínica	4
5.1.5 Diagnóstico	4
5.1.6 Tratamiento	4
5.2 Enfermedad de Gaucher	5
5.2.1 Epidemiología	5
5.2.2 Clínica	5
5.2.3 Bioquímica y genética	7
5.2.4 Diagnóstico	10
5.2.5 Correlación genotipo/fenotipo	12
5.2.6 Tratamiento	12
5.2.7 Relación con otras patologías	16
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	17

1.-Resumen / Abstract

Las enfermedades raras son un conjunto de patologías de diferente etiología que se caracterizan por su baja prevalencia. Dentro de estas, se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, un conjunto de enfermedades hereditarias, que se caracterizan por el déficit enzimático que conlleva al depósito de sustratos en el lisosoma.

Este trabajo se centra en la enfermedad de Gaucher, una patología autosómica recesiva, en la que se produce el déficit de la enzima β -glucocerebrosidasa como consecuencia de múltiples mutaciones. Esta circunstancia se asocia a una gran variabilidad fenotípica que incluye afectación sistémica cursando, en algunos casos, con afectación neurológica. Asimismo, se analizarán los métodos de diagnóstico, relación con otras patologías y las opciones terapéuticas de la enfermedad.

Palabras clave: herencia, Gaucher, β -glucocerebrosidasa

Abstract

Rare diseases are a group of pathologies with different etiology which are characterized by their low prevalence. Within these, we can find the lysosomal storage diseases, a group of inherited diseases, which are characterized for the enzymatic deficit which entails the deposit of substrates in the lysosome.

This work focuses on Gaucher disease, an autosomal recessive pathology, which is characterized for the deficiency of the enzyme β -glucocerebrosidase that occurs as a result of multiple mutations. This circumstance is associated with a great phenotypic variability that includes systemic involvement, in some cases, with neurological involvement. Likewise, the diagnostic methods, the relationship with other pathologies and the therapeutic options of the disease will be analyzed.

Key words: inheritance, Gaucher, β -glucocerebrosidase

2.- Introducción

2.1.- Concepto de enfermedad rara

El concepto de enfermedad rara se establece en función de su índice de prevalencia, aunque la legislación de cada país fija este límite con parámetros bien distintos. Así, la Unión Europea (UE) lo sitúa en 5 de cada 10.000 habitantes (1) mientras que la Food and Drug Administration (FDA) en menos de 200.000 personas (2). Con independencia de donde se ponga el límite, se estima que las padece, al menos, entre un 6-8% de la población. Existen en torno a 6.000 enfermedades raras (3). Además de por su baja prevalencia, las patologías huérfanas se caracterizan, fundamentalmente, por ser graves, evolutivas y crónicas (1).

2.2.- Líneas de Investigación

El objetivo principal en la investigación de cualquier enfermedad es el desarrollo de tratamientos efectivos que mejoren la calidad de vida de los pacientes, lo que se consigue mediante un enfoque multidisciplinar de sus líneas de actuación. Las enfermedades raras, en esto, no son una excepción, si bien, debido a su baja prevalencia, este enfoque debe incorporar, además, la creación de redes para el intercambio de información y de recursos a nivel regional, nacional e internacional, permitiendo así acelerar la obtención de logros (4).

2.3.- Tratamiento: medicamentos huérfanos

Son medicamentos huérfanos aquellos que se destinan a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras.

El problema ligado a los medicamentos huérfanos es su limitado mercado. En los últimos años la Agencia Europea del Medicamento (EMA), a través del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), ha implantado políticas cuyo objetivo ha sido fomentar la investigación y desarrollo de estos fármacos. Estas políticas se centran en la concesión de incentivos a aquellos medicamentos que adquieren la designación de “huérfanos” (5).

Las opciones en el tratamiento de estas patologías poco frecuentes, son tres:

- Terapia genética
- Terapia enzimática de sustitución (TES)
- Terapia con moléculas pequeñas y reposicionamiento de medicamentos: incluye la terapia de reducción de sustrato (TRS) y el uso de chaperonas farmacológicas (6)

3.-Objetivo

El propósito de este trabajo es la investigación y revisión bibliográfica de un grupo importante de “enfermedades raras” como es el de las enfermedades lisosomales, y de forma más detallada se estudiará la enfermedad de Gaucher.

4.-Material y Métodos

Para obtener información relativa a la revisión bibliográfica del tema escogido, se han utilizado artículos obtenidos de la base de datos PubMed y de la revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM). Asimismo, se ha recurrido a monografías y bases de datos de enfermedades genéticas como la de la Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), y enfermedades raras como ORPHANET.

5.-Resultados y Discusión

En este apartado se presentan los puntos principales de la revisión bibliográfica sobre las enfermedades de depósito lisosomal y enfermedad de Gaucher.

5.1 **Enfermedades de depósito lisosomal**

5.1.1. **El lisosoma**

Los lisosomas son orgánulos ácidos exclusivos de las células eucariotas, que contienen enzimas hidrolíticas necesarias para la degradación de macromoléculas y permeasas, las cuales facilitan la translocación de las moléculas originadas en el catabolismo (7).

5.1.2. **Definición**

Las enfermedades lisosomales o enfermedades de depósito lisosomal (EDL), son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias. La causa fundamental es el déficit de enzimas hidrolíticas lisosomales, si bien, en algunos casos, también pueden deberse a déficits de proteínas necesarias para la biogénesis o normal funcionamiento de los lisosomas. Con independencia de cuál sea su causa, la consecuencia es siempre la acumulación de sustratos sin degradar en el lisosoma (8,9).

Lo más frecuente es la herencia autosómica recesiva, aunque, excepcionalmente, la herencia está ligada al sexo (cromosoma X); este es el caso de las enfermedades de Hunter y Fabry (10).

5.1.3. Clasificación

Se conocen en torno a 50 enfermedades de depósito lisosomal. Su clasificación se basa en la naturaleza bioquímica de los sustratos que se acumulan. Según esto, podríamos clasificarlas en glucogenosis, esfingolipidosis, mucopolisacaridosis, mucopolisacaridosis y otras (Tabla 1) (8,11).

Mucopolisacaridosis	Esfingolipidosis
Tipo I	Enf. Niemann-Pick tipo I (A Y B)
Tipo II	Enf. Gaucher
Tipo III	Enf. Fabry
Tipo IV	Gangliosidosis GM1
Tipo VI	Gangliosidosis GM2
Tipo VII	Galactosialidosis
Oligosacaridosis	Enf. Krabbe
Fucosidosis	Leucodistrofia metacromática
Alfa manosidosis	Enfermedad por depósito de lípidos
Beta manosidosis	Enf. Niemann-Pick tipo II (C y D)
Aspartil glucosaminuria	Enf. Wollman
Enf. Schindler	Lipofuscinosis ceroides neuronal
Sialidosis	Enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (enf. Pompe)
Mucopolisacaridosis	
Tipo II,III,IV	
Defectos del transporte lisosomal	
Cistinosis	
Enf. Salla	

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades de depósito lisosomal. Adaptado de: Tapia Ceballos, L Gangliosidosis GM 1 o enfermedad de Landing, 2019 (12).

5.1.4. Clínica

Estas enfermedades se manifiestan a edades tempranas, aunque no son exclusivas de esta etapa de la vida, pudiendo aparecer en la edad adulta. Son patologías progresivas y degenerativas de alcance multiorgánico, que afectan, fundamentalmente, al Sistema Nervioso Central (SNC). Por la acumulación de sustancias no degradadas, suelen conllevar agrandamiento de determinados órganos (esplenomegalia, hepatomegalia), y pueden aparecer deformidades esqueléticas.

