

# HEMATOLOGIA

## NÚMERO EXTRAORDINARIO

Actualización del **Consenso Argentino**  
de Enfermedad de Gaucher **2023:**

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento  
de la **Enfermedad de Gaucher**

VOLUMEN 27  
Número Extraordinario  
SEPTIEMBRE 2023



Sociedad Argentina  
de Hematología

ARGENTINA  
C.A.B.A.

ISSN 2250-8309 (versión en línea)  
ISSN 0329-0379 (versión impresa)



# HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases)

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ

ISSN: 0329-0379 (versión impresa)

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



## Comisión Directiva

**Presidente:** Dr. Juan Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina  
**Secretario General:** Dr. Daniel Gotta - Hospital Justo José de Urquiza, Entre Ríos, Argentina

**Secretaria de Actas:** Dra. Natalia Schutz – Hospital Italiano, CABA, Argentina

**Tesorera:** Dra. María de los Angeles Vicente Reparaz - Hospital Alemán, CABA, Argentina

**Director:** Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

**Secretaria de Redacción:** Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

## Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

**Mariela Escalante**  
**Producción y Comercialización**

**Glicela Díaz**  
**Diseño Gráfico**

**Dr. Gustavo Chiappe**  
**Corrector Gramatical**

## Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis  
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra  
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina  
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina  
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura  
King's College London, UK

Bezares, Raimundo  
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casals, Patricia  
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Ríos, Miguel  
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa  
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana  
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario  
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego  
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo  
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricia  
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan  
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramouspe, Beatriz  
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda  
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos  
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo  
Fund. Favalaro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina  
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline  
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina  
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula  
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo  
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge  
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo  
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto  
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto  
Complejo Médico Churrucá-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana  
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca- ca/IBSAL. España

Milone, Jorge  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera  
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela  
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid  
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel  
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponziñibbio, Carlos  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarochioni, Micaela  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina  
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta  
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea  
Fundación Favalaro. CABA, Argentina

Rosso, Diego  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico  
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta  
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma  
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar  
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana  
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí  
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano  
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta  
Hospital Roffo. CABA, Argentina

**VOLUMEN 27 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2023 • Publicada en Octubre de 2023 • Buenos Aires, Argentina**

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología**: Julián Álvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

[www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar) / e-mail: [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar) / contacto: **Mariela Escalante**

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor





# Actualización del Consenso Argentino de Enfermedad de Gaucher 2023: Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

## Prólogo

En los últimos años se produjeron grandes adelantos en la enfermedad de Gaucher (EG). La aparición de mejores técnicas de secuenciación de tercera generación nos permitió conocer más sobre la complejidad del gen GBA1, su relación con el pseudogen (GBAP) y la aparición de nuevas mutaciones no descritas anteriormente. La utilización del biomarcador Lyso-GL1 como el marcador específico de la enfermedad permitió conocer su correlación con el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes. El mejor conocimiento de la importancia del diagnóstico - tratamiento temprano y la adherencia a los tratamientos permitió disminuir la incidencia de lesiones óseas osteonecrosis y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Con el mejor conocimiento de los factores pronósticos óseos es posible una nueva generación de pacientes con menores manifestaciones óseas y mejor calidad osea. El aporte de las resonancias volumétricas y óseas permitieron un seguimiento más exacto de las metas terapéuticas (MT) y las respuestas al tratamiento. La estrategia terapéutica en la EG consiste en la disminución del sustrato (GL-1) responsable de la sintomatología. Con 30 años de experiencia, la TRE con imiglucerasa es el tratamiento estándar que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1. La intervención terapéutica temprana, con dosis adecuada, permite especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones como la patología ósea severa. En la actualidad, están disponibles otras diferentes TRE de uso endovenoso como la velaglucerasa  $\alpha$  y la taliglucerasa  $\alpha$ . Por otro lado, se encuentran drogas con diferente mecanismo de acción que las TRE, denominadas terapias de reducción del sustrato (TRS) de uso oral, como miglustat y eliglustat, ampliado las posibili-

dades terapéuticas de los pacientes con EG. El mejor conocimiento del rol de la inflamación y su relación con las citoquinas abren nuevas posibilidades terapéuticas sumadas a los avances de la terapia génica.

El Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG se creó en el año 2006. Actualmente cuenta con más de 100 profesionales con experiencia en la enfermedad de distintas especialidades como hematólogos, pediatras, clínicos, neurólogos, imagenólogos, bioquímicos y osteólogos. Entre abril y noviembre del 2022 miembros del grupo se reunieron para actualizar los consensos previos realizados en los años 2006, 2013 y 2015. Se conformaron diferentes comisiones de trabajo con temáticas asignadas para actualizar e incorporar nuevos conceptos. Para cada uno de los temas se llegó a una recomendación del panel de expertos. El panel acordó que las recomendaciones surgidas serán válidas para el manejo de pacientes con EG tipo 1, 2 y 3. Para esta actualización, se invitó a participar a reconocidos expertos internacionales como los Dres/as. D. Capellini; E. Cassinero; I. Motta (Italia), J. Villarrubia Y P. Giraldo Castellano (España), R. Emory, E. Sidransky y R. Jiapening (Estados Unidos); A. Zuluaga (Colombia) jerarquizando aún más la calidad de ésta publicación.

El objetivo final de esta guía es el de actualizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EG contribuyendo al manejo multidisciplinario de los pacientes con esta enfermedad no sólo para los médicos tratantes sino también, para ser una guía de consulta para todos los profesionales interesados en esta compleja patología.

Dr. Guillermo Drelichman

## **Autores nacionales**

G. Drelichman<sup>1</sup>; B. Soberon<sup>1</sup>; N. Fernández Escobar<sup>1</sup>; N. Basack<sup>1</sup>; G. Aguilar<sup>2</sup>; M. Larroudé<sup>2</sup>; N. Watman<sup>3</sup>; G. Elena<sup>4</sup>; E. Gatto<sup>5</sup>; M. Cesarini<sup>6</sup>; M. Dragosky<sup>7</sup>; M. Cuello; M. Aznar<sup>8</sup>; N. Guelbert<sup>9</sup>; J. Frabasil<sup>10</sup>; D. Velásquez Rivas<sup>10</sup>; J. Ávalos<sup>11</sup>.

<sup>1</sup> Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, <sup>2</sup> Centro de Diagnóstico E. Rossi, Buenos Aires, Argentina, <sup>3</sup> Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina, <sup>4</sup> Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina, <sup>5</sup> Sanatorio Trinidad Mitre y INEBA, Buenos Aires, Argentina, <sup>6</sup> INEBA y Sanatorio IPENSA, La Plata, Argentina, <sup>7</sup> Instituto de Oncología Henry Moore, Buenos Aires, Argentina, <sup>8</sup> Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata, Argentina, <sup>9</sup> Centro de Estudios de las Metabopatías Congénitas Córdoba, Argentina, <sup>10</sup> Laboratorio de Neuroquímica "Dr. N. A. Chamoles", <sup>11</sup> Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

## **Autores internacionales**

**R. Japening** tema: análisis genético de la EG: desafío y estrategia. **D. Cappellini, E. Cassinerio, I. Motta**: temas: estudio Cappellini: su importancia en el diagnóstico precoz y EG y Cáncer. **P. Giraldo Castellano** tema: terapia de remplazo del sustrato con miglustat. **E. Ryan, E. Sidransky** tema: impacto de las variantes de GBA1 en los fenotipos de Gaucher en América Central y del Sur. **J. Villarrubia** tema: Biomarcadores en EG. **A. Zuluaga** tema: biosimilares.

## **Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG**

Aguilar G.; Arbesu G.; Arizo A., Arnaiz C., Avalos J.; Aznar M.; Bacciedoni v.; Barazzutti L., Bonetti A.; Borchichi S.; Basack N., Brax M., Botto S.; Cabral A., Caniggia M.; Cárdenas M., Carro G.; Carvani A., Cardozo A., Casais P.; Cedola A.; Cejas B.; Chain J.; Colimodio R.; Corrales M.; Crespi C.; Cuello M. F.; Cumpian O., Custidiano M.; D aloi K., Degano A.; Del Rio F.; Depoian M., Diez B.; Dinardo P.; Donato H.; Dragosky M.; Drelichman G.; Duranona K.; Elena G.; Enrico A., Esquivel Marín M.; Frabasil J.; Feliu A.; Fernández Barbieri M., Fernández Escobar N.; Fernández M.; Fernández G.; Figueredo H.; Franzoy L.; Gallay G., Gatto E., García C., García E.; Gil M., Guelbert N.; Girardi B.; Gómez M.; González F., González G., Jaureguiberry R.; Kantor G.; Labra L.; Lanza V.; Larraude M.; Lopresti S., Lozano L., Mandrile A.; Mandrile L., Manni F.; Marczewski V.; Maro A.; Márquez M., Martínez G., Medici H., Meschengieser S., Mosso Guevara M.; Mueller K.; Nakaschian P., Neri V., Nucifora E.; Ortiz P., Papucci Maura C.; Presman M.; Pujal G.; Pujol M.; Pussetto L.; Quijano S.; Raña P.; Rapetti M.; Reichel P.; Rey I., Rivas M., Rocaspana A.; Rodríguez Bouhier E.; Rojo Pisarello E., Romero c., Romero Maciel A., Rosseti E., Ruades Ninfea M., Rossi N.; Rubulotta E.; Sacamoto F.; Saieg M.; Salvador E.; Sanabria A.; Sartori L., Savarino M., Schwery M., Simón H.; Soberón B.; Tabares M., Tatin D., Tisi baña M., Torres C.; Torres D., Vázquez M., Vázquez C., Veber E., Veloso M; Verón D.; Watman N.; Weish V; Zirone S.

## **Correspondencia**

drgdrelichman@yahoo.com.ar

### **Declaración de conflictos de interés:**

Guillermo Drelichman declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Bárbara Soberón declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Nicolas Fernández Escobar declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías. Gabriel Aguilar declara haber recibido honorarios por parte del Laboratorio Sanofi Genzyme por concepto de conferencias y actividades en las que ha participado. María Silvia Larroide declara haber recibido honorarios por parte de Genzyme, Sanofi, Amgen, Pfizer y Biosidus por conferencias en las que ha participado. Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías. Graciela Elena declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. María Fernanda Cuello declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Norberto Guelbert declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi, Takeda y Biomarin por concepto de conferencias en las que ha participado. Joaquin Frabasil declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. María Capellini declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias en las que ha participado. Irene Motta declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por consultorías y por parte de Sanofi-Genzyme por conferencias y becas. Pilar Giraldo declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi, Takeda y Pfizer por conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Andres Zuluaga declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi, Abbvie, Pfizer, Merck, Alexion, Bayer, Novartis, Amgen y Takeda por concepto de conferencias consultorías o asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

**Agradecemos al laboratorio Sanofi por el apoyo a la Sociedad Argentina de Hematología.**

# HEMATOLOGÍA

## ARGENTINA

VOLUMEN 27 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2023

### CONTENIDO

<b>Resumen - Abstract</b> .....	10-11
<b>Introducción</b> .....	11
<b>Material y métodos</b> .....	12
<b>Objetivos</b> .....	12
<b>1. Manifestaciones clínicas</b> .....	12
1.1 Manifestaciones clínicas de la EG tipo 1.....	12
1.2 Manifestaciones clínicas de la EG tipo 2 y 3 .....	13
1.3 Conclusión: opinión de expertos sobre manifestaciones clínicas .....	19
<b>2. Correlación genotipo - fenotipo</b> .....	19
<b>3. Diagnósticos diferenciales de EG tipo 1</b> .....	21
<b>4. Síntomas precoces de EG &amp; diagnóstico temprano &amp; algoritmos de diagnóstico temprano</b> .....	21
4.1 Experiencia del grupo argentino en algoritmos diagnósticos .....	23
4.2 Invitada internacional: Dra. Doménica Cappellini: Estudio Cappellini .....	26
4.3 Conclusión: opinión de expertos sobre algoritmos de diagnóstico temprano.....	30
<b>5. Métodos diagnósticos</b> .....	30
5.1 Dosaje enzimático.....	30
5.2 Biomarcadores: invitado internacional, Dr. Jesús Villarrubia Espinosa.....	32
5.3 Biomarcadores: proyecto de colaboración entre el grupo argentino y la Universidad de Yale (EEUU) .....	34
5.4 Estudios genéticos para EG: invitado internacional, Dr. Jeff Jiapeng Ruan .....	34
5.5 Estudios genéticos para EG: invitados internacionales, Dra. Ellen Sidransky y Dr. Emory Ryan.....	37
5.6 Conclusiones diagnósticas.....	42
5.7 Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal .....	43
5.8 Conclusión: opinión de expertos sobre métodos diagnósticos .....	43
<b>6. Evaluaciones iniciales</b> .....	44
6.1 Anamnesis y examen físico .....	44
6.2 Evaluaciones de laboratorio .....	44
6.3 Evaluaciones viscerales volumétricas.....	45
6.4 Cálculo de la volumetría hepática y esplénica .....	45
6.5 Valoración con ecografía hepática.....	46

6.6	Evaluaciones óseas .....	47
6.7	Radiografía convencional .....	47
6.8	Densitometría ósea .....	48
6.9	Marcadores de recambio óseo.....	49
6.10	Valoración de compromiso óseo por laboratorio en la EG.....	49
6.11	Trabajos realizados por el grupo argentino sobre marcadores óseos y resultados de la densitometría en pacientes con EG tipo 1 .....	49
6.12	Nuevas técnicas para medir la calidad ósea. Estudios del grupo argentino .....	50
6.13	Resonancia en pacientes con EG .....	51
6.14	Evaluaciones por RM de la infiltración de la MO por células de Gaucher .....	51
6.15	Evaluaciones por RM de infartos y necrosis (lesiones nuevas) e infartos y necrosis crónicas (lesiones antiguas .....	52
6.16	Evaluaciones semicuantitativas por RM de la infiltración de la MO por células de Gaucher (índices óseos) en pacientes $\geq 15$ años.....	52
6.17	Evaluaciones semicuantitativas por RM de la infiltración de la MO por células de Gaucher (índices óseos) en pacientes pediátricos (índices pediátricos) .....	53
6.18	Tipos de lesiones óseas y respuesta a la TRE/TRS .....	54
6.19	Nuevas técnicas para la cuantificación de la infiltración medular: cuantificación cuantitativa de la fracción grasa (Fat Fraction).....	56
6.20	Consideraciones técnicas de la RM en la EG. Protocolos para pacientes adultos y pediátricos.....	57
6.21	Conclusiones de los estudios óseos .....	57
6.22	Evaluaciones pulmonares al diagnóstico y seguimiento .....	58
6.23	Evaluaciones neurológicas al diagnóstico y seguimiento.....	59
6.24	Conclusiones: estudios a realizar al diagnóstico.....	60
6.25	Conclusión: opinión de expertos sobre evaluaciones al diagnóstico y durante el seguimiento.....	61
<b>7.</b>	<b>Tratamiento de la EG .....</b>	<b>61</b>
7.1	Tratamiento para pacientes con EG tipo 1 .....	62
7.2	Objetivos de la TRE.....	63
7.3	Dosis inicial .....	63
7.4	Clasificación de alto y de bajo riesgo para decidir la dosis inicial de la TRE .....	63
7.5	Dosis de mantenimiento de la TRE.....	65
7.6	Definición de la MT y logro de las MT.....	65
7.7	Dosis de mantenimiento.....	66
7.8	Logro de la meta terapéutica.....	66
7.9	Adherencia a la TRE.....	69
7.10	Consecuencia de la suspensión de la TRE.....	70
7.11	Conclusión: opinión de expertos sobre tratamiento de la EG.....	70
7.12	Tratamiento de la EG tipo 1 con TRE: tratamiento de la EG tipo 1 con imiglucerasa .....	71
7.13	Tratamiento de la EG tipo 1 con velaglucerasa alfa .....	73
7.14	Tratamiento de la EG tipo 1 con taliglucerasa.....	74
7.15	Reacciones adversas a la TRE.....	76
7.16	Uso de bifosfonatos y actividades deportivas en pacientes con EG tipo 1.....	76
7.17	Conclusión: opinión de expertos sobre tratamiento de la EG tipo 1 con TRE .....	76
7.18	EG & embarazo manejo terapéutico .....	77

7.19 Lactancia .....	79
7.20 Conclusión: opinión de expertos sobre embarazo y lactancia en EG: enfoque terapéutico .....	79
7.21 Biosimilares para la EG.....	80
7.22 Biosimilares invitado internacional: Dr. Andrés F. Zuluaga .....	81
7.23 Conclusión: opinión de expertos sobre biosimilares en EG .....	85
7.24 Tratamiento de la EG tipo 1 con TRS .....	85
7.25 Tratamiento con miglustat: invitada internacional Dra. Pilar Giraldo Castellano ..	86
7.26 Tratamiento con eliglustat .....	88
7.27 Experiencia argentina con eliglustat .....	91
7.28 Conclusión: opinión de expertos sobre la TRS en EG.....	91
7.29 Esplenectomía en pacientes con EG tipo 1 .....	92
7.30 Experiencia argentina en pacientes esplenectomizados con EG tipo 1.....	92
7.31 Conclusiones: opinión de expertos en esplenectomía para pacientes con EG tipo 1 .....	93
7.32 Nuevos tratamientos para la EG tipo 1,2 y 3.....	93
7.33 Conclusión: opinión de expertos sobre nuevos tratamientos para la EG tipo 1, 2 y 3 .....	95
<b>8. Manifestaciones neurológicas de la EG tipo 1 .....</b>	<b>95</b>
8.1 EG & Parkinson .....	95
8.2 Conclusión: opinión de expertos sobre manifestaciones neurológicas en la EG tipo 1 .....	98
<b>9. EG &amp; cáncer.....</b>	<b>98</b>
9.1 Invitada internacional: Doménica Cappellini MD.....	99
9.2 Conclusión: opinión de expertos sobre EG & Cáncer .....	103
<b>10. Alteraciones metabólicas en la EG tipo 1 .....</b>	<b>103</b>
10.1 Alteraciones en el peso corporal.....	103
10.2 Metabolismo de la glucosa. Resistencia a la insulina. Diabetes mellitus tipo II.....	104
10.3 Perfil lipídico. Metabolismo del colesterol. Dislipidemias. Adiponectina, grelina y leptina .....	104
10.4 Deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), pubertad retrasada y síntomas ginecológicos.....	105
10.5 Conclusión: opinión de expertos sobre alteraciones metabólicas.....	106
<b>11. Grupo colaborativo internacional de EG (ICGG).....</b>	<b>106</b>
<b>12. EG en Argentina .....</b>	<b>107</b>
<b>13. Programa de infusiones domiciliarias en enfermedades lisosomales en Argentina.....</b>	<b>107</b>
13.1 Conclusión: opinión de expertos sobre programa de infusiones domiciliarias .....	108
<b>14. Bibliografía.....</b>	<b>109</b>

# Actualización del Consenso Argentino de Enfermedad de Gaucher 2023: Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher



HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° Extraordinario:  
Julio 2023

**Palabras claves:** Enfermedad de Gaucher. Diagnóstico temprano. Algoritmos diagnósticos. Adherencia al tratamiento. Estudios diagnósticos y de seguimiento apropiados. Metas terapéuticas. Terapia de reemplazo enzimática. Terapia de reducción del sustrato. Complicaciones óseas irreversibles. Terapia de por vida.

**Keywords:** Gaucher disease. Early diagnosis. Diagnostic algorithm. Adherence to treatment. Appropriate diagnostic and follow-up studies. Therapeutic goals. Enzyme replacement therapy. Substrate reduction therapy. Irreversible bone complications. Lifelong therapy.

## Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es una de las enfermedades de almacenamiento lisosomal más frecuentes causada por mutaciones bialélicas en el gen que codifica la  $\beta$ -glucosidasa ácida lisosomal (glucocerebrosidasa). La deficiencia en la actividad de glucocerebrosidasa conduce a la acumulación progresiva de glucosil ceramida y glucosil esfingosina en los lisosomas del sistema monocítico macrófago (SMM) fundamentalmente de médula ósea (MO), bazo, hígado, pulmones y en las formas neurológicas, en el sistema nervioso central (SNC) causando daño celular y disfunción multiorgánica. En su forma clínica más habitual (EG tipo 1) es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. La determinación del nivel de actividad de la enzima lisosomal  $\beta$ -glucosidasa ácida ( $\beta$ -Casa) es indispensable para el diagnóstico y esencial antes de iniciar el tratamiento con terapia de reemplazo enzimática (TRE). La biopsia de MO y/o de hígado no debería usarse para el diagnóstico de la EG ya que, si bien puede orientar al diagnóstico, no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática. La TRE y

la terapia de sustitución del sustrato (TRS) son los tratamientos estándares actuales que han mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento es de por vida y establecer las metas terapéuticas (MT), estimula el cumplimiento del tratamiento y minimiza sus interrupciones. El alcance de las MT sirve como marcador para evaluar cambios o ajustes en el régimen terapéutico. Los ajustes de la dosis sólo deben ser considerados cuando las MT han sido alcanzadas, las que deberán mantenerse ante cualquier modificación del régimen terapéutico. La pérdida de alguna MT alcanzada indica, más que una falla terapéutica, una adherencia irregular al tratamiento, una dosificación inadecuada de la TRE o la posibilidad de una patología asociada que pueda confundir el análisis de la evolución de la enfermedad. El tratamiento continuo de los pacientes con TRE/TRS dirigido por un equipo multidisciplinario es el método más eficiente y de mejor relación costo-beneficio para mejorar la salud de los pacientes con EG tipo 1. El presente trabajo representa la evaluación de la información científica actual, la que será revisada, analizada y ampliada periódicamente.

## Abstract

Gaucher disease (GD) is one of the most common lysosomal storage diseases caused by biallelic mutations in the gene encoding lysosomal acid  $\beta$ -glucosidase (glucocerebrosidase). Deficiency in glucocerebrosidase activity leads to progressive accumulation of glucosylceramide and glucosylsphingosine in the lysosomes of the monocyte-macrophage system (MMS), mainly in the bone marrow (BM), spleen, liver, lungs, and in neurological forms, in the central nervous system (CNS), causing cell damage and multi-organ dysfunction. In its most common clinical form (GD type 1) it is a chronic, progressive and multisystem condition. The determination of the activity level of the lysosomal enzyme acid b-glucosidase (GCase) is essential for diagnosis and is required before starting treatment with enzyme replacement therapy (ERT). BM and/or liver biopsy should not be used for the diagnosis of GD since, although it can guide the diagnosis, it does not replace the determination of enzymatic activity. ERT and Substrate Replacement Therapy (SRT) are the current standard treatments that have significantly improved the quality of life for patients. Treatment is lifelong, and setting therapeutic goals (TG) encourages adherence to treatment and minimizes treatment interruptions. The extent of TG serves as a marker to assess changes or adjustments in the therapeutic regimen. Dose adjustments should only be considered when the TGs have been reached, which should be maintained after any modification in the therapeutic regimen. Loss of any TG achieved indicates, more than a therapeutic failure, an irregular adherence to treatment, an inadequate dosage of ERT, or the possibility of an associated pathology that could confuse the analysis of disease progression. Continuous treatment of patients with ERT/SRT led by a multidisciplinary team is the most efficient and cost-effective method to improve the health of patients with GD type 1. This work represents the evaluation of current scientific information, which will be periodically reviewed, analyzed, and updated.

## Introducción

La EG es uno de los prototipos de enfermedad de almacenamiento lisosomal causada por mutaciones bialélicas en el gen que codifica la  $\beta$ -glucosidasa ácida lisosomal (glucocerebrosidasa, EC 3.2.1.45)<sup>(1)</sup>.

La deficiencia en la actividad de glucocerebrosidasa conduce a la acumulación progresiva de glucosil ceramida (GlcCer) y glucosil esfingosina (GlcSph) en los lisosomas del SMM, fundamentalmente de MO, bazo, hígado, pulmones y, en las formas neurológicas, en el SNC causando daño celular y disfunción multiorgánica<sup>(2,3)</sup>. El gen codificante de *GBA1* se encuentra en el cromosoma 1. Se expande en una longitud de 7.6 kb y comprende 11 exones y 10 intrones. A 16 kb del extremo 3' se encuentra una estructura de 5,7 kb denominada pseudogen (*GBAP1*) que comparte una homología del 96% en exones y 98% en intrones con el *GBA1*. El *GBAP1* alberga muchas mutaciones que, si se presentan también en el *GBA1*, causan EG. Esta organización genómica del locus *GBA1* da como resultado una propensión a eventos de conversión de genes con posibilidad de numerosas mutaciones con alelos complejos involucrando *GBA1* y *GBAP1*. Este grado de complejidad del GBA impone desafíos importantes para lograr la genotipificación precisa y completa de los pacientes<sup>(4-6)</sup>. Actualmente están descritas más de 600 variantes patogénicas de *GBA1* (HGMD professional 2020.4; CentoLSD™, <https://www.centogene.com/centolsd.html>)<sup>(6)</sup>. La EG se clasifica en tres categorías de fenotipos en función de la ausencia o presencia de enfermedad neurodegenerativa: EG tipo 1: no neuronopática, (OMIM # 230800); EG tipo 2 forma neuronopática aguda, (OMIM # 230900) y la EG tipo 3 forma neuronopática crónica (OMIM # 231000)<sup>(3,7)</sup>. Esta clasificación clínica está en revisión debido a que algunos pacientes con EG tipo 1 pueden desarrollar en la adultez compromisos neurológicos como la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia con cuerpos de Lewy<sup>(8)</sup>. La EG tipo 1 es la más frecuentes de los tres fenotipos (90%). Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. Los síntomas más frecuentemente encontrados al diagnóstico son citopenias periféricas, visceromegalias y distintos grados de compromiso óseo<sup>(9,10)</sup>. Para los 3 tipos de EG es indispensable para el diagnóstico, la determinación del nivel de actividad enzimática<sup>(11,12)</sup>. Con 25 años de experiencia, la TRE con imiglucerasa es el tratamiento estándar que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1<sup>(13)</sup>. La intervención terapéutica temprana, con dosis adecuada, permite, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones como la patología ósea severa y la

necesidad de esplenectomía. El logro de las MT es el factor pronóstico más importante para valorar el éxito de la TRE. Uno de los principales objetivos es el de preservar la salud ósea, debido a que la misma marca el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes<sup>(14)</sup>. En la actualidad, están disponibles diferentes TRE de uso endovenoso como imiglucerasa<sup>(15-24)</sup>, velaglucerasa  $\alpha$ <sup>(25-28)</sup>, taliglucerasa  $\alpha$ <sup>(29-32)</sup> y un producto biológico no comparable de imiglucerasa (Abcertin<sup>®</sup>)<sup>(33-35)</sup>. Por otro lado, se encuentran drogas con diferente mecanismo de acción que las TRE, denominadas TRS de uso oral, como miglustat<sup>(36-38)</sup> y eliglustat<sup>(39-41)</sup>, ampliando las posibilidades terapéuticas de los pacientes con EG.

### Material y métodos

Entre abril y noviembre del 2022 miembros del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento para la EG (GADTEG) se reunieron para actualizar los consensos previos realizado en los años 2006, 2013 y 2015. Asistieron profesionales de distintas especialidades: hematólogos (adultos y pediátricos), reumatólogos, osteólogos, especialistas en imágenes, biólogos y bioquímicos, representantes de centros nacionales con experiencia en esta patología. Se conformaron diferentes comisiones de trabajo con temáticas asignadas para actualizar e incorporar nuevos conceptos. Se nombró un coordinador y dos revisores para realizar el ensamble y el escrito final. Fueron revisadas citas bibliográficas internacionales de los últimos 10 años. Para cada uno de los temas se llegó a una recomendación del panel de expertos. El panel acordó que las recomendaciones surgidas serán válidas para el manejo de pacientes con EG tipo 1, 2 y 3. Para esta actualización, se invitó a participar a reconocidos expertos internacionales para que contribuyan en la redacción de algunos de los temas del consenso. Por último, se decidió incluir resúmenes de algunos de los trabajos que realizó el GADTEG en los últimos 10 años.

### Objetivo

El objetivo final de esta guía es el de actualizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EG contribuyendo al manejo multidisciplinario de los pacientes con esta enfermedad, no sólo para los médicos tratantes sino, también, para ser una guía de consulta para todos los profesionales interesados en esta compleja patología.

### 1. Manifestaciones clínicas

En la EG se distinguen tres fenotipos basados en la presencia y severidad de las manifestaciones neurológicas<sup>(42)</sup>. Distinguir entre los diferentes tipos de EG tiene importantes implicancias terapéuticas y de seguimiento. En los últimos años se han reconocido superposición entre estos fenotipos, como por ejemplo la asociación entre la EG tipo 1 y el parkinsonismo<sup>(40)</sup>. La edad de presentación, la clínica de severidad variable que presentan da lugar a una amplia diversidad fenotípica, lo que hace difícil la correlación genotipo-fenotipo<sup>(43-46)</sup>.

#### 1.1 Manifestaciones clínicas de la EG tipo 1

Es la forma clínica más frecuente (90%). Se caracteriza por citopenias, organomegalias y distinto grado de compromiso óseo. Presenta una extrema heterogeneidad clínica, desde casos casi asintomáticos a formas clínicas severas, incluso entre pacientes dentro de una misma familia. Desde el aspecto clínico, puede permanecer estable varios años o empeorar gradualmente, y si bien la morbilidad es considerable, rara vez pone en peligro la vida<sup>(47)</sup>. Según el Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG), la edad promedio del diagnóstico es de 20,4 años y el 56% de los pacientes se diagnostican en la edad pediátrica ( $\leq 18$  a). Dos tercios (68%) fueron diagnosticados antes de los 10 años y casi la mitad (48%) antes de los 6 años. Cuando aparece la sintomatología en la edad pediátrica, la enfermedad es más severa, con importantes organomegalias, trombocitopenia y compromiso óseo progresivo<sup>(48,49)</sup> (Tabla 1)

**Tabla 1.** Presentación clínica en pacientes no esplenectomizados según la edad (ICGG)<sup>(49,50)</sup>.

	<18 años	18-50 años	>50 años
Esplenomegalia moderada a grave	>94%	>70%	>42%
Hepatomegalia moderada a grave	>95%	>44%	15-39%
Trombocitopenia	58-73%	38-63%	53-73%
Dolor óseo	10-45%	26-48%	27-62%
Anemia	29-49%	18-46%	30-61%

En Argentina, de acuerdo al registro nacional del GADTEG, están diagnosticados 287 pacientes con EG, 263 en TRE con imiglucerasa y 24 con terapia de reducción del sustrato (TRS) con eliglustat (Tabla 2). Edad x al diagnóstico 13.9 años (r 0.3-18 años). Se diagnosticaron en la edad pediátrica ( $\leq 18$  a) el 74.6% de los pacientes; la x de edad de los primeros síntomas, la del diagnóstico y la edad de comienzo de la TRE es más temprana vs. lo reportada por el ICGG. Sin embargo, en ambos registros la demora entre el diagnóstico y el comienzo de la TRE es prolongada: 3.4 años en el registro argentino a vs 7.1 años en el ICGG (Tabla 3). Estas demoras llevan a un diagnóstico y a un comienzo de la TRE tardíos<sup>(48-50)</sup>. Dada la distribución característica del SMM en el organismo las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas (Tabla 4).

### 1.2 Manifestaciones clínicas de pacientes con EG tipo 2 y 3

Es necesario distinguir las formas no neuropáticas de las formas neuropáticas debido al diferente pronóstico, evolución y, probablemente en un futuro próximo, diferencias terapéuticas<sup>(52-54)</sup>. Dos evoluciones diferentes definen al tipo neuropático de la EG (Tabla 5). En relación a la EG tipo 1, el tipo 2 y 3 son menos frecuentes y más severas con una incidencia estimada 1 cada 200.000 / 500.000 nacidos vivos<sup>(64-66)</sup>. La prevalencia varía según la región. De acuerdo a ICGG, la mayor incidencia de EG tipo 2 y 3 están en China, Hong Kong, India, Japón, Corea, Malasia, Filipinas, Taiwán y Tailandia (EG tipo 3: 18.2%). En Egipto, Israel, Jordania, Kuwait, Omán, Arabia Saudita y Emiratos Árabes (EG tipo 3: 10.7%). En Argentina las prevalencias son menores (tipo 2: 0.7% y tipo 3: 1.9%)<sup>(48-50)</sup> (Tabla 6).

**Tabla 2.** Comparación de formas clínicas de EG entre la argentina y el ICGG<sup>(49,50)</sup>.

Forma clínica	Registro argentino	ICGG
EG tipo 1	280 (97.5%)	5273 (91.5%)
EG tipo 2	2 (0.7%)	60 (1%)
EG tipo 3	5 (1.7%)	428 (7.5%)
TOTAL	287 (100%)	5.761 (100%)
Edad x del diagnóstico (años)	13,9	20,4
Diagnóstico en la edad pediátrica ( $\leq 18$ años)	74.6%	56%

Fuente: Registro Argentino del GADTEG y ICGG

**Tabla 3.** Comparación de x edad de los 1<sup>eros</sup> síntomas, x edad al diagnóstico y x edad de comienzo de la TRE entre la población argentina de EG tipo 1 y los datos del ICGG<sup>(49)</sup>.

	Argentina	ICGG
N	280	5795
EG tipo 1	100%	92.4%
X Edad 1eros síntomas (años)	9,3 (r 1-75)	-----
X de edad al diagnóstico (años)	13,9 (r 0.3 – 75.3)	20,4 (r: 0.9-91.19)
X de edad al comienzo de la TRE (años)	17,3 (r 2.9 – 75.5)	27,5 (r. 0.0-87.1)
X de demora entre el diagnósticos y comienzo de la TRE (años)	3,4	7,1
X de demora entre los 1eros síntomas y el comienzo de la TRE años	8 (año 2016)	----

Fuente base de datos del grupo argentino y del ICGG

**Tabla 4.** Signos y síntomas de EG tipo 1 al diagnóstico y durante el seguimiento.

Signos y síntomas	Observaciones
<b>Organomegalias Al diagnóstico</b>	<b>La esplenomegalia:</b> es el signo más frecuente al diagnóstico (90%). Puede ser leve, moderada o masiva y así, asociada a distensión o dolor abdominal e hiperesplenismo. Los infartos esplénicos y las roturas son excepcionales <sup>(43)</sup> . <b>La hepatomegalia:</b> frecuencia al diagnóstico: 60-80%. En pacientes con retraso diagnóstico y terapéutico es frecuente encontrar lesiones focales en el bazo o hígado, como fibrosis y calcificaciones, planteando dificultad en el diagnóstico diferencial con el carcinoma hepatocelular o linfomas en bazo <sup>(44)</sup> .
<b>Citopenias Al diagnóstico</b>	<b>Trombocitopenia:</b> frecuencia al diagnóstico: 50 a 70%. Plaquetopenia leve o moderada. La severa es infrecuente. <b>Tanto la esplenomegalia como la plaquetopenia, son los signos más frecuentes al diagnóstico</b> <sup>(51)</sup> . Manifestaciones de sangrados son infrecuentes. Están descriptos casos de trombocitopenia inmune que debe sospecharse en pacientes con trombocitopenia persistente a pesar de la TRE <sup>(42)</sup> . <b>Anemia:</b> frecuencia al diagnóstico: 20% a 50%. En general de carácter leve a moderada. <b>La leucopenia</b> es infrecuente <sup>(16)</sup> .
<b>Afectación pulmonar al diagnóstico y/o seguimiento</b>	<b>El compromiso pulmonar</b> al diagnóstico y durante el seguimiento es una manifestación infrecuente. Están descriptos compromiso pulmonar en EG tipo 1 y tipo 3, 1) <b>EG tipo 1:</b> más frecuente en mujeres con antecedentes de embarazos y esplenectomías generalmente asociado a hipertensión pulmonar 2) <b>EG tipo 3:</b> el 50%, pueden presentar compromiso pulmonar intersticial y gaucheromas retroperitoneales <sup>(52-54)</sup> .
<b>Retraso de crecimiento al diagnóstico</b>	Al diagnóstico, los pacientes pediátricos con frecuencia tienen talla baja. Se observa percentilos < 5 en más del 30% de los niños <sup>(44)</sup> .
<b>Fatiga al diagnóstico</b>	Al diagnóstico el 50% puede presentar distinto grado de alteración de las actividades diarias (escolares, laborales y sociales) <sup>(44)</sup> .
<b>Afectación renal al diagnóstico</b>	Compromiso infrecuente. Aislados pacientes pueden comenzar con proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico o insuficiencia renal <sup>(44)</sup> .
<b>Afectación ósea Al diagnóstico y durante el seguimiento</b>	La afectación ósea es muy frecuente en pacientes con EG tipo 1. En Argentina es muy frecuente, tanto al diagnóstico (60%) como durante el seguimiento (70%). <b>La infiltración ósea por células de Gaucher</b> es tan frecuente al diagnóstico como la esplenomegalia y la plaquetopenia (80%). Es asintomática y sólo se puede detectar por resonancia magnética. <b>El compromiso óseo severo (infartos y necrosis)</b> es responsable de síntomas como dolor agudo o crónico y de crisis aguda de dolor. Produce discapacidad y reducción de la calidad de vida. Las crisis pueden estar acompañadas por fiebre, dolor e inflamación con leucocitosis y síntomas similares a los de la osteomielitis. Si bien las localizaciones más frecuentes son la columna, la pelvis y los fémures y tibias, cualquier hueso largo puede estar comprometido <sup>(13,14,55-57)</sup> .
<b>Otras al diagnóstico y durante el seguimiento</b>	Pigmentación marrón amarillenta en la cara. Manchas blanquecinas en ojos. Vasculitis retiniana. Neuropatía periférica en el 10% de los casos. Pericarditis constrictiva. Enteropatía exudativa. Infiltración colónica <sup>(43,44)</sup> .
<b>Litiasis vesicular durante el seguimiento</b>	Durante el seguimiento se puede observar <b>litiasis vesicular:</b> frecuencia 30 - 46% según las series. Los pacientes con EG tipo 1 tiene 5 veces más frecuencia de litiasis vesicular que la población general <sup>(43,44)</sup> .
<b>EP durante el seguimiento</b>	Los enfermos como los portadores, tienen mayor riesgo de <b>EP</b> . Las manifestaciones clínicas son variables. La aparición de EP es durante el seguimiento y se presenta independientemente a la TRE <sup>(58-62)</sup> .
<b>EG &amp; cáncer</b>	Los pacientes con EG tipo 1 tienen mayor riesgo de mieloma múltiple (MM) y neoplasias hematológicas (linfomas). La gammapatía (policlonal y monoclonal) es un hallazgo que puede preceder al MM. Están descriptos otros cánceres: carcinoma hepatocelular, melanoma maligno y cáncer de páncreas. La aparición de cáncer es durante el seguimiento y se presenta independientemente a la TRE <sup>(63)</sup> .

**Tabla 5.** Diferencias entre la EG tipo 2 y 3.

	EG tipo 2 (aguda)	EG tipo 3 (crónica)
Incidencia	1:500.000 habitantes	1: 200.000 habitantes
Momento de aparición de las manifestaciones neurológicas	Al nacer Trastornos en la deglución	Infancia, adolescencia o temprana adultez. No trastornos en la deglución
Compromiso neurológico	Disfunción severa del tronco encefálico.	Compromiso de la motilidad ocular <sup>(2,54)</sup> .
Sobrevida	+/- 2 años	20/30 años

**Tabla 6.** Incidencia mundial de EG tipo 1, 2 y 3 de acuerdo al ICGG<sup>(48,49)</sup>.

	Europa <sup>1</sup>	JAPAC <sup>2</sup>	América latina <sup>3</sup>	Oriente Medio <sup>4</sup>	Norte América <sup>5</sup>	Global	Argentina
N pacientes	1464	198	917	816	2285	5683	287
EG tipo 1	1323 (90.4%)	160 (80.8%)	872 (95.1%)	726 (89%)	2169 (94.9%)	5252 (92.4%)	280 (97.5%)
EG tipo 2	9 (0.6%)	2 (1%)	10 (1.1%)	3 (0.4%)	33 (1.4%)	57 (1%)	2 (0.7%)
EG tipo 3	132 (9%)	36 (18.2%)	35 (3.8%)	87 (10.7%)	83 (3.6%)	374 (6.6%)	5 (1.9%)

<sup>1</sup> **Europa:** Albania, Austria, Islas Baleares, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Inglaterra, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Lituania, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, Eslovenia, España, Suiza, Turquía y Ucrania. <sup>2</sup> **JAPAC:** China, Hong Kong, India, Japón, Corea, Malasia, Filipinas, Taiwán y Tailandia. <sup>3</sup> **América Latina:** Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Guatemala, México (n=13; 1.4%), Panamá, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela. <sup>4</sup> **Oriente Medio:** Egipto, Israel, Jordania, Kuwait, Omán, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos. <sup>5</sup> **Norte América:** Canadá y EEUU

### Manifestaciones clínicas de la EG tipo 2 (neuronopática aguda).

Es la forma más severa e infrecuente. Incidencia 1:500.000 habitantes. Las manifestaciones comienzan en el período prenatal, en el neonato o durante el primer año de vida. Presenta rápida progresión con neurodegeneración severa, llevando indefectiblemente a la muerte a una edad promedio de 2 años<sup>(64-66)</sup>.

Una variante de EG tipo 2 es la llamada letal perinatal: es una forma clínica más severa presentando hidropesía fetal e ictiosis, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y anomalías cutáneas ictiosiformes. Además, pueden presentar, hidrocefalia, opacidades corneales, dismorfias en los dedos, reflujo gastroesofágico y engrosamiento fibroso de las cápsulas esplénicas y hepáticas. La hidropesía fetal se caracteriza por acumulación anormal de líquido en distintas partes del cuerpo.

Los pacientes presentan precozmente disfunción del tronco encefálico con parálisis de la mirada supranuclear, irritabilidad, hipertensión y/o hipo quinesia. Las manifestaciones progresan rápidamente con progresivo deterioro, asociado a estrabismo convergente, disfagia, estridor con apneas, signos de piramidalismo, mal progreso pondoestatural y caquexia. El deterioro del compromiso del tronco encefálico es rápido y lleva a laringoespasmos, apnea y disfagia provocando con frecuencia aspiraciones pulmonares. Pueden presentar microcefalia, artrogrifosis, mioclonías, convulsiones, deterioro cognitivo, rigidez y opistótonos.

En los casos más leves de EG tipo 2 puede haber superposición con EG tipo 3. Es importante distinguirlos debido a las implicancias pronósticas. Para diferenciarlos se puede solicitar: 1) evaluación de la deglución (se encuentra alterada en EG tipo 2 y no en los tipos 3 y 1) 2) evaluación de la ultraestructura de la piel (en el estrato corneo de pacientes con EG tipo 2 presentan un aumento de los niveles de glicosilceramida a diferencia de EG tipo 3 y EG tipo 1).

En relación a la ictiosis, los recién nacidos presentan piel seca descamada cubierta por una membrana similar al celofán llamándolos “*collodion babies*”. Otras manifestaciones incluyen: hepatoesplenomegalia atresia biliar y dismorfias faciales. La muerte se produce en el período neonatal o intra-útero<sup>(64-66)</sup>.

La EG tipo 2 no tiene tratamiento ya que las TRE no penetran el SNC y si bien la TRS con eliglustat lo logra, es rápidamente expulsada. El miglustat pasa la barrera hematoencefálica logrando concentraciones, sin embargo, no están reportadas mejorías significativas en el compromiso neurológico.

### Manifestaciones clínicas de EG tipo 3 neuronopática subaguda o crónica.

Las manifestaciones neurológicas comienzan en la infancia y adolescencia e incluso menos frecuentemente en la adultez. La heterogeneidad de este subtipo es muy amplia. Presenta una incidencia estimada de 1: 200.000 habitantes. Clásicamente, están descritos dentro de la EG tipo 3 varios subtipos designados como tipo A, B, C y la forma norbottiana.

En nuestra región el subtipo 3 B es el más frecuente presentando afectación de los movimientos sacádicos oculares además de un extenso compromiso visceral. Los subtipos A y C son menos frecuentes, presentando epilepsia mioclónica (EG tipo 3 A) y calcificación aórtica, hidrocefalia y/u opacidad corneal en el sub tipo EG tipo 3 C (Tabla 7).

El hallazgo clínico característico de EG tipo 3 es la alteración en los movimientos oculares sacádicos horizontales. Son movimientos oculares lentos en el plano horizontal y menos frecuente, en el plano vertical. Presentan desplazamientos rápidos de los ojos entre dos puntos de fijación. Pueden ser voluntarios o en respuesta a estímulos. Los mismos dirigen o alejan la mirada respecto de un estímulo nuevo en el campo visual (prosacadas y antisacadas, respectivamente). El signo cardinal en la EG tipo 3 es la parálisis supranuclear horizontal. La video-oculografía permite identificar precozmente defectos en el inicio de las sacadas, así como lentitud de los mismos en ambos planos (horizontal y vertical), configurando un instrumento útil, sobre todo en aquellos

Tabla 7. Subtipos de EG tipo 3<sup>(3,19,64-66)</sup>.

Tipo	Compromiso visceral	Compromiso neurológico	Inicio de las manifestaciones neurológicas	Otros compromisos	Molecular
3 A	Afectación visceral leve	Severo: Demencia y ataxia. Epilepsia mioclónica progresiva. Fallece dentro de las 1 <sup>eras</sup> dos décadas.	Debut variable (infancia, adolescencia).	no	L444P/L444P N188S /G377S o V394L asociado a alelo nulo o de recombinación
3 B	Manifestaciones viscerales severas.	Leve: Parálisis supranuclear horizontal. Luego: epilepsia, ataxia, espasticidad. Finalmente: deterioro intelectual.	Debut precoz.	no	L444P/L444P L444P/R463C
3 C	Manifestaciones viscerales severas.	Leve: Parálisis oculomotora aislada.	Debut precoz. Compromiso neurológico al 1 o 2 año de la vida	Valvulopatía mitral y/o aórtica opacidades corneales	D409H homocigota.
Forma norbottiana	Manifestaciones viscerales severas.	Déficit cognitivo. Parálisis de la mirada supranuclear, epilepsia y deterioro cognitivo, demencia.	Debut precoz	Cifoescoliosis progresiva	L444P/L444P

pacientes con compromiso leve o cuyo examen clínico no sea concluyente. En general los movimientos se detectan precozmente por medio instrumental y tardíamente a través del examen físico. Otros síntomas que pueden aparecer en la EG tipo 3 son los síntomas motores: debilidad muscular, alteraciones extrapiramidales y espasticidad<sup>(3,19,64-66)</sup>.

Se debe realizar la evaluación de movimientos oculares sacádicos en aquellos pacientes con EG de comienzo temprano (2 a 8 años), los que presentan genotipo de riesgo (L444P-L444P) y los adultos menores de 30 años con alguna sintomatología neurológica. Los pacientes considerados con EG1 que desarrollan alteraciones de los movimientos oculares sacádicos horizontales deben ser revalorados y reclasificados como EG tipo 3.

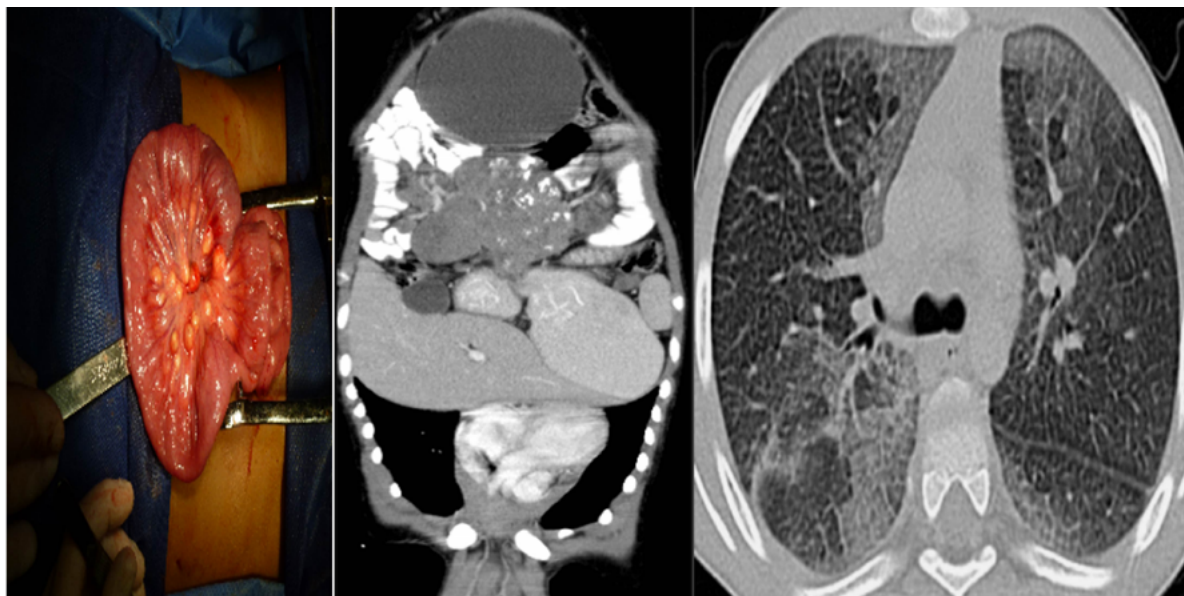
El compromiso óseo suele ser menor que en la EG tipo 1. Con frecuencia, presentan cifosis y escoliosis<sup>(59,60)</sup>. La forma cardiovascular (variante 3 C) se caracteriza por calcificación de las válvulas aórtica y mitral, esplenomegalia leve, opacidades corneales y oftalmoplejía supranuclear, es frecuente que presenten el genotipo D409H/D409H. En algunos pacientes se observan opacidades blanco-amarillentas en el humor vítreo. El hallazgo de estas opacidades demuestran un correlato con un mayor compromiso neurológico y progresión de enfermedad. En pacientes con variante C se observan opacidades en las corneas asociándose además a la presencia de calcificaciones cardíacas<sup>(3,19,64,65)</sup>.

En más del 50% de los pacientes con EG tipo 3 pueden presentar compromiso pulmonar intersticial por infiltración de células de Gaucher y múltiples adenopatías mesentéricas (gaucheromas) (Figura 1).

En la actualidad, el Grupo Británico<sup>(66)</sup> propone una nueva clasificación de la EG tipo 3 en tres fenotipos diferentes (*phenotypic spectrum*) dependiendo de las manifestaciones neurológicas que presenta cada paciente, su edad de presentación y su severidad. Así entonces describen fenotipos atenuados, intermedios o severos.

- **Fenotipo neurológico atenuado:** signos y/o síntomas neurológicos mínimos o de desarrollo tardío. Pueden ser pacientes que sólo presenten movimientos sacádicos patológicos hasta la tercera década de la vida, en donde se los suele asumir como EG con compromiso neuropático. Pueden desarrollar cifosis con los años. Ejemplos de genotipos en este grupo: L444P/D409H, L444P/R463C, L444P/P266R.
- **Fenotipo neurológico intermedio (clásico):** comorbilidades neurológicas de desarrollo lento pero progresivo. Los pacientes homocigotas para L444P en este grupo se diagnostican a la edad media de 3 años mientras que para otros genotipos la edad media es de 25 años. El deterioro neurológico es progresivo pero lento en su instalación. Siempre están presentes los síntomas bulbares en la infancia, la distonía posteriormente y en el

Figura 1. Gaucheromas mesentéricos múltiples y compromiso pulmonar en un paciente con EG tipo 3.



**Tabla 8.** Diferencias entre EG tipo 1, 2 y 3.

	EG tipo 1	EG tipo 2	EG tipo 3
<b>Incidencia</b>	1:60.000 / 1:100.000	1:500.000	1: 200,000
<b>Frecuencia</b>	93%	1%	6%
<b>Manifestaciones clínicas más frecuentes</b>	Citopenias, organomegalia compromiso óseo	Disfunción del tronco. Piramidalismo, mal progreso de peso, caquexia, laringoespasmos, microcefalia, artrogrifosis, mioclonías, convulsiones, deterioro cognitivo, rigidez y opistótonos.	Tres fenotipos diferentes (phenotypic spectrum): 1. Fenotipo atenuado con signos y/o síntomas neurológicos mínimos o de desarrollo tardío. 2. Fenotipo intermedio (clásico): comorbilidades neurológicas de desarrollo lento. 3. Fenotipo severo con diagnóstico entre el primer y segundo año de vida progresivo.
<b>Síntomas distintivos precoces</b>	Plaquetopenia, esplenomegalia e infiltración ósea por células de Gaucher (90%)	Compromiso neurológico al nacer o durante los 1eros meses. La deglución está alterada en EG tipo 2 pero no en EG tipo 1 y 3	Movimiento sacádico horizontal precoz
<b>Tipo de compromiso óseo</b>	Infiltración ósea, Erlenmeyer, necrosis, infartos y fracturas	Si sobrevive más de 2 años similar a EG tipo 1	Menor compromiso que la EG tipo 1 con agregado de cifosis y escoliosis
<b>Tipo de compromiso neurológico</b>	Clásicamente no tiene compromiso neurológico. Sin embargo, tienen mayor incidencia de EP y 30% presentan manifestaciones neurológicas periféricas (sensitivas y motoras).	Presentan disfunción del tronco encefálico disfagia, estridor con apneas, signos de piramidalismo, mal progreso pondoestatural y caquexia, laringoespasmos, apnea	Movimientos sacádicos horizontales precoces. Síntomas motores: debilidad muscular, signos extrapiramidales, espasticidad, temblor de intención y de reposo. Epilepsia mioclónica.
<b>Comienzo de los síntomas</b>	70% en edad pediátrica 30% en la adultez	Período prenatal, neonatal o durante el 1er año	Infancia y adolescencia
<b>Moleculares</b>	Un alelo N370S, L444P; N370S/N370S N370S/L444P.	L444P/L444P homocigosis para un alelo recombinante o nulo, o asociados con L444P	L444P/L444P D409H/D409H (tipo 3c)
<b>Tratamiento</b>	TRE y TRS	TRE y TRS No aprobadas TCPH? ¿Terapia génica?	TRE y TRS. TCPH? ¿Terapia génica?
<b>Sobrevida</b>	Prolongada 70 a 80 años	< 2 años	20 a 30 años

tiempo la alteración en el desarrollo intelectual y las convulsiones. Periféricamente suele haber hepatoesplenomegalia, compromiso pulmonar y cifosis/escoliosis con el transcurrir de la adolescencia a pesar de la TRE. Ejemplos de genotipos en este grupo: L444P/D409H, R463C/D409H, H311R/R359Q/ R463C/IVS2+1, R463C/RecNcil.

- **Fenotipo neurológico severo:** el diagnóstico de estos pacientes suele ser entre el primer y segundo año de vida. Se caracteriza este fenotipo por: estrabismo desde la infancia, alteración en

la adquisición de pautas madurativas, espasticidad, distonía, ataxia, alteraciones auditivas, convulsiones, muerte a edades tempranas. Existe un solapamiento entre el fenotipo de estos pacientes tipo 3 y los pacientes con EG tipo 2. Más allá de la afectación neurológica, estos pacientes se suelen presentar con marcada cifosis/escoliosis progresiva, hepatoesplenomegalia masiva y dificultades en la deglución. Ejemplos de genotipos en este grupo: V15L/S339L, L240V/:240V, L279P/G243V, D409H/C16S, L444P/E233D, L444P/K198T,

L444P/D409H.

Existen casos de homocigosis L444P en cada uno de estos fenotipos descriptos.

### 1.3 Conclusión: opinión de expertos.

#### Manifestaciones clínicas de EG tipo 1, 2 y 3

- La EG tipo 1 es la forma clínica más frecuente (> 90%). Los signos y síntomas más precoces son: la esplenomegalia, plaquetopenia y la infiltración de la MO.
- En la EG tipo 1 es frecuente el diagnóstico y tratamiento tardío. Estas demoras pueden conducir a una mayor frecuencia de lesiones óseas severas e irreversibles como la deformidad de Erlenmeyer, necrosis e infartos con la consiguiente mala calidad de vida.
- En Argentina hasta el año 2016 la demora entre el diagnóstico y el comienzo de la TRE era de x 3.4 a y entre los 1eros síntomas y el comienzo de la TRE de 8 a. En la actualidad la x entre los 1eros síntomas y el comienzo de la TRE disminuyó a 4.2 años
- De acuerdo al registro ICGG la incidencia de la EG tipo 2 es del 1 % y de la EG tipo 3:6%. En Argentina la incidencia del tipo 2 es del 0.7% y del tipo 3: 1.9% y el subtipo más frecuente de EG tipo 3 es la variante B.
- Es imprescindible al diagnóstico o durante el seguimiento temprano diferenciar las formas clínicas neuropáticas por su diferente manejo, enfoque y pronóstico: el tipo 2 se manifiesta desde el nacimiento con rápida progresión de las manifestaciones neurológicas que conducen a la muerte temprana (1-2 años). El tipo 3, al diagnóstico, presenta manifestaciones clínicas similares a el tipo 1 pero a temprana edad comienza con la aparición de movimientos oculares horizontales. Estos movimientos no son visibles en los 1eros años al examen clínico neurológico y sólo son detectados instrumentalmente con video-óculo grafía. La observación clínica de estos movimientos es más tardía.

### 2. Correlación genotipo- fenotipo.

La EG presenta una amplia diversidad fenotípica, con variaciones hasta en una misma familia dificultando así, la correlación genotipo-fenotipo. En los últimos años, con el mejor conocimiento del gen *GBA1*, se han podido describir algunas correlaciones genotipo/fenotipo. El gen *GBA1* está ubicado en el cromosoma 1q21. La región alberga siete genes

y dos seudogenes en sólo 85 Kb de ADN<sup>(2,3)</sup>. Uno de los seudogenes (*GBAP1*) es altamente homólogo al *GBA1* compartiendo hasta un 98% de homología de secuencia con el *GBA1*. Este pseudogen alberga muchas mutaciones que, si se presentan también en el *GBA1*, causan EG. El concepto de pseudogen (*GBAP1*) designa una secuencia similar al gen codificante *GBA1* con capacidad de transcripción, pero sin capacidad de generar una proteína funcional, pudiendo comportarse como ARN competitivo endógeno. La presencia de pseudogen, así como otros mecanismos genéticos o epigenéticos, contribuyen a sostener la dificultad de correlación genotipo/fenotipo<sup>(6)</sup> (Figura 2).

Esta organización genómica del locus *GBA1* da como resultado una propensión a eventos de conversión de genes, que subyacen a numerosas mutaciones de enfermedades y alelos complejos involucrando *GBA1* y *GBAP1*. Estas particularidades dan como resultado importantes desafíos para el genotipado preciso y completo de los pacientes

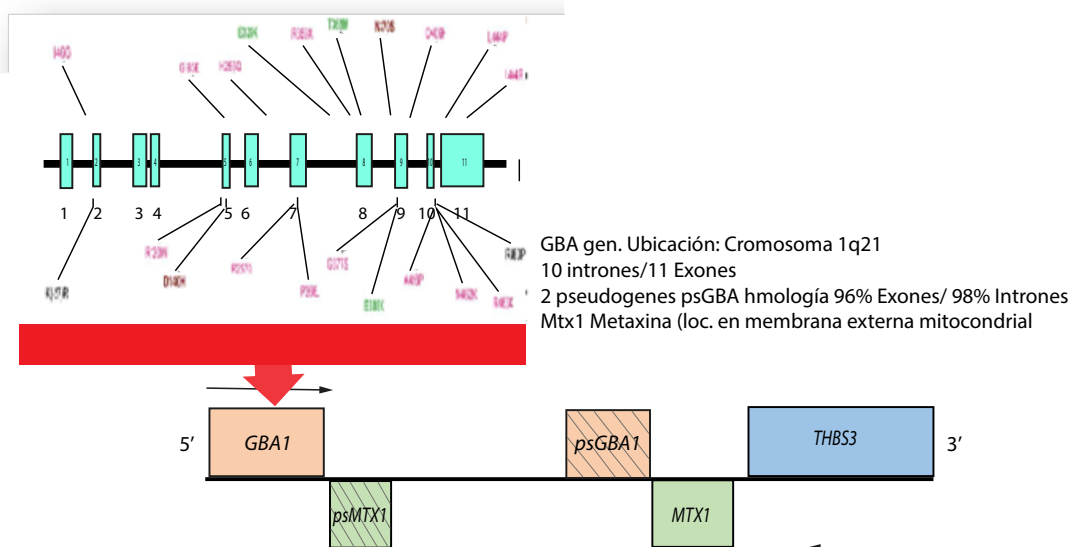
Actualmente están descriptas más de 600 variantes patogénicas de *GBA1*. Al evaluar las mutaciones de *GBA1*, es importante tener en cuenta la técnica molecular utilizada, ya que las técnicas actuales de 3<sup>era</sup> generación son más adecuadas para el estudio completo del *GBA1* y el *GBAP1* (Tabla 9).

La presencia de determinadas mutaciones permite predecir algunas manifestaciones clínicas: la mutación N370S en homocigosis o heterocigosis se encuentra en EG tipo 1 y es protectora para el desarrollo del compromiso neurológico de la EG de tipo 2 y 3. El genotipo L444P/L444P se encuentra en un 60% asociado a EG tipo 2 y 3. El genotipo D409H/D409H se asocia a EG tipo 3 C.

El 90% de los pacientes con tipo 3 tienen al menos un alelo L444P o D409H. La homocigosis para un alelo recombinante o nulo o asociados con L444P se presentan como EG tipo 2.

En un reciente estudio del grupo argentino se investigó la frecuencia de mutaciones en nuestra población de EG tipo 1<sup>(75)</sup>. Se encontró una alta frecuencia del alelo RecNciI (52,7 %) y del genotipo RecNciI/N370S (46,6 %) no reportada hasta la actualidad en otras regiones del mundo. El análisis estadístico demostró que la presencia del alelo RecNciI estuvo asociada con manifestaciones óseas severas (osteonecrosis) durante

Figura 2. Gen de GBA



Drelichman G et al, GADTEG. Molecular Genetics and Metabolism Reports.29 (2021) 100820

Tabla 9. Tipos de secuenciación<sup>(6)</sup>.

	Ventajas	Desventajas
<b>Secuenciación de Sanger</b>	Útil para detección de los alelos más frecuentes de la EG (N370S, L444P, D409H, F411I, IVS2+ 1 y 84GG)	Costoso y laborioso. Dificultad para su aplicación en estudios a gran escala.
<b>Secuenciación de próxima generación (NGS) 2<sup>da</sup> generación<sup>(27)</sup></b>	Tecnología más utilizada y difundida. Costo y tiempo de procesamiento menor con respecto a las demás tecnologías de secuenciación	Dificultad en la identificación de alelos complejos, variantes estructurales y zonas repetitivas: Se secuencian fragmentos de longitudes de lectura cortas (25 pb a 400 pb).
<b>NGS de 3<sup>era</sup> generación (TGS)</b>	Resolución posible de alelos recombinantes, variantes estructurales y zonas repetitivas. Se secuencian fragmentos de ADN de longitudes de lectura largas (> 10.000 pb). Aplicable para estudios a gran escala.	Actualmente es más costoso que NGS de 2 <sup>da</sup> generación. Presencia y aplicación en un número limitado de laboratorios

seguimiento con TRE ( $p = 0,017$ ). Además, evaluando el origen familiar, encontramos antecedentes de al menos un ancestro (54,8%) o dos ancestros argentinos (30,5%) con una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de un alelo RecNciI y un ancestro argentino ( $p < 0,001$ ) o dos antepasados argentinos ( $p < 0,001$ ).

En la tabla 10 se resumen las distintas correlaciones fenotípicas / genotípicas:

### Conclusión: opinión de expertos.

#### Relación genotipo- fenotipo

- La organización genómica del locus GBA1 con la conocida propensión a eventos de conversión de genes y alelos complejos involucrando GBA1 y al

GBA1 nos impone importantes desafíos para el genotipado preciso y completo. Actualmente están descritas más de 600 variantes patogénicas de GBA1.

- Están descritas varias correlaciones genotipo-fenotipo: la mejor correlación es relacionada a la diferenciación entre tipos clínicos neuropáticos vs no neuropáticos: la presencia de un alelo N370S excluye la posibilidad de un EG tipo 2 o 3. La presencia de un genotipo L444P/L444P es de alto riesgo para EG neuropática.
- El grupo argentino describió una correlación entre la presencia de un alelo RecNciI y alto riesgo de enfermedad ósea severa

### 3. Diagnósticos diferenciales de EG tipo 1.

De acuerdo al ICGG los síntomas tempranos más frecuentes de la EG tipo 1 son la esplenomegalia y la plaquetopenia<sup>(51,52)</sup>. Una de las problemáticas más importante de la EG es el diagnóstico tardío debido a que la sintomatología es común a múltiples enfermedades más frecuentes que la EG. Los pacientes consultan a numerosos centros antes de poder tener un diagnóstico. De acuerdo al ICGG, la media de consultas de los pacientes previo el diagnóstico es de 8 médicos y el tiempo que insume el diagnóstico varía entre 4 a 10 años.

Hay numerosas enfermedades que tienen como síntomas cardinales la esplenomegalia<sup>(71)</sup> (Tabla 11). Hay numerosas enfermedades que tienen como síntomas cardinales la plaquetopenia<sup>(77)</sup>. Si el signo cardinal es la plaquetopenia los diagnósticos diferenciales son<sup>(72)</sup>: (Tabla 12 y Figura 3)

### 4. Síntomas precoces de EG & diagnóstico temprano & algoritmos de diagnóstico temprano.

Una problemática importante en la EG es el sub diagnóstico y el diagnóstico tardío. De acuerdo al registro del grupo argentino la edad media de los 1<sup>eros</sup> síntomas es de 9.3 años y la edad media de diagnóstico es de 13.1 años, representando una demora diagnóstica de 3.8 años. Este retraso, sumado a la X de edad al comienzo de la TRE da como resultado una demora global entre la aparición de los 1<sup>eros</sup> síntomas y el comienzo de la TRE de 8 años<sup>(14)</sup>. Una demora semejante la reporta el ICGG: 7.1 años entre el diagnóstico y el comienzo de la TRE<sup>(48,49)</sup>. El grupo argentino publicó varios factores pronósticos de alto riesgo para la aparición de enfermedad ósea severa irreversible<sup>(14)</sup>(Figura 4).