Su clínica es muy variada, debido, no solo al gran número de mutaciones que pueden ocasionarla, sino también a la influencia del resto del genoma, así como a factores ambientales (9).

5.1.5. Diagnóstico

Ante la sospecha clínica, el diagnóstico de confirmación, generalmente, comienza midiendo la actividad enzimática o la concentración de un metabolito. Aunque para el diagnóstico definitivo es imprescindible la realización de un estudio molecular que determine la/s mutación/es responsable/s (9,13).

5.1.6. Tratamiento

El tratamiento de estas enfermedades es sintomático, habiendo surgido en los últimos años nuevas terapias –terapia de reemplazo enzimático (ERT), terapia de reducción de sustrato (TRS) o terapia génica (TG), entre otras– que actúan sobre la causa de la enfermedad, mejorando el pronóstico y la calidad de vida del paciente (9).

5.2 Enfermedad de Gaucher

5.2.1 Epidemiología

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad rara, con un índice de prevalencia entre 1/40.000 a 1/60.000 nacidos y afecta por igual a hombres y mujeres.

Sin embargo, en la población de judíos Ashkenazi llega a ser una enfermedad frecuente, afectando a 1/800 nacidos (14).

En España, la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG) dispone de información sobre 373 pacientes afectados y 1400 portadores, todos ellos pertenecientes a 273 familias españolas (15).

5.2.2 Clínica

La enfermedad se clasifica fenotípicamente en 3 tipos:

- Tipo 1, o forma no neuronopática
- Tipo 2, o forma neuronopática aguda
- Tipo 3, o forma neuronopática crónica.

La clínica se caracteriza por ser sistémica en los 3 casos, siendo el factor distintivo de los tipos 2 y 3 la afectación neurológica.

Gaucher tipo 1 es la forma más frecuente, afectando al 90% de los enfermos (16). La clínica, esperanza de vida y progresión del tipo 1 presentan una gran variabilidad, abarcando desde pacientes asintomáticos a casos fulminantes (17). Los pacientes afectados pueden ser diagnosticados a cualquier edad, situándose la media antes de los 20 años (14).

Afectación visceral

El hígado y el bazo son los órganos principalmente afectados, ya que, es en ellos, donde mayoritariamente se encuentran las células del sistema mononuclear macrófagico (SMM) en las que se produce el depósito de la glucosilceramida no degradada. La acumulación de los macrófagos en estos órganos ocasiona su progresivo agrandamiento, llevando, finalmente, a la hepatoesplenomegalia (Figura 1), signo patognomónico de la enfermedad de Gaucher.

La esplenomegalia se presenta hasta en el 95% de los casos, siendo frecuente en las exploraciones de imagen, la aparición de nódulos esplénicos por acúmulos de células de Gaucher (ver apartado 5.2.3, página 8), lo que puede ser diagnosticado como linfoma esplénico (16). El paciente puede presentar dolor abdominal producido por el infarto esplénico (18).

La hepatomegalia es de aparición más tardía (18). En este caso, las células de Kupffer se convierten en células de Gaucher, cuya infiltración a nivel hepático puede producir fibrosis (19). Esta fibrosis es una respuesta de autodefensa de los macrófagos para controlar el excesivo depósito lipídico, llegando a convertirse, en casos extremos, en cirrosis (20), que se acompaña de hipertensión portal, ascitis y varices esofágicas (18).

Afectación hematológica

En la enfermedad de Gaucher son muy comunes las manifestaciones hematológicas, principalmente las citopenias, que se deben a dos factores coadyuvantes. Por una parte, la infiltración de las células de Gaucher en la médula ósea, que desplazan el tejido



Figura 1. Paciente infantil con Gaucher tipo 1 y hepatoesplenomegalia (18).

hematopoyético (mieloptisis) (16), y por la otra, la captación y eliminación de elementos sanguíneos provocada por la esplenomegalia (19).

Las citopenias más frecuentes son la anemia y la trombocitopenia. Aunque puede haber sangrado espontáneo, normalmente, la existencia de problemas coagulatorios sólo se detecta después de traumatismos o intervenciones quirúrgicas. En la población Asquenazi, aunque exista déficit del factor de coagulación XI, este está ligado a herencia autosómica (21).

La leucopenia es secundaria, aunque se ha observado que en los pacientes con Gaucher son recurrentes las infecciones víricas y bacterianas, debido a la unión de los microorganismos a los glucoesfingolípidos acumulados (22).

Afectación ósea

El tejido óseo es una de las estructuras más afectadas por la enfermedad, ya que la infiltración de las células de Gaucher (Figura 2) produce un desplazamiento de la médula ósea, alterando la presión intramedular y la vascularidad, contribuyendo a la presencia de citopenias y al adelgazamiento cortical (23). Las manifestaciones óseas suelen aparecer en la adolescencia; son variadas y frecuentemente cursan con dolor agudo o crónico (24).

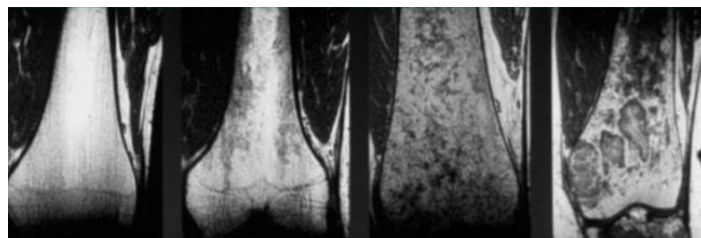


Figura 2. Patrón de infiltración de las células de Gaucher en la porción distal del hueso (16).

Las citoquinas que intervienen en la formación del hueso se ven afectadas por esta enfermedad, en concreto la IL-6 y la IL-10, alterando la actividad de los osteoclastos y osteoblastos. Esto, unido al acúmulo de células de Gaucher, 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 (Figura 3). Estas manifestaciones, aunque no constituyen un signo patognomónico de la enfermedad, son bastante frecuentes.



Figura 3. Deformidad de matraz de Erlenmeyer bilateral (25).

Otro resultado del acúmulo celular es la pérdida de la densidad ósea, que da lugar a una osteopenia generalizada y osteoporosis, aumentando así el riesgo de fractura.

La isquemia localizada compromete la circulación ósea, lo que en última instancia puede terminar en osteonecrosis debida al infarto crónico. De manera inicial se presenta como un dolor agudo, lo que también se conoce por "crisis ósea" (23), acompañada de fiebre, leucocitosis y elevada sedimentación eritrocitaria (26). Además, puede aparecer osteoesclerosis por calcificación de la zona infartada(20,23).

Otras afectaciones menos frecuentes

Pueden producirse afectaciones pulmonares debido al depósito de células de Gaucher, ocasionando procesos infecciosos y lesiones fibróticas que transcurren con disnea, taquipnea y tos por disminución de la luz alveolar. Estos acúmulos celulares pueden causar, también,

hipertensión pulmonar, cuyos síntomas más característicos son, disnea, cianosis y dedos en palillo de tambor.

Se ha descrito la aparición de pinguéculas en la conjuntiva del ojo, debido al depósito lipídico y, con menos frecuencia, complicaciones renales y cardiovasculares (18).

Gaucher tipo 2 y 3 son las formas neurológicas de la enfermedad. Ambas presentarán las mismas complicaciones clínicas que la tipo 1, diferenciándose, tan solo, por la afectación neurológica.