La demora diagnóstica y terapéutica aumenta la incidencia de esplenectomía, lesiones óseas irreversibles

**Tabla 10.** Correlación genotipo fenotipo<sup>(6,67-70)</sup>.

Genotipo	Tipo clínico de EG asociada
1 alelo N370S o 2 alelos N370S	EG tipo 1. Protectora para el desarrollo de la afectación neurológica de la EG de tipo 2 y 3.
L444P/L444P	60% de los pacientes con EG tipo 3
D409H/D409H	EG tipo 3 C
Un alelo L444P o D409H	90% de los pacientes con EG tipo 3
L444P/R463C	EG tipo 3 con manifestaciones viscerales
N188S /G377S o V394L asociado a alelo nulo o de recombinación	EG tipo 3 con epilepsia mioclónica
Homocigosis para alelo recombinante	EG tipo 2
Homocigosis para alelo nulo	EG tipo 2
1 alelo RecNcil o N370S/RecNcil	Alto riesgo de enfermedad ósea severa

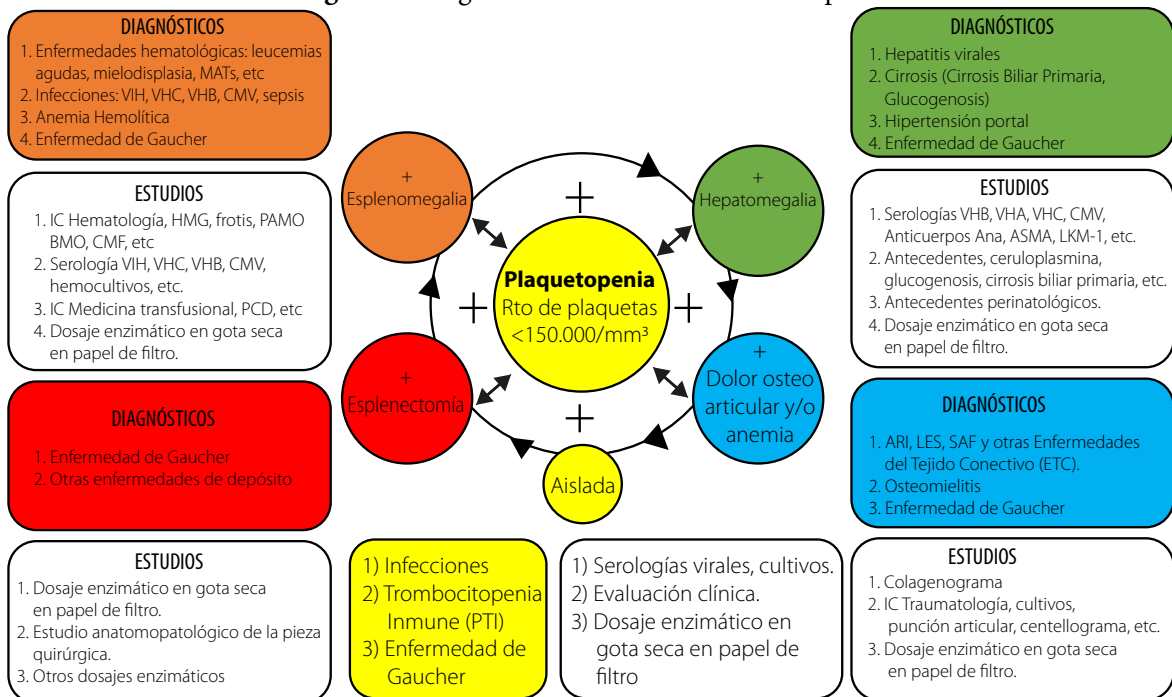
**Tabla 11.** Diagnósticos diferenciales de esplenomegalia<sup>(76)</sup>.

Mecanismos	Causas
<b>Congestivas</b>	Cirrosis. Compresión externa o trombosis de las venas porta o esplénica. Malformaciones de la vasculatura venosa portal.
<b>Infeciosas e inflamatorias</b>	Infecciones agudas (p. ej., hepatitis infecciosa, psitacosis, endocarditis bacteriana subaguda). Infecciones crónicas: brucelosis, candidiasis, histoplasmosis, paludismo, tuberculosis miliar, leishmaniasis visceral [kala-azar], sífilis). Sarcoidosis. Trastornos del tejido conectivo (LES, síndrome de Felty). Amiloidosis secundaria.
<b>Mieloproliferativas y linfoproliferativas</b>	Leucemias agudas. Leucemias crónicas: linfocítica crónica, linfocítica de gránulos grandes y mieloide crónica; linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de la zona marginal esplénica. Mielofibrosis primaria; policitemia vera; linfocitosis hemofagocítica; histiocitosis.
<b>Anemia hemolítica crónica</b>	Hemoglobinopatías: $\beta$ y $\alpha$ talasemias, variantes de la hemoglobina drepanocítica (p. ej., hemoglobinopatía S-C) y anemias hemolíticas congénitas con cuerpos de Heinz. Enzimopatía eritrocítica (p. ej., deficiencia de piruvato quinasa). Anomalías de la forma de los eritrocitos (p. ej., esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria).
<b>Tesaurismosis</b>	Enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick y de Wolman.
<b>Estructurales</b>	Quistes esplénicos.

**Tabla 12.** Diagnósticos diferenciales de plaquetopenia<sup>(72)</sup>.

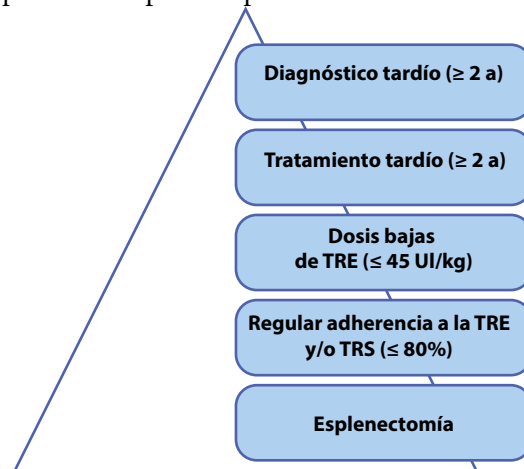
Trombocitopenia asociada a otra citopenia:	Leucemias. Aplasia. SMD. Mielofibrosis. Anemia megaloblástica. Drogas (quimioterapia, bebidas con quinina, abuso de alcohol etc.). Hiperesplenismo. Enfermedad de Gaucher
Trombocitopenia aislada: o PTI secundarias:	<b>Inmunes:</b> collagenopatías. SAF. Tiroiditis. Evans. Drogas (heparina, penicilina, abciximab, etipfibatide, tirofiban, sales de oro). <b>Infecciosas:</b> HIV. Hepatitis. MNI. H. Pylori. Otras infecciones. <b>Neoplasias:</b> síndromes linfoproliferativos. <b>Coagulopatías:</b> CID, coagulopatía por consumo
Púrpura postransfusional	
Insuficiencias medulares	TAR. Amegacariocítica congénita. Sinostosis radiocubital. Fanconi
Trombocitopatías hereditarias:	Sme Wiskott-Aldrich. Von Willebrand 2b. Enfermedades relacionadas a MHY9. Bernard Soulier.

**Figura 3.** Diagnósticos diferenciales de EG tipo 1.



Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

**Figura 4.** Factores pronósticos para la aparición de enfermedad ósea severa irreversible.



Drelichmam G. et al. in American Journal of Hematology 91<sup>(10)</sup> July 2016<sup>(75)</sup>.

y áreas de fibrosis y calcificaciones en el hígado y bazo (Figura 5).

El diagnóstico tardío en la EG es una problemática común mundial. En una encuesta de 406 hematólogos-oncólogos de Estados Unidos, Argentina, Brasil, Canadá, Japón, España y Australia, sólo el 20% de los encuestados consideraron EG tipo 1 en el diagnóstico diferencial de un paciente con anemia, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y dolor óseo<sup>(48,49)</sup>. Entre las causas que llevan a la demora diagnóstica están el desconocimiento médico, la presencia de síntomas comunes con numerosas patologías, la falta de consensos apropiados y los organigramas diagnósticos complejos.

En los últimos años, se han desarrollado dos estrategias para el diagnóstico temprano:

- Cribado neonatal: en algunos países se sumó la EG al cribado sistemático del recién nacidos. Sin embargo, esta técnica tiene detractores debido a que la EG tiene fenotipos muy diversos con diagnósticos a edades pediátrica y adultas presentando, además, fenotipos leves y severos<sup>73</sup>.

- La 2da estrategia son los algoritmos diagnósticos<sup>74, 75, 76</sup>.

Los algoritmos diagnósticos son un diagrama orientador que sirve para tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas. En este sentido, se parte de un conjunto de signos clínicos o de laboratorio hasta identificar la causa del proceso. Dadas las dificultades diagnósticas en la EG que lleva al diagnóstico y tratamiento tardío, en los últimos 10 años se crearon

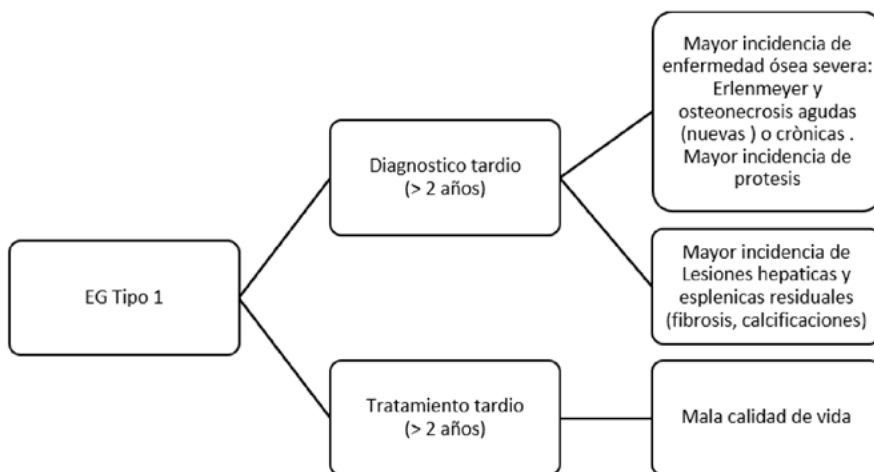
varios algoritmos teniendo en cuenta fundamentalmente dos parámetros<sup>(74-77)</sup>:

- La frecuencia de síntomas más frecuentes al diagnóstico
- La frecuencia de EG entre distintas etnias (Tabla 13)

#### 4.1 Experiencia del grupo argentino en algoritmos diagnósticos.

Desde marzo de 2015 hasta junio de 2020 el grupo argentino realizó un estudio denominado “Proyecto argentino de diagnóstico temprano de EG” basado en el estudio de la Dra. Cappellini. Ingresaron 214 instituciones distribuidas en 19 provincias. En 2018, se agregó el “Proyecto bioquímico de diagnóstico precoz”, tomando gotas de papel de filtro (GSPF) en pacientes con citopenias. Participaron hematólogos, oncólogos y especialistas en medicina transfusional, adultos y pediátricos. Ingresaron al estudio todos los paciente con al menos uno de los siguientes criterios: esplenomegalia, trombocitopenia, excluyendo: enfermedad oncohematológica, anemia hemolítica, hemoglobinopatías. En el 2018 se incorporó un proyecto de diagnóstico temprano en laboratorios bioquímicos incorporando el dosaje en GSPF. Criterios de inclusión: trombocitopenia y anemia o trombocitopenia y leucopenia o gammapatía poli o monoclonal. **Resultados.** De 4393 muestras procesadas en 64 meses se diagnosticaron 26 pacientes con EG (0.6%). El 56% de los nuevos diagnósticos se realizaron en instituciones que nunca habían diagnosticado pacientes con EG. En el proyecto bioquímico se recolectaron 793 muestras y se diagnosticaron 3 pacientes con EG (0.4%).

**Figura 5.** Consecuencias del diagnóstico y tratamiento tardío.



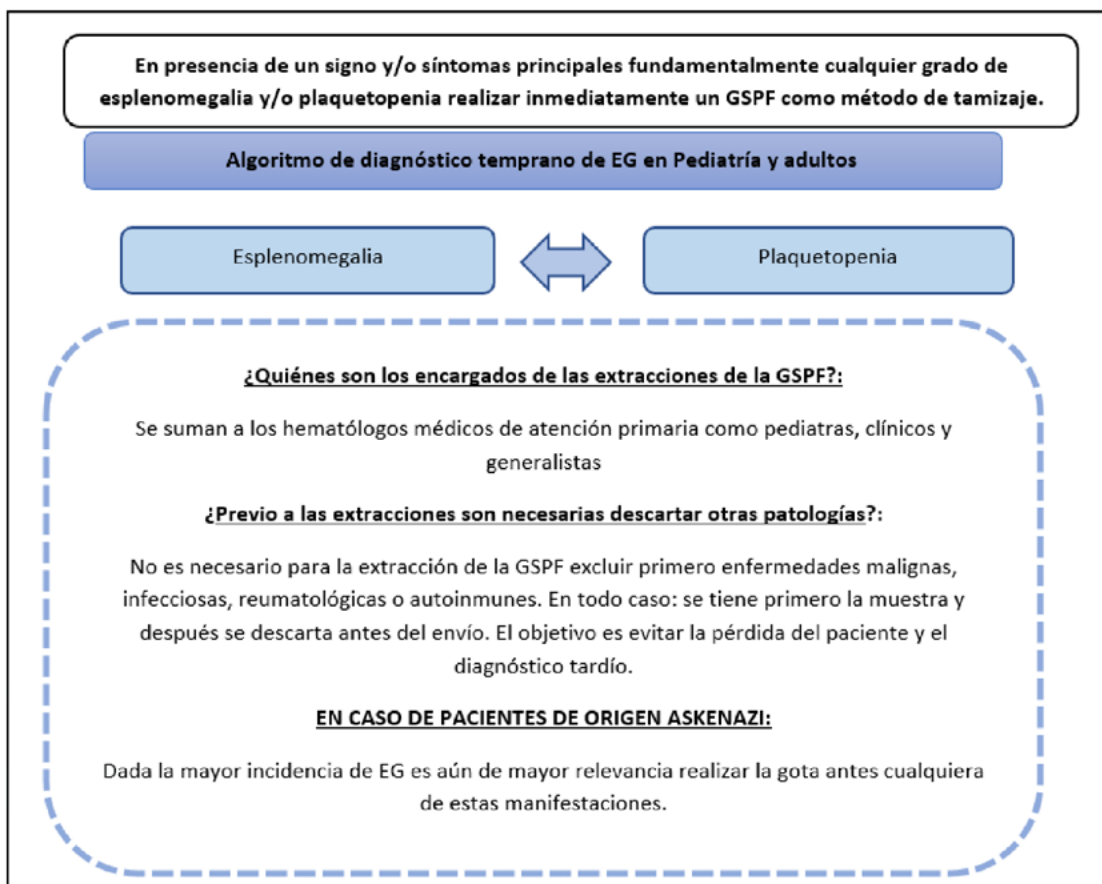
**Tabla 13.** Algoritmos diagnósticos.

	<b>Dr. P. Mistry et al (2010)</b> <sup>(74)</sup>	<b>Dra. Di Rocco et al. (2014)</b> <sup>(75)</sup>	<b>Dra. D. Cappellini et al. (2015)</b> <sup>(51,76,77)</sup>	<b>Grupo argentino (2021)</b>
<b>Fundamento</b>	Algoritmo para adultos y poblaciones pediátricas. Basado en la frecuencia de EG entre distintas etnias.	Algoritmo exclusivamente pediátrico	Algoritmo para adultos. Basado en la frecuencia de síntomas más frecuentes al diagnóstico	Algoritmo para poblaciones adultas y pediátricas. Basado en la frecuencia de síntomas más frecuentes al diagnóstico
<b>Antecedentes de ancestros judios askenazi</b>	Se sugieren el dosaje enzimático directo ante la presencia de esplenomegalia y citopenias	No diferencia en antecedentes askenazi y no askenazi	En la población que ingreso al estudio todos eran no askenazi	Se sugieren el dosaje enzimático directo ante la presencia de esplenomegalia y citopenias
<b>Poblaciones no askenazi</b>	Organomegalias y citopenias son los síntomas de ingreso al algoritmo. Recomiendan realizar el dosaje enzimático luego de descartar otras enfermedades más frecuentes como malignidades hematológicas, anemias hemolíticas, talasemias, hipertensión portal, infecciones, etc.	Síntomas de ingreso al algoritmo: organomegalias y citopenias. A diferencia del algoritmo del Dr. Mistry este algoritmo tienen en cuenta causas pediátricas sumado a otra sintomatología (retardo del crecimiento, nistagmos, ↑ de ferritina y Erlenmeyer). Se sugiere incluir una MO para descartar otros cuadros hematológicos	Síntomas de ingreso al algoritmo: esplenomegalia y/o plaquetopenia asociada a un criterio (historia de dolor óseo, anemia, gammapatía monoclonal, policlonal o de significado incierto, y a esplenectomía) habiendo previamente excluido otras causas de esplenomegalia y/o trombocitopenia (enfermedades hematoncológicas, hepática con hipertensión portal hemoglobinopatías y anemias hemolíticas	Síntomas de ingreso al algoritmo: esplenomegalia y/o plaquetopenia. Para evitar retrasos diagnósticos se extrae la muestra diagnóstica y se guarda. Posteriormente, se realizan los estudios diagnósticos diferenciales. Además de los hematólogos, se incorporan a las extracciones médicos de atención primaria (pediatras, generalistas, clínicos de guardia; ellos toman la muestra y luego derivan al paciente a los distintos servicios intervinientes
<b>Frecuencia diagnóstica</b>	No evaluado.	No evaluado.	3.7%.	Depende del N° de pacientes diagnosticado.
<b>Desventajas</b>	No en todas las regiones hay frecuencia alta de Askenazi. Puede haber pérdidas de pacientes y demora diagnóstica si previo a la extracción de la muestra se descartan otras causas más frecuentes.	Puede haber pérdidas de pacientes y demora diagnóstica si previo a la extracción de la muestra se descartan otras causas de esplenomegalia y plaquetopenia.	Puede haber pérdidas de pacientes y demora diagnóstica si previo a la extracción de la muestra se descartan otras causas de esplenomegalia y plaquetopenia.	Se necesita un grado de coordinación importante entre los médicos de atención primaria y los especialistas involucrados en los diagnósticos diferenciales.

Considerando todas estas experiencias en algoritmos de diagnósticos tempranos el grupo argentino simplificó el algoritmo jerarquizando por un lado, el concepto de extracción precoz de la muestra para evitar pérdida del paciente y demoras diagnósticas y por otro lado, sumar operadores en el proceso de extracción de la muestra como pediatras, clínicos o generalistas ya que ellos son los primeros en ver pacientes que consultan con los síntomas más precoces en la EG como ser esplenomegalia y plaquetopenia.

En nuestra experiencia se producen pérdidas de pacientes y demora diagnóstica cuando, previamente a extraer la GSPF, se descartan causas de esplenomegalia y plaquetopenia debido a que tienen que consultar a distintos especialistas para descartar múltiples causas de esplenomegalia y plaquetopenia. Por lo tanto, proponemos el siguiente algoritmo de diagnóstico temprano (Figura 6).

Figura 6. Algoritmo de diagnóstico temprano:



Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

#### 4.2 Invitada internacional.

Dra. Doménica Cappellini: profesor MD. Fondazione IRCCS CA Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. Departamento de Medicina Interna - Centro de Enfermedades Raras

**Cappellini study: its implication in early diagnosis. Autores:** Cappellini MD, Cassinerio E., Motta I. Fondazione IRCCS Ca Granda Policlinico, University of Milan, Italy

Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal hereditary disorder due to the deficiency of the b-glucosidase enzyme (EC 3.2.1.45; GBA), which causes the accumulation of glucosylceramide in the reticuloendothelial cells. GD is an autosomal recessive disorder with an elevated prevalence in the Ashkenazi Jewish population (1/600, carrier rate 1/15) compared to the non-Ashkenazi population (1/75000 births)<sup>(78)</sup>. The gold standard for GD diagnosis is the demonstration of reduced or absent enzyme activity of b-glucosidase in white blood cells or cultured cell lines<sup>(79)</sup>. However, as this assay is available in only few specialised and properly equipped laboratories, the diagnostic process is often complicated by large distances between these laboratories and the other hospitals, with consequent delays for patients in accessing appropriate care. Type 1 (non-neuronopathic) Gaucher disease accounts for more than 90% of all Gaucher disease patients. The early symptoms of Type 1 Gaucher disease tend to reflect the hematological aspects of the disease (splenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and bleeding tendency)<sup>(80)</sup>. Patients with type 1 Gaucher disease, therefore, are most likely to be referred to hematologists for diagnosis and management. However, only 20% of hematologists/oncologists in one study considered Gaucher disease in differential diagnoses even in the presence of all classical symptoms<sup>(81)</sup>. Diagnosis may be achieved in high-risk groups, such as individuals of Ashkenazi Jewish ancestry, by opportunistic screening (i.e., those with any of the manifestations of Gaucher disease or those with surrogate indicators of disease, i.e, severe osteoporosis, hyperferritinemia, gallstones, and low HDL cholesterol) and family screening after diagnosis in a family member<sup>(90)</sup>. A consensus meeting in 2011

developed simple diagnostic algorithms for patients presenting with splenomegaly and/or thrombocytopenia and proposed the evaluation of GBA activity in dried blood spots (DBS) as an easy screening approach<sup>(82,83,84)</sup>. After that Cappellini et al. initiated a study aimed to apply this combined approach to identify GD1 among adult (>18-year old) subjects referred to Italian hematology outpatient units because of splenomegaly and/or thrombocytopenia and, eventually, to estimate the prevalence of GD1 in this setting. In their observational study, they showed that the application of the algorithms has a strong impact in identifying GD patients in a selected population by assaying b-glucosidase activity on DBS. The enrolment started in September 2010 and closed in December 2018. The study was multicenter including 35 hematology centers in Italy. Inclusion and exclusion criteria were based on the published algorithm for the non-Ashkenazi population: the inclusion criteria were: splenomegaly and/or thrombocytopenia and at least one sign or symptom among bone pain history, anemia, MGUS, polyclonal gammopathy in subjects under 30 years of age, splenectomy. The exclusion criteria were: onco-hematological diseases, portal hypertension due to liver diseases, hemoglobinopathies, or chronic hemolytic anemias<sup>(76,77)</sup>. Demographic, clinical, and laboratory data were collected at enrolment, gathered in a specific case report form, and collected by the coordinating center at Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy. The beta-glucosidase activity on Dried Blood Spot (DBS) was centralized at Ospedale Gaslini, Genoa, Italy<sup>(83,84)</sup>. Normal values range from 4.4 to 17.7 pmol/punch/h. Subjects showing activity below 4.4 pmol/punch/h were recalled to be assessed with the gold standard assay on nucleated cell homogenates (leucocytes, EBV-lymphoblasts, or fibroblasts). If the enzymatic defect was confirmed, the diagnosis was completed with the molecular GBA analysis. Out of 500 enrolled patients 76 (16.7%) had a reduced b-glucosidase activity on DBS. These 76 patients and a patient with a family history of GD1 presenting with a b-glucosidase activity slightly above the lower normal range were recalled to test the conventional enzymatic activity. Among the 65 patients tested with b-glucosidase activity on nucleated cell homogenates (12 did not answer), 15 were diagnosed with Gaucher disease type 1, with a prevalence of 3.3%

(15/455, 95% CI 1.9–5.4%). In 14, the molecular analysis of the *GBA* gene identified the mutations. In one patient, no mutations of *GBA* gene nor *PSAP*, encoding for saposin C, were identified. These patients showed a lower platelet count compared to non-GD1 patients (84.000/mm vs 131.000/mm,  $p = 0.0006$ ), a higher serum ferritin level (551 ng/dL vs 139 ng/dL,  $p = 0.0002$ ) which was associated to a lower transferrin saturation (20.8% vs 25.7%,  $p = 0.03$ ). Considering 159 subjects (13 with GD1) with complete data on ferritin, platelets, and TSAT, the best discrimination between GD1 and non-GD1 subjects was provided by platelets (AUC = 0.79), while ferritin and transferrin saturation showed lower AUCs (Fig. 6). The joint analysis of these three variables together in a multiple logistic regression model yielded an AUC of 0.89 (95% CI: 0.82–0.96). The corresponding equation is: odds (GD1) =  $\exp [0.311 + (0.002 \times F) + (-0.018 \times P) + (-0.069 \times TS)]$  where F = ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ), P = platelets (thousands/ $\text{mm}^3$ ), and TS = transferrin saturation (%). Hence the predicted probability of GD1 in patients presenting with splenomegaly and/or thrombocytopenia plus the above mentioned ancillary signs can be calculated as:  $100 \times [\text{odds (GD1)} / [1 + \text{odds (GD1)}]]$ . When the probability predicted by the equation was < 5%, we observed only one subject with GD1 out

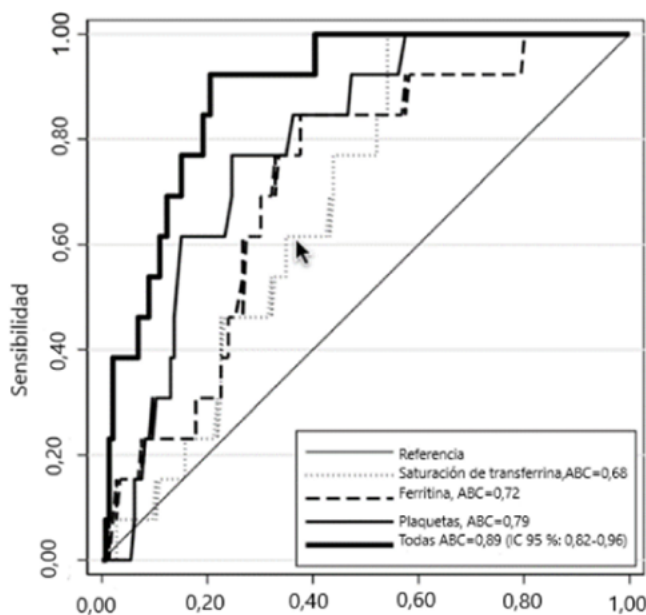
of 93 (1.1%). When the predicted probability was 5 to < 10%, the observed frequency was 3.9% (1/26). With predicted probabilities  $\geq 10\%$ , the observed GD1 prevalence was substantially higher (11/30 = 27.5%). The addition of a history of bone pain to this model did not lead to an AUC increase, and thus, this variable was omitted.

The study by Cappellini group shows that in a predominantly Caucasian high-risk population presenting to the hematologist with splenomegaly and/or thrombocytopenia associated with other hematological signs, including anemia and MGUS, 3.3% of patients have Gaucher disease<sup>(77)</sup>. Similar studies have been reproduced in different regions worldwide, with different prevalence, ranging from no cases detected in a Canadian study on 221 subjects<sup>(86)</sup> to 7.0% in an adult cohort in China<sup>(87)</sup>. A similar approach is under evaluation in the Italian pediatric population<sup>(75)</sup>, and promising preliminary results have been presented in a Chinese study<sup>(88)</sup>. Altogether, these data support the use of the previously published algorithm by Mistry et al.<sup>(91)</sup> associated with a simple first-level diagnostic test to screen high-risk populations.

**Conclusions:**

- High-risk population testing is effective in

**Figure 7.** Receiver operating characteristic (ROC) curves of GD1 for platelets (thousands/ $\text{mm}^3$ ), ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ), transferrin saturation (%), and for the three variables jointly analyzed in a multiple logistic regression model. AUC area under the curve, CI confidence interval.



identifying Gaucher disease patients who present with splenomegaly and/or thrombocytopenia.

- The use of the previously published algorithm by Mistry et al. associated with a simple first-level diagnostic test is an effective approach to screen high-risk populations.
- The evaluation of the probability of having GD1 according to an equation proposed by Cappellini group<sup>12</sup> and the use of DBS as a first-level test can furtherly facilitate the diagnostic Process.

**Estudio Cappellini: su importancia en el diagnóstico precoz. Autores:** Cappellini MD, Cassinerio E., Motta I. Fondazione IRCCS Ca Granda Policlinico, Universidad de Milán, Italia

La enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad hereditaria lisosomal más frecuente debido a la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucosidasa (EC 3.2.1.45; GBA), lo que provoca la acumulación de glucosilceramida en las células reticuloendoteliales. La EG es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia elevada en la población judía askenazi (1/600, portador 1/15) en comparación con la población no askenazi (1/75000 nacimientos)<sup>(78)</sup>. El patrón oro para el diagnóstico de la EG es la demostración de una actividad enzimática reducida o ausente de la  $\beta$ -glucosidasa en los glóbulos blancos o en líneas celulares cultivadas<sup>(79)</sup>. Sin embargo, como este ensayo está disponible sólo en unos pocos laboratorios especializados y bien equipados, el proceso de diagnóstico a menudo se complica por las grandes distancias entre estos laboratorios y los otros hospitales, lo que resulta en demoras para que los pacientes accedan a la atención adecuada. La enfermedad de Gaucher tipo 1 (no neuropática) representa más del 90% de todos los pacientes con enfermedad de Gaucher. Los primeros síntomas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 tienden a reflejar los aspectos hematológicos de la enfermedad (esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y diátesis hemorrágica)<sup>(80)</sup>. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 son los más propensos a ser derivados a hematólogos para el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, sólo el 20 % de los hematólogos/oncólogos en un estudio consideraron la enfermedad de Gaucher en diagnósticos diferenciales, incluso en presencia de todos los síntomas clásicos<sup>(81)</sup>. El diagnóstico puede lograrse en grupos de alto riesgo, como individuos de ascendencia judía askenazi, mediante

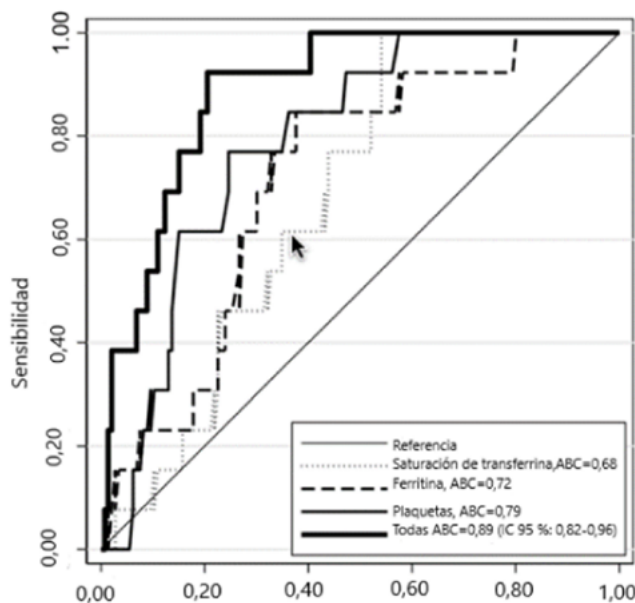
detección oportunista (es decir, aquéllos con alguna de las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher o aquéllos con indicadores sustitutos de la enfermedad, es decir, osteoporosis grave, hiperferritinemia, cálculos biliares y HDL bajo) y detección familiar después del diagnóstico en un miembro de la familia<sup>(90)</sup>. En una reunión de consenso en 2011 se desarrollaron algoritmos de diagnóstico simples para los pacientes con esplenomegalia y/o trombocitopenia, y se propuso la evaluación de la actividad de GBA en gotas de sangre seca (DBS) como un enfoque de detección fácil<sup>(82-84)</sup>. Después de eso, Cappellini *et al.* iniciaron un estudio con el objetivo de aplicar este enfoque combinado para identificar EG1 en adultos (> 18 años) derivados a unidades italianas de hematología por esplenomegalia y/o trombocitopenia y, eventualmente, para estimar la prevalencia de EG1 en este entorno. En el estudio observacional, mostraron que la aplicación de los algoritmos tiene un fuerte impacto en la identificación de pacientes con EG en una población seleccionada al analizar la actividad de la  $\beta$ -glucosidasa en gotas de sangre seca. La inscripción comenzó en septiembre de 2010 y finalizó en diciembre de 2018. Fue un estudio multicéntrico que incluyó 35 centros de hematología en Italia. Los criterios de inclusión y exclusión se basaron en el algoritmo publicado para la población no askenazi. Los criterios de inclusión fueron esplenomegalia y/o trombocitopenia y al menos un signo o síntoma de antecedentes de dolor óseo, anemia, gammapatía monoclonal de significado incierto, gammapatía policlonal en pacientes menos de 30 años, esplenectomía. Los criterios de exclusión fueron enfermedades oncohematológicas, hipertensión portal debida a enfermedades hepáticas, hemoglobinopatías o anemias hemolíticas crónicas<sup>(76,77)</sup>. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se recopilaron al momento de la inscripción, en un formulario específico de informe de casos y en el centro coordinador en la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia. La actividad de la  $\beta$ -glucosidasa en las gotas de sangre seca se centralizó en el Ospedale Gaslini, Génova, Italia<sup>(83,84)</sup>. Los valores normales oscilan entre 4,4 y 17,7 pmol/disco/h. Los sujetos que mostraron una actividad inferior a 4,4 pmol/disco/h fueron citados para una evaluación mediante el método de referencia en homogeneizados de células nucleadas (leucocitos, linfoblastos VEB o fibroblastos). Si se confirmaba el defec-

to enzimático, el diagnóstico se completaba con el análisis molecular del gen *GBA*. De los 500 pacientes inscriptos, 76 (16,7%) tenían una actividad reducida de la  $\beta$ -glucosidasa en las gotas de sangre seca. Estos 76 pacientes y un paciente con antecedentes familiares de EG1 que presentaba una actividad de la  $\beta$ -glucosidasa ligeramente por encima del valor mínimo normal fueron citados para analizar la actividad enzimática convencional. De los 65 pacientes analizados con actividad de la  $\beta$ -glucosidasa en homogeneizados de células nucleadas (12 no respondieron), a 15 se les diagnosticó enfermedad de Gaucher tipo 1 con una prevalencia del 3,3% (15/455, IC del 95 % 1,9–5,4%). En 14 personas, el análisis molecular del gen *GBA* identificó las mutaciones. En un paciente no se identificaron mutaciones ni en el gen *GBA* ni en el *PSAP*, que codifica para la saposina C. Estos pacientes mostraron un recuento plaquetario más bajo en comparación con los pacientes sin EG1 (84 000/mm<sup>3</sup> frente a 131 000/mm<sup>3</sup>,  $p = 0,0006$ ), una cantidad más alta de ferritina sérica (551 ng/dl frente a 139 ng/dl,  $p = 0,0002$ ), que se asoció con una menor saturación de transferrina (20,8 % frente a 25,7%,  $p = 0,03$ ). Al tener en cuenta a 159 sujetos (13 con EG1) con información completa sobre ferritina, plaquetas y TSAT, la mejor discriminación entre sujetos con EG1 y sin EG1 la proporcionaron las plaquetas (ABC = 0,79), mientras que la ferritina y la

saturación de transferrina mostraron ABC más bajas (Figura 6). El análisis conjunto de estas tres variables en un modelo de regresión logística múltiple arrojó un ABC de 0,89 (IC del 95 %: 0,82–0,96). La ecuación correspondiente es: probabilidad (EG1) = exp. [0,311 + (0,002 × F) + (-0,018 × P) + (-0,069 × ST)] donde F = ferritina ( $\mu\text{g/l}$ ), P = plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>) y ST = saturación de transferrina (%). Por lo tanto, la probabilidad prevista de EG1 en pacientes con esplenomegalia o trombocitopenia junto con los signos complementarios mencionados se puede calcular de la siguiente manera:  $100 \times [\text{probabilidad (EG1)} / [1 + \text{probabilidad (EG1)}]]$ . Cuando la probabilidad prevista por la ecuación fue < 5%, observamos a un solo sujeto con EG1 de 93 (1,1%). Cuando la probabilidad prevista fue entre 5 y < 10%, la frecuencia observada fue del 3,9% (1/26). Con las probabilidades previstas de  $\geq 10\%$ , la prevalencia observada de EG1 fue sustancialmente mayor (11/30 = 27,5%). Al sumar antecedentes de dolor óseo a este modelo, no aumentó el ABC y, por ende, se omitió esta variable.