La enfermedad de Gaucher tipo 2, o neuronopática aguda, se manifiesta en la infancia. Se caracteriza por la aparición temprana de los signos patognomónicos y un rápido deterioro neurológico. Es una forma agresiva, sobreviniendo la muerte, generalmente, a los 2 años de vida. Los pacientes son normales al nacer, pero desarrollan rápidamente visceromegalia, retraso del crecimiento y anemia. Los síntomas neurológicos afectan principalmente al nervio craneal y el tracto extrapiramidal (OMIM#230900) (24).

Dentro del tipo 2 se distingue un fenotipo adicional, la enfermedad perinatal letal de Gaucher, que es una forma más grave, caracterizada por ocasionar hidropesía y muerte fetal (27).

El tipo 3 de la enfermedad es la forma neuronopática subaguda. Es de inicio más tardío y progresión más lenta que la tipo 2. Durante el primer año de vida, los pacientes manifiestan organomegalia, citopenias (anemia o trombocitopenia) y parálisis ocular supranuclear horizontal, un rasgo característico de EG3 (24). Podemos diferenciar 3 fenotipos: 3A, 3B y 3C (OMIM#231000). En los pacientes 3A y 3B los síntomas aparecen en la infancia y preadolescencia. En los 3A existe afectación neurológica progresiva y manifestaciones sistémicas leves, mientras que los 3B cursan con afectación neurológica leve y manifestaciones sistémicas graves (20). La variante 3C se asocia a calcificación cardiovascular (OMIM#231005).

5.2.3 Bioquímica y Genética

La Enfermedad de Gaucher es la más común de las enfermedades de depósito lisosomal. Es una enfermedad rara, hereditaria, autosómica y recesiva.

La enfermedad está causada, principalmente, por un déficit de la enzima β -glucocerebrosidasa, lo que impide la degradación de la glucocerebrosidasa, produciéndose, en consecuencia, su depósito en el interior del lisosoma. De manera excepcional, la enfermedad puede estar ocasionada por un déficit del activador fisiológico de la β -glucocerebrosidasa, la saposina C.

Este déficit enzimático se origina por mutaciones en el gen que codifica para la β -glucocerebrosidasa, el GBA. Este gen se localiza en la región q21-31 del cromosoma 1 y tiene una longitud de 7 kilobases (Kb) dispuestas en 11 exones y 10 intrones.

A 16 Kb en dirección 3', se encuentra su pseudogén (GBAP), de 5,8 Kb de longitud que presenta una homología del 96% con el gen estructural. La presencia de este pseudogén favorece el intercambio de fragmentos de DNA con el gen estructural durante la recombinación, dando lugar a alelos no funcionales denominados "alelos de recombinación" (Rec).

La diferencia de tamaño entre el gen estructural (GBA) y el pseudogén (GBAP), se debe a deleciones en los intrones 2 (313 pb), 4 (626 pb), 6 (320 pb) y 7 (277 pb), que corresponden a elementos Alu en el pseudogén además de 2 deleciones en el exón 4 (5 pb) y 9 (55 pb) (Figura 4) (20).

La presencia del pseudogén favorece la ocurrencia de reordenamientos cromosómicos en esta región, dificultando la identificación y caracterización de mutaciones en el gen estructural (28).

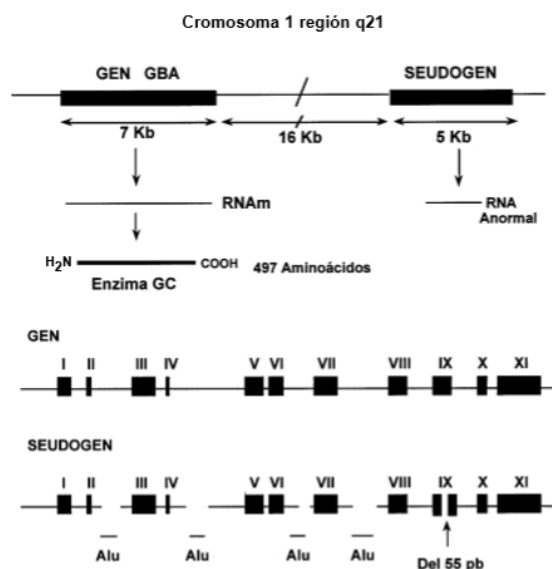


Figura 4. Localización y distribución en exones e intrones del gen de la glucocerebrosidasa y del pseudogén (20).

Dentro de la región 85 Kb del cromosoma 1q, la expresión del GBA puede verse afectada por la proximidad de otros genes funcionales, como el gen de la Metaxina 1 (MTX1) y el de la Trombospondina 3 (THBS3), pudiendo estar implicados en la patogénesis de la enfermedad (20).

La transcripción del gen es generalizada. Todo comienza por la identificación en el promotor del gen GBA de las cajas TATA y CAAT. Sin embargo, se desconoce el sitio de unión del factor SpI, lo cual es inusual (29).

Finalmente, el gen es transcrito a un RNA mensajero (RNAm) de 2 Kb, que traduce en una proteína de 497 aminoácidos (16), la β -glucocerebrosidasa. La enzima dispone de 3 dominios. El dominio III alberga el sitio activo de la enzima, donde se localizan los residuos catalíticos, que son, el aminoácido E235 -el catalizador ácido/base- y el aminoácido E340 -el nucleófilo-. El dominio III se une al II por una bisagra flexible, mientras que con el I establece una unión más estrecha (30).

El sustrato de la enzima β -glucocerebrosidasa (o β -glucosidasa ácida) es la glucosilceramida (16). La glucosilceramida (o glucocerebrósido) es un esfingolípido formado por glucosa y ceramida que se sintetiza en el cerebro y otros órganos a partir de UDP-glucosa y glucosilceramida sintetasa. Este esfingolípido se produce en el complejo de Golgi, y forma parte de la membrana plasmática celular (16); además, es el penúltimo metabolito de la degradación de glucoesfingolípidos complejos en el lisosoma (16).

En condiciones normales, la β -glucocerebrosidasa hidroliza el enlace β -glucosilo de la glucosilceramida, lo cual, para una actividad máxima, requiere de la acción de la saposina C y de lípidos cargados negativamente (Figura 5A) (30). Finalmente, se liberan la glucosa y la ceramida; esta última será convertida en esfingosina y ácidos grasos por la acción ceramidasa (16).

En los enfermos de Gaucher la actividad enzimática disminuye, produciéndose el depósito de la glucosilceramida en los lisosomas de los macrófagos. Estos macrófagos pasan a convertirse en células grandes, longevas y de núcleo excéntrico, conocidas como "células de Gaucher" (31,32).

Estas células son características de la enfermedad (Figura 5B). Sin embargo su aparición en la médula ósea puede ser confundida con las células de pseudo-Gaucher, existentes en otras patologías hematológicas (enfermedad de Hodgkin's, mieloma múltiple y leucemia granulocítica crónica) (32).

Las células de Gaucher repletas de lípidos, se acumulan progresivamente en aquellos tejidos y órganos donde normalmente se encuentran los macrófagos, siendo la causa de las principales manifestaciones clínicas. Los órganos principalmente afectados son: hígado, bazo, médula ósea, sistema nervioso central y pulmón (31).

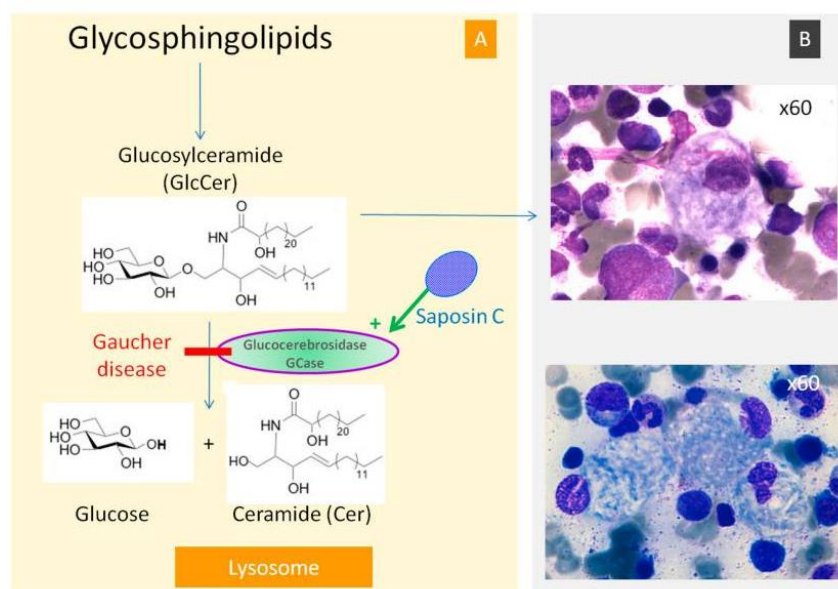


Figura 5. Hidrólisis de glucosilceramida por glucocerebrosidasa en el lisosoma (A). Acumulación de glucosilceramida en el lisosoma de los macrófagos, “células de Gaucher” (B) (14).

Mutaciones sobre el gen GBA

Actualmente han sido descritas en torno a 300 mutaciones sobre el GBA.

Estas mutaciones pueden clasificarse en: mutaciones de codón de parada, o *nonsense*, mutaciones que sustituyen un aminoácido por otro, o *missense*, mutaciones en el ajuste del RNA, o splicing y deleciones o inserciones (20).

Asimismo, estarían los polimorfismos, mutaciones frecuentes en la población, que se producen en los intrones del GBA y que no afectan a la funcionalidad del gen (33).

De entre todas las mutaciones, estas son las más frecuentes:

Mutación N370S

Se produce por la sustitución de una adenina por guanina, lo cual se traduce en el cambio en posición 370 de asparragina por serina. Esta mutación se localiza en la hélice α más larga (hélice 7), que conecta los dominios II y III, lo cual disminuye la actividad enzimática.

Esta mutación predispone el tipo I de la enfermedad, siendo la más frecuente de las mutaciones en los judíos Ashkenazis (70%), mientras que en los no judíos representa el 25% de los casos (20,30).

Mutación L444P

En la mutación L444P se produce la sustitución del nucleótido timina por citosina, que lleva al cambio de leucina por prolina en la posición 444. Esta mutación repercute en el núcleo

hidrófobo del dominio II de la enzima, que conduce a la ruptura del mismo, provocando un plegamiento incorrecto, causante de la disminución de la actividad enzimática.

Esta es la mutación más común que predispone a las formas neurológicas de la enfermedad (tipo II y III) (20,30).

Mutación 84GG

Esta mutación es una inserción de una guanina en el nucleótido 84 del cDNA lo que produce un cambio en el marco de lectura ya que se genera un codón de parada que acorta la proteína (34).

Mutación IVS2⁺¹

Esta mutación se debe al intercambio del nucleótido guanina por adenina en el segundo intrón, lo que genera el ajuste defectuoso del RNAm (20).

Gen de la prosaposina C (PSAP)

En concreto, es debido a mutaciones del gen PSAP (localizado en el cromosoma 10q21), que codifica la prosaposina, precursora de saposina C y de sus 3 proteínas homólogas (saposinas A, B y D) (35).

El número de enfermos por déficit de saposina C es menor porque el tamaño del gen es pequeño, de modo que el número de mutaciones que pueden suceder también lo es (36).

5.2.4 Diagnóstico

En el diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher se utilizan métodos clínicos y métodos bioquímicos.

Métodos clínicos

Aunque no es el primer método de elección debido a su invasividad, se puede recurrir al aspirado de médula ósea en situaciones donde se encuentran células de Gaucher y pacientes con esplenomegalia o hepatomegalia (37).

Métodos bioquímicos

El diagnóstico en laboratorio de la enfermedad de Gaucher se realiza midiendo la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en sangre seca, leucocitos o fibroblastos.

La sangre seca es el material de cribado, puesto que es un material asequible fácil de trabajar. Sin embargo, una vez demostrado el déficit enzimático, es imprescindible la confirmación del diagnóstico de la enfermedad en leucocitos o fibroblastos.

Una vez se confirma el diagnóstico bioquímicamente, se procede a la identificación de las mutaciones en el gen GBA, lo que a su vez permite establecer la correlación genotipo-fenotipo y estudiar los portadores en la familia.

El diagnóstico prenatal también es posible a través del análisis del líquido amniótico y las vellosidades coriales.

Para el diagnóstico enzimático de la enfermedad de Gaucher se recurre a la técnica de fluorimetría, basada en la capacidad de la β -glucosidasa de hidrolizar el enlace β -glucosilo de la glucosilceramida. En esta técnica se utiliza

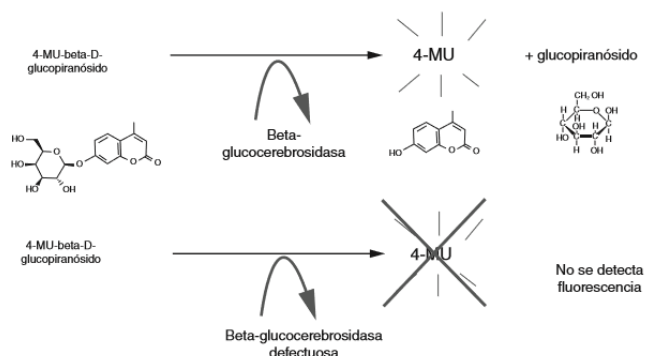


Figura 6. Reacción de fluorescencia por 4-MU (38).

un sustrato sintético, la 4-metilumbeliferona-beta-D-glucopiranosido, que es una 4-metilumbeliferona (4-MU) unida a una glucosa por el mismo enlace que establece la ceramida y la glucosa en la glucosilceramida, de modo que la enzima es capaz de reconocer e hidrolizar el enlace, liberando la 4-MU, la cual, en estado libre, emite fluorescencia. Esta fluorescencia permitirá detectar la actividad enzimática y, en consecuencia, diagnosticar la enfermedad (Figura 6).

Aplicada sobre la sangre seca, esta técnica permite distinguir los enfermos de los pacientes portadores o sanos. En caso de duda, se recurre a la incubación de células (fibroblastos y leucocitos) con el sustrato fluorigénico a unas condiciones de pH y temperatura que emulan a las del lisosoma. Transcurrido el tiempo requerido, se detendrá la reacción enzimática mediante la adición de un tampón carbonato a pH 10,7, que, además, es el pH de máxima fluorescencia de la 4-metilumbeliferona.

Esta técnica permite establecer una relación entre la actividad enzimática y la clínica que presenta el enfermo, mostrando mayor actividad en los pacientes con la enfermedad de Gaucher tipo 1 que en los tipo 2 y 3.