El estudio realizado por el grupo de Cappellini muestra que en una población de alto riesgo predominantemente de raza blanca que acude al hematólogo con esplenomegalia o trombocitopenia asociada con otros signos hematológicos, incluso anemia y gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el 3,3% de los pacientes tienen enfermedad

**Figura 7.** Curvas de rendimiento diagnóstico de EG1 para plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>), ferritina ( $\mu\text{g/l}$ ), saturación de transferrina (%), y para las tres variables analizadas de manera conjunta en un modelo de regresión logística múltiple. ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.



de Gaucher<sup>(77)</sup>. Estudios similares se han replicado en distintas regiones del mundo, con prevalencias diferentes que varían desde ningún caso diagnosticado en un estudio canadiense con 221 sujetos<sup>(86)</sup> hasta un 7,0% en una cohorte de adultos en China<sup>(87)</sup>. Se está evaluando un enfoque similar en la población pediátrica italiana<sup>(75)</sup> y se han presentado resultados preliminares prometedores en un estudio chino<sup>(88)</sup>. En conjunto, estos datos respaldan el uso del algoritmo publicado anteriormente por Mistry *et al.*<sup>(91)</sup> asociado con una prueba de diagnóstico simple de primer nivel para analizar poblaciones de alto riesgo.

### Conclusiones:

- La evaluación de poblaciones de alto riesgo es eficaz para identificar pacientes con enfermedad de Gaucher que presentan esplenomegalia o trombocitopenia.
- El uso del algoritmo publicado anteriormente por Mistry *et al.* asociado con una prueba de diagnóstico simple de primer nivel es un enfoque eficaz para analizar poblaciones de alto riesgo.
- La evaluación de la probabilidad de tener EG1 según una ecuación propuesta por el grupo de Cappellini<sup>(12)</sup> y el uso de gotas de sangre seca como una prueba de primer nivel, pueden facilitar aún más el proceso de diagnóstico.

### 4.3 Conclusión: opinión de expertos.

#### Algoritmos de diagnóstico tempranos:

- Hasta la actualidad los algoritmos, si bien tienen el objetivo de facilitar el diagnóstico de la enfermedad y mejorar el sub diagnóstico, no logran, un objetivo importante como es el diagnóstico temprano.
- Por un lado, no en todas las regiones del mundo hay una frecuencia alta de ancestros askenazi para justificar dos tipos de algoritmos y, por otra parte, si bien resulta adecuado, antes de realizar las pruebas enzimáticas, excluir patologías más frecuentes que causen esplenomegalia y plaquetopenia, la mayoría de las veces estas exclusiones conducen a una demora diagnóstica considerando la cantidad de interconsultas, la demora de turnos, la demora en concurrir los pacientes a los especialistas por problemas económicos. Todas estas situaciones conducen a la pérdida de los pacientes y a una demora diagnóstica importante.
- Con los algoritmos la frecuencia diagnóstica de-

pende de distintas variables como la cantidad de muestras extraídas y del porcentaje de pacientes con EG ya diagnosticados en cada región o país. No es lo mismo hacer un algoritmo de diagnóstico temprano en países con bajo porcentaje de diagnóstico que en países con alto número de pacientes diagnosticados.

- Un rol importante que tienen que tener los nuevos algoritmos es lograr disminuir el tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y el inicio del tratamiento, ya que este logro tendrá un efecto directo sobre la calidad de vida y la disminución de la morbilidad a largo plazo.
- El grupo argentino propone un algoritmo simplificado de diagnóstico temprano con el objetivo de evitar demoras diagnósticas y la pérdida de pacientes al intentar previamente descartar las múltiples patologías que tienen los mismos signos y síntomas que la EG.

## 5. Métodos diagnósticos.

### 5.1 Dosaje enzimático.

El diagnóstico definitivo de la EG se basa en demostrar la deficiencia en la actividad de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ( $\beta$ -Casa). Actualmente este estudio puede ser realizado en diferentes tipos de muestras: dosaje enzimático en GSPF; dosaje enzimático en leucocitos y dosaje enzimático en fibroblastos<sup>(89)</sup>. Ante la sospecha de EG el 1<sup>er</sup> método de elección es el dosaje enzimático en GSPF. Tal metodología es fruto de un desarrollo científico argentino<sup>(11)</sup>. Esto se debe a sus múltiples ventajas en lo que se refiere a la toma, conservación y transporte de la muestra, junto con la reducción de costos, que permite el acceso al estudio a una mayor cantidad de pacientes con sospecha, como así también la posibilidad de incluir a la EG en programas de tamizaje neonatal o en poblaciones de riesgo<sup>(101-103,51)</sup>. La principal limitación de realizar el dosaje enzimático en GSPF consiste en que ante un resultado positivo se debe confirmar la deficiencia enzimática en leucocitos, teniendo en cuenta que el dosaje en GSPF puede verse afectada por falsos positivos, generalmente por problemas relacionados a la calidad de la muestra (ver recomendaciones para una correcta toma de GSPF). Actualmente el método patrón oro para confirmar el diagnóstico es el dosaje enzimático en leucocitos aislados a partir de sangre periférica, aunque también puede realizarse el dosaje en fibroblastos<sup>(89)</sup>.

Paralelamente, es muy importante cuantificar biomarcadores al momento del diagnóstico<sup>(76,77)</sup>. Si se obtienen resultados positivos en el dosaje enzimático y en el estudio de biomarcadores, y no se tiene la posibilidad de realizar el dosaje de actividad enzimática en leucocitos por cuestiones logísticas, se puede realizar directamente el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

Tener en cuenta que independientemente del tipo de muestra analizada, no se puede predecir el tipo de EG ni la severidad clínica del paciente a partir del valor de actividad residual enzimática obtenido en el laboratorio, ni tampoco se puede utilizar el dosaje enzimático para la detección de portadores, ya que los mismos frecuentemente presentan actividades enzimáticas en el rango de la población sana no portadora<sup>(89)</sup>.

#### Aspectos técnicos.

El dosaje de actividad enzimática en GSPF puede realizarse mediante método fluorométrico o por espectrometría de masa en tándem<sup>(11,90)</sup>. Independientemente del método utilizado, muchos de los pacientes con sospecha de EG presentan trombocitopenia, leucopenia o pancitopenia, lo que conlleva a una disminución de lisosomas circulantes y, por ende, de la fuente principal de la enzima  $\beta$ -Casa. Por este motivo, es fundamental que el laboratorio que realice el dosaje enzimático en GSPF se asegure de la calidad de la muestra mediante el dosaje de una enzima lisosomal de control (Tabla 15).

#### Biopsias y células de Gaucher:

El examen al microscopio de la MO o de otros tipos de biopsias no es necesario para el diagnóstico

teniendo en cuenta la disponibilidad del test enzimático en GSPF, sus ventajas sobre la toma de muestra y la efectividad de ambos métodos<sup>(74)</sup>. La deficiencia de la enzima  $\beta$ -Casa provoca la acumulación principalmente de glucosilceramida (Gb1) en los lisosomas del SMM, dando lugar a las conocidas células de Gaucher, que pueden ser observadas en MO, hígado y bazo. Si bien estas células presentan ciertas características citomorfológicas distintivas, existen células de características similares presentes en otras patologías, denominadas células pseudo-Gaucher<sup>(44)</sup> (Tabla 14).

#### EG por déficit de saposina C.

Existe una forma muy rara de EG que es causada por el déficit de Saposina C (SapC), una proteína que funciona como activador de la  $\beta$ -Casa y es necesaria para que la enzima lisosomal pueda cumplir su función de degradar esfingolípidos *in vivo* dentro del lisosoma<sup>(95)</sup>. Como SapC no es necesaria para degradar los sustratos enzimáticos en los dosajes *in vitro*, los pacientes con EG por déficit de SapC presentan valores normales de la actividad enzimática de  $\beta$ -Casa *in vitro* y la sospecha se evidencia en la clínica del paciente junto con valores de los biomarcadores elevados. La única manera de diagnosticar esta forma rara de EG es mediante la secuenciación del gen *PSAP*. Estos pacientes tienen clínica compatible con EG pero con actividad de  $\beta$ -Casa normal. Hasta la fecha se encuentran reportados en la literatura menos de 10 pacientes, lo cual la convierte en una entidad ultra rara. Si bien se han reportado pacientes con clínica compatible con los tres tipos de EG, el fenotipo predominante es el de EG tipo 3<sup>(95,96)</sup>.

**Tabla 14.** Patologías donde frecuentemente puede haber células similares a la EG (células pseudo-Gaucher).

Patologías donde se pueden encontrar células de Gaucher (células pseudo-Gaucher)
Mieloma múltiple <sup>(106)</sup>
Síndromes mielodisplásicos <sup>(107)</sup>
Leucemia mieloide crónica <sup>(108)</sup>
Infecciones: sepsis, TBC, sarcoidosis, leishmaniasis y otras micosis profundas <sup>(109)</sup>
Anemias constitucionales, hemoglobinopatías (beta-talasemia mayor), esclerosis múltiple, Alzheimer); anemias megaloblásticas <sup>(91-94)</sup>

En estos casos, existe la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos<sup>(74)</sup>.

**Tabla 15.** Recomendaciones para una correcta toma de muestra de GSPF.

Recomendaciones para la toma de muestra para GSPF
Rotular el papel de filtro con el nombre y apellido del paciente
Homogeneizar la sangre por inversión previo a la impregnación
Dejar caer una gota de sangre por cada círculo, apuntándole al centro del mismo
La sangre puede ser sin anticoagulante, con heparina o EDTA
Una vez impregnado el papel de filtro, dejar secar un mínimo de 3 hs a temperatura ambiente (evitar períodos prolongados de la muestra a temperatura ambiente)
Una vez seca la sangre conservar en heladera preferentemente en una bolsa plástica con desecantes. Este último paso es fundamental para conservar la actividad enzimática y la viabilidad de la muestra

## 5.2 Biomarcadores en EG.

### Invitado internacional:

Dr. Jesús Villarrubia Espinosa  
Hematólogo  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Entendemos como biomarcador cualquier característica biológica que es objetivamente medible y evaluable como indicador de un proceso biológico normal o patológico o como una respuesta a una intervención

terapéutica, siendo imprescindible su uso para un diagnóstico temprano (despistaje), como indicador de progresión de una enfermedad o para evaluar la eficacia de una terapia<sup>(97-98)</sup> (Tablas 16, 17, 18).

**Tabla 16.** Características para la elección de un biomarcador. (CCL18/PARC: chemokine (C-C motif) ligand 18/pulmonary and activation-regulated chemokine.

Características deseables	Quitotriosidasa	CCL18/PARC	Glucoceramida GL-1	Glucosilesfingosina LisoGI-1
Notablemente elevado en EG	Sí	Sí	No	Sí
Sin superposición con los valores normales	Sí	Sí	No	Sí
Disminuye con el tratamiento	Sí	Sí	Sí	Sí
Altamente específico para EG	No	No	Sí	Sí
Medible en todos los pacientes con EG	No	Sí	Sí	Sí
Medible en plasma o GSPF	Sí	Sí	Sí	Sí
No se requiere información del genotipo	No	Sí	Sí	Sí
Implicado en la vía causal de la EG	No	No	Sí	Sí

Aunque se han utilizado numerosos biomarcadores en la EG, los que han demostrado mayor utilidad han sido, la quitotriosidasa, la CCL18/PARC y la glucosilesfingosina (liso-GL1).

**Tabla 17.** Biomarcadores más utilizados en la EG.

Biomarcador	Características
<b>Quitotriosidasa</b>	Es un biomarcador subrogado, secretado por las células de Gaucher y por los macrófagos activados como respuesta a un estado inflamatorio crónico producido en esta enfermedad <sup>(97)</sup> . Está ↑ en pacientes sin tratamiento, por lo que puede usarse para monitorizar la enfermedad y tiene cierto valor pronóstico <sup>(115)</sup> . Su principal inconveniente es que 1/3 de los pacientes pueden presentar una mutación en el gen que la codifica, <i>CHIT1</i> , la mayoría de las veces por una duplicación de 24-bp y que en el 6% de los casos esta mutación se presenta en homocigosis <sup>(99,100)</sup> , por lo que en estos casos no es un marcador válido para la enfermedad. Además, no es específica de la EG pudiendo estar aumentada en otras enfermedades lisosomales y no lisosomales (beta-talasemia, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o leishmaniasis visceral) <sup>(93,94,101,102)</sup> .
<b>CCL18/PARC</b>	Es una quimiocina producida por los macrófagos y por las células dendríticas. No es exclusivo de la EG. Es de gran utilidad en los pacientes en los que no se puede utilizar la quitotriosidasa dado que no está sujeta a variaciones genéticas <sup>(103)</sup> .
<b>Glucosilesfingosina (liso-GL1).</b>	En la actualidad, es el biomarcador de elección <sup>(104-107)</sup> . Es específico de la EG (sensibilidad y especificidad del 100%), se utiliza en todos los pacientes, fácil de medir, no presenta variabilidad genética, se asocia con la clínica y con la evolución y refleja el grado de afectación de la enfermedad y la respuesta a la terapia <sup>(108)</sup> . Tiene una gran correlación con el resto de los biomarcadores <sup>(109)</sup> y con otros parámetros como hemoglobina, plaquetas, esplenomegalia y hepatomegalia. Se ha demostrado que es citotóxico para las células neuronales, para los osteoblastos y es responsable de la inflamación metabólica crónica, de la desregulación inmune y la hipergammaglobulinemia, que puede conducir al mieloma múltiple y en EP <sup>(109,110)</sup> .

**Tabla 18.** Especificidad, sensibilidad y comportamiento de los diferentes biomarcadores en relación al diagnóstico y seguimiento de la EG<sup>(101-109)</sup>

	Quitotriosidasa Nmol/hr/ml	CCL-18 Ng/ml	Liso-GL1 Ng/ml
<b>Rango de referencia</b>	<145	<166	<12
<b>Sensibilidad</b>	91,7%	76,2%	100%
<b>Especificidad</b>	86,1%	79,4%	100%
<b>Aumento en pacientes sin tratamiento</b>	hasta 1000 veces	hasta 40 veces	hasta 120 veces
<b>% de reducción en el 1er. año de tratamiento</b>	~60%	~70%	~70%
<b>% de reducción en el 2º año de tratamiento</b>	~80%	~80%	~90%
<b>Valor aproximado de estabilización tras tratamiento (3-4 años)</b>	2,3 veces del punto de corte	2,6 veces del punto de corte	13,4 veces del punto de corte

### Conclusiones.

- Los biomarcadores más utilizados en la EG son la quitotriosidasa, CCL18/PARC y liso-GL1. El resto, o son muy inespecíficos (ferritina, fosfatasa ácida, enzima convertidora de angiotensina -ECA-) o se utilizan sólo en investigación (MIP-1β, GPNMB, semaphorina 7<sup>a</sup>, pro-granulina).
- Es ideal utilizar un único biomarcador que funcione para el seguimiento de la enfermedad.
- Con ningún biomarcador debemos esperar obtener, como objetivo terapéutico, alcanzar los rangos de referencia de las personas sanas que nos remiten los laboratorios.
- El descenso de los biomarcadores con el tratamiento no es lineal, sino en picos de sierra, por lo que se necesitarían varias determinaciones para ver la tendencia.
- No se deben tomar decisiones terapéuticas basándose exclusivamente en los biomarcadores, hay que valorar el resto de variables analíticas y clínicas.

### 5.3 Biomarcadores para la EG: proyecto de colaboración entre el grupo argentino y la Universidad de Yale (EEUU).

En el año 2017 el grupo argentino y la Universidad de Yale (EEUU) realizaron un estudio cooperativo utilizando 417 muestras de 197 pacientes con EG en distintas etapas de tratamiento con imiglucerasa x de tiempo en TRE: 14 años. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio del Dr. P.K. Mistry en la Universidad de Yale, New Haven, USA. Se estudiaron en este grupo nueve biomarcadores: Lyso GL-1; GPNMB; QUITO; MIP-1b; C5a; IL-1b; IL-6 y TNFa.

**Resultados.** En 193 pacientes se realizó la secuenciación completa molecular de la quitotriosidasa: 28 pacientes (14.5%) fueron deficientes (homocigotas); 86 (44.5%) portadores y 79 (41%) resultaron *wild type*. Distintas series internacionales muestran

porcentajes menores tanto de homocigotas (6-10%) como de portadores (10-35%). En nuestra población la determinación de la quitotriosidasa para diagnóstico y seguimiento no es adecuada, ya que el 60% de nuestra población presenta valores sub-óptimos (45% portadores y un 15% deficientes). En relación a los biomarcadores de seguimiento óseo: en el análisis univariable 2 biomarcadores fueron significativos: A) quitotriosidasa (sin enfermedad ósea: 66.05 vs. con enfermedad ósea: 153.56 nmoles/h/ml (P=0.010) y la B) Lyso-Gl-1: 57.70 vs. 125.4 ng/ml (P= < 0,001). En el análisis multivariable utilizando la variable dependiente de lesiones ósea: la Lyso-GL-1 estuvo asociada a lesiones óseas (P= 0.003). En conclusión, La Lyso-Gl1 es el biomarcador más específico y útil en el diagnóstico, seguimiento y control de adherencia al tratamiento<sup>(112)</sup>.

### 5.4 Estudios genéticos para EG:

#### Invitado internacional

Jeff Jiapeng Ruan, PhD:  
Yale University School of Medicine, Department  
of Internal Medicine, New Haven, CT 06510

#### Gaucher Disease Genetic Analysis: Challenge and Strategy

Gaucher disease (GD), the most common lysosomal storage disorder, is caused by bi-allelic mutations in the human *GBA1* gene that codes for a 536aa lysosomal glucocerebrosidase (E.C. 3.2.1.45). More than 500 mutations in the *GBA1* gene have been identified (HGMD professional 2019.4), including point mutations, indels, alternative splicing, promoter elements, regulatory RNAs, and recombinant complex alleles. Extreme diversity of mutations combined with phenotypic diversity results in this single disorder to be the most complex to unravel. Moreover, heterozygous mutations in the *GBA1* gene are the most common genetic risk factors for Parkinson's disease (PD)<sup>(113-114)</sup>, however, we and others have shown that lipid accumulation associated with biallelic mutations or carrier state triggers synucleinopathic PD pathology<sup>(115)</sup>. In our GD genetic studies, we applied Sanger sequencing screening, the Third-generation sequencing (TGS)

PacBio system, and the next-generation sequencing (NGS) based short-read system in sequencing large cohort GD patient DNA samples. Among those studies, Sanger sequencing approaches were applied for quick screening of common GD causing mutations (N370S, L444P, D409H, F411I, RecNciI, IVS2+1 and 84GG, etc.); whole *GBA1* gene PacBio sequencings were done for a cohort of 192 Argentina GD patients in which >50% of patients carry complex RecNciI alleles; and WES assays were applied to all of our GD patients. Here, we summarize these different sequencing techniques with their advantages and disadvantages, technical challenges, and provide our strategies on GD deep sequencing and genetic analysis. The complexities of GD genetics and un-pairing of the GD genotype-phenotype relationship<sup>(116,117,118)</sup> require in-depth *GBA1* gene sequencing and genetic analysis of GD associated genes. For targeted sequencing of 1q21 *GBA1* loci, PacBio SMRT provides an efficient way to genotype and haplotype GD patients' *GBA1-GBAP1* genes.

This long-read-amplicon based technique is currently the most high-throughput (HTP) targeted gene sequencing method for phasing, complex alleles, and whole *GBA1* gene sequencing. However, a high rate of error remains in TGS indel calling. We address that the low circular consensus sequencing (CCS) number is a major cause of the ~15% error rate in our PacBio RSII sequencing. Therefore, with optimized LR-amplicon design and the recently improved HiFi-read Sequel II system, these disadvantages can be overcome. Moreover, most of the PacBio mis-mapping indel variants were identifiable by short-read sequencing, especially through SMRT data guided Sanger screening. On the other hand, short-read based NGS sequencing techniques that have HTP capacity and very low error rate in indel calling show high DNA structural bias in *GBA1* genetic analysis. Difficulties include: the presence of a *GBA1* pseudogene that shares 96% sequence identity with *GBA1* gene, some *GBA1* C'-domain exons that are challenging to sequence, phasing challenges, and inability to identify GD complex alleles by NGS-based techniques. However, NGS-based WES provides a very efficient way to sequence non-*GBA1* GD risk gene variants that could result in GD or the complicated GD phenotypes. WES allows for simultaneous analysis of a large number of genes that might carry symptomatic mutations; therefore, it plays key roles in understanding non-*GBA1* genetic modifiers and the genetic basis of the diversity of GD phenotypes such as GD-associated bone diseases, PD, Multiple Myeloma, Pulmonary Arterial Hypertension, atherosclerosis or other complications<sup>(116-117)</sup>. Despite the advantages of TGS and NGS techniques, where throughput is orders of magnitude higher, Sanger sequencing retains an essential place in clinical genomics and as an orthogonal method for confirming sequence variants identified by TGS and/or NGS. In comparison to NGS, which has difficulty detecting GD complex alleles, Sanger sequencing can detect *RecNciI*, a major GD complex allele. However, caution should be exercised as the sensitivity of Sanger sequencing has a floor of approximately 20%: variants with a lower allele frequency may be indistinguishable from noise or sequencing errors<sup>(119)</sup>.

In conclusion, deep sequencing of GD-causing mutations, alongside genetic analysis of GD-associated gene variants, plays a key role in GD clinical

diagnosis and in investigation of the GD genotype-phenotype relationship. A comprehensive GD patient genetic analysis should include: first, whole *GBA1* gene loci genotyping and haplotyping for *GBA1* gene mutations, and secondly, WES genetic analysis of GD modifier genes and GD-associated disease risk gene variants. To this end, we propose a SMRT-WES hybrid sequencing approach, using the HiFi-read PacBio Sequel II system and WES to overcome the limitations of current GD DNA sequencing and analysis of human multifactorial genetically inherited disorders.

### **Análisis genético de la enfermedad de Gaucher: desafío y estrategia**

La enfermedad de Gaucher (EG), el trastorno de almacenamiento lisosómico más frecuente, es causada por mutaciones bialélicas en el gen humano *GBA1* que codifica una glucocerebrosidasa lisosomal de 536aa (E.C. 3.2.1.45). Se han identificado más de 500 mutaciones en el gen *GBA1* (HGMD profesional 2019.4), entre las que se incluyen mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, empalmes alternativos, elementos activadores, ARN reguladores y alelos complejos recombinantes. La diversidad extrema de mutaciones, combinada con la diversidad fenotípica, hace que este trastorno único sea el más difícil de descifrar. Además, las mutaciones heterocigóticas en el gen *GBA1* son los factores de riesgo genético más frecuentes para la enfermedad de Parkinson (EP)<sup>(113-114)</sup>; sin embargo, nosotros y otros hemos demostrado que la acumulación de lípidos asociada con mutaciones bialélicas o el estado de portador desemboca en la patología de la EP sinucleinopática<sup>(115)</sup>. En nuestros estudios genéticos de la EG aplicamos la secuenciación de Sanger, el sistema PacBio de secuenciación de tercera generación (TGS) y el sistema de secuenciación de lecturas cortas de próxima generación (NGS) para secuenciar muestras de ADN de pacientes con EG en una gran cohorte. En esos estudios se aplicaron enfoques de secuenciación de Sanger para el cribado rápido de mutaciones frecuentes que causan EG (N370S, L444P, D409H, F411I, *RecNciI*, IVS2+1 y 84GG, etc.); se realizaron secuenciaciones del gen *GBA1* completo con PacBio para una cohorte de 192 pacientes con EG de Argentina, en la que más del 50 % de los pacientes portan alelos *RecNciI* complejos; se aplicaron ensayos de WES a todos nuestros

pacientes con EG. Aquí resumimos estas diferentes técnicas de secuenciación con sus ventajas y desventajas, desafíos técnicos, y brindamos nuestras estrategias sobre la secuenciación profunda de EG y el análisis genético. Las complejidades de la genética de la EG y la desvinculación de la relación genotipo-fenotipo de la EG<sup>(16,117,118)</sup> requieren una secuenciación profunda del gen *GBA1* y el análisis genético de los genes asociados a la EG. Para la secuenciación dirigida de 1q21, locus de *GBA1*, PacBio SMRT brinda un método eficaz para determinar el genotipo y el haplotipo de los genes *GBA1-GBAP1* de los pacientes con EG. Esta técnica basada en el amplicones de lecturas largas es actualmente el método de secuenciación masiva (HTP) de genética dirigida para el genoma completo, alelos complejos y secuenciación del gen *GBA1* completo. Sin embargo, sigue existiendo una alta tasa de error en el análisis de inserción y delección de TGS. Abordamos el hecho de que el bajo número de secuenciaciones de consenso circular (CCS) es una causa principal de la tasa de error de aproximadamente ~15% en nuestra secuenciación PacBio RSII. Por lo tanto, estas desventajas se pueden superar con un diseño optimizado del amplicón de lecturas largas y el sistema Sequel II de lecturas de alta precisión recientemente mejorado. Además, la mayoría de las variantes de inserción o delección con mapeo erróneo de PacBio fueron identificables mediante la secuenciación de lectura corta, en especial a través del cribado de Sanger guiado por datos SMRT. Por otro lado, las técnicas de secuenciación NGS basadas en lecturas cortas que tienen capacidad HTP y una tasa de error muy baja en el análisis de inserción y delección muestran un alto sesgo estructural del ADN en el análisis genético de *GBA1*. Las dificultades incluyen la presencia de un pseudogén *GBAP1* que comparte un 96% de identidad de secuencia con el gen *GBA1*, algunos exones del dominio C de *GBA1* que son difíciles de secuenciar, problemas de codificación e incapacidad para identificar alelos complejos de EG mediante técnicas basadas en NGS. Sin embargo, el ensayo de WES basado en NGS es una forma muy eficaz

de secuenciar variantes de genes de riesgo de EG no relacionados con *GBA1* o los fenotipos complicados de EG. El ensayo de WES permite el análisis simultáneo de una gran cantidad de genes que pueden ser portadores de mutaciones sintomáticas; por lo tanto, desempeña un papel clave en la comprensión de los modificadores genéticos no relacionados con *GBA1* y la base genética de la diversidad de los fenotipos de EG, como enfermedades óseas asociadas con EG, EP, mieloma múltiple, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis u otras complicaciones<sup>(116-117)</sup>.

A pesar de las ventajas de las técnicas TGS y NGS, en las que el rendimiento demuestra órdenes de mayor magnitud, la secuenciación de Sanger conserva un lugar esencial en la genómica clínica y como un método ortogonal para confirmar variantes de secuencia identificadas por TGS o NGS. En comparación con NGS, que tiene dificultades para detectar alelos complejos de EG, la secuenciación de Sanger puede detectar *RecNciI*, un alelo complejo importante de EG. Sin embargo, se debe tener precaución, ya que la sensibilidad de la secuenciación de Sanger tiene un límite de aproximadamente el 20%: las variantes con una frecuencia alélica más baja pueden ser indistinguibles del ruido o errores de secuenciación<sup>(119)</sup>.

En conclusión, la secuenciación profunda de mutaciones que causan EG, junto con el análisis genético de las variantes genéticas asociadas, tiene un papel fundamental en el diagnóstico clínico de la EG y en la investigación de su relación genotipo-fenotipo. Un análisis genético completo de los pacientes con EG debería incluir: en primer lugar, el análisis de genotipado y haplotipado de los locus del gen *GBA1* para las mutaciones del gen *GBA1* y, en segundo lugar, análisis genético de WES de los genes modificadores de EG y las variantes de genes de riesgo asociadas a la enfermedad. Por eso proponemos un enfoque híbrido de secuenciación SMRT-WES utilizando el sistema de lectura de alta definición PacBio Sequel II y WES para superar las limitaciones de la secuenciación de ADN actual de EG y el análisis de trastornos genéticos hereditarios multifactoriales en humanos. Impact of *GBA1* variants on Gaucher phenotypes in

## 5.5 Estudios genéticos para EG: Invitados internacionales

**Ellen Sidransky, MD:** National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

**Emory Ryan, MD:** National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

### Central and South America

At its discovery, Gaucher disease (GD), which results from bi-allelic mutations on the *GBA1* gene, was depicted as a classic, single gene, autosomal recessive Mendelian disorder. Further investigation has shown the complexity encountered in this 'simple disorder'. Factors including limitations in genotype-phenotype correlation, the large spectrum of disease manifestations encountered and phenotypic variability in family members with GD (even among siblings and twins) suggest the role of other modifiers such as epigenetics, additional genes, and other cellular metabolomic processes. The *GBA1* gene, located on chromosome 1q21, is 7.6 kb in length and contains a 39 amino acid residue leader sequence, resulting in the current and historic nomenclature (shown here in parentheses). Its architecture is further complicated by a highly homologous pseudogene (*GBAP*) located 16kb downstream<sup>(118)</sup>, with the key exonic difference between the two being a 55bp deletion in exon 9 of *GBAP*. The pseudogene is often the cause of recombination events and can complicate genotyping, especially when designing screening panels or using next-generation sequencing (NGS) techniques, where it can be difficult to discern a recombinant allele<sup>(120)</sup>. While long-read NGS is better able to discriminate the functional *GBA1* gene from its pseudogene, Sanger sequencing remains the most accurate method for detecting all *GBA1* mutations and should be used to confirm questionable variants or those with mutations often found in recombinant alleles.

There are now over 400 known pathologic *GBA1* variants reported in patients with GD<sup>(121)</sup> and these variants may be found throughout its 11 exons and 10 introns. Most are missense, although deletions, insertions, splice site mutations, and complex recombinant alleles also make up significant parts of the reported variants. The incidence of disease

is higher in those with Ashkenazi Jewish heritage, where it is reported as 118:100,000, compared to 1:100,000 in non-Jewish populations<sup>122</sup>, leading to the generally reported 1:50,000 to 60,000 worldwide disease prevalence. However, there have been no incidence or prevalence studies reported from Central or South America. The dominant *GBA1* variants are different in those with Ashkenazi Jewish heritage, where around 90% cases carry one of four variants, N409S (N370S), L483P (L444P), 84GG (c.84dupG) or IVS2+1 (c.115+1G>A), versus those with non-Jewish heritage. Worldwide, L483P (L444P) is by far the most common mutant allele, with N409S (N370S), RecNciI (or other recombinant alleles), F252I (F213I), R502C (R463C) and D448H (D409H) all seen relatively frequently, depending on the population studied<sup>(123)</sup>. However, relying on gene panels for any population-based screening will miss other rare alleles<sup>(124)</sup> with possibly serious genetic counseling risk stratification implications.

L483P (L444P), located in exon 10 of *GBA1* and the most prevalent GD mutation in the world, is a variant that is also present in *GBAP*, which is likely its origin. In the homozygous state it is highly correlated with neuronopathic GD, or GD type 3 (GD3), although it can be seen in all forms of GD. There is remarkable heterogeneity even among L483P/L483P homozygotes, where the phenotypic spectrum ranges from profoundly affected individuals with neuronopathic disease to those whose neuronopathic symptoms are difficult to detect.<sup>(125)</sup> N409S (N370S) is the most common mutation in those with AJ heritage. The spectrum of disease manifestations may be mild, especially in N409S/N409S homozygotes, leading some to never be diagnosed and others to manifest much later in life. No cases of neuronopathic GD have been reported with this mutation and it is solely associated with non-neuronopathic GD (GD1).

Recombinant alleles, RecNciI or RecTL being the most commonly reported, are generally considered severe mutations that result in a null protein. Both reciprocal (gene conversion, where one DNA sequence replaces a homologous sequence becoming identical) and non-reciprocal (gene fusion, or the creation of a new gene from the two independent gene sequences) recombination events result in these complex mutant alleles due to the proximity of the pseudogene[1]. Screening for both the L483P (L444P) and A495P (A456P) mutations has been a traditional method of detecting the RecNciI recombinant allele. However, there can be more complex rearrangements that are detected by Southern blots, long-range PCR, or real-time PCR methods. The recombination event resulting in the RecTL recombinant allele occurs further upstream and thus patients would also have the 55bp deletion, D448H (D409H), L483P (L444P) and A495P (A456P). Other recombination events occur beyond the two described, and care should be taken reporting sequencing results.