En ocasiones poco frecuentes, puede ocurrir que la actividad de la β -glucocerebrosidasa sea normal, pero que la clínica indique Gaucher. En estos casos, se trataría de un déficit de la Saposina C, siendo necesarias las técnicas de confirmación basadas en el estudio molecular del gen PSAP, la detección del depósito de glucosilceramida o el análisis del biomarcador quitotriosidasa (38).

Biomarcadores asociados con la enfermedad de Gaucher

Un biomarcador o marcador biológico es una sustancia utilizada como indicador del estado biológico, siendo su objetivo prioritario la medida objetiva del estado patológico y respuesta al tratamiento farmacológico (38).

En la enfermedad de Gaucher se produce el incremento de algunos analitos en sangre, que son indicadores indirectos de la enfermedad, siendo los más utilizados y conocidos los siguientes:

- Quitotriosidasa: se trata de una enzima lisosomal producida por las células de Gaucher. En los enfermos sus niveles se encuentran elevados entre 100 y 4000 veces, y en los asintomáticos también, aunque en menor medida. Además, es usado para comprobar la efectividad del tratamiento, puesto que sus valores se van normalizando como consecuencia de la efectividad del mismo.

Es el biomarcador más utilizado, salvo cuando existen mutaciones en el gen CHIT1 que codifica la quitotriosidasa. La mutación más frecuente de este gen es la duplicación de 24 pares de bases, que en homocigotos lleva a la pérdida de función de la quitotriosidasa, mientras que en heterocigotos la actividad de esta enzima se ve reducida. En estos casos, como alternativa, se utiliza el biomarcador CCL18 (38).

- CCL18: es una quimioquina producida por los macrófagos (39), cuyos niveles en plasma de pacientes con Gaucher son de 10 a 50 veces superiores que en los grupos control.
- Glucosilesfingosina: se trata un marcador específico de la enfermedad, puesto que se acumula en los órganos y tejidos del paciente, guardando una relación estrecha con la quitotriosidasa y la quimioquina CCL18.
- Ferritina: la mayoría de los enfermos con Gaucher (>85%) presentan hiperferritemia, asociada a esplenomegalia (14).

5.2.5 Correlación genotipo/fenotipo en la enfermedad de Gaucher

El genotipo permite distinguir entre las 3 formas clínicas de Gaucher. Sin embargo, no permite predecir la gravedad de la enfermedad, estando condicionada por la variable fenotipo (33).

Dada la gran variedad mutacional, se ha establecido un esquema que clasifica en 3 las mutaciones: nulas, leves y graves. La combinación de los alelos permite hacer un pronóstico que determine el tipo de enfermedad, ya que al conocerse el genotipo se puede establecer la relación con el fenotipo (Tabla 2) (40).

		ALELOS		
		Nulo	Grave	Leve
ALELOS	Nulo	Inviabile	Tipo 2/3	Tipo 1
	Grave	Tipo 2/3	Tipo 2/3	Tipo 1
	Leve	Tipo 1	Tipo 1	Tipo 1

Tabla 2. Interacción entre alelos y tipo de enfermedad de Gaucher. Adaptado de: Giraldo, P et al. *Enfermedad de Gaucher 2ª Edición Epidemiología, clínica, diagnóstico y terapéutica*, 2004 (20).

Las mutaciones “nulas” son las que impiden que se sintetice la proteína; mientras que las “no nulas” lo permiten. En estas últimas se distinguen, las leves, en las que no hay afectación neurológica, y las graves, en las que sí la hay (33). Actualmente, no existe consenso sobre la relación genotipo-fenotipo, con dos excepciones: los pacientes con, al menos, un alelo N370S, que no presentan afectación neurológica, y los pacientes con dos alelos L444P/L444P, que son característicos de las formas neuronopáticas (40).

5.2.6 Tratamiento

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento curativo para la enfermedad de Gaucher, aunque existen diferentes terapias que ayudan a paliar los síntomas derivados del déficit enzimático (Figura 7).

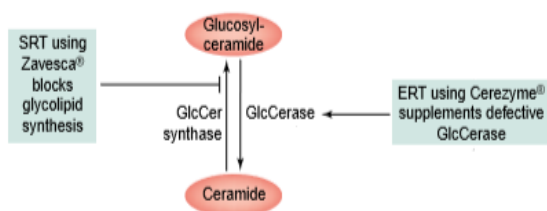


Figura 7. Tratamiento enfermedad de Gaucher. Adaptado de: Futerman, A et al. *New directions in the treatment of Gaucher disease* (49).

1. Terapia enzimática de sustitución (TES)

Esta terapia actúa sobre la causa subyacente de la enfermedad: el déficit enzimático. Se administra, por infusión intravenosa, una enzima exógena que es captada por los lisosomas compensando la escasa actividad fisiológica enzimática. Este tratamiento también es eficaz en otras patologías de depósito lisosomal como la enfermedad de Pompe o Fabry (18).

Las terapias de sustitución enzimática utilizadas, son las siguientes:

ALGLUCERASA (Ceredase)

La alglucerasa fue la primera terapia de sustitución empleada en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Se utiliza β -glucocerebrosidasa purificada obtenida de placenta humana. Posteriormente se producen modificaciones que alteran los azúcares terminales de sus cadenas de oligosacáridos, convirtiéndose en manosas, que son reconocidas por los receptores de manosa-6-fosfato de los macrófagos (Figura 8), lo que permite a la enzima modificada integrarse en la célula y llegar al lisosoma. Debido a sus limitaciones económicas, la alglucerasa fue reemplazada por imiglucerasa (41,42).

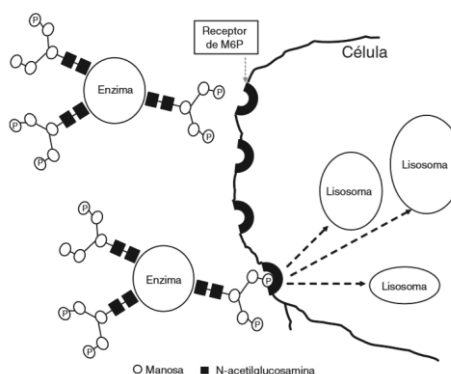


Figura 8. Señal de reconocimiento de las enzimas por los receptores de manosa-6-fosfato (M6P) (44).

IMIQLUCERASA (Cerezyme):

La imiglucerasa es una enzima recombinante obtenida a través de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) en la que se inserta el gen de la β -glucocerebrosidasa humana. Es la β -glucocerebrosidasa recombinante más utilizada, por delante, incluso, de la velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa.

El resultado es una glicoproteína monomérica de 497 aminoácidos. En posición 495 la enzima cuenta con una arginina en lugar de una histidina, como sucede en la alglucerasa (Figura 9). No obstante, tiene características comunes con la alglucerasa, tales como la farmacocinética, la distribución en los tejidos, las propiedades de unión al receptor de manosa y la inmunogenicidad, siendo la eficacia de ambas muy similar.

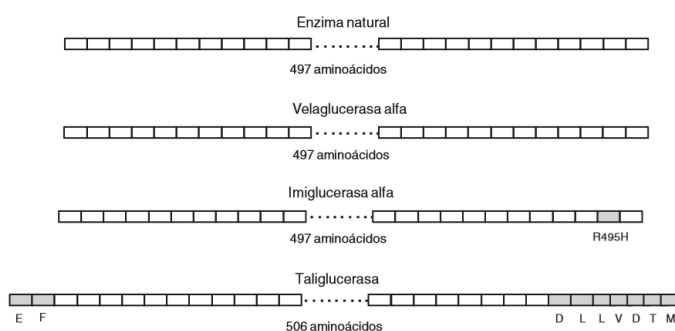


Figura 9. Estructura primaria de las beta-glucocerebrosidasas naturales y recombinantes (44).