IVS2+1 (c.115+1G>A) is a pan-ethnic splice site mutation. It is a severe mutation producing a null protein. Depending on the other allelic mutations, this could result in GD1, GD3, or acute neuronopathic GD (GD2).

D448H (D409H) is unique; its homozygous state is the basis of the rarest form of GD, GD type 3C (OMIM #231005), which is characterized by calcifications of the cardiac valvular connective tissue in addition to standard GD3 symptomatology<sup>(126)</sup>. Heterozygous carriers of D448H do not develop cardiac manifestations, and the calcifications are the only direct cardiac symptom of GD, but patients may also have hydrocephalus or corneal opacities<sup>(127)</sup>. In some regions of the world, especially Greece and Balkan regions, D448H can be seen in cis on the same allele with mutation H294Q (H255Q)<sup>(128)</sup>. Homozygosity for this particular complex allele results in GD2.

R502C (R463C) is widely reported in European (including Spain and Portugal) and Asian populations but has yet to be reported in Central or South America. It is a moderately severe mutation with homozygotes being reported as GD1 or GD3. c.84dupG (84GG) is a severe mutation, producing a null allele.

Homozygosity for c.84dupG is likely lethal. Heterozygous carriers generally have more significant symptoms either neuronopathic or non-neuronopathic depending on the 2<sup>nd</sup> allele.

There are several genomic studies characterizing the *GBA1* allele distribution in patients with GD throughout Central and South America. While not every country/population was represented through this literature search, the genetic diversity of the area was demonstrated, and the data may be of use for health care practitioners. In a study of 69 patients with GD in Mexico, there was great heterogeneity, with the predominant mutant allele being L483P (L444P), present in 39.1% of the population, and N409S (N370S), the second most common mutation, present in 34.2% of the population<sup>(129)</sup>. This differs from Brazil, Colombia, and Venezuela where the most common pathogenic variant was reported to be N409S (N370S), followed by L483P (L444P) and other rare variants<sup>(130-131-132)</sup> (Table 19). A study from Argentina also reported the N409S mutation as most prevalent, followed by a recombinant allele and then L483P (L444P)<sup>(133)</sup>. Limitations from these reports included small sample sizes, incomplete genomic analysis (panel screening vs. whole gene sequencing), and a need for more recent characterization of these and other absent populations. With the increasing accessibility of new and less expensive genotyping techniques, sequencing the entire *GBA1* gene should be strongly considered in any new cohort studies to better understand and improve the literature around specific population-based rare allele prevalence.

The true story around the impact of *GBA1* variants on the populations of Central and South America is still unwritten. While the population diversity has been demonstrated population-based studies are limited, and further evaluation is needed to accurately advise medical professionals and inform genetic testing/screening and counseling.

English language literature search conducted September 2021 using the key words Gaucher disease, *GBA1* variants and individual Central and South American countries produced limited population based studies. \*Smaller limited geographical studies showed some population variation from those reported in this paper<sup>(134-135)</sup>.

**Table 19.** 5 most frequent *GBA1* variants reported in Central and South America by country, listed in order of variant frequency

Country	Variant	Allele Severity	Year published	Number of patients sampled
Argentina	N409S (N370s)	Mild	1998[16]	31
	RecNcIl	Severe		
	L483P (L444P)	Moderate		
	D448H (D409H)	Moderate		
	c.84dupG (84GG)	Severe		
Brasil	N409S (N370s)	Mild	2008[13]*	213
	L483P (L444P)	Moderate		
	G406S (G377S)	Mild/Moderate		
	D448H (D409H)	Moderate		
Colombia	N409S (N370S)	Mild	2005[14]	25
	L483P (L444P)	Moderate		
	c.595_596delCT	Indeterminate* likely a moderate to severe as it produces a frameshift to a premature stop codon.		
	D419H (D380H)	Indeterminate		
	K237E (K198E)	Severe		
México	L483P (L444P)	Moderate	2021[12]	63
	N409S (N370S)	Mild		
	c.84dupG (84GG)	Severe		
	Y488H (Y458H)	Indeterminate		
	D448H (D409H)	Moderate		
Venezuela	N409S (N370S)	Mild	2017[15]	20
	L483P (L444P)	Moderate		
	c.115+1G>A (IVS2+)	Severe		
	R77W (R48W)	Mild		

### Impacto de las variantes de *GBA1* en los fenotipos de Gaucher en América Central y del Sur

Al descubrirse la enfermedad de Gaucher (EG), que resulta de mutaciones bialélicas en el gen *GBA1*, se describió como un trastorno mendeliano autosómico recesivo clásico de un solo gen. Investigaciones posteriores demostraron la complejidad encontrada en este ‘trastorno simple’. Factores como limitaciones en la correlación genotipo-fenotipo, el amplio espectro encontrado de manifestaciones de la enfermedad y la variabilidad fenotípica en miembros de la familia con EG (incluso entre hermanos y gemelos) sugieren el papel de otros modificadores como la epigenética, los genes adicionales y otros procesos

metabólicos celulares. El gen *GBA1*, ubicado en el cromosoma 1q21, tiene una longitud de 7,6 kb y contiene una secuencia líder de 39 residuos de aminoácidos, lo que resulta en la nomenclatura actual e histórica (se muestran aquí entre paréntesis). Su arquitectura se complica aún más por un seudogén muy homólogo (*GBAP*) ubicado a 16 kb del extremo 118, y la diferencia exónica clave entre los dos es una delección de 55 bp en el exón 9 del gen *GBAP*. El seudogén suele ser la causa de eventos de recombinación y puede complicar la genotipificación, especialmente al diseñar paneles de cribado o utilizar técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS), donde puede resultar difícil diferenciar un

alelo recombinante<sup>(120)</sup>. Si bien la secuenciación NGS de lectura larga es mejor para discriminar el gen *GBA1* funcional de su pseudogén, la secuenciación de Sanger sigue siendo el método más preciso para detectar todas las mutaciones de *GBA1*, y se debe utilizar para confirmar variantes cuestionables o aquellas con mutaciones que suelen encontrarse en alelos recombinantes.

Actualmente se conocen más de 400 variantes patológicas de *GBA1* en pacientes con EG<sup>(121)</sup>, y estas variantes se pueden encontrar en sus 11 exones y 10 intrones. La mayoría tienen sentido alterado, aunque las deleciones, las inserciones, las mutaciones del sitio de empalme y los alelos recombinantes complejos también constituyen una parte significativa de las variantes informadas. La incidencia de la enfermedad es mayor en personas con ascendencia judía askenazi, donde se informa una incidencia de 118:100 000 en comparación con 1:100 000 en poblaciones no judías<sup>(122)</sup>, con una prevalencia mundial de la enfermedad generalmente informada entre 1:50 000 a 60 000. Sin embargo, no se han realizado estudios de incidencia o prevalencia en América Central o del Sur. Las variantes dominantes de *GBA1* son diferentes en las personas con ascendencia judía askenazi, donde cerca del 90% de los casos son portadores de una de las cuatro variantes, N409S (N370S), L483P (L444P), 84GG (c.84dupG) o IVS2+1 (c.115+1G>A), en comparación con personas de otra ascendencia. Mundialmente, L483P (L444P) es, por lejos, el alelo mutado más frecuente, mientras que N409S (N370S), *RecNciI* (u otros alelos recombinantes), F252I (F213I), R502C (R463C) y D448H (D409H) se observan con relativa frecuencia, dependiendo de la población estudiada<sup>(123)</sup>. Sin embargo, confiar en los paneles genéticos para cualquier cribado basado en la población pasará por alto los otros alelos raros<sup>(124)</sup> con posibles consecuencias graves en la estratificación del riesgo para el asesoramiento genético.

L483P (L444P), ubicada en el exón 10 de *GBA1* y la mutación de EG más prevalente en el mundo, es una variante que también está presente en *GBAP*, que probablemente sea su origen. En estado homocigoto está altamente correlacionada con EG neuropática o EG tipo 3 (EG3), aunque puede observarse en todas las formas de EG. Existe una heterogeneidad notable incluso entre los homocigotos para L483P/L483P, donde el espectro fenotípico varía desde individuos

gravemente afectados con enfermedad neuropática hasta aquéllos cuyos síntomas neuropáticos son difíciles de detectar<sup>(125)</sup>. N409S (N370S) es la mutación más frecuente en las personas con ascendencia judía askenazi. El espectro de manifestaciones de la enfermedad puede ser leve, especialmente en homocigotos para N409S/N409S, lo hace que algunas personas nunca sean diagnosticadas y que otras manifiesten la enfermedad mucho más adelante en la vida. No se informaron casos de EG neuropática con esta mutación y sólo está asociada a la EG no neuropática (EG1).

En general, los alelos recombinantes, como *RecNciI* o *RecTL* que son los informados con más frecuencia, se consideran mutaciones graves que resultan en una proteína nula. Tanto los eventos de recombinación recíprocos (conversión génica, donde una secuencia de ADN reemplaza una secuencia homóloga volviéndose idéntica) como los no recíprocos (fusión génica, o la creación de un nuevo gen a partir de dos secuencias genéticas independientes) dan lugar a estos alelos mutantes complejos debido a la proximidad del pseudogén<sup>(11)</sup>. La detección de las mutaciones L483P (L444P) y A495P (A456P) ha sido un método tradicional para detectar el alelo recombinante *RecNciI*. Sin embargo, puede haber reordenamientos más complejos que se detectan mediante la técnica de Southern, PCR de largo alcance o PCR en tiempo real. El evento de recombinación que resulta en el alelo recombinante *RecTL* se produce más arriba, por eso los pacientes también tendrían deleción de 55 pb, D448H (D409H), L483P (L444P) y A495P (A456P). Se producen otros eventos de recombinación además de los dos descritos, y se debe tener cuidado al informar los resultados de la secuenciación.

IVS2+1 (c.115+1G>A) es una mutación panétnica del sitio de empalme. Es una mutación grave que produce una proteína nula. Dependiendo de las otras mutaciones alélicas, esto podría resultar en EG1, EG3 o EG neuropática aguda (EG2).

D448H (D409H) es única; su estado homocigoto es la base de la forma más rara de EG, la EG tipo 3C (OMIM #231005), que se caracteriza por calcificaciones del tejido conectivo valvular cardíaco además de la sintomatología estándar de la EG3<sup>(126)</sup>. Los portadores heterocigotos de D448H no desarrollan manifestaciones cardíacas, y las calcificaciones son el único síntoma cardíaco directo de EG, pero los pa-

cientes también pueden tener hidrocefalia u opacidades corneales<sup>(127)</sup>. En algunas regiones del mundo, especialmente en Grecia y los Balcanes, D448H se puede observar en cis en el mismo alelo con mutación H294Q (H255Q)<sup>(128)</sup>. La homocigosis para este alelo complejo en particular resulta en EG2.

R502C (R463C) se informa ampliamente en poblaciones europeas (incluidas España y Portugal) y asiáticas, pero aún no se ha informado en América Central o del Sur. Es una mutación moderadamente grave, y los homocigotos se informan como EG1 o EG3. c.84dupG (84GG) es una mutación grave que produce un alelo nulo. Es probable que la homocigosis de c.84dupG sea mortal. Generalmente, los portadores heterocigóticos tienen síntomas neuropáticos o no neuropáticos más significativos, dependiendo del 2° alelo.

Existen varios estudios genómicos que caracterizan

la distribución de los alelos de GBA1 en pacientes con EG en toda América Central y del Sur. Si bien no todos los países o poblaciones estaban representados en esta búsqueda bibliográfica, se demostró la diversidad genética del área, y los datos pueden ser útiles para los profesionales de la salud. En un estudio realizado en México con 69 pacientes con EG, se observó una gran heterogeneidad. El alelo mutante predominante fue L483P (L444P), que estaba presente en el 39,1% de la población, y la segunda mutación más frecuente fue N409S (N370S), presente en el 34,2% de la población<sup>(129)</sup>. Esto difiere de Brasil, Colombia y Venezuela, donde la variante patogénica informada con más frecuencia es N409S (N370S), seguida por L483P (L444P) y otras variantes raras<sup>(130-132)</sup> (Tabla 19). Un estudio de Argentina también informó que la mutación N409S es la más prevalente, seguida por un alelo recombinante y luego L483P (L444P)

**Tabla 19.** Las cinco variantes de GBA1 más frecuentes informadas en América Central y del Sur por país, enumeradas según la frecuencia de la variante.

País	Variante	Gravedad del alelo	Año de publicación	Cantidad de pacientes analizados
Argentina	N409S (N370s)	Leve	1998[16]	31
	RecNciI	Grave		
	L483P (L444P)	Moderada		
	D448H (D409H)	Moderada		
	c.84dupG (84GG)	Grave		
Brasil	N409S (N370s)	Leve	2008[13]*	213
	L483P (L444P)	Moderada		
	G406S (G377S)	Leve/moderada		
	D448H (D409H)	Moderada		
Colombia	N409S (N370S)	Leve	2005[14]	25
	L483P (L444P)	Moderada		
	c.595_596delCT	Indeterminada*; probablemente moderada a grave ya que produce un cambio a un codón finalizador prematuro		
	D419H (D380H)	Indeterminada		
	K237E (K198E)	Grave		
México	L483P (L444P)	Moderada	2021[12]	63
	N409S (N370S)	Leve		
	c.84dupG (84GG)	Grave		
	Y488H (Y458H)	Indeterminada		
	D448H (D409H)	Moderada		
Venezuela	N409S (N370S)	Leve	2017[15]	20
	L483P (L444P)	Moderada		
	c.115+1G>A (IVS2+)	Grave		
	R77W (R48W)	Leve		

<sup>(133)</sup>. Las limitaciones de estos informes incluyeron tamaños de muestras pequeñas, análisis genómicos incompletos (panel de cribado frente a secuenciación del gen completo) y la necesidad de una caracterización más reciente de éstas y otras poblaciones ausentes. Con la mayor accesibilidad a técnicas de genotipado nuevas y menos costosas se debe considerar firmemente la secuenciación de todo el gen *GBA1* en cualquier estudio de cohortes nuevo para una mejor comprensión y para mejorar la bibliografía sobre la prevalencia de alelos raros basada en poblaciones específicas.

La verdadera historia sobre el impacto de las variantes de *GBA1* en las poblaciones de América Central

y del Sur aún está por escribirse. Si bien se ha demostrado la diversidad de la población, los estudios poblacionales son limitados, y se necesita una mayor evaluación para asesorar de manera precisa a los profesionales médicos y proporcionar información sobre pruebas y asesoramiento genético (Tabla 19). La búsqueda bibliográfica en inglés realizada en septiembre de 2021 utilizando las palabras clave enfermedad de Gaucher, variantes de *GBA1* y países individuales de América Central y del Sur arrojó estudios poblacionales limitados. \*Estudios geográficos más pequeños y limitados mostraron cierta variación poblacional en comparación con los informados en este documento<sup>(134-135)</sup>.

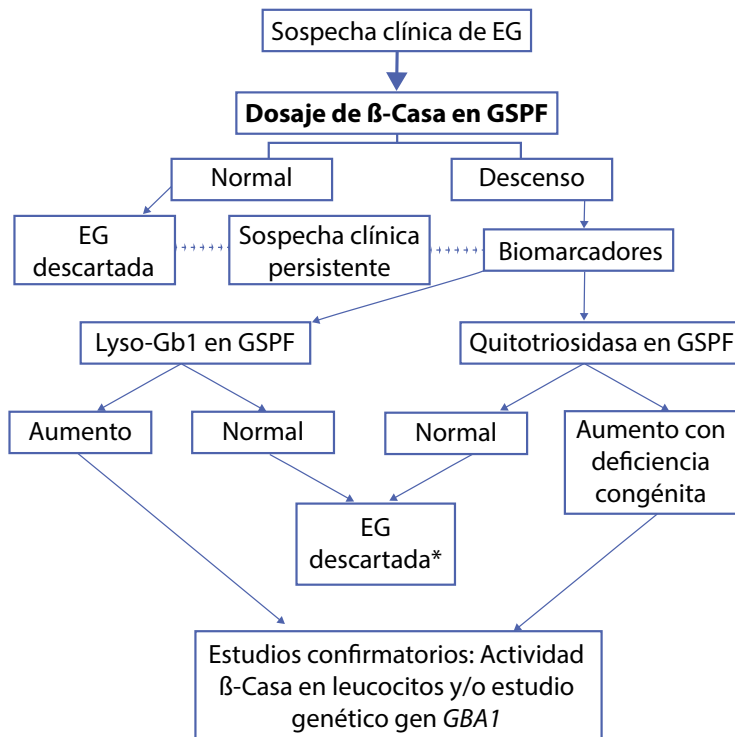
## 5.6 Conclusiones diagnósticas.

Tabla 20. Resumen diagnóstico: ventajas y desventajas.

Diagnóstico	Ventajas	Desventajas
<b>Dosaje enzimático</b>	<p><b>Diagnóstico:</b> es imprescindible demostrar la deficiencia en la actividad de la enzima <math>\beta</math>-Casa. El dosaje puede realizarse en: GSPF; leucocitos o fibroblastos.</p> <p><b>1. GSPF:</b> es el primer método de elección.</p> <p><b>Ventajas del GSPF:</b> facilidad en la toma, conservación y transporte, reducción de costos. Esta técnica permite incluir a la EG en programas de tamizaje neonatal o en poblaciones de riesgo.</p> <p><b>2. Dosaje enzimático en leucocitos:</b> es el método patrón oro para confirmar el diagnóstico. Se realiza a partir de sangre periférica.</p>	<p><b>Desventaja 1:</b> ante un resultado + se debe reconfirmar la deficiencia en leucocitos (falsos +).</p> <p><b>Desventaja 2:</b> el dosaje no predice ni el tipo de EG, ni la severidad clínica. No es útil para detección de portadores.</p>
<b>Biomarcadores</b>	<p>Los biomarcadores más utilizados son la quitotriosidasa y la liso-GL1).</p> <p><b>Lyso-GB1: Ventajas:</b> biomarcador de elección (especificidad y sensibilidad: 100%). Útil para el diagnóstico, rol directo en la fisiopatología, ausencia de variantes genéticas y útil para el monitoreo de la terapia. <b>Determinación:</b> en plasma o en GSPF. El valor de referencia para Argentina es &lt; 35 nmol/l.</p> <p><b>Quitotriosidasa: Ventajas:</b> se dosa en GSPF o plasma. Los pacientes pueden presentar niveles elevados (hasta 600 veces). Los valores se correlacionan con la evolución de la enfermedad y la respuesta a la TRE.</p>	<p><b>Desventaja de la quito:</b> No son útiles para distinguir a portadores (mismo rango que los controles sanos)</p> <p>Un 10% presenta deficiencia congénita de quitotriosidasa dando valores cercanos a 0.</p> <p>Alto % de portadores heterocigotas (40-45%) que da como resultado valores por debajo del valor real</p>
<b>Molecular</b>	<p>SE debe determinar las alteraciones moleculares al momento del diagnóstico debido a algunas correlaciones genotipo/fenotipo. Un alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/ L444P se asocia a un alto riesgo de enfermedad neuropática. El estudio molecular es indispensable para la identificación de portadores</p>	<p>Organización genómica que da como resultado una propensión a eventos de conversión de genes y alelos complejos involucrando <i>GBA1</i> y <i>GBAP1</i>. Se necesitan técnicas de 3<sup>era</sup> generación para estudiar mutaciones en <i>GBAP1</i></p>

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

**Figura 8.** Organigrama para el diagnóstico de EG teniendo en cuenta: dosaje enzimático, biomarcadores y la secuenciación molecular.



### 5.7 Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal.

Con el diagnóstico se debe ofrecer el asesoramiento genético a la familia. Teniendo en cuenta que la EG tiene una herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en cada embarazo de padres portadores es del 25%. Es importante realizar determinaciones enzimáticas a los hermanos de un paciente índice. Con el fin de un diagnóstico precoz se han desarrollado métodos a fin de acceder a un testeo universal con plataformas costo-efectivas. En la actualidad, cinco estados de EEUU y varios países de Europa han incorporado el diagnóstico de EG en los recién nacidos como parte del tamizaje habitual realizado en estas poblaciones. Varios investigadores cuestionan estos métodos de detección prenatal debido a la extensa variabilidad fenotípica con pacientes con fenotipos severos y otros con fenotipos leves. Otra dificultad parte, es la toma de decisión de cuando comenzar la TRE en un recién nacido con diagnóstico prenatal de EG estando asintomático.

Otros centros proponen el diagnóstico prenatal o de portadores en poblaciones de riesgo (ejemplo, población judío-ashkenazi). El diagnóstico prenatal incluye la medición de la actividad enzimática en ve-

llosidades coriónicas en la semana 12 de gestación, o por amniocentesis realizada a partir de la semana 16 de embarazo.

### 5.8 Conclusión: opinión de expertos

#### Diagnóstico de la EG

- El 1er método de elección para arribar al diagnóstico es el dosaje de la actividad enzimática de  $\beta$ -Casa en GSPF.
- Si se observa un déficit enzimático en GSPF, hay que cuantificar biomarcadores en la misma muestra. Si el valor de los biomarcadores (especialmente Lyso-Gb1) se encuentra aumentado se tiene el diagnóstico presuntivo de EG. Para su reconfirmación realizar la actividad enzimática en leucocitos y el estudio genético.
- La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio o MO es orientativa del diagnóstico, pero no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática.
- El biomarcador ideal para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes es la Lyso-Gb1 (sensibilidad y especificidad 100%). El dosaje de la Lyso-Gb1 se puede realizar en plasma o en GSPF (Valor normal

de referencia en argentina: < 35 nmol/l.)

- Si no se cuenta con la Lyso-GII, el dosaje de quitotriosidasa, si bien no es específico, puede contribuir al diagnóstico y seguimiento.
- Las principales desventajas para la utilización de la quitotriosidasa son:
  - Entre el 6 y 10% de la población presenta deficiencia congénita de quitotriosidasa (dosaje cercano a 0).
  - Un 40% de la población es heterocigota para el gen quitito (dosaje es aproximadamente el 50% del dosaje real).
- Todas estas variables genéticas hacen que el biomarcador no sea el más adecuado para el diagnóstico y seguimiento.
- Los valores de referencia para la población sana argentina son de 1 a 74  $\mu\text{mol/l/h}$ , Para los pacientes quitito-deficientes el valor de referencia es < 1,0  $\mu\text{mol/l/h}$ .
- El estudio genético es indispensable para la reconfirmación diagnóstica y el diagnóstico de portadores. En algunas situaciones presentan correlación Geno fenotipo.

## 6. Evaluaciones iniciales<sup>(3)</sup>

Una vez que se tenga el diagnóstico de la EG es imprescindible evaluar el grado de compromiso multiorgánico que tiene la enfermedad especialmente en tres áreas:

- Citopenias
- Organomegalias
- Compromiso óseo.

### 6.1 Anamnesis y examen físico

La anamnesis debe ser detallada, incluyendo tanto los antecedentes personales como los familiares. Se registrarán datos tales como consanguinidad y síntomas en padres y hermanos. Muchos pacientes se han adaptado a sus dolencias crónicas y subestiman la sintomatología, fundamentalmente de dolor. El examen físico deberá ser minucioso. En los niños deberán registrarse peso, talla y perímetro cefálico con los percentilos correspondientes, el estado puberal de acuerdo a la estadificación de Tanner. Es importante graficar la calidad de vida del paciente con cuestionarios específicos.

### 6.2 Evaluaciones de laboratorio (Tabla 21).

**Tabla 21.** Estudios de laboratorio recomendados al diagnóstico (pacientes adultos y pediátricos).

Estudio	Fundamentos
Hemograma con recuento de plaquetas	Plaquetopenia: generalmente leve/moderada ( $\times 100.000 \text{ mm}^3$ ). La plaquetopenia, junto a la esplenomegalia es una de las 1 <sup>eras</sup> manifestaciones de la enfermedad. Anemia: generalmente moderada ( $\times$ de Hb 10 gr/dl)
Ferremia, capacidad de transporte, ferritina y saturación	Ante la presencia de anemia descartar causas asociadas: ferremia, capacidad de fijación del hierro y ferritina
Hepatograma	Evaluación de la función hepática
Tiempo de sangría. Tiempo de protrombina. Tiempo de protrombina. KPTT. Fibrinógeno. Funcional plaquetario.	Alteraciones de la coagulación asociadas (disfunción plaquetaria, déficit de factores. KPTT prolongado descartar enfermedad de Von Willebrand
Glucemia. Resistencia a la insulina Perfil lipídico completo (LDL, HDL, VLDL, triglicéridos y colesterol total), metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25 hidroxivitamina D y PTHi). Dosaje de B12, fólculo y vitamina D. En orina de 24 hs, calciuria y creatinuria Proteinograma Inmunoeléctroforético en suero/Orina de 24 hs (calciuria y creatinuria)	Alteraciones metabólicas asociadas como: trastornos hormonales, nutricionales, metabólicos, desnutrición, obesidad, metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes, metabolismo del colesterol, alteraciones en los niveles de adiponectina, leptina y grelina, metabolismo fosfo cálcico, deficiencia de hormona paratiroidea y vitamina D. En pacientes adultos ( $\geq 30$ años): monitorizar la presencia de gammapatía poli- monoclonal y la posibilidad de cáncer
Estudio de metabolizador del CYP2D6.	Indispensable para pacientes en plan de recibir TRS.

*Adaptado por el Grupo argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG*

### 6.3 Evaluaciones viscerales volumétricas.

Para la evaluación del volumen hepático y esplénico se recomienda la RM volumétrica, por ser un método fácilmente reproducible y adecuado para el seguimiento comparativo a largo plazo<sup>(3)</sup> (tabla 22). No son recomendables ni la TC volumétrica debido a la irradiación, ni la ecografía por ser observador dependiente y poco preciso en la medición.

### 6.4 Cálculo de la volumetría hepática y esplénica<sup>(3)</sup>.

A las secuencias de evaluación de MO, también se le suman las secuencias rápidas volumétricas en abdomen (Thrive) para obtener el volumen del hígado y el bazo que permiten definir la presencia de organomegalias asociadas (Tablas 23, 24, 25, 26 y figuras 9, 10).

**Tabla 22.** Protocolo y ventajas de la RM volumétrica para pacientes adultos y pediátricos.

Protocolo y ventajas	
•	Medición exacta. Ausencia de radiación.
•	Secuencias Dixon T1 GRE 3D SG (THRIVE) con supresión de la grasa. Duración: 50 minutos
•	Procesamiento utilizando técnicas de sustracción seleccionando al hígado y bazo otorgándose el resultado volumétrico en cc3.
•	Valor normal: volúmenes esplénico y hepático es 0,2% y 2,5% del peso corporal en kilogramos, respectivamente.

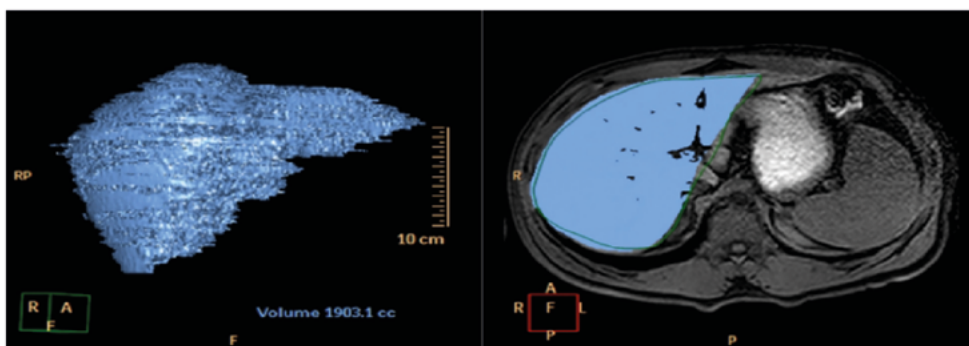
**Tabla 23.** Evaluación de la hepatomegalia<sup>(3)</sup>.

Método	RM volumétrica
Definición de hepatomegalia	volumen hepático > 1.25 múltiplos de lo normal (MN)
Volumen normal	2.5% del peso en kg
Hepatomegalia leve	1 – 1.25 MN
Hepatomegalia moderada	1.25 – 2.5 MN
Hepatomegalia severa	>2.5 MN

**Tabla 24.** Evaluación de la esplenomegalia<sup>(3)</sup>.

Método	RM volumétrica
Definición de esplenomegalia	Volumen esplénico > 5 volumen normal
Volumen normal	0.2% del peso en kg
Esplenomegalia leve	< 5 MN
Esplenomegalia moderada	> 5 y < 15 MN
Esplenomegalia severa	> 15 MN

**Figura 9.** RM volumétrica.



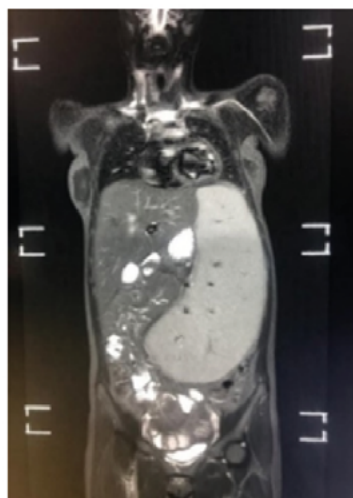
**Tabla 25.** Fórmula para informar correctamente la esplenomegalia en múltiplos del normal (MN)<sup>(3)</sup>:

Volumen real	Informa el radiólogo en cc
Volumen teórico	0.2 por peso del paciente en gramos dividido 100
Cálculo del MN	Volumen real dividido el volumen teórico. se expresa en MN. informe para clasificar la esplenomegalia en leve, moderada o severa.
Cálculo del porcentaje de cambio de los volúmenes entre un año y el otro	Volumen real en cc <sup>3</sup> de un año vs el volumen real del último año: informe en % de cambio.

**Tabla 26.** Fórmula para informar correctamente la hepatomegalia en múltiplos del normal (MN)<sup>(3)</sup>.

Volumen real	Lo que informa el radiólogo en cc
Volumen teórico	2.5 por peso del paciente en gramos dividido 100
Cálculo del MN	Volumen real dividido el volumen teórico. Se expresa en MN y es el informe para clasificar la hepatomegalia en leve, moderada o severa.
Cálculo del porcentaje de cambio de los volúmenes entre un año y el otro	Volumen real en cc <sup>3</sup> de un año vs el volumen real del último año (regla de 3 simple): informe en % de cambio.

**Figura 10.** Esplenomegalia al diagnóstico: Paciente con EG tipo 1. Retraso diagnóstico (10.5 años). MN: > 15 MN (esplenomegalia severa).



### 6.5 Valoración con ecografía hepática.

Los pacientes con EG tienen mayor frecuencia de presentar cálculos biliares<sup>(43-44)</sup>. Es necesario al diagnóstico y durante el seguimiento realizar ecografía

hepática para valorar esta complicación (Tabla 27). La ecografía no es un método útil para valorar la hepatoesplenomegalia.

**Tabla 27.** Ecografía hepática en EG.

<b>Ecografía hepática</b>	No es adecuada para valor la hepatoesplenomegalia Es útil para la búsqueda de cálculos biliares. La EG tiene una mayor prevalencia de cálculos biliares (5 veces mayor) <sup>(197)</sup> . La coledocistitis puede ocurrir en el 32-46% de los pacientes. La incidencia de coledocistitis aumenta con la edad y es mayor en mujeres jóvenes y hombres mayores. Los pacientes esplenectomizados tienen mayor riesgo de coledocistitis. La rápida implementación de la TRE y evitar la esplenectomía pueden reducir el riesgo de cálculos biliares
---------------------------	---

### 6.6 Evaluaciones óseas.

Los avances en las técnicas de imágenes disponibles han modificado significativamente la forma de evaluar y seguir a los pacientes con EG. El costo de los tratamientos disponibles y la necesidad de monitorear la respuesta a la terapia han incrementado la importancia de las imágenes y su correcta interpretación. La enfermedad esquelética afecta a más del 80% de los pacientes con EG tipo 1. Al diagnóstico, la infiltración de la MO es tan frecuente como la esplenomegalia y la plaquetopenia. Las principales manifestaciones esqueléticas consisten en un crecimiento deficiente en la infancia y la adolescencia, deformidades óseas, osteopenia, crisis óseas, osteonecrosis, la osteoesclerosis, dolor óseo crónico, fracturas patológicas y colapso vertebral<sup>(136-137)</sup>. La fisiopatología de las lesiones óseas es compleja interviniendo desde un efecto compresivo de la infiltración de células de Gaucher con fenómenos de oclusión y compresión vascular hasta activación de citoquinas proinflamatorias por la GL-1 y la Lyso-GL1 produciendo un desbalance osteoblástico /

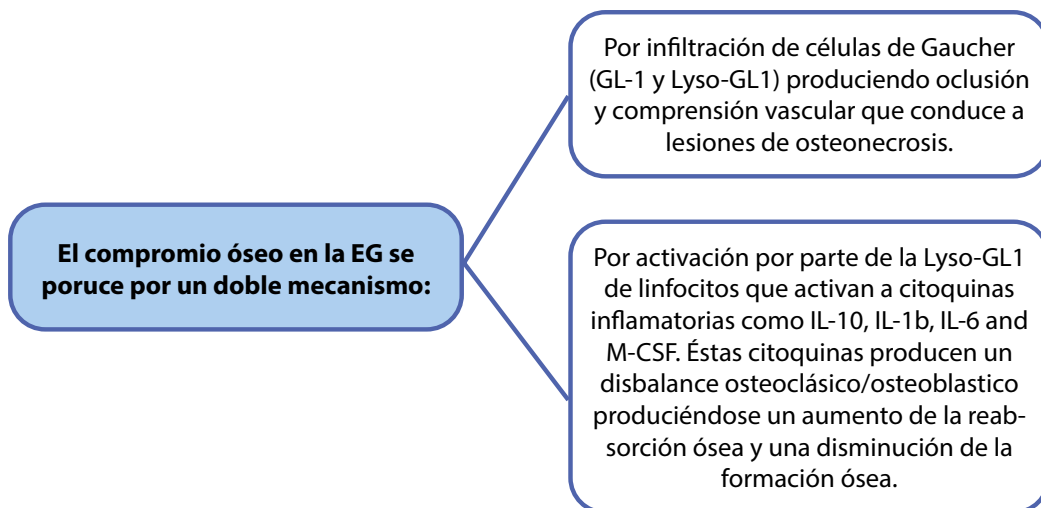
osteoclástico (Figura 11). En la actualidad, es necesario llevar a cabo un diagnóstico rápido, así como identificar las posibles complicaciones al momento del diagnóstico y del seguimiento. Las diversas técnicas de imágenes nos permiten identificar las alteraciones óseas presentes en pacientes con EG para su adecuado manejo<sup>(138-140)</sup>.

Las principales técnicas utilizadas de imágenes consisten en técnicas de radiología convencional (RX), la densitometría ósea (DO) y la resonancia magnética (RM). Las tres técnicas son complementarias y nos brindan información completa acerca del esqueleto.

### 6.7 Radiografía convencional.

La RX es el 1<sup>er</sup> método por imágenes de aproximación. Por su bajo costo y accesibilidad sigue siendo uno de los métodos más utilizados (Tabla 28). Muestra la historia evolutiva ya que, a través de las imágenes se puede ver las múltiples complicaciones por las cuáles el paciente ha pasado, si la enfermedad es o no agresiva o eventualmente la falta de respuesta al tratamiento<sup>(141,14,57)</sup>.

**Figura 11.** Fisiopatología de las lesiones óseas.



**Tabla 28.** Ventajas y desventajas de la utilización de la RX en la EG<sup>(55,56)</sup>.

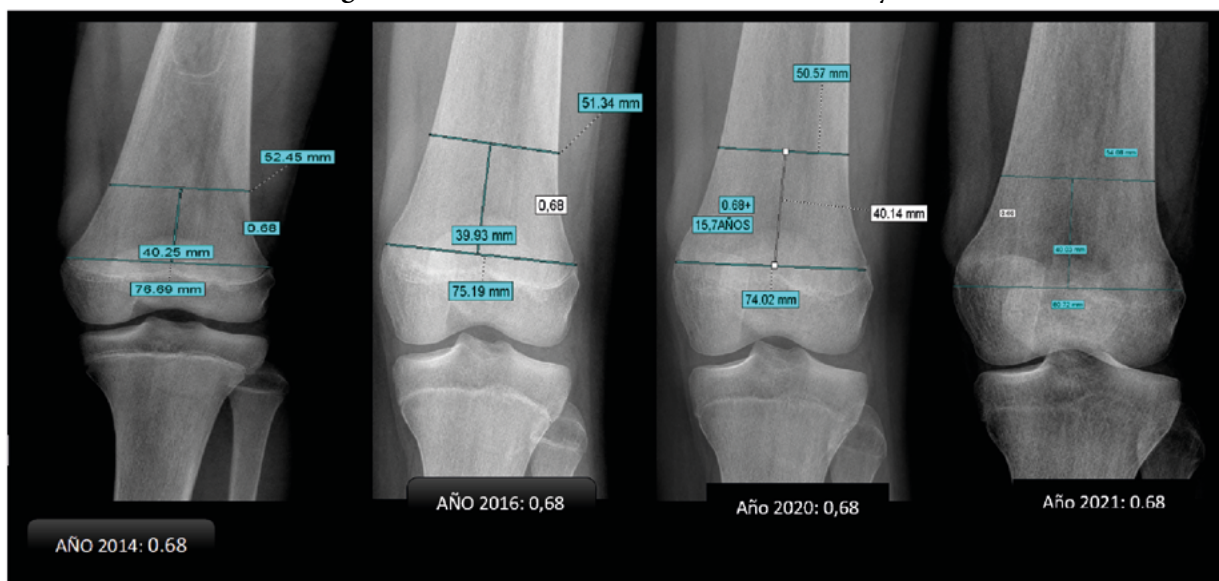
Ventajas	Desventajas	Lesiones que detecta
A) bajo costo y accesibilidad B) Visualiza las características Rx del esqueleto y de cada hueso evaluándose la forma, la modelación ósea, las características de la cortical y del hueso trabecular, las fracturas.	A) baja sensibilidad (30–40%). B) No permite diagnosticar infiltración ósea. B) No muestra las alteraciones agudas como el infarto óseo, las crisis óseas o el edema óseo.	A) Osteopenia B) Único método para detectar la deformación en frasco de Erlenmeyer C) Infartos y necrosis D) Fracturas

La deformidad de Erlenmeyer solo se puede diagnosticar por la Rx<sup>(55,56)</sup>.

**Tabla 29.** Protocolo para evaluar la deformidad de Erlenmeyer por Rx simple<sup>(142-144)</sup>.

<b>Método de evaluación</b>	Radiografía convencional
<b>Lugar de evaluación</b>	Rx simples de ambos fémures completos involucrando caderas y rodillas
<b>Protocolo de evaluación</b>	Protocolo de evaluación cuantitativa de la alteración de la modelación ósea con la técnica de Carter y Deegan: VN: $\leq 0,57$ sobre la relación metafisiaria distal.
<b>Valores patológicos</b>	Una relación mayor a 0,57 implica Erlenmeyer
<b>Ventajas</b>	método cuantitativo permite diagnosticar casos dudosos y controlar la lesión en estudios sucesivos para su seguimiento evolutivo.
<b>Pediatría</b>	Compleja evaluación, ya que es una etapa de rápido crecimiento. Aconsejamos posponer este diagnóstico hasta cuando el paciente tenga más de 15 años.

**Figura 12.** Rx deformidad en frasco de Erlenmeyer.



Seguimiento longitudinal en el tiempo: 2014-2021 (paciente con 8 años de TRE) con RX simples de fémur frente. Cuantificación del frasco de Erlenmeyer. La relación del fémur distal en esta serie de Rx convencionales es de 0,68 lo que implica presencia de Erlenmeyer.

Una vez que aparece la deformidad de Erlenmeyer es una lesión ósea irreversible (no remite con los tratamientos).

### 6. 8 Densitometría ósea (DO).

La DO es una técnica ampliamente disponible, de bajo costo, segura, no invasiva y constituye un método rápido de evaluación de los pacientes con EG. Nos permite evaluar la cantidad de hueso que posee un paciente. Es una técnica radiográfica que mide la densidad mineral ósea (DMO) por atenuación diferencial de energía (diferencias en la absorción) en el hueso y los tejidos blandos<sup>(145)</sup>. La intensidad residual del haz de rayos X medida en el detector se compara con la densidad conocida de los valores de referencia del equipo. Los resultados se expresan en masa por unidad de área ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )<sup>(145-146)</sup>. El grupo argentino realiza la medición de masa ósea por

DO o por absorciometría de rayos x dual (DXA) en equipo *Lunar Prodigy advance*. En la práctica clínica diaria, la DO se usa de forma rutinaria para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). Esta técnica es capaz de proporcionar una evaluación cuantitativa y estructural de la afectación ósea, además, permite monitorear los cambios en la densidad en respuesta al tratamiento instalado. Es útil en pacientes adultos y pediátricos. Para el seguimiento realizar DMO seriada, con el mismo aparato, para disminuir errores técnicos y médicos, permitiendo determinar cuándo comenzar el tratamiento y poder monitorear la respuesta<sup>(147)</sup> (Tablas 30 y 31).

**Tabla 30.** Protocolos adultos y pediátricos.

Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
<p>Solicitar DO de columna lumbar y cadera para evaluación de masa ósea.</p> <p>Solicitar corporal total para obtener información de la cantidad, distribución y relación del tejido óseo, graso y magro (muscular) en las diferentes regiones del cuerpo <sup>(148,149, 150, 151)</sup>.</p> <p><u>En columna lumbar</u> se tomará el promedio de L1 a L4 y se excluirán aquellas vertebras no evaluables de acuerdo a las normativas de la ISCD (<i>International Society Clinical Densitometry</i>)<sup>(150, 151)</sup>.</p> <p><u>En la cadera</u> se informará cuello femoral o cadera total de acuerdo con el valor más bajo obtenido.</p>	<p>Solicitar DO de columna lumbar y corporal total hasta los 20 años. En menores de 15 años evaluar corporal total menos cabeza. Utilizar el índice Z-score considerando “baja masa ósea para la edad cronológica” con un valor de Z-score <math>\rightarrow 2.0</math><sup>(14)</sup>. Considerar estadio puberal de Tunner, curvas de crecimiento para sexo y edad<sup>(147)</sup>. En pediatría se considera osteoporosis ante la presencia de una o más fracturas vertebrales, o la presencia de 2 o más fracturas vertebrales en huesos largos antes de los 10 años o 3 o más fracturas en huesos largos hasta los 19 años y una DMO con un Z-score <math>\leq -2.0</math><sup>(147)</sup>.</p>

**Tabla 31.** Densitometría: ventajas, desventajas.

Ventajas	Desventajas
<p>Método simple, rápido e indoloro, de gran precisión de bajo costo y de escasa radiación<sup>(145)</sup>. Se obtiene la cuantificación de la cantidad de calcio existente en una determinada región del esqueleto (contenido mineral óseo) en columna, cadera, cuerpo entero, etc.<sup>(148)</sup>.</p>	<p><b>En columna:</b> se puede ver alterado el resultado por artrosis, escoliosis, fracturas por aplastamiento, prótesis vertebrales.</p> <p><b>En cadera:</b> la presencia de prótesis, necrosis avascular, y dificultad para mantener la posición adecuada para la medición.</p>

### 6.9 Marcadores de recambio óseo al diagnóstico y durante el seguimiento.

El hueso es un tejido metabólicamente activo que se encuentra en constante remodelado, proceso que es llevado a cabo por los osteoclastos y los osteoblastos. En la actualidad se han podido caracterizar los componentes celulares y extracelulares de la matriz esquelética tales como proteínas liberadas durante la formación ósea y productos de degradación producidos durante la resorción ósea. El incremento de marcadores de recambio óseo se ha asociado a pérdida ósea, incremento del riesgo de fractura y pobre adherencia al tratamiento, pero su rol no es claro en la práctica clínica y existen datos controvertidos en la EG<sup>(152)</sup>.

### 6.10 Valoración del compromiso óseo por laboratorio en la EG al diagnóstico y durante el seguimiento.

Para la valoración del compromiso óseo en EG se debe solicitar un laboratorio general y óseo específico (Tabla 32):

### 6.11 Trabajos realizados por el grupo argentino sobre marcadores óseos y resultados de densitometría en pacientes con EG tipo 1.

En el 2012 el grupo argentino evaluó la vitamina D y el metabolismo fosfo-cálcico en 17 pacientes con EG tipo 1 en tratamiento con TRE con imiglucerasa. Se evaluó a la fosfatasa alcalina (FAL) como marcador de formación y a la deoxipiridinolina (Dpyr)

**Tabla 32.** Valoración de laboratorio del compromiso óseo.

<b>Marcadores de formación ósea</b>	Fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica
<b>Marcadores de resorción ósea</b>	N-telopéptidos; C-telopéptidos séricos y urinarios. Deoxipiridinolina urinaria
<b>Laboratorio específico</b>	Vitamina D y parathormona

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la EG. Mikosch detecta un nivel bajo de vitamina D de 58.2 nmol/l en 60 pacientes con EG<sup>(153)</sup>.

urinaria como marcador de resorción. El 50% (11 pacientes) presentaron deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), 18% (N: 4 pacientes) insuficiencia (entre 20 y 30 ng/ml) y el 32% (N: 7 pacientes) suficiencia de vitamina D (> a 30).

En otro estudio realizado entre el año 2012 al 2014 evaluamos la presencia de fracturas y la DMO en 218 pacientes con EG tipo 1. Todos los pacientes estaban en TRE con imiglucerasa con una x de seguimiento de 8.9 años. X de edad al ingreso al estudio 27.9 años. Resultados: detectamos 23 fracturas vertebrales cuya localización fue 31.6% en vertebrales dorsales bajas, 21% en columna lumbar y 15.7% dorsolumbar baja y 31.6% dorsal alta. La DMO fue normal en más del 90% de los pacientes que estaban en TRE y se detectó baja masa ósea en el 5.6% de los pacientes. Los estudios de densitometría mejoran con la TRE pero no tienen correlación con el porcentaje de lesiones óseas severas<sup>(154)</sup>.

### 6.12 Nuevas técnicas para medición de la calidad ósea. Estudio del grupo argentino: para valorar la calidad ósea con TBS al diagnóstico y durante el seguimiento:

Para medir la calidad ósea estamos utilizando un programa aplicado a la DMO de columna llamado TBS (*Trabecular Bone Score*) que permite valorar la microarquitectura ósea en forma indirecta<sup>(16)</sup> (Figura 13). El TBS puede utilizarse para valorar el riesgo de fractura vertebral, de fémur y fragilidad global en mujeres y hombres a partir de los 50 años, en sujetos que padecen diabetes, en tratados con glucocorticoides, para la orientación clínica de

sujetos que padecen hipo e hiperparatiroidismo y en pacientes con osteoartritis.

Nuestro grupo realizó un estudio entre el año 2017 al 2020 sobre los resultados de la medición del TBS por DXA en 148 pacientes adultos con un seguimiento a 3 años. 57.8% eran mujeres, edad x 36 años. La DMO fue normal en el 80% de los pacientes. Encontramos una correlación positiva entre la DMO y el TBS ( $r=0.46$ ,  $p=0.0005$ ). Los pacientes con osteoporosis tenían TBS más bajo que el grupo sin osteoporosis. 72% de paciente con osteoporosis y 47% sin osteoporosis tenían alteración de la microarquitectura ósea medida por TBS. También observamos una mejoría del TBS en el seguimiento, 2.15% en el primer año y 1.57% en el segundo año<sup>(155,156)</sup> (Tabla 33).

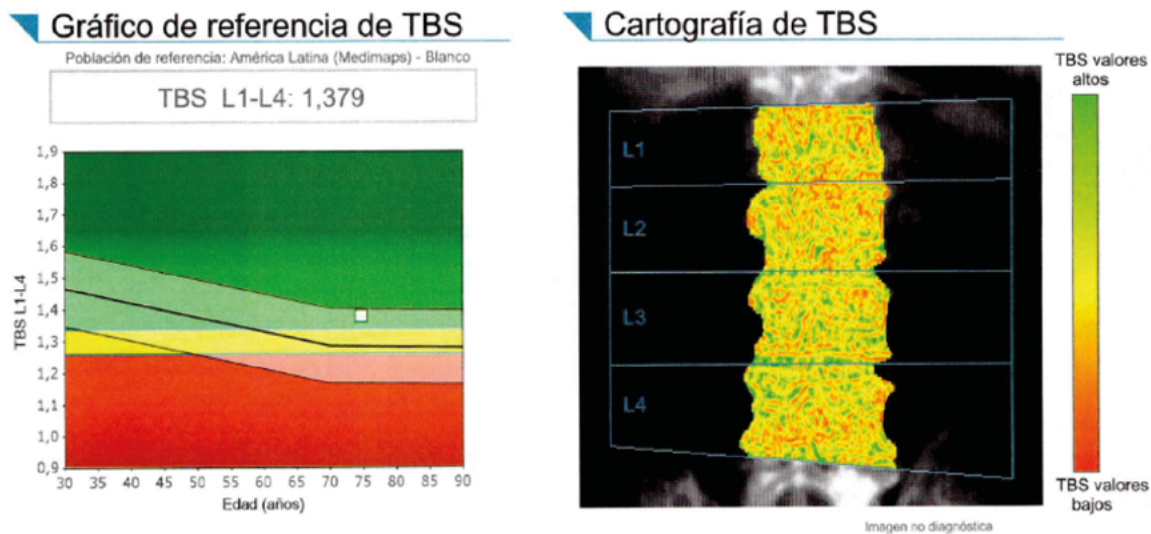
En la edad pediátrica empleamos el TBS en 64 pacientes realizando una corrección por grasa, ya que no está disponible todavía en este rango etario. El 60.9% eran mujeres, edad x 12.6 años, 30% tenían infiltración medular constatada por RM y scores óseos. La DMO fue acorde a la edad en el 88% de los pacientes. 12% tenían baja masa ósea. Un incremento significativo de la masa ósea fue encontrado a los 3 años de seguimiento (porcentaje de cambio: +9.5%, +13.8% 18.0% consecutivos desde el basal al tercer año respectivamente (test Wilcoxon  $p<0.05$ ). Encontramos una correlación positiva entre el TBS corregido por grasa y la DMO. El 66.7% de pacientes con DMO normal y el 83.3% de pacientes con baja masa ósea mostraron alteración del TBS corregido<sup>(155,156)</sup>.

**Tabla 33.** Características de los pacientes y resultados al ingreso al 1, 2 y 3 año de seguimiento.

	Ingreso al estudio	1 año post ingreso	2 año post ingreso	3 año post ingreso
N pacientes	218	218	218	201
EG tipo 1	218	218	218	201
TRE con imiglucerasa	218 (100%)	218 (100%)	218 (100%)	201 (100%)
Dosis x	54 U/kg	54 U/kg	56 U/kg	56 U/kg
DMO normal	78.2%	81.4%	85.4%	90.6%
Baja masa ósea (osteopenia)	5.2%	8.3%	7.9%	5,6
Osteoporosis	16.6%	10.3%	6.7%	3.8%

Figura 13. TBS con valores normales.

### INFORME TBS DE LA COLUMNA



#### Conclusión del rol de La RX y la DO en la EG:

Estas dos técnicas, no son suficientes para valorar la patología ósea. La RM es esencial para el diagnóstico y seguimiento y evaluación de la MT ósea. La sumatoria de las diversas técnicas de imágenes nos permiten identificar las alteraciones óseas presentes en pacientes con EG para su adecuado manejo.

#### 6.13 Resonancia magnética (RM):

Es el método más ampliamente utilizado para evaluar los cambios en la MO en la EG. Su alta sensibilidad para diferenciar entre MO amarilla/roja, identificar el proceso infiltrativo y procesos agudos hacen que sea el método de elección. La RM es utilizada específicamente con cuatro objetivos primarios:

- Evaluación de la infiltración de la MO por células de Gaucher
- Evaluación de las lesiones óseas como infartos o

necrosis agudas (edema óseo) o crónicas

- Evaluación semicuantitativa de la MO infiltrada por células de Gaucher en pacientes adultos (índices óseos de adultos)
- Evaluación semicuantitativa de la MO en pacientes pediátricos (índices pediátricos):

#### 6.14 Evaluación por RM de la infiltración de la MO por células de Gaucher al diagnóstico y durante el seguimiento (Tabla 34).

Tabla 34. Diferencia en la evaluación de la infiltración por edad<sup>(157-158)</sup>.

Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
Disminución de la intensidad de señal en secuencias SE T1. La MO grasa del adulto disminuye su intensidad de señal con respecto a la grasa del tejido celular subcutáneo y se vuelve más oscura: cuanto mayor es la infiltración: mayor es la hipointensidad. En secuencias FSE T2 la infiltración se comporta de manera similar al T1 con gran sensibilidad a los cambios, principalmente a nivel del fémur.	Aún no han presentado conversión fisiológica de la MO hematopoyética a grasa, la MO roja es hipointensa en SE T1 y tiene similar intensidad de la señal a la infiltración conservada. Por este motivo es importante evaluar las tibias (primeras estructuras en presentar conversión) y realizar estudios sucesivos para evaluar la conversión normal esperable en este grupo etario.

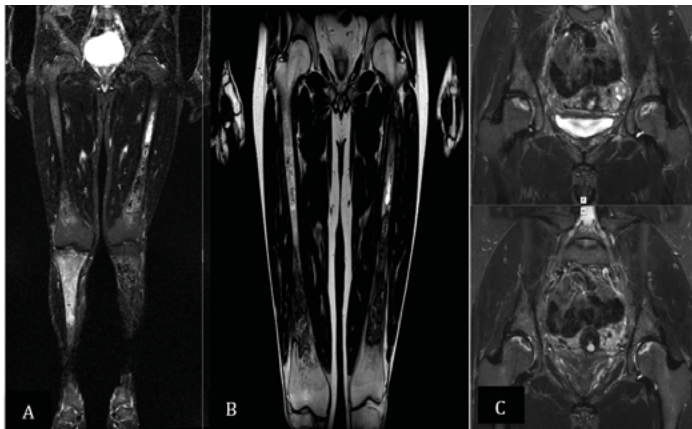
**Figura 14.** RM ósea de una paciente de 38 años con infiltración con células de Gaucher.



RM ambos fémures coronal FSE T2 y cuerpo entero SE T1 coronal. Hipo intensidad de señal por infiltración de la medula ósea por células de Gaucher. (Imágenes del Grupo Argentino)

### 6.15 Evaluación por RM de infartos y necrosis agudas (nuevas lesiones) e infartos y necrosis crónicas (antiguas lesiones) al diagnóstico y durante el seguimiento.

Figura 15: imágenes de osteonecrosis óseas: infartos agudos, crónicos y necrosis de cabeza de fémur:



A. RM stir coronal fémur derecho. Hiperintensidad de señal por edema que involucre al periostio por crisis ósea aguda  
B. RM SE T1 coronal fémur derecho y izquierdo. Infartos óseos metafisodiafisario femoral distal de larga data  
C. RM SE T1 coronal ambos fémures. Infartos diafisarios femorales y secuelas displásicas de caderas. Necrosis avascular crónica. (Material del grupo argentino)

### 6.16 Evaluación semicuantitativa por RM de la infiltración de la MO por células de Gaucher (índices óseos) en pacientes con EG $\geq 15$ años al diagnóstico y durante el seguimiento.

Se basan en las escalas de medición de Dusseldorf o el *Bone Marrow Burden*. Estas escalas, aplicadas a través de la RM, permiten evaluar el grado

de compromiso de la MO en la EG. El sistema de puntuación utiliza las imágenes sagitales T1 y T2 de la columna lumbar y las imágenes coronales T1 y T2 de los fémures. Una puntuación alta indica una infiltración severa de la MO. Estos índices son empleados en población adulta con MO madura donde ya han hecho conversión de MO hematopoyética a MO grasa. Con fines prácticos lo empleamos desde los

**Tabla 35.** Índice de infiltración de la MO de Düsseldorf Gaucher (DGS) en pacientes ≥15 años.

<b>Índice semicuantitativo de Düsseldorf (Düsseldorf Gaucher Score (DGS))</b>	La medición de infiltración se realiza en ambos fémures y tibias en secuencias coronales T1, ya realizadas en el cuerpo entero. La infiltración se realiza de manera progresiva según modelos aportados por Poll et al. afectando regiones específicas en ambos huesos. A mayor infiltración, mayor extensión del infiltrado en ambos huesos. La escala va del 0 a 8.
---	---

**Tabla 36.** Valores de la puntuación de *Dusseldorf Gaucher Score (DGS)* puntuación del 0-8 en pacientes ≥15 años.

<b>Normales o de bajo grado de infiltración</b>	0
<b>Infiltración leve</b>	2-3
<b>Infiltración moderada</b>	4-6
<b>Infiltración severa</b>	6-8 (ambos fémures y tibias totalmente infiltrados)

**Tabla 37.** Índice semicuantitativo de infiltración de la MO: *Burden Score (BMBs)* en pacientes ≥ 15 años<sup>(3,55,159)</sup>.

<b>Índice semicuantitativo de infiltración de la MO <i>Burden Score (BMBs)</i></b>	Esta medición semicuantitativa se basa en la comparación de la señal de la MO con respecto a la grasa del tejido celular subcutáneo en fémures o a la señal de los discos normales en columna en secuencias T1 y FSE T2. Además, se realiza la puntuación de la distribución anatómica del infiltrado tanto en el fémur como en el cuerpo vertebral lumbar. La médula grasa normal se torna hipointensa, o sea más oscura con respecto a estas estructuras, cuando hay carga de la enfermedad de manera proporcional. A mayor carga de Gaucher, más alteración de la señal de la médula, y eso es lo que medimos con las escalas del BMBs. La escala va de 0 a 16 midiendo ambas regiones, siendo 0 normal y 16 infiltrado máximo.
--	--

**Tabla 38.** Valores del BMBs. La escala va de 0 a 16 (puntuación de 0 a 8 en columna lumbar y de 0 a 8 en fémur (sumar ambas regiones)<sup>(3,55)</sup>.

<b>Normales o de bajo grado de infiltración</b>	0-4 (La MO hematopoyética normal puede dar valores de hasta 3 o 4 puntos en el índice final siendo indistinguible de infiltración baja o residual.
<b>Infiltración moderada</b>	5-8
<b>Infiltración severa</b>	9-16
<b>Mejoría en la cuantificación</b>	Implica cambios de 4 puntos en 16 o de 2 en 8 por separado columna y fémur.

15 años de edad<sup>(3,55)</sup> (Tablas 35, 36, 37 y 38).

### 6.17 Evaluación semicuantitativa de la infiltración de MO por RM para pacientes pediátricos (índices pediátricos) al diagnóstico y durante el seguimiento<sup>(3,55)</sup>.

La RM no puede evaluarse de manera similar a la del adulto debido a la presencia de MO roja hematopoyética que tiene similar intensidad de señal a la del infiltrado por Gaucher. Por este motivo la

cuantificación por BMB y DSF no es aplicable. Para pacientes pediátricos de 0 a 15 años, valorar el estudio por la lectura descriptiva y distribución de la MO roja según la edad. Esta escala se debe utilizar como valores de enfermedad ósea actual, ya que puede modificarse según la evolución del paciente (Tabla 39). Al alcanzar los 15 años hay que considerar que logro la conversión fisiológica de la médula ósea cuantificando de manera similar a la del adulto.

**Tabla 39.** Valoración semicuantitativa de la infiltración de MO por RM para pacientes pediátricos.

Normal para la edad	Según intensidad y distribución de la médula roja y amarilla
<b>Indeterminado</b>	Es necesario realizar estudios periódicos de seguimiento ya que en los pacientes pediátricos la presencia de MO roja puede superponerse con la presencia de infiltración por Gaucher. La diferencia se logrará en la evaluación con estudios de seguimiento de la conversión fisiológica de MO roja a amarilla según la edad o aclaramiento de la MO con el tratamiento realizado
<b>Patológico</b>	Presencia inequívoca de infiltración o de lesiones estructurales (infartos, necrosis, fracturas).

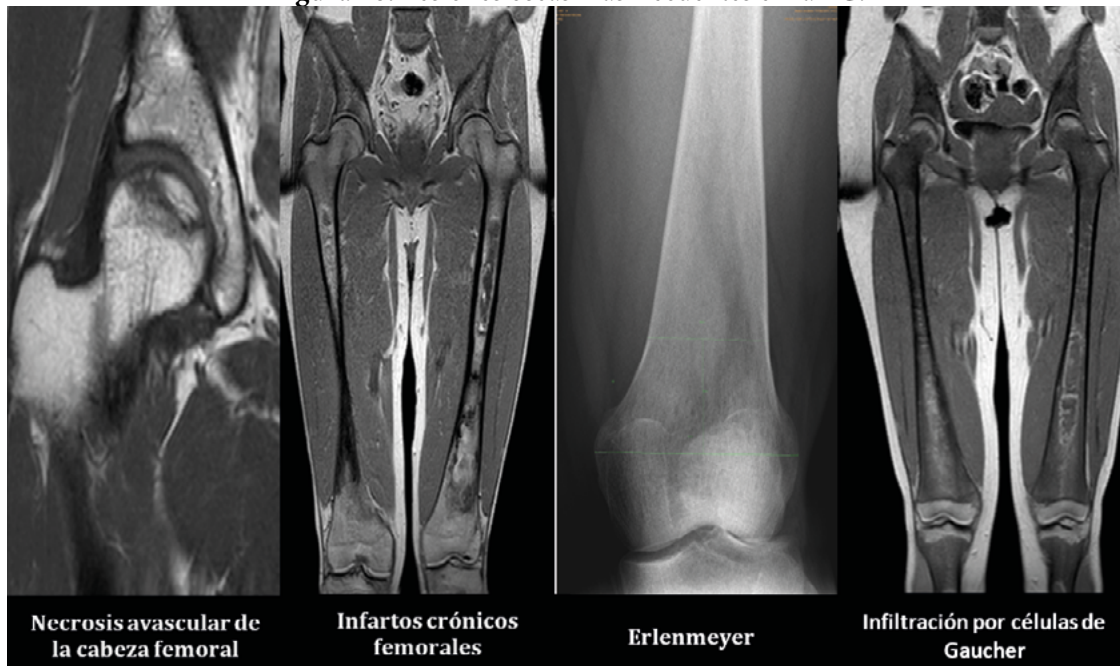
*Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG*

### 6.18 Tipos de lesión ósea y respuesta al TRE/TRS

Las lesiones óseas se dividen en: reversibles al tratamiento (TRE/TRS) e irreversibles al tratamiento (TRE/TRS) (Tabla 40, Figura 16).

La única lesión ósea reversible es la infiltración de la MO, la cual con un tratamiento adecuado puede recuperar su característica habitual para su edad. Las irreversibles, (aquellas que perduraran en el tiempo sin modificarse pese al tratamiento recibido) son la deformidad de Erlenmeyer, los infartos óseos, la necrosis avascular y las fracturas vertebrales<sup>(3,55)</sup>.

**Figura 16.** Lesiones óseas más frecuentes en la EG.



**Tabla 40.** Respuesta al tratamiento de las lesiones óseas.

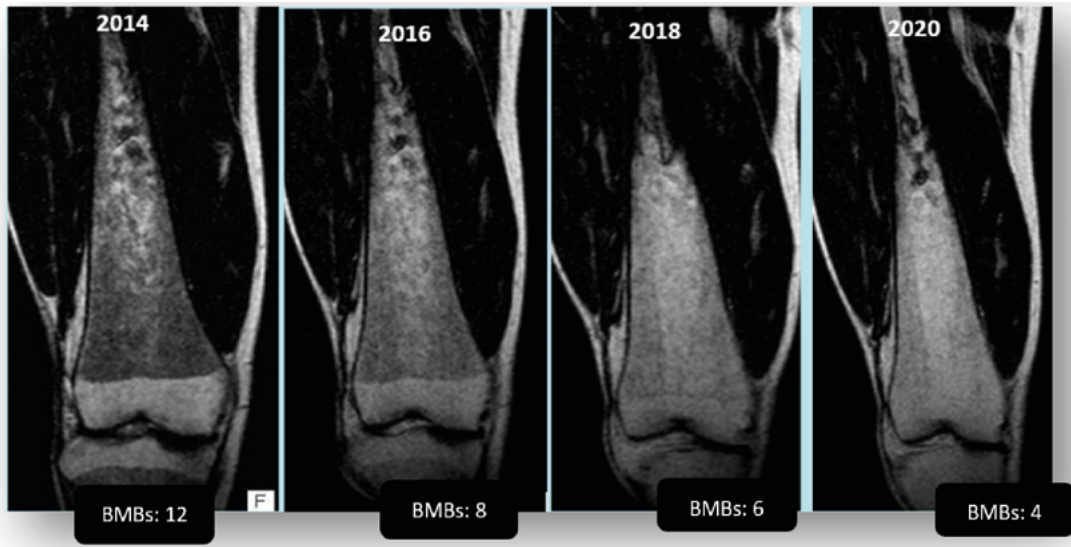
Respuesta terapéutica	Lesión ósea	Ubicación	Evolución
Lesión reversible a los tratamientos (TRE/TRS)	Infiltración de la MO	MO en general, preferentemente en huesos largos y columna	Con adherencia al tratamiento disminuye observando un proceso de aclaramiento de la infiltración en respuesta al tratamiento.
Lesión irreversible a los tratamientos (TRE/TRS)	Deformidad de Erlenmeyer	Huesos largos, región diafiso-metafisaria	Lesiones que no se modifican con el tratamiento. Las lesiones por osteonecrosis se observan en la RM como hipointensas en secuencias SE T1 e hiperintensas en T2 y STIR. Las lesiones irreversibles pueden ser: <b>A) crónicas (seculares):</b> se observa imagen de osteonecrosis sin actividad en la secuencia STIR. <b>B) Lesiones agudas (nuevas):</b> en la secuencia STIR presenta signos de actividad o edema (imagen hiperintensa perilesional)
	Infartos	Lesiones metafiso diafisaria que afectan al cuerpo medular	
	Necrosis	Afectación epifisaria que involucra hueso cortical y subcondral debilitándolo llevándolo al colapso y alteración de la articulación.	
	Fracturas vertebrales	Columna	

**Figura 17.** Reversión de la infiltración ósea con tratamiento con TRE con imiglucerasa.



RM ambos fémures coronal FSE T2 y cuerpo entero SE T1 coronal. La Hipo intensidad de señal por infiltración de la medula ósea por células de Gaucher va disminuyendo con la TRE con imiglucerasa con Adherencia  $\geq 90\%$  (aclaramiento del fémur de más oscuro a más claro). El score BMB disminuye desde el año 2014 (BMB: 14) al año 2021 (BMB: 4) La infiltración ósea es la única lesión ósea reversible con el tratamiento (Imágenes pertenecientes al grupo argentino)

**Figura 18.** RM proceso de aclaramiento de la infiltración en respuesta a la TRE. La infiltración responde a la TRE en cambio los infartos son lesiones irreversibles.