Como sucede con las enzimas de origen placentario, la imiglucerasa se modifica para aumentar su eficacia. Este paso es necesario porque la glicoproteína aún no tiene expuestos los residuos de manosa que le permiten unirse al receptor en los macrófagos.

El proceso consta de varias etapas; tras su síntesis en las células de cobaya, se realiza la digestión (Figura 10) con neuraminidasa, β -galactosidasa y β -N-acetilglucosaminidasa, dejando así expuestos los restos de manosa que interaccionan con el receptor de manosa-6-fosfato.

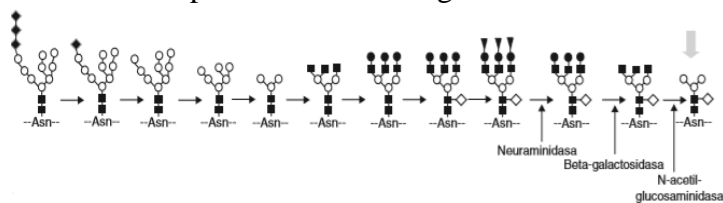


Figura 10. Exposición de los restos de manosa por la neuraminidasa, beta-galactosidasa y N-acetilglucosaminidasa (44)

Los ensayos clínicos demostraron que tras la administración de 4 dosis de imiglucerasa, la actividad enzimática se recuperaba hasta alcanzar el equilibrio. Demostrando su eficacia en la

mejoría de las manifestaciones viscerales, hematológicas y óseas. Además hay estudios que sugieren su eficacia en el tratamiento de las manifestaciones no mioclónicas del tipo 3 (18).

VELAGLUCERASA ALFA (Vpriv):

Es una enzima recombinante obtenida de fibroblastos humanos mediante un gen de activación. Este gen permite conseguir una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la β -glucocerebrosidasa humana normal.

En los ensayos clínicos, el principal criterio utilizado en la valoración de la eficacia de la velaglucerasa fue la mejora de la afectación hematológica, en concreto de la anemia. Los datos clínicos señalaron un incremento porcentual medio de la hemoglobina en un 21,7% a los 48 meses, además de una considerable recuperación del volumen hepatoesplénico (43).

TALIGLUCERASA ALFA (Elelyso):

Esta enzima recombinante se obtiene por cultivo de células vegetales (zanahoria) transfectadas con el gen β -glucocerebrosidasa en un sistema de alto rendimiento libre de exposición a cualquier tejido de mamífero. Esta enzima contiene 9 aminoácidos adicionales, es decir 506 con respecto a la natural; 2 en el extremo amino terminal y 7 en el carboxilo terminal. Sin embargo, la conformación tridimensional de la enzima no varía debido a que estos aminoácidos anejos se encuentran en los extremos de la cadena polipeptídica.

En los estudios realizados, se ha constatado que la taliglucerasa consigue disminuir el tamaño del bazo en los pacientes de Gaucher tipo 1, estando indicado este tratamiento, exclusivamente, para los tipo 1, debido a la falta de estudios en enfermos tipo 2 y 3 (43,44).

BIOSIMILAR DE IMIGLUCERASA (Abcertin)

De la misma manera que la imiglucerasa, se desarrolla en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Se ha demostrado su eficacia, sobre todo en la mejora de la anemia, al aumentar los niveles de hemoglobina. No han sido notificados eventos adversos severos. Sin embargo, comparando con la imiglucerasa, el número de pacientes con los que se ha demostrado su eficacia y seguridad es mucho más bajo (45).

Las enzimas recombinantes se diferencian principalmente en la complejidad y tamaño de sus estructuras de oligomanosas. Existen distintos patrones de glucosilación; así mientras que la velaglucerasa posee 9 restos de manosa, la imiglucerasa contiene 3 (Figura 11). Esto podría estar relacionado con un mejor proceso de captación celular de la velaglucerasa, lo que produciría una respuesta más rápida y una mayor eficacia terapéutica. Sin embargo, en estudios realizados in vitro, no se han encontrado diferencias desde el punto bioquímico o farmacológico (44,46).

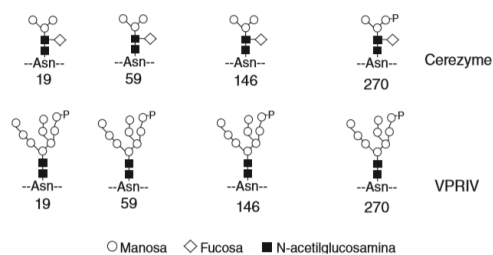


Figura 11. Oligosacáridos presentes en las enzimas recombinantes imiglucerasa (Cerezyme) y velaglucerasa (VPRIV) (44).

Finalmente, ha de señalarse que ninguno de los tratamientos enzimáticos sustitutorios descritos, es capaz de prevenir la aparición de complicaciones neurológicas, puesto que no consiguen atravesar la barrera hematoencefálica por lo tanto, no se usan en Gaucher tipos 2 y 3 (47).

2. Terapia de reducción de sustratos (TRS)

Esta terapia disminuye la producción de glucosilceramida, al inhibir la glucosilceramida sintasa, lo que permite que la poca β -glucocerebrosidasa disponible sea capaz de degradar la glucosilceramida residual. Es una alternativa terapéutica al TES que se administra por vía oral. Además, tiene efecto en órganos no accesibles a las enzimas terapéuticas, como el hueso o el sistema nervioso central (SNC), y evita las respuestas inmunológicas que producen las TES. Actualmente, es una alternativa terapéutica en los casos en los que el paciente no pueda, o no quiera, recibir TES (24).

Las terapias de reducción de sustratos utilizadas, son las siguientes:

MIGLUSTAT (Zavesca)

Es un iminoazúcar obtenido de la raíz de la morera cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima glucosiltransferasa. La estructura del iminoazúcar guarda similitud con la de la glucosilceramida, aunque incluye una cadena hidrofóbica corta (43,48).

Esta sustancia mejora las concentraciones de hemoglobina, la hepatoesplenomegalia y la densidad ósea, pero se han detectado efectos adversos severos, tales como diarrea, dolor abdominal, temblores (30%) y neuropatía periférica (>10%), provocando, a largo plazo, una reducción de los niveles de glucolípidos. Este último efecto secundario, podría incidir sobre una gran variedad de funciones celulares, puesto que las investigaciones recientes de glicolípidos, demuestran su significativa influencia en la fisiología celular normal (49).

ELIGLUSTAT (Cerdelga)

Es otro inhibidor de sustrato que emula la fracción grasa de la glucosilceramida. Debido a que es metabolizado por el CYP2D6, la dosis administrada dependerá de la capacidad metabólica del paciente (24).

3. Tratamiento con chaperonas

Se trata de una nueva estrategia en el tratamiento de esta patología. En la enfermedad de Gaucher pueden producirse mutaciones que ocasionan un plegamiento incorrecto de la enzima; las chaperonas se unen de manera selectiva a la enzima alterada aumentando su estabilidad y la actividad catalítica, para así traslocarla al lisosoma evitando su degradación. La mayor parte de las chaperonas farmacológicas son inhibidores de la enzima diana, como el ambroxol, que se une al sitio activo de la enzima mutante permitiendo, ya en el lisosoma, que degrade al sustrato acumulado. También existen las chaperonas no inhibitorias, cuya diferencia con respecto a las anteriores es que no se unen al centro activo de la enzima (24,50).