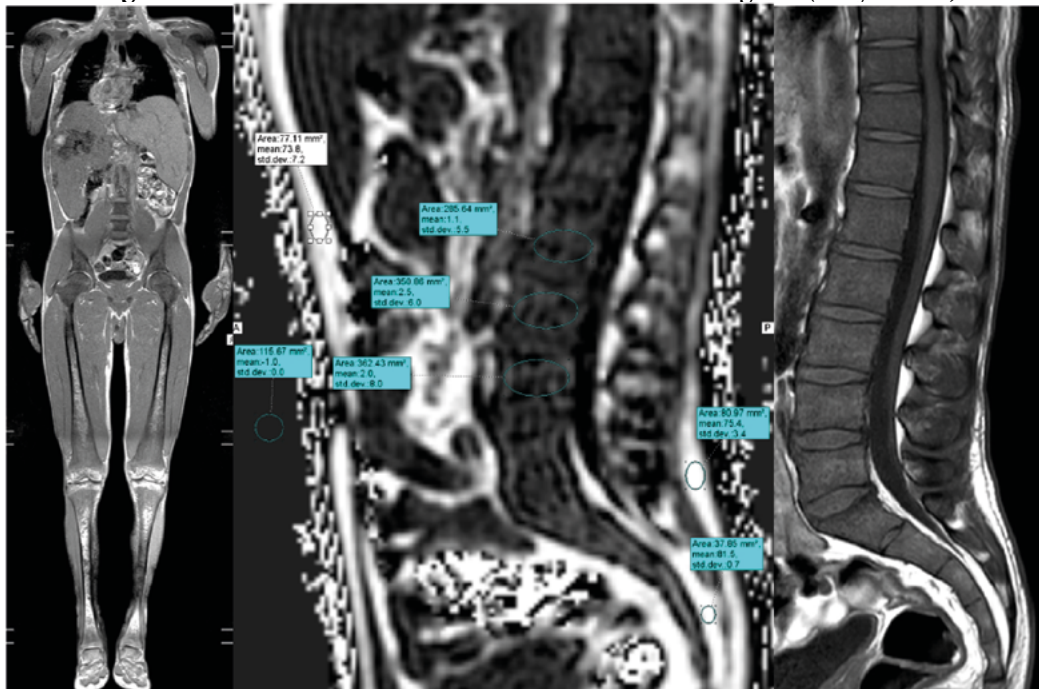
Paciente en TRE con Imiglucerasa con Adherencia del 90%. Scores de infiltración en franca disminución: año 2014 BMB: 12 y año 2020: BMB 4. La infiltración ósea por células de gaucher es reversible con TRE con buena adherencia

**6.19 Nuevas técnicas para la cuantificación de la infiltración medular: medición cuantitativa de la fracción de grasa (Fat Fraction) al diagnóstico y durante el seguimiento.**

Se puede realizar la medición cuantitativa de la

fracción de grasa (*Fat Fraction*) de la MO en la columna lumbar con secuencias M Dixon Quant: a mayor infiltración, menor porcentaje de grasa. Este método es muy útil no tanto como diagnóstico inicial sino en estudios comparativos (Figura 19).

**Figura 19.** RM medición cuantitativa de la fracción de grasa (*Fat fraction*).



Paciente con alta infiltración por Gaucher con Scores de BMB de 16 y DGS de 7. Presenta una Fat Fraction en columna de 2-3%. (Gentileza del Dr. G. Aguilar)

**6.20 Consideraciones técnicas de la RM ósea en la EG. Protocolos adultos y pediátricos** es necesaria tanto al diagnóstico como en el seguimiento (una vez al año) (Tabla 41, 42 y 43).

La evaluación imagenológica de la enfermedad ósea

Con la RM podemos conocer el estado actual del esqueleto informando el grado de afectación crónica, cuantificar el grado de infiltración y detectarla la aparición de lesiones nuevas agudas. Los estudios periódicos sirven para controlar la evolución y la respuesta al tratamiento instaurado en los pacientes afectados.

**Tabla 41.** Protocolo para realizar RM ósea en pacientes adultos con EG<sup>(3,55)</sup>.

Protocolo para RM ósea en pacientes adultos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda la realización de RM corporal total (RMCT) de cuerpo entero (<i>Whole Body</i>) en equipos de alto campo magnético (1.5- 3 Tesla) con el objetivo de evaluar la totalidad de la MO.</li> <li>• Este método no irradia al paciente y no utiliza contraste endovenoso. El tiempo aproximado para su realización es de 60 minutos.</li> <li>• Secuencias a realizar: SE T1 y STIR en los planos coronales de cuerpo entero y sagital en la totalidad de la columna. Secuencias FSE T2 coronal en ambos fémures involucrando a ambas caderas y cortes sagitales a nivel de la columna lumbar, siguiendo los protocolos de medición semicuantitativa. Esto permite una visualización adecuada de la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher y de las alteraciones agudas tales como crisis óseas, osteonecrosis y fracturas entre otras</li> <li>• Actualmente también sumamos M Dixon Quant para la medición del porcentaje de grasa (<i>Fat Fraction</i>) de la MO.</li> <li>• En caso de no realizar resonancia de cuerpo entero, solicitar resonancia de ambas caderas y fémures completos y columna lumbar o dorsolumbar con iguales secuencias.</li> </ul>

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

**Tabla 42.** Protocolo para realizar RM ósea en pacientes pediátricos con EG.

Protocolo para RM ósea en pacientes pediátricos o adultos claustrofóbicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolos reducidos para niños o pacientes con claustrofobia que involucran cortes de ambas caderas y fémures en cortes coronales y columna lumbar sagital en las mismas secuencias T1, T2 y STIR.</li> <li>• En los niños también se obtienen imágenes de ambas tibias debido a su rápida conversión de MO roja a grasa.</li> <li>• En niños no son útiles las escalas de medición cuantitativas de Düsseldorf o el Bone Marrow Burden.</li> <li>• En los niños, además, se obtienen imágenes de ambas tibias debido a su rápida conversión de MO roja a grasa</li> </ul>

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

**6.21 Conclusión de estudios óseos.**

**Tabla 43.** Resumen de estudios óseos.

Estudios	Ventajas	Desventajas
Radiografía convencional	Ampliamente disponible, económico, uso rutinario y convencional, detecta fracturas y deformidad en matriz de Erlenmeyer. Evalúa edad ósea y determina el espesor cortical	Alta carga de radiación. No detecta infiltración de células de Gaucher ni compromiso temprano de las osteonecrosis.
DO	Patrón oro para la evaluación de la densidad mineral ósea permitiéndonos evaluar la cantidad de hueso que presenta el paciente. Es un método simple, rápido e indoloro, posee gran precisión y es de relativo bajo costo y baja radiación. A través de la DXA se obtiene la cuantificación de la cantidad de calcio existente en una determinada región del esqueleto. Este dato se llama contenido mineral óseo (BMC) y se mide en gramos. Mide la cantidad de calcio en regiones determinadas como columna, cadera, cuerpo entero, etc.	En columna se puede ver alterado el resultado por artrosis, escoliosis, fracturas por aplastamiento en L1, L2, L3 o L4, calcificación de la aorta lumbar, prótesis vertebrales. Artefactos (enema de bario, calcificaciones, grapas quirúrgicas). Dificultad para mantener la posición necesaria para la medición. En cadera la presencia de prótesis, necrosis avascular, y dificultad para mantener la posición adecuada para la medición.
RM corporal total	La RM permite evaluar la infiltración de la MO y diferenciar las lesiones óseas agudas y crónicas por la presencia de edema en la etapa aguda de los infartos óseos y necrosis avascular.	No disponible para todos los pacientes (altos costos) En pacientes pediátricos es necesario anestesia

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

### 6.22 Evaluaciones pulmonares al diagnóstico y durante el seguimiento.

El compromiso pulmonar severo es una manifestación poco frecuente. En cambio, el compromiso pulmonar leve es más frecuente. Una de las dificultades que se presentan es las dificultades para realizar estudios funcionales respiratorios en pacientes sin síntomas respiratorios<sup>(3,160)</sup>.

El compromiso pulmonar en la EG puede ser de tres tipos:

- Enfermedad pulmonar vascular (hipertensión pulmonar, síndrome hepatopulmonar)
- infiltración intersticial por células de Gaucher
- infiltración alveolar

La hipertensión pulmonar (HP) severa, potencialmente mortal, se observa en 1% de los pacientes. En cambio, la HP leve tiene una incidencia de 30% en pacientes no tratados y de un 7% en pacientes en TRE. Se desconoce la frecuencia en pacientes con mala adherencia a la TRE<sup>(161)</sup>. Están descriptos distintos factores pronósticos para el desarrollo de HP. Al diagnóstico es necesario realizar una evaluación con ECG, ecocardiograma doppler (presión sistólica ventricular derecha), Rx de tórax y TAC tórax alta resolución. El parénquima pulmonar puede verse afectado a nivel del intersticio pulmonar por

células de Gaucher, llegando a veces a un aspecto en vidrio esmerilado. Completar con estudio funcional respiratorio y test esfuerzo cardiopulmonar. El ecocardiograma Doppler es la herramienta de chequeo recomendada para la HP: valores de presión pulmonar sistólica > 49 mm Hg o signos de disfunción del ventrículo derecho, orientan hacia el diagnóstico de HP. En estos casos, realizar un cateterismo cardíaco derecho ya que es el estudio de confirmación diagnóstica (presión pulmonar media).

Al diagnóstico es necesario realizar una evaluación con ECG, ecocardiograma doppler (presión sistólica ventricular derecha), Rx de tórax y TAC tórax alta resolución. El parénquima pulmonar puede verse afectado a nivel del intersticio pulmonar por células de Gaucher, llegando a veces a un aspecto en vidrio esmerilado. Completar con estudio funcional respiratorio y test esfuerzo cardiopulmonar. El ecocardiograma Doppler es la herramienta de chequeo recomendada para la HP: valores de presión pulmonar sistólica > 49 mm Hg o signos de disfunción del ventrículo derecho, orientan hacia el diagnóstico de HP. En estos casos, realizar un cateterismo cardíaco derecho ya que es el estudio de confirmación diagnóstica (presión pulmonar media) (Tablas 44, 45 y 46).

**Tabla 44.** Compromiso pulmonar en la EG.

Tipo clínico	Características	Histología	Tratamiento
EG tipo 1	En pacientes mujeres con antecedentes de embarazos y esplenectomías generalmente asociado a hipertensión pulmonar	Infiltración de macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher) en el intersticio pulmonar además de la infiltración de los espacios alveolares, perivasculares y/o peri-bronquiales	El intersticio pulmonar como los ganglios y SNC son considerados santuarios farmacológicos Las TRE no son tan eficaces para las complicaciones pulmonares debido a que las TRE son macromolécula de alto peso molecular que no logra buenas concentraciones para santuarios farmacológicos.
EG TIPO 3	En pacientes con EG tipo 3 (frecuencia del 50%) homocigotas para la mutación L444P		

**Tabla 45.** Factores pronósticos para desarrollar HP en EG tipo 1.

Sexo femenino
Antecedente de esplenectomía
Antecedente de embarazos
Tratamiento irregular o dosis sub-óptimas

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

**Tabla 46.** Estudios al diagnóstico: Evaluación del compromiso pulmonar.

Evaluación al diagnóstico de compromiso pulmonar
ECG
El parénquima pulmonar debe ser evaluado con Rx y con TC de alta resolución
Ecocardiograma Doppler para evaluación de la presión VD
<b>En caso de infiltración intersticial:</b>
Estudio funcional pulmonar y test de esfuerzo cardiopulmonar
<b>En caso de sospecha de HP:</b>
Cateterismo

Modificado por Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento poster 2<sup>da</sup> Reunión Latinoamericana de EG, Rio de Janeiro, Brasil

### 6.23 Evaluaciones neurológicas al diagnóstico y durante el seguimiento<sup>(3)</sup>.

El examen neurológico debe ser realizado por un neurólogo, preferentemente pediátrico o de adultos (según corresponda) con experiencia en EG. La presencia de complicaciones neurológicas tiene impli-

cancias para el pronóstico y tratamiento<sup>(3,162,163)</sup>. Es necesario realizar un examen neurológico completo tanto al diagnóstico como en el seguimiento (una vez al año). El objetivo es diagnosticar formas neuropáticas de EG tipo 2 (agudo), tipo 3 (subagudo) y síntomas parkinsonianos y periféricos (Tabla 48).

**Tabla 47.** Estudios neurológicos y oftalmológicos al diagnóstico y durante el seguimiento.

Evaluaciones	Justificación
<b>Evaluación neurológica</b>	Para realizar las evaluaciones motoras se deben incluir los siguientes test: A) <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> y B) Sub-escalas de vida diaria y sub-escala motora (UPDRS partes II and III)
<b>Evaluación oftalmológica</b>	<b>Alteraciones oculomotoras:</b> EG tipo 1 no presenta manifestaciones oculares. Un signo cardinal de EG tipo 3 es la apraxia oculomotora. Aparecen precozmente. El defecto oculomotor afecta al sistema sacádico de la mirada horizontal. <b>Diagnóstico:</b> La observación al examen clínico ocular se logra, con frecuencia, recién en la adolescencia. Para un diagnóstico temprano: video-oculografía que identifica defectos en el inicio de las sacadas así como lentitud en el plano horizontal y vertical, configurando un instrumento útil y precoz de diagnóstico. <b>Opacidades en el vítreo:</b> opacidades blanco-amarillentas en el humor vítreo han sido identificadas en pacientes con EG tipo 1 y 3. Las opacidades, demuestra un correlato con un mayor compromiso neurológico <sup>(21)</sup> . <b>Opacidades corneanas:</b> se describen en la EG tipo 3 variante c y se la vincula al genotipo (D409H/D409H) asociándose a la presencia de calcificaciones cardíacas <sup>(22)</sup> .
<b>Estudios complementarios</b>	En pacientes con EG tipo 2 y 3 y en adultos con EG y Parkinson realizar imágenes cerebrales: RM o TC. Neurofisiología: EEG, potenciales evocados auditivos cada 12 meses. Audiometría: en pacientes con EG tipo 3, medición de la audición periférica cada 12 meses. Registro electronistagmográfico: En pacientes con EG tipo 1 con diagnóstico en la edad pediátrica y en adultos jóvenes hasta los 30 años con una mínima manifestación neurológica, realizar el estudio para identificación de alteraciones de motilidad ocular temprana. Evaluación neurocognitiva: pruebas cognitivas y conductuales en niños mayores y adultos. Prueba de olfato: pueden manifestarse preferentemente en EG tipo 1 y se vinculan a un riesgo aumentado de desarrollar parkinsonismo.

**6.24 Conclusiones: estudios a realizar al diagnóstico (Tabla 48).**

**Tabla 48.** Estudios a realizar al diagnóstico.

<b>Historia clínica</b>	
Historia clínica completa del paciente y de su familia (con árbol genealógico)	
Examen físico detallado	
<b>Laboratorio</b>	
<b>Pruebas primarias</b>	<b>Pruebas adicionales</b>
Hemograma con recuento de plaquetas	Estudio de metabolizador del CYP2D6: indispensable para pacientes en plan de recibir TRS.
Urea y creatinina	Análisis molecular de la mutación de la enzima beta-glucosidasa: útil para predecir alguna correlación fenotipo genotipo-fenotipos y portadores
TGO, TGP, FAL, GGT, bilirrubina total y directa	Proteinograma electroforético sérico: en pacientes >30 años para detección de la gammapatía policlonal o clonal
Tiempo de sangría, KPTT, tiempo de protrombina, fibrinógeno, tiempo de trombina	Perfil de hierro: ferremia, ferritina, capacidad de fijación del hierro. En casos de sospecha de anemia ferropénica.
Glucemia. Resistencia a la insulina. Perfil lipídico completo (LDL, HDL, VLDL, triglicéridos y colesterol total). Metabolismo fosfo-cálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25 hidroxivitamina D y PTHi). En orina de 24 hs, calciuria y creatininuria, dosaje de B12, fólico vitamina D.	Vitamina B 12. En casos de sospecha de anemia megaloblástica.
Marcadores de la EG: dosaje de Lyso Gb1 (glucosilesfingosina) en papel de filtro.	
<b>Evaluación visceral: volúmenes esplénicos y hepáticos</b>	
Volumen esplénico medido por RM volumétrica. Volumen hepático medido por RM volumétrica	
Ecografía hepática: búsqueda de cálculos biliares	
<b>Evaluación ósea</b>	
<b>RM de cuerpo entero</b> en equipos de alto campo magnético (1.5TL) en secuencias específicas (SET1, Stir y FSET2). Si no está disponible la RM de cuerpo entero: RM de ambas caderas - fémures completos corte coronal y columna lumbar corte sagital en iguales secuencias.	
Radiografía de columna dorsal y lumbar proyección perfil. Radiografía ambos fémures completos proyección frente (incluir extremos distales y proximales). Radiografía de sitios sintomáticos.	
Adultos: densitometría corporal total. Si no es posible, de columna lumbar L1-4 y cuello femoral. Pediatría: Densitometría de columna lumbar L1-4 y corporal total (<18 a). Densitometría de columna lumbar L1-4 y corporal total (<18 a). Edad ósea en menores de 18 años	
<b>Evaluación pulmonar</b>	
Electrocardiograma. Radiografía de tórax. Ecocardiograma Doppler (en búsqueda de hipertensión pulmonar). De confirmarse, eventual cateterismo derecho y/o tomografía tórax de alta resolución.	
Espirometría en pacientes con compromiso pulmonar y/o EG tipo 3.	
<b>Calidad de vida</b>	
Cuestionario de salud SF 36 para > de 14 años. Índice de Lansky ( <i>Lansky Play Performance Scale</i> ) de 1 a 16 a	

## 6.25 Conclusión: opinión de expertos

### Estudios al diagnóstico

- Evaluar el grado de compromiso multiorgánico, especialmente en tres áreas: 1. citopenias; 2. organomegalias y 3. compromiso óseo.
- En pacientes pediátricos evaluar, el grado de retraso pondoestatural y la presencia de movimientos anormales oculares (EG 3).
- Es necesario contar con las técnicas adecuadas de valoración: organomegalias: RM volumétrica; compromiso óseo: Rx simple, densitometría y RM ósea.
- La infiltración de células de Gaucher es asintomática y sólo se valora con RM.
- La deformidad de Erlenmeyer sólo se valora con Rx (relación mayor a 0,57 sobre la relación metafisaria distal implica Erlenmeyer).
- Los infartos y necrosis óseas se pueden valorar por: A) Rx simple (detecta lesiones tardías) o B) RM donde se objetivan lesiones tempranas agudas y crónicas.
- Los índices óseos cuantifican el grado de infiltración ósea.
- La ↓ de la infiltración es una MT ósea fundamental debido a que es la única lesión ósea reversible con el tratamiento: objetivo: BMB ≤ de 4. El ↑ progresivo de la infiltración aumenta las posibilidades de lesiones irreversibles como infartos y necrosis.
- La EG está asociada a alteraciones metabólicas:

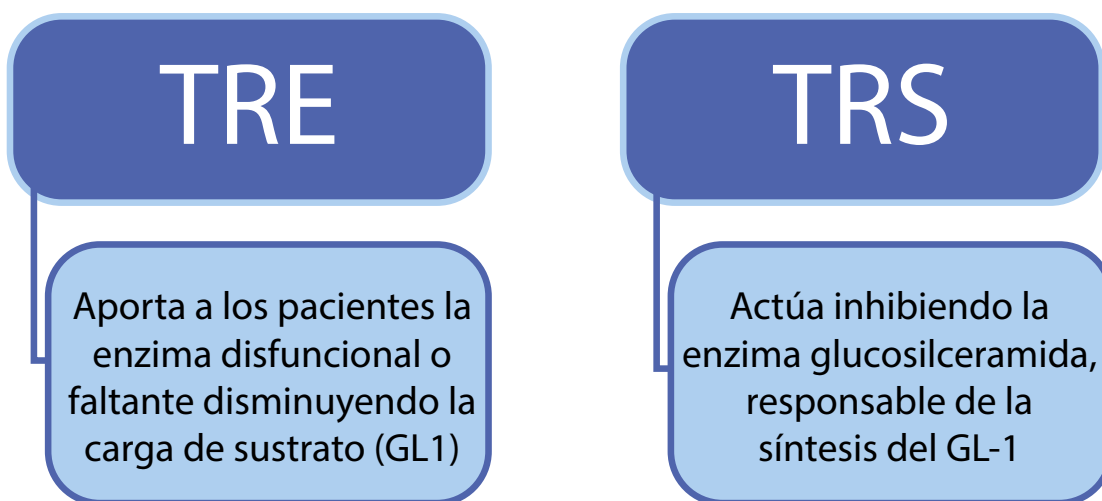
realizar evaluación de trastornos hormonales, nutricionales y metabólicos al diagnóstico y al seguimiento.

- En pacientes adultos ( $\geq 30$  años) monitorizar la presencia de gammapatía poli- monoclonal y la posibilidad de cáncer.
- Realizar evaluaciones neurológicas para descartar Parkinson y alteraciones neurológicas periféricas. En pacientes pediátricos y adultos jóvenes: evaluación neurológica con video oculografía para detectar movimientos oculares anormales y así diagnósticas EG tipo 3.
- Es necesario realizar una evaluación de la hemostasia por la asociación de la EG con deficiencias de algunos factores de la coagulación, la enfermedad de von Willebrand y anomalías funcionales plaquetarias.

### 7. Tratamiento de la EG:

Una vez diagnosticado el paciente, finalizada la anamnesis y las evaluaciones iniciales, debemos decidir el tratamiento del paciente. La estrategia terapéutica en la EG consiste en la disminución del sustrato (GL-1) responsable de la sintomatología. Actualmente existen dos opciones terapéuticas para pacientes con EG tipo 1 y 3, la TRE y la TRS: ambas logran disminuir el sustrato que se acumula en los lisosomas del SMM por distintos mecanismos<sup>(15-20,39-41)</sup> (Figura 20).

Figura 20. Mecanismos de acción de la TRE y de la TRS.



### 7.1 Tratamiento para pacientes con EG tipo 1.

Hasta 1991, la EG era considerada una rareza clínica, cuyo tratamiento era exclusivamente sintomático. La primer TRE aprobada por la FDA fue la alglucerasa (1991). Posteriormente fue aprobada la imiglucerasa en 1994 por la FDA y en 1997 por la EMA<sup>(15-24)</sup>. A partir del año 2010 otras TRE fueron aprobadas: velaglucerasa  $\alpha$  (FDA y EMA en 2010)<sup>(25-28)</sup> y la taliglucerasa  $\alpha$  (FDA en 2012)<sup>(29-32)</sup>. En los últimos años, además de las TRE actualmente disponibles, se aprobaron otras tres TRE fuera de los EE. UU y de la Unión Europea con la denominación común internacional (DCI) de imiglucerasa: Abcertin® (ISU Abxis, Corea del Sur): su uso ha sido aprobado hasta ahora en Corea del Sur, Irán, Bolivia, Perú, Ecuador y Kazajistán sobre la base de vías regulatorias que no cumplen con los requisitos de la OMS para el desarrollo y la aprobación de un biosimilar; Asbroder®: aprobado como fármaco huérfano en México. No hay literatura científica ni información de estudios clínicos publicados para Asbroder. El ingrediente activo tanto para Asbroder

como para Abcertin es fabricado por ISU Abxis. A pesar de usar la misma DCI que Cerezyme, Asbroder no cumple con la definición de biosimilar de la OMS<sup>(33-35)</sup>. Recientemente, se aprobó Glurazyme® (imiglucerasa, Generium Pharmaceutical, Rusia) en Rusia de acuerdo con la normativa local para biosimilares, por lo tanto, se lo considera intercambiable con su producto de referencia en Rusia. Por otro lado, se encuentran drogas con diferente mecanismo de acción como las terapias de reducción de sustrato (TRS) de uso oral, como miglustat<sup>(36-38)</sup> y eliglustat, ampliando las posibilidades terapéuticas de los pacientes con EG. Eliglustat se administra vía oral y ha sido aprobada por FDA, EMA y ANMAT (en 2014, 2015 y 2017 respectivamente) como tratamiento de primera línea para el manejo de la EG tipo 1 en adultos metabolizadores extensivos o rápidos, intermedios y pobres, acorde a la genotipificación del citocromo 2D6. El metabolismo de eliglustat depende en gran medida de un citocromo de la vía del P450: el CYP2D6 y en menor medida del CYP3A<sup>(39-41)</sup> (Tabla 49).

**Tabla 49.** TRE y TRS para la EG disponibles internacionalmente:

Terapias	Nombre comercial	Vía de administración. Mecanismo de acción	Cantidad de pacientes en el mundo	Disponible en Argentina	Fechas de aprobaciones
Imiglucerasa	Cerezyme®	EV TRE	6000	Sí (Argentina 300 pacientes)	FDA:1994, EMA:1997. Aprobada en 91 países
Velaglucerasa	Vpriv®	EV TRE	1900	Sí (Argentina 83 pacientes) *	FDA y EMA: 2010. Aprobada en 56 países
Taliglucerasa	Uplyso®	EV TRE	250	No	FDA: 2012. No aprobada en Europa. Aprobada en 18 países
Producto biológico no comparable de imiglucerasa	Abcertin®	EV TRE	?	No	No aprobada en EEUU ni en Europa. Aprobada en Corea del sur 2012 y en 4 países (Bolivia, Perú, Colombia, Ecuador Irán y Kazajistán)
Producto biológico no comparable de imiglucerasa	Asbroder®	EV TRE	?	No	No aprobada en EEUU ni Europa Sólo aprobada en México 2016
Biosimilar de imiglucerasa en rusia	Glurazim®	EV TRE	?	No	No aprobada ni EEUU ni Europa. Aprobada en Rusia: 2019
Miglustat	Zavezca®	Oral TRS	250	Si (Ningún paciente en Argentina)	Aprobada por la EMA 2002 y por la FDA en 2003
Eliglustat	Cerdelga®	Oral TRS	1400	Si (Argentina 24 pacientes)	FDA 2014, EMA: 2015 ANMAT:2017

La evaluación de las respuestas hematológica, las organomegalias, los biomarcadores y las manifestaciones esqueléticas son el criterio estándar para evaluar la eficacia del tratamiento para la EG tipo 1.

## 7.2 Objetivos de la TRE.

**Tabla 50.** Objetivos de la TRE<sup>(1,3,5,7)</sup>.

Objetivos de la TRE
Normalizar la Hb
Normalizar el recuento de plaquetas
Prevenir la esplenectomía
Lograr volumétricos hepáticos normales (< 1) o con hepatomegalia leve (> 1<1.25 MN)
Lograr volumétricos esplénicos normales (< 1) o con esplenomegalia leve (<5 MN)
Evitar la presencia lesiones óseas irreversibles (Erlenmeyer, necrosis y/o infartos)
Mantener grados de infiltraciones óseas bajas (BMB ≤ 4)
Prevenir las crisis óseas y las fracturas patológicas
Promover un crecimiento pondoestatural y desarrollo puberal adecuados

Modificado por Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento

### Dosis inicial y dosis de mantenimiento de la TRE<sup>(3)</sup>.

El tratamiento de la EG con TRE se divide en dos etapas: dosis Inicial y dosis de mantenimiento.

#### 7.3 Dosis inicial

La TRE con su dosis inicial tiene la función de disminuir significativamente la carga de depósito (GL-1) acumulada en los lisosomas del SMM. Por ejemplo, la TRE con imiglucerasa gracias a sus receptores manosa, logra introducirse en los lisosomas y cumplir la función de la enzima glucocerebrosidasa deficiente, disminuyendo la acumulación la glucosilceramida y de glucosilesfingosina. La respuesta terapéutica no se logra en un corto periodo de tiempo:

En relación a la respuesta de los biomarcadores, es importante tener en cuenta que la Lyso-G11 es el marcador más precoz para objetivar la respuesta al tratamiento, ya que disminuye rápidamente desde el 3 mes de tratamiento con un pico máximo al año de comenzada la terapéutica, ya sea con TRE o con TRS. Es importante tener en cuenta que rara vez logra regresar a valores normales. Esto significaría que los tratamientos actuales no logran la disminución total del sustrato, lo que sería a las leucemias

agudas lograr una enfermedad mínima residual negativa. Es común al realizar una MO luego de muchos años de TRE observar una disminución franca de las células de Gaucher comparada a los hallazgos del diagnóstico. Sin embargo, un porcentaje persiste a pesar del tratamiento. La eficacia de la TRE depende de varios factores como la dosis, adherencia a la TRE, el riesgo del paciente, la presencia de sustrato en lugares donde las macromoléculas de las TRE no llegan tan eficientemente (santuarios farmacológicos) como pulmón, SNC, ganglios, hueso. Se deben considerar muchas variables al tomar decisiones de comenzar el tratamiento, incluida la gravedad de los síntomas, la edad de comienzo (pediátrico o adulto), la velocidad de progresión y el impacto de las manifestaciones de la enfermedad en la calidad de vida<sup>(3)</sup> (Tabla 51).

#### 7.4 Clasificación de alto y bajo riesgo para decidir la dosis inicial.

El paso inicial es una evaluación clínica integral donde clásicamente se analizan las características de los adultos y de los niños y se distinguen dos grupos, uno de alto y otro de bajo riesgo de presentar signos y/o síntomas severos asociados a la EG.

**Tabla 51.** Respuesta a la TRE.

Manifestación	Respuesta
Biomarcadores	Comienza la disminución al 3 mes máximo al año
Citopenias	Normalización al año
Organomegalia	Normalización a los 2 años de tratamiento
Infiltración	Disminución significativa a partir del 3er año de tratamiento
Erlenmeyer & necrosis & infartos	Sin respuesta al tratamiento (lesiones irreversibles)

Esta clasificación de adecuar la dosis inicial dependiendo del grado de riesgo está en discusión debido a que la mayoría de los pacientes con EG se

diagnostican en la edad pediátrica o se diagnostican en la edad adulta pero el comienzo de la sintomatología es en la edad pediátrica (Tabla 52).

**Tabla 52.** Clasificación de riesgo alto y bajo al diagnóstico para decidir la dosis inicial:

Factores de alto y bajo riesgo al diagnóstico	
Riesgo alto	Riesgo bajo
Una o más de las siguientes manifestaciones:	Todos los siguientes parámetros:
Cualquier evidencia de enfermedad ósea:	
Osteopenia moderada o severa. Dolor óseo crónico	
Crisis óseas. Necrosis ósea avascular. Fracturas patológicas. Reemplazo articular	Solamente Osteopenia leve
Disminución de la calidad de vida asociada a la EG	Mínima afectación de la calidad de vida
Enfermedad cardiopulmonar, incluyendo hipertensión pulmonar	Sin progresión de las manifestaciones de la EG
Recuento de plaquetas < 60.000/mm <sup>3</sup> y/o evidencia de sangrado	Recuento de plaquetas > 60.000/mm <sup>3</sup> en al menos 3 determinaciones
Nivel de hemoglobina < 8 g/dl o anemia sintomática	Nivel de hemoglobina > 10.5 g/dl (mujeres) y > 11.5 (hombres)
Dependencia transfusional	Función renal, pulmonar, cardíaca y hepática normal
Enfermedad hepática: hepatomegalia > 2.5 MN (severa); infartos hepáticos; hipertensión portal, hepatitis	Hepatomegalia < 2.5 MN (moderada o leve)
Enfermedad esplénica: Esplenomegalia > 15 MN (severa) e infartos esplénicos	Esplenomegalia < 15 MN (moderada o leve)
Enfermedad renal Cualquier condición concomitante que exacerba los signos y/o síntomas de la EG.	

Modificado por el Grupo Argentino

**Tabla 53.** Decisión de la dosis inicial en pacientes adultos y pediátricos.

<b>EG que se diagnostica en la edad adulta (&gt; 18 años)</b>	Es menos agresiva y puede ser de riesgo bajo. Sin embargo, es muy importante investigar de manera minuciosa el momento de aparición de los signos y/o síntomas, ya que muchos casos diagnosticados en adultos jóvenes tienen una gran demora diagnóstica, con comienzo de los síntomas desde la edad pediátrica, pero con diagnóstico en la edad adulta. Estos pacientes deben ser considerados de alto riesgo. La dosis inicial en pacientes adultos se aconseja comenzar a 60 UI/kg para luego de varios años de descenso del sustrato y si al diagnóstico fue un riesgo bajo disminuir a 45/30 UI/kg.
<b>EG diagnosticada en la edad pediátrica (≤ 18 años)</b>	Considerada siempre de riesgo alto debido a que en esa etapa de la vida es la de mayor crecimiento óseo. Es necesaria impedir la rápida infiltración ósea, ya que esta lesión es precursora de las lesiones óseas severas e irreversibles como el Erlenmeyer, infartos y necrosis. Los pacientes pediátricos al diagnóstico deben comenzar la TRE a 60 UI/kg. Durante la edad pediátrica no se aconseja ninguna disminución de la dosis inicial.

EL grupo argentino propone la siguiente tabla para clasificar en alto o bajo riesgo teniendo como objetivo

mantener al paciente con bajas posibilidades de compromiso óseo severo (irreversible) (Tabla 54):

**Tabla 54.** Riesgo alto o bajo para decidir la dosis inicial (Grupo Argentino)

<b>Alto riesgo óseo (dosis inicial 60 UI/Kg cada 14 días)</b>	<b>Bajo riesgo óseo (dosis inicial 30 UI/kg cada 14 días)</b>
Diagnóstico en la edad pediátrica ( $\leq 18$ a) Pacientes adultos con comienzo de la sintomatología en la edad pediátrica.	Diagnóstico en la edad adulta ( $\geq 18$ a) con comienzo de la sintomatología en la adultez.
Pacientes que al diagnóstico presenten lesiones irreversibles (Erlenmeyer, infartos o necrosis) y/o presencia de infiltración ósea severa (BMB $\geq 8$ )	Diagnóstico en la edad adulta sin lesiones óseas irreversibles (Erlenmeyer, infartos o necrosis).
Presencia de un alelo RecNcil en la secuenciación GBA1 (Alto riesgo óseo)	Diagnóstico en la edad adulta con infiltración por índices óseos (BMB) $< 4$ .
Diagnóstico y/o tratamiento tardío ( $> 2$ años)	Ausencia de un alelo RecNcil
Antecedente de esplenectomía	Diagnóstico en la edad adulta con diagnóstico y tratamiento temprano ( $\leq 2$ años) en la edad adulta sin lesiones óseas irreversibles
Diagnóstico durante el embarazo	Hepatomegalia $< 2.5$ MN (moderada o leve)
Enfermedad hepática: hepatomegalia $> 2.5$ MN (severa); infartos hepáticos; hipertensión portal, hepatitis	Esplenomegalia $< 15$ MN (moderada o leve)
Enfermedad esplénica: esplenomegalia $> 15$ MN (severa); infartos esplénicos	Sin progresión de las manifestaciones de la EG
Enfermedad cardiopulmonar, incluyendo hipertensión pulmonar	

En conclusión, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EG independientemente del riesgo deben comenzar la TRE a 60 UI/kg. Los descensos de la dosis de TRE dependen si luego de varios años de dosis plena, el paciente logro las MT especialmente las oseas.