Además, estas chaperonas “farmacológicas” pueden diseñarse para que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, y por tanto, ser utilizadas en las formas neuropáticas de la enfermedad, algo que no es posible con la TES o la TRS (43).

4. Tratamiento quirúrgico

Antes del descubrimiento de las nuevas terapias, se recurría a la esplenectomía y trasplante de médula ósea (24). El trasplante de médula ósea se realizaba en pacientes con afectación neurológica grave. 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 ósea y neurológica. Debido a su elevada morbilidad y mortalidad, estos tratamientos han sido reemplazados, principalmente, por la terapia de sustitución enzimática (47).

5. Terapia génica

El objetivo de esta terapia es la introducción del gen deficitario a nivel celular, en concreto en células hematopoyéticas, para después transferirlas al individuo enfermo.

Este tratamiento se encuentra en las primeras fases de desarrollo, sin embargo en un futuro será la terapia definitiva para la enfermedad de Gaucher (47).

5.2.7 Relación con otras patologías:

1. Gaucher y Parkinson

La enfermedad del Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente (51) asociada a causas genéticas, pero también a factores ambientales. Ocasiona la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, apareciendo trastornos en el movimiento que empeoran con el tiempo (52).

Aunque SNCA (α -sinucleína), LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2), UCHL-1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1), PARK2, PINK1 (PTEN induced putative kinase 1) y DJ-1 (PARK7) son los responsables del Parkinson familiar, los enfermos con mutaciones en estos genes son pocos, estando en su mayoría relacionados con situaciones aisladas vinculadas, en la mayor parte de los casos, a mutaciones heterocigotas en el gen de la β -glucocerebrosidasa o GBA (53). Sin embargo, otros estudios sugieren que la mutación en el gen GBA sería el factor de riesgo genético más frecuente en el desarrollo del Parkinson (54)

La enfermedad de Gaucher es un factor de riesgo del Parkinson. Las diversas mutaciones sobre el gen GBA ejercen distinta influencia en el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, los pacientes que presentan la mutación severa L444P, tienen más riesgo de padecer Parkinson que los que tienen la N370S, y aún más que aquellos otros que presentan la mutación asociada al polimorfismo sobre E326K (51).

La clínica del Parkinson se manifiesta a una edad más temprana en aquellos pacientes portadores de mutaciones en GBA y en los enfermos de Gaucher tipo 1, cuestionándose en este último caso, la designación de clínica “no neuropática”(51).

En el Parkinson es característica la acumulación de la proteína presináptica alfa-sinucleína por mutaciones en el gen SNCA, formando fibrillas insolubles que aumentan la toxicidad y promueven la formación de cuerpos de Lewy.

Parece haber una relación entre la α -sinucleína y la β -glucocerebrosidasa, lo que asociaría Gaucher y Parkinson, ya que GBA estabiliza los oligómeros de alfa-sinucleína, que a su vez inhiben al GBA, produciendo la acumulación de glucosilceramida. El depósito de este sustrato (glucosilceramida) ocasiona la pérdida de funcionalidad de los lisosomas, impidiendo así la degradación de los agregados insolubles de alfa-sinucleína a través de las principales vías catabólicas: UPS (ubiquitin-proteasome system) y ALP (autophagy-lysosomal pathway) y ERS (endoplasmatic reticulum stress) (51).

2. Gaucher y Neoplasia

Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos neoplásicos de tipo hematológico, siendo el de mayor incidencia el mieloma múltiple (55). Ello se debe a que los depósitos lipídicos propios de la enfermedad, desarrollan una respuesta inflamatoria que conduce a la liberación de mediadores proinflamatorios, entre los que se encuentra la interleucina 6 (IL-6). La IL-6, es un factor regulador del crecimiento de las células del mieloma, y en estos pacientes, su presencia en plasma es hasta tres veces superior que en personas sanas (los niveles de plasma de IL-6 en pacientes con EG son de $11,9 \pm 1,8$ pg/ml frente a $4,1 \pm 0,9$ pg/ml en los sanos) (56). Otras investigaciones sitúan la causa de este trastorno neoplásico en las rutas de hidrólisis de esfingolípidos. En individuos enfermos, el equilibrio establecido entre la ceramida y esfingosina (con actividad apoptótica) y la

esfingosina-1-fosfato (SP1) (que promueve la proliferación y supervivencia celular) se rompería, disminuyendo los factores proapoptóticos en beneficio de los proliferativos (57). Ocasionalmente, estos pacientes también pueden desarrollar leucemia aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin y leucemia mielomonocítica aguda (56). En cualquier caso, los afectados por Gaucher tendrán un seguimiento a largo plazo que incluye el inicio del tratamiento terapéutico a edad temprana, previniendo así el desarrollo del cáncer en la etapa adulta (55).

6.-Conclusiones

- Las enfermedades de depósito lisosomal son un conjunto de patologías hereditarias en las que existe una deficiencia enzimática concreta.
- La causa de la enfermedad de Gaucher (EG) es un déficit enzimático, en concreto de la enzima β -glucocerebrosidasa, a consecuencia de mutaciones en el gen GBA.
- Las manifestaciones clínicas de la EG se deben a la acumulación de glucosilceramida sin degradar, en el lisosoma.
- La clínica de la EG es muy heterogénea, ya que está condicionada por el tipo de la enfermedad, la edad en la que se manifiesta y el ritmo de progreso.
- Para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por la EG, es necesario un diagnóstico precoz de la enfermedad, puesto que ello permite la aplicación temprana de las diferentes terapias.
- Un tratamiento individualizado de los afectados por la EG, garantiza una mejor respuesta al mismo, siendo el futuro de estos tratamientos el uso de terapias génicas.

7.-Bibliografía

1. Gallego Lago V. Medicamentos huérfanos: perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica. 2003.
2. FDA. Developing Product for Rare Diseases & Conditions [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>
3. Molina vázquez E. Coste y barreras a la accesibilidad de los medicamentos huérfanos ¿Nudo Gordiano? SEBBM [Internet]. 2018;22–6. Available from: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=451&url=coste-y-barreras-a-la-accesibilidad-de-los-medicamentos-huerfanos-nudo-gordiano>
4. EURORDIS. Needs and Priorities for rare disease Research. European Commission's Communication on Rare Diseases. 2010.
5. Blázquez Pérez A, Gómez González B, Luque Moruno J. Desarrollo de medicamentos huérfanos para enfermedades raras [Internet]. 2016. Available from: <http://www.ciberer.es/media/810678/guia-medicamentos-huerfanos.pdf>
6. Zhao M, Wei DQ. Rare Diseases: Drug Discovery and Informatics Resource. Interdiscip Sci Comput Life Sci. 2018;10(1):195–204.
7. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. J Cell Biol. 2012;199(5):723–34.
8. Sun, Angela. Lysosomal storage disease overview. Ann Transl Med [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 23];6(24). Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/22755/html>
9. Manuel L, Jiménez J. CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL 1ª edición MODULO IV TEMA 12: Las enfermedades lisosomales [Internet]. [cited 2019 Feb 23]. Available from: [- 17 -](http://www.seqc.es/download/tema/6/2973/346271904/130606/cms/tema-</div><div data-bbox=)

- 12.enfermedades-lisosomales.pdf/
10. Sc Caridad Menéndez Saíenz M, Claudina Zaldívar Muñoz D, Alina González-Quevedo Monteagudo D. Errores innatos del metabolismo. Enfermedades lisosomales [Internet]. Vol. 74, Rev Cubana Pediatr. 2002 [cited 2019 Feb 23]. Available from: http://bvvs.sld.cu/revistas/ped/vol74_1_02/PED09102.pdf
11. Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. J Biol Chem [Internet]. 2010 Jul 2 [cited 2019 Feb 23];285(27):20423–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20430897>
12. Tapia Ceballos L. GANGLIOSIDOSIS GM-1 O ENFERMEDAD DE LANDING . Vol. 2. 2019. P. 2–5.
13. Wenger DA, Coppola S, Liu S-L. Insights Into the Diagnosis and Treatment of Lysosomal Storage Diseases. Arch Neurol [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2019 Feb 23];60(3):322. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.60.3.322>
14. Stirnemann JÔ, 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;18(2):1–30.
15. N.d. FF. FEETEG [Internet] [Internet]. [consultado 28 de abril 2019] Disponible en. Available from: http://www.feeteg.org/G_registro.php
16. Pérez Calvo JI. Actualización en Enfermedad de Gaucher. In: Actualizaciones El médico CTO. 2008. p. 70.
17. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. therapeutic goals in the treatment of gaucher Disease. 2004;4–14.
18. Guía Cerezyme. Índice Enfermedad de Gaucher Índice Cerezyme ® en la Enfermedad de Gaucher. 1-86 p.
19. Ponce EE, Frade LJG. Enfermedad de Gaucher. Salud(i)Ciencia. 2015;52(6):125–42.
20. P G, M G, JI P-C. Enfermedad de Gaucher 2ª Edición Epidemiología, clínica, diagnóstico y terapéutica. España: Vol. 1, Editorial Ibarguren SC. 2004. 21-38 p.
21. Berrebi A, Malnick SDH, Vorst EJ, Stein D. High incidence of factor XI deficiency in Gaucher's disease. Am J Hematol. 1992;40(2):153–153.
22. Radin NS. Infections and glycolipids [1]. Postgrad Med J. 2003;79(929):185.
23. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2011;160(23–24):609–24.
24. Gary SE, Emory R, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. Expert Rev Endocrinol Metab. 2018;13(2):107–18.
25. Jaimes BP. Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos. Acta Ortopédica Mex. 2010;24(5):351–8.
26. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review. Br J Radiol. 2002;75(SUPPL. 1):2–12.
27. Mignot C, Gelot A, Bessières B. Perinatal-Lethal gaucher disease. Am J Med Genet. 2003;120(3):338–44.
28. 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.
29. Mistry PK, Cox TM. The glucocerebrosidase locus in Gaucher's disease: molecular analysis of a lysosomal enzyme. J Med Genet. 2008;30(11):889–94.
30. Sussman JL, McCarthy AA, Futerman AH, Harel M, Toker L, Dvir H, et al. X-ray structure of human acid-β-glucosidase, the defective enzyme in Gaucher disease. EMBO Rep. 2003;4(7):704–9.

31. Acanda de la Rocha AM. Aspectos bioquímicos , genéticos y comorbilidades de la enfermedad de Gaucher , diagnóstico molecular en Cuba. *Rev Cuba Genética Comunitaria*. 2012;6(1):8–19.
32. Ayçiçek A. Gaucher Disease and Gaucher Cells. *Turkish Journal of Hematology*. 2015;186–7.
33. Alfonso Palacín P, Pocoví M. Genética de la enfermedad de Gaucher. Correlación genotipo-fenotipo. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011;137(Supl 1):17–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775311700124>
34. Horowitz M, Krivoruk O, Cabasso O, Maor G, Segal D, Rodriguez J, et al. The contribution of mutant GBA to the development of Parkinson disease in *Drosophila* . *Hum Mol Genet*. 2016;25(13):ddw129.
35. Rafael J. Tamargo, Arash Velayati, Ehud Goldin and ES. The role of saposin C in Gaucher disease. 2012;106(3):140.
36. Christomanou H, Chabás A, Pámpols T. Activator Protein Deficient Gaucher ' s Disease. A second patient with the newly identified lipid storage disorder. *Klin Woch - hdl*. 1989;67:999–1003.
37. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(3):163–75.
38. Gort L, José Coll M. Diagnóstico, biomarcadores y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Gaucher. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011;137(SUPPL. 1):12–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(11\)70011-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(11)70011-2)
39. Stumpo R, Kauer M, Martin S, Kolb H. Alternative activation of macrophage by IL-10. *Pathobiology*. 1999;67(5–6):245–8.
40. Carbajal-rodr L, Voirol-garc A, Mora-maga I. La relación genotipo y fenotipo de la enfermedad de Gaucher en pacientes mexicanos. Estudio comparativo. *Acta pediátrica Mex*. 2011;32(1):38–45.
41. Gupta P, Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;11(12):1183–94. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1549486>
42. Medicamentos CCV de I de. *Terapeutica internacional. Farm Hosp*. 1995;19(1):53–6.
43. Giraldo P, Latre P. Tratamiento actual de la enfermedad de Gaucher y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011;137(SUPPL. 1):50–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(11\)70018-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(11)70018-5)
44. Pocoví M. Bases moleculares del tratamiento en la enfermedad de Gaucher. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011;137(SUPPL. 1):32–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(11\)70014-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(11)70014-8)
45. Lee BH, Abdalla AF, Choi JH, Beshlawy A El, Kim GH, Heo SH, et al. A multicenter, open-label, phase III study of Abcetin in Gaucher disease. *Med (United States)*. 2017;96(45):1–7.
46. Van Patten SM, Hughes H, Huff MR, Piepenhagen PA, Waire J, Qiu H, et al. Effect of mannose chain length on targeting of glucocerebrosidase for enzyme replacement therapy of Gaucher disease. *Glycobiology*. 2007;17(5):467–78.
47. Roshan Lal T, Sidransky E. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases*. 2017;5(1):10.
48. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 Oct 4 [cited 2019 Apr 21];372(9645):1263–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19094956>
49. Futerman AH, Sussman JL, Horowitz M, Silman I, Zimran A. New directions in the treatment of Gaucher disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(3):147–51.
50. Jung O, Patnaik S, Marugan J, Sidransky E, Westbroek W. Progress and potential of

- non-inhibitory small molecule chaperones for the treatment of Gaucher disease and its potential implications for Parkinson disease. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(5):471–9.
51. Drelichman G, Etcheverry JL, Gatto EM, Cesarini M, Da Prat G. Parkinsonisms and Glucocerebrosidase Deficiency: A Comprehensive Review for Molecular and Cellular Mechanism of Glucocerebrosidase Deficiency. *Brain Sci*. 2019;9(2):30.
 52. Gerontologia SE de G y. Tratado de geriatría. Vol. 56, Revista Brasileira de Medicina. 2006. 672-685 p.
 53. Date H, Hattori N, Mitsui J, Takahashi Y, Ashida R, Fukuda Y, et al. Mutations for Gaucher Disease Confer High Susceptibility to Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009;66(5):571–6.
 54. Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab*. 2004;81(1):70–3.
 55. BE R, NJ W, A Z. Gaucher disease and cancer incidence a study from the Gaucher Registry. *Blood J*. 2005;105(12):4569–73.
 56. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM [Internet]*. 1997;90(1):19–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093585>
 57. Sterin-Speziale N, F. LN. Los esfingolípidos en la muerte y proliferación celular N. *Rev Química Viva*. 2007;3:112–33.