### 7.5 Dosificación de mantenimiento

El mantenimiento con TRE tiene el objetivo de mantener baja la carga de sustrato en los lisosomas del SMM. No hay un parámetro totalmente objetivo para decidir el momento de pasar de una dosis inicial (60 UI/kg cada 14 días) a una dosis de mantenimiento (45 o 30 UI/kg cada 14 días). En la EG tenemos una gran limitación para objetivar el grado de compromiso de un paciente y su estado de remisión. Por ejemplo, en las leucemias agudas hay varios parámetros muy precisos y directos para objetivar la desaparición completa del clon leucémico como la MO, la citometría de flujo y los marcadores moleculares, ya que están solamente en los clones malignos. En la EG sólo tenemos parámetros poco precisos e indirectos para objetivar la disminución de la carga de sustrato: la clínica y el logro de las MT.

### 7.6 Definición de MT.

Las MT son una guía para los médicos que tratan pacientes con EG y deberán ser utilizados anualmente. El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente. Si logran las MT se puede reducir la dosis y si no lo logran se deberá ajustar la misma. De acuerdo a cada aspecto del cuadro clínico de la enfermedad se establecen las metas deseadas y esto permiten guiar la evolución del tratamiento<sup>(3)</sup>. Las distintas manifestaciones de la EG tienen respuestas particulares. En un corto plazo (1 a 2 años) se pueden observar cambios en los parámetros hematológicos y viscerales, pero la patología ósea requiere un período más prolongado para su evaluación (3 años). Las MT establecidas por Pastores en 2004 se basaron en la intervención terapéutica

y no en el paciente en su totalidad. Con los avances en el tiempo y la incorporación de nuevos tratamientos se hizo evidente que las tradicionales MT no abarcan aspectos de la enfermedad como complicaciones a largo plazo, Gammopatías<sup>(3,164,165)</sup>, enfermedad metabólica (166), hipertensión pulmonar<sup>(161)</sup>, hiperferritinemia, evaluación de la calidad de vida, estado funcional y detección precoz de patologías asociadas como cáncer<sup>(164,165)</sup> y Parkinson<sup>(58-62)</sup>. Las MT en pediatría tienen características propias porque incluyen aspectos vinculados al desarrollo pondoestatural y puberal<sup>(167,168)</sup>.

### 7.7 Dosis de mantenimiento.

Luego de varios años en TRE con dosis ajustada al riesgo, peso y logro de las MT pueden disminuir la dosis inicial. Si logran las MT se puede reducir la dosis y si no lo logran se deberá ajustar la misma.

Previo a decidir la dosis de mantenimiento se debe tener en cuenta (Tabla 55).

### 7.8 Logro de las MT.

Se logra objetivar la respuesta al tratamiento por medio de la evaluación de los siguientes parámetros durante el seguimiento, que deben ser evaluados con una metodología adecuada. RM para valoraciones volumétricas y RM óseas que permite detectar lesiones severas como infartos, necrosis y fracturas en su etapa aguda. Un punto crítico para el éxito del tratamiento es el logro de la MT ósea: mientras el paciente tenga lesiones nuevas (agudas o crónicas) no relacionadas con las lesiones óseas del diagnóstico no se deberá disminuir la dosis de la TRE.

El grupo argentino propone una visión más estricta del logro de la MT ósea teniendo en cuenta el tipo de lesiones óseas y si son lesiones ósea reversibles o

**Tabla 55.** Previo a decidir la dosis de mantenimiento se debe tener en cuenta.

La edad del paciente	En pacientes pediátricos ( $\leq 18$ años) debido a su rápido crecimiento y por tener formas clínicas severas de la enfermedad con alta frecuencia de lesiones óseas se desaconseja disminuir la dosis de la TRE aún en aquellos pacientes que logren todas las MT (dosis adecuada 60 UI/kg cada 14 días).
Embarazos	No se debe disminuir la dosis en ninguna etapa del embarazo por la posibilidad de complicaciones para la madre y el niño/a (dosis adecuada 60 UI/kg cada 14 días). Si está en TRS con eliglustat pasar a TRE (contraindicada durante el embarazo).
El grado de adherencia al tratamiento	Hay una relación directa entre la adherencia al tratamiento y el logro de las MT. Si bien las MT de las citopenias y de las visceromegalias no necesitan de una adherencia perfecta para lograrse, las MT óseas especialmente la infiltración, son muy sensibles a la adherencia: pacientes con baja adherencia ( $< 80\%$ ) no disminuyen los índices óseos de infiltración. Podría haber una relación directa entre el grado de infiltración y la posibilidad de aparición de lesiones óseas irreversibles. Es necesario para indicar una dosis de mantenimiento evaluar el grado de infiltración por intermedio de la RM ósea de fémur y la realización de los índices óseos: si no presentan disminución de los índices óseos o presentan índices en aumento no es aconsejable la disminución de la dosis. Por otra parte, no sería aconsejable disminuir la dosis si un paciente presenta lesiones óseas irreversibles como infartos, necrosis y fracturas agudas o nuevas lesiones crónicas a pesar del tratamiento o si el paciente tiene una prótesis de cabeza de fémur, ya que podría aumentar la infiltración y así desestabilizar la prótesis.
Valores de Lyso-GL1	Marcador biológico sensible y específico para valorar pasar a los pacientes a una dosis menor de mantenimiento. Es el biomarcador de elección. Es específico de la EG (sensibilidad y especificidad del 100%) fácil de cuantificar, no presenta variabilidad genética, se asocia con la clínica y con la evolución y refleja el grado de afectación de la enfermedad y la respuesta a la terapia. En la mayoría los valores durante el seguimiento nunca regresan a valores normales, pero con adherencia adecuada presenta valores en continua disminución. Valores en aumento sostenido reflejan falta de control terapéutico de la enfermedad o falta de adherencia al tratamiento por lo tanto es indicación de no realizar ningún descenso de la dosis y obliga a interrogar al paciente sobre la adherencia al tratamiento.

Adaptado por el Grupo Argentino

irreversibles a la terapéutica. La falta de esta MT es primordial en la decisión de mantener o bajar la dosis de la TRE. En pacientes adultos se puede disminuir 15 a 25% de la dosis inicial con posterior evaluación. La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 30 U/kg cada 2 semanas. Se puede considerar la disminución de la dosis en los pacientes que presentan lesiones óseas secuelas al diagnóstico que no desarrollan

**Tabla 56.** Estudios a realizar durante el seguimiento para poder evaluar las MT.

Estudio	Frecuencia	Fundamento
<b>Hemograma con recuento de plaquetas</b>	Cada 3 a 6 meses	
<b>Biomarcadores: Lyso-GII.</b>	Cada 3 a 6 meses	Útil como marcador de tratamiento y control de adherencia a la TRE o a la TRS
<b>Función renal, hepática, glucemia. Resistencia a la insulina. Perfil lipídico (LDL, HDL, VLDL, triglicéridos y colesterol total), metabolismo fosfo-cálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25 hidroxivitamina D y PTHi). En orina de 24 hs, calciuria y creatinuria. Dosaje de B12, fólico vitamina D. Orina de 24 hs (calciuria y creatinuria)</b>	Anual	Evaluación de citopenias y alteraciones metabólicas asociadas
<b>Proteinograma inmunoelectroforético en suero</b>	anuales adultos (≥ 30 años)	En pacientes adultos (≥ 30 años) de debe monitorizar la presencia de gammapatía poli- monoclonal y la posibilidad de cáncer
<b>Rx columna dorsal y lumbar; Rx ambas caderas y fémures completos frente (incluir extremos distales y proximales)</b>	Anual Adelantar en caso de crisis o dolor óseo,	Útil para diagnosticar Erlenmeyer y fracturas
<b>Densitometría</b>	Cada 2 años	Útil para valorar masa ósea osteopenia y osteoporosis
<b>Resonancia de cuerpo entero (Whole Body) en equipos de alto campo magnético (1.5- 3 TL). En caso de no realizar RMCT, solicitar RM de ambas caderas y fémures completos y columna lumbar o dorsolumbar con iguales secuencias.</b>	Anual. Adelantar en caso de crisis o dolor óseo,	Útil para evaluar infiltración, infartos y necrosis agudas y crónicas. Para la evaluación de la MO utilizar secuencias: SE T1, Stir y FSE T2 de fémures. En columna entera: sagital SE T1 y Stir. En muslos: coronal FSE T2 para realizar seguimiento de las lesiones óseas con el <i>Burden Score</i> .
<b>Índices óseos</b>	Anual	Para su realización es necesario realizar RM ósea: miden el grado de infiltración ósea
<b>Ecografía hepática</b>	Anual	Los pacientes con EG tienen mayor incidencia de cálculos vesiculares
<b>Evaluaciones neurológicas: Imágenes cerebrales: RM o TC. Neurofisiología: EEG, potenciales evocados auditivos. Audiometría. Prueba de olfato.</b>	En caso de signos neurológicos o pérdida de la audición	Descartar EP
<b>Registro electronistagmográfico: para identificación de alteraciones de motilidad ocular.</b>	Niños con estrabismo o cualquier alteración en la movilidad ocular. Pacientes con convulsiones Pacientes con diagnóstico de EG temprano (< 6 años) Pacientes con molecular homocigota para L444P	

nuevas lesiones óseas en el seguimiento con un estricto control periódico de las lesiones. Se recomienda que, ante la disminución de dosis, se realice un control con Lyso-Gl1 y hemograma completo semestral y RM ósea y volumétrica anuales para evaluar el mantenimiento de las MT. Ante la pérdida de alguna de las MT, reajustar dosis a 60 UI/kg/cada 2 semanas.

Las tablas 57, 58, 59, 60, 61, 62 y 63 resumen cada MT a evaluar. Las evaluaciones en general se realizan anualmente o cuando clínicamente se observe la pérdida individual de una meta, por ejemplo, aparición de dolor óseo, trombocitopenia, anemia, etc. Dos excepciones son los parámetros hematológicos y el biomarcador Lyso-Gl1, que se deben tomar cada 4 a 6 meses.

**Tabla 57.** Logro de las MT: Citopenias hematológicas.

Citopenia	Logro de la MT
<b>Anemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminar el requerimiento transfusional</li> <li>• Reducir la fatiga, disnea y angina</li> <li>• Incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses: Mujeres y niños: <math>\geq 11</math> gr/dl; hombres: <math>\geq 12</math> gr/dl.</li> <li>• Mantener los niveles de hemoglobina alcanzados luego de los 1eros 12-24 meses.</li> </ul>
<b>Plaquetopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Todos los pacientes:</b> incrementar el recuento plaquetario durante el 1er año de tratamiento lo suficiente para prevenir hemorragias (quirúrgicas, obstétricas, espontáneas) y evitar la esplenectomía (puede ser necesaria durante hemorragias que comprometan la vida).</li> <li>• <b>Pacientes esplenectomizados:</b> normalizar el recuento plaquetario en el 1<sup>er</sup> año de tratamiento</li> <li>• <b>Pacientes con bazo intacto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia basal moderada: el recuento plaquetario (RP) debe incrementarse 1,5 a 2 veces en el 1er año y aproximarse al nivel normal en el segundo año.</li> <li>- Trombocitopenia basal severa: el RP debe incrementarse 1,5 veces el 1er año y continuar incrementándose hasta el quinto año. No esperar normalización</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 58.** Logro de las MT para las visceromegalias.

Viceromegalia	Logro de la MT
<b>Hepatomegalia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1,5 veces de lo normal</li> <li>• Reducir el volumen hepático en un 20-30% en el 1er y 2do año, y un 30-40% en los siguientes 3 a 5 años.</li> </ul>
<b>Esplenomegalia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aliviar los síntomas por la esplenomegalia: distensión abdominal, saciedad precoz, nuevo infarto esplénico.</li> <li>• Eliminar el hiperesplenismo.</li> <li>• Reducir y mantener el volumen esplénico <math>&lt; 2</math> a 8 veces su tamaño normal.</li> <li>• Reducir el volumen esplénico en un 30-50% en el primer año y 50-60% en los siguientes 2 a 5 años.</li> </ul>

**Tabla 59.** Logro de la MT ósea:

Logro de la MT
• Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento.
• Prevenir las crisis óseas.
• Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondrial.
• Mejorar la densidad mineral ósea (DMO).
• En pacientes pediátricos: alcanzar la masa esquelética normal o ideal. Incrementar la DMO cortical y trabecular al 2do. año. En pacientes adultos: incrementar la DMO entre el tercer y quinto año.

**Tabla 60.** Logro de la MT ósea (propuesta del grupo argentino)

	MT ósea
<b>MT ósea clínica</b>	Ausencia de dolor óseo y de crisis ósea durante el tratamiento con TRE o TRS.
<b>Lesiones óseas nuevas irreversibles</b>	Ausencia de nuevas lesiones óseas irreversibles (Erlenmeyer, infartos, necrosis o fracturas) durante el tratamiento con TRE o TRS.
<b>Infiltración ósea</b>	Se considerará logro de la MT ósea para la infiltración a una <b>disminución del índice BMB</b> $\geq 2$ puntos con respecto al índice anterior. En las evaluaciones anuales en el caso de <b>aumento del BMB</b> $\geq 2$ puntos se considera aumento de la infiltración y por lo tanto falta del logro de la MT para la infiltración.
<b>Erlenmeyer</b>	Es una lesión ósea irreversible al tratamiento. <b>Pacientes adultos (&gt; 15 a): Pacientes <u>sin</u> Erlenmeyer al diagnóstico:</b> se considera el logro de la MT ósea para el Erlenmeyer a un valor: < 0,57 (valor tomado luego del 3 año de TRE). <b>Para pacientes adultos (&gt; 15 a) <u>con</u> Erlenmeyer:</b> el logro de la MT ósea significa la persistencia de los valores sin aumentos significativos. <b>Pacientes pediátricos (&lt; 15 a):</b> dado el rápido crecimiento óseo no se toma el Erlenmeyer hasta que el paciente sea mayor de 15 años.
<b>Infartos, necrosis y fracturas</b>	Son lesiones óseas irreversibles al tratamiento. Se considera logro de la MT ósea cuando las necrosis, infartos y fracturas persisten sin aumento de su diámetro, sin colapso de las articulaciones (necrosis) y sin aparición de nuevas lesiones.
<b>Densitometría</b>	Se considerará logro de la MT para la densitometría a los incrementos de la DMO superiores a los cambios mínimos significativos (cuello femoral 0.016 gr/cm <sup>2</sup> , % coeficiente de variación 1.61%) tomado luego del 3 año de TRE.

**Tabla 61.** MT para el compromiso pulmonar.

MT para el compromiso pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenir la enfermedad pulmonar iniciando a tiempo la TRE y evitando la esplenectomía.</li> <li>• Reversión del síndrome hepato-pulmonar y de la dependencia de oxígeno.</li> <li>• Atenuar la hipertensión pulmonar (TRE más terapia de soporte).</li> <li>• Prevenir el rápido deterioro pulmonar y la muerte súbita.</li> </ul>

**Tabla 62.** MT para la salud funcional y el bienestar post-inicio de la TRE.

MT para la salud funcional y el bienestar post-inicio de la TRE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejorar o restaurar la función física</li> <li>• Mejorar la calidad de vida dentro de los 2 - 3 años de inicio</li> </ul>

**Tabla 63.** Pacientes pediátricos: MT para el crecimiento y desarrollo post-inicio de la TRE.

MT para el crecimiento y desarrollo post-inicio de la TRE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalizar el crecimiento y desarrollo dentro de los primeros tres años de tratamiento.</li> <li>• Lograr el inicio normal de la pubertad.</li> </ul>

La pérdida de alguna MT alcanzada puede ser a consecuencia de: A) dosis baja en relación a la clasificación riesgo del paciente; B) falta de adherencia a la TRE y C) aparición de una patología concomitante.

### 7.9 Adherencia a la TRE.

La causa más frecuente de pérdida de una MT es la

falta de adherencia a la TRE. Los pacientes deben continuar la TRE por tiempo indefinido (terapia de por vida) para mantener las mejorías clínicas obtenidas. La interrupción prolongada de la TRE, especialmente en niños, se asocia a recaída de la enfermedad con incumplimiento de las MT y mayor compromiso óseo<sup>(169)</sup>.

**Tabla 64.** Control de adherencia anual (ejemplo 2016-2021).

Año	Porcentaje de adherencia
2016	70%
2017	60%
2018	90%
2019	45%
2020	80%
2021	90%

Se considera buena adherencia a la TRE: cuando el promedio de infusiones anuales expresado en porcentaje (%) sea  $\geq 80\%$  de las infusiones teóricas anuales<sup>(3)</sup>.

### 7.10 Consecuencias de la suspensión de la TRE.

Las TRE son seguras y efectivas. La TRE es “de por vida” y es limitada la experiencia en suspensión de la terapia y sus consecuencias en niños y adultos con EG. Distintos factores pueden llevar a la suspensión de la TRE como los altos costos, visitas médicas frecuentes, duración de por vida del tratamiento, efectos adversos, enfermedades concomitantes. En Latinoamérica hay otros factores adicionales que pueden llevar a la suspensión de la TRE como ser: bajos niveles sociales y dificultades administrativas institucionales y gubernamentales en la compra de la medicación. Se reportaron suspensiones de la TRE con pocas manifestaciones clínicas en pacientes adultos<sup>(135)</sup>. Los reportes más recientes de la evaluación de pacientes en quienes se ha suspendido TRE demuestran repercusión en diferentes órganos y sistemas como el regreso de las visceromegalias, afección ósea severa e irreversible y detención del crecimiento luego de un período de seguimiento de 15 a 36 meses posterior a la suspensión de la TRE<sup>(169)</sup>. Otro informe reciente en el cual se utilizaron cuestionarios de evaluación clínica para afección física y mental (SF-36 PCS y MCS), evidenciaron un deterioro significativo en las puntuaciones de pacientes con suspensión del tratamiento mayor a 3 meses. El seguimiento clínico y de laboratorio de los pacientes con suspensión de TRE debe realizarse con evaluaciones semejantes a las de seguimiento del paciente en TRE: principalmente la medición de biomarcadores. Está comprobado que al suspender el tratamiento por más de 3 meses lo primero en mostrar cambios significativos son los biomarcadores, fundamentalmente la Lyso-GII.

### 7.11 Conclusión: opinión de expertos

#### Tratamiento de la EG

- Hay dos opciones terapéuticas: la TRE y la TRS. Ambas logran  $\downarrow$  el sustrato por distintos mecanismos: La TRE aporta la enzima disfuncional o faltante  $\downarrow$  la carga de sustrato (GL1). La TRS actúa inhibiendo la enzima glucosilceramida, responsable de la síntesis del GL-1
- Objetivo del tratamiento: normalizar las citopenias, organomegalias y evitar el compromiso óseo severo que causa mala calidad de vida y daño óseo irreparable.
- Con un diagnóstico y comienzo del tratamiento temprano, a dosis y adherencia adecuada es posible lograr una buena calidad de vida sin compromiso óseo severo e irreversible.
- **TRATAMIENTO CON TRE:** para decidir la dosis inicial hay que clasificar al paciente por su riesgo. La mayoría son de riesgo alto.
- El tratamiento de la EG con TRE tiene dos etapas: 1) dosificación inicial: depende del riesgo: 60 U/kg cada 2 semanas en niño y en adultos con riesgo alto o 30-45 U/kg cada 2 semanas en pacientes adultos de bajo riesgo. 2) dosis de mantenimiento: luego de varios años en TRE con dosis ajustada al riesgo, peso y logro de las MT pueden disminuir la dosis inicial teniendo en cuenta varias excepciones como: pacientes pediátricos, embarazadas, índices óseos con alta infiltración, lesiones óseas severas agudas o crónicas que no estaban en las evaluaciones diagnósticas.
- Para lograr las MT especialmente la ósea, la adherencia a la TRE tiene que ser  $>$  al 80- 90% de las infusiones teóricas. Las suspensiones o los atrasos

pueden traer como consecuencia la pérdida de los objetivos terapéuticos y la posibilidad de aparición de lesiones óseas severas.

- En pediatría debido al rápido crecimiento y por presentar formas clínicas severas con alta frecuencia de lesiones óseas se desaconseja disminuir la dosis de la TRE aún en aquellos pacientes que logren todas las MT hasta la adultez.
- Un punto crítico es el logro de la MT ósea: mientras tengan lesiones nuevas (agudas o crónicas) no relacionadas con las lesiones óseas del diagnóstico no se deberá disminuir la dosis de la TRE.

con imiglucerasa con un seguimiento mayor de 28 años, lo que la convierte en la TRE con más experiencia clínica en la EG tipo 1. En Argentina hay 300 pacientes con esta TRE. Es una hidrolasa análoga de la enzima humana  $\beta$  glucocerebrosidasa producida por tecnología de ADN recombinante en cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO). Es una proteína monomérica de 497 aminoácidos que difiere de la enzima natural por un aminoácido en la posición 495 donde histidina es sustituida por arginina. Es una glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósidos reduciendo la acumulación del sustrato. Aprobada por FDA en 1994 y por EMA en el año 1997, está indicada como TRE a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de EG tipo 1 y 3 (Tablas 65 y 66).

### 7.12 Tratamiento de la EG tipo 1 con TRE:

#### Tratamiento con imiglucerasa<sup>(15-24)</sup>:

En la actualidad hay más de 6.000 pacientes alrededor del mundo (1500 en Latinoamérica) en tratamiento

**Tabla 65.** Experiencia internacional con TRE con imiglucerasa.

Efectividad	Referencia	Tipo de estudio	N pacientes	Resultados
<i>Pivotal. Phase 3 trial, multicenter, noninferiority, double blind, randomized</i>	Grabowski G et al. <i>Annals of Int Med.</i> 1995; 122 (1): 33-39	Fase 3	30 (9 meses)	Demostración de no inferioridad en términos de eficacia y seguridad entre cerezyme versus ceredase
<i>Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry</i>	Weinreb et al. (2002). <i>Am J Med</i> 113:112–119.	Registro Internacional	1028 (2-5 a)	Primer reporte con gran número de pacientes que muestra el beneficio del cerezyme en 2 – 5 años de seguimiento.
<i>The Clinical and Demographic Characteristics of Non neuropathic Gaucher Disease in 887 Children at Diagnosis</i>	Hans C Anderson et al. <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2006.Jun; 160 (6): 603-8	Registro Internacional	887	Características demográficas de la EG en la población pediátrica
<i>Enzyme Replacement Therapy with Imiglucerase on BMD in Type 1 GD</i>	Richard J Wenstrup et al. <i>Journal of Bone and Mineral Research.</i> Volume 22, N 1, 2007	Registro Internacional	160	Efecto favorable de la Imiglucerasa en la densidad mineral ósea, valorado con diferentes dosis de TRE
<i>A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 GD patients treated with imiglucerase</i>	<i>American Journal of Hematology.</i> 83: 890 – 895, 2008.	Registro Internacional	195 (4 años)	Valoración de 6 metas terapéuticas (hemoglobina, recuento plaquetario, volumen esplénico y hepático, dolor óseo y crisis óseas).
<i>Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term ERT for 884 Children with GD Type 1</i>	Anderson et al. <i>Pediatrics</i> 2008;122;1182	Registro Internacional	884 (8 a)	Valoración de 7 metas terapéuticas en 8 años de seguimiento. Se suman a las 6 MT clásicas, la talla, vital para la población pediátrica.

Efectividad	Referencia	Tipo de estudio	N pacientes	Resultados
<i>Improvement of bone disease by imiglucerase in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study.</i>	Sims KB et al (2008). Clin Genet 73:430–440.	<i>Open label study</i>	33 (48 meses)	Se observa la mejoría en este período de tiempo en la disminución del dolor óseo, la incidencia de crisis óseas y el aumento de la DMO.
<i>The management of pregnancy in Gaucher Disease with cerezyme</i>	Sorina Granovsky et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Rep Biology 156 (2011) 3–8.	Registro Internacional	928 embarazos	Se describe la evolución de 798 embarazos en pacientes no tratadas y 130 en pacientes tratadas mostrando las diferencias entre ambas cohortes.
<i>Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment</i>	Weinreb et al. J Inherit Metab Dis. 2013; July	Registro Internacional	757 (10 años)	557 no esplenectomizados y 200 esplenectomizados en TRE con seguimiento a 10 años. se observó el logro de las MT en ambas cohortes.
<i>EG en Latinoamérica un informe del Registro Internacional y del Grupo Latinoamericano</i>	Drelichman et al. Medicina 2012;72	Registro Internacional	911	El 80% de los pacientes lograron las MT. Se destaca la dificultad en la región para la realización de estudios óseos y volumétricos
<i>Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1</i>	Camelo et al. Hematology 2014	Registro Internacional	443	Con de 8 a de seguimiento se logró de las MT (hemoglobina, recuento plaquetario, visceromegalias, z score)
<i>Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 GD using a validated disease severity scoring system (DS3)</i>	Neal J. Weinreb et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:64.	Registro Internacional	133 (5 a)	Se evalúan 11 parámetros durante 5 a en 133 pacientes con EG.
<i>An observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients.</i>	Drelichman et al. American Journal of Hematology, Vol. 91, No. 10, October 2016.	Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento para la EG	124	Descubrimiento de factores pronósticos epigenéticos adversos que se correlacionan con la presencia enfermedad ósea.
<i>GD type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment</i>	Molecular Genetics and Metabolism February 2021, Pages 100-111	Registro Internacional	475	Logro de las MT a 20 a en una gran muestra de pacientes de varios países pertenecientes al registro internacional

**Tabla 66.** Resumen de las características de imiglucerasa

Características	Observaciones
<b>Aprobaciones</b>	Aprobada por la FDA en 1994 y por la EMA en el año 1997.
<b>Cantidad de pacientes en el mundo y en Argentina</b>	En la actualidad hay más de 6.000 pacientes alrededor del mundo en tratamiento con imiglucerasa con un seguimiento de 28 años, lo que la convierte en la TRE con más experiencia clínica en la EG tipo 1. En Argentina hay más de 300 pacientes en TRE.
<b>Manufacturación</b>	Producida en forma recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). No tiene la misma secuencia de aminoácidos que la enzima natural. Difiere en un aa en la posición 495 (histidina por arginina). Patrón de glicosilación: 3 terminaciones manosas.
<b>Mecanismo de acción</b>	Disminución del sustrato hidrolizando de los glucocerebrósidos (GL1).
<b>Indicaciones aprobadas</b>	Está aprobado su uso como TRE en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con EG tipo 1 y 3.
<b>Presentación</b>	Producto liofilizado en viales de 400 unidades (U).
<b>Dosis</b>	. La dosis depende de la clasificación de riesgo al que se lo asume al paciente inicialmente alto riesgo: 60 UI/cada 14 días. bajo riesgo: 30 UI/cada 14 días. Vía EV en 90 minutos de infusión. Se pueden hacer ajustes de la dosis basados en el logro de las MT.
<b>Efectividad</b>	Más del 90% de los pacientes logran todas las MT. El mantenimiento de la respuesta depende de la adherencia a la TRE. El tratamiento es de por vida. La eficacia ósea ha sido comprobada en numerosos artículos tomando en cuenta todos los parámetros evaluables de salud ósea: dolor y crisis óseas, densidad mineral ósea, riesgo a presentar fracturas, necrosis avascular y logro de talla genética.
<b>Pasa la barrera hematoencefálica</b>	No cruza la barrera hemato encefálica (BHE) por lo cual no es eficaz en las formas neurológicas de EG
<b>Seguridad</b>	Su perfil de seguridad y eficacia está demostrado luego de 27 años en el mercado. Los reportes de reacciones de hipersensibilidad durante las infusiones son de una frecuencia del 13- 14% siendo el riesgo de anafilaxia < 1%. Está descrito que un 15% de los pacientes pueden desarrollar anticuerpos del tipo IgG con las infusiones. Sin embargo, la presencia de anticuerpos no tiene implicancia clínica en el efecto de la droga (anticuerpos no neutralizantes). Embarazo categoría C. En Argentina en el año 2014, la A.N.M.A.T. aprobó el nuevo prospecto donde se aconseja continuar el tratamiento durante el embarazo o iniciar el mismo en mujeres embarazadas sintomáticas. Es seguro su uso en infusiones domiciliarias.

### 7.13 Tratamiento de la EG con velaglucerasa alfa

Es una glucocerebrosidasa recombinante que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósidos reduciendo la acumulación del sustrato. Utilizada en la actualidad en 37 países y en la Unión Europea. Se encuentran en tratamiento con esta terapia alrededor de 1900 pacientes en todo el mundo con diagnóstico de EG tipo 1, en Argentina aproximadamente 83 pacientes. La velaglucerasa alfa es producida en una línea celular humana, utilizando tecnología de activación génica, y su secuencia aminoacídica es idéntica a la proteína natural. Presenta un patrón de glicosilación con 6 a 9 terminaciones manosa. Única enzima comercial con estas características. Aprobada por FDA y EMA en 2010 como TRE a largo plazo para pacientes pediátricos > de 4 años y adultos con EG tipo 1. No cruza la barrera hematoencefálica (BHE) por lo cual no es eficaz en las formas neurológicas de EG

- **Presentación:** viales de producto liofilizado de 400 unidades (U). La dosis es individualizada. Los estudios clínicos han considerado dosis de 15 a 60 U/Kg/ cada 15 días.
- **dosis** recomendada es de 60 U/Kg/ cada 2 semanas vía EV en 60 minutos de infusión. No requiere ajuste de dosis en Insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática<sup>(25-26)</sup>.
- **Eficacia:** el 100% de los pacientes logra las MT en el seguimiento de acuerdo con los estudios de fase II-III. Distintos trabajos han demostrado seguridad ósea con estabilidad en las lesiones y aumento progresivo de la densidad mineral ósea<sup>(27,28,170- 172)</sup>. Pacientes pediátricos: el uso en el grupo etario de 4 a 17 años se encuentra avalado por la evidencia proveniente de estudios controlados en pacientes pediátricos y adultos. Los perfiles de seguridad y eficacia con logro de las MT fueron similares en

pacientes que recibieron tratamiento a partir de los 2 años de edad.

- **Reacciones adversas** notificadas con mayor frecuencia fueron las de hipersensibilidad, descritas en el 10% de los pacientes en infusión con velaglucerasa. Su presentación en general leve, es más frecuente en los primeros meses de infusión con disminución de su incidencia posterior. Se ha encontrado un menor porcentaje de desarrollo de anticuerpos de tipo IgG en comparación con otras terapias de reemplazo enzimático (1%). Los anticuerpos no son neutralizantes. Es segura su utilización en infusión domiciliaria<sup>(173-175)</sup>.
- **Estudios clínicos** incluyeron pacientes  $\geq$  de 65 años con resultados y perfiles de seguridad similar a los otros grupos<sup>(18)</sup>. En relación a su indicación en embarazo y lactancia, es una droga con nivel B de recomendación. El embarazo puede exacerbar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los datos disponibles sobre el uso de velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas incluyen más de 300 embarazos informados, provenientes de publicaciones en estudios clínicos, farmacovigilancia y de seguimiento<sup>(176,177)</sup>. No se encuentra información disponible sobre la presencia de velaglucerasa en la leche materna. Los beneficios para la salud de la lactancia materna deben considerarse junto a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento. Se ha descrito como efecto de la velaglucerasa la mejoría en el recuento plaquetario de pacientes

previamente tratados con TRE, sin respuesta adecuada<sup>(178)</sup>. Velaglucerasa alfa ha demostrado en 10 años de experiencia global un adecuado perfil de eficacia y seguridad, en pacientes con espectro variable de manifestaciones por EG<sup>(179)</sup>.

#### 7.14 Tratamiento de la EG con taliglucerasa alfa (Tabla 66).

Es una glucocerebrosidasa recombinante humana derivada de células transgénicas de zanahoria. Su estructura está compuesta por 9 aminoácidos (aa) adicionales en relación a la enzima nativa, glicanos de mayor consistencia y presencia de xilosa. Fue aprobada por FDA el 1 de mayo del 2012 para adultos con EG tipo 1 en Estados Unidos, Israel, Brasil, Chile, Australia, Canadá y otros países, para pacientes pediátricos en los Estados Unidos, Israel, Australia y Canadá, y para las manifestaciones hematológicas en pacientes pediátricos con EG tipo 3 en Canadá<sup>(29-31)</sup>. Es la primera proteína humana recombinante expresada en células vegetales que ha sido aprobada. En Argentina no hay pacientes en tratamiento. Su presentación es como producto liofilizado en viales de 200 UI. Está indicada como TRE para niños (> 4 años) y adultos con EG tipo 1. La dosis recomendada es de 60 U/kg en infusiones endovenosas de 60 a 120 minutos cada dos semanas. La aprobación para el uso en pediatría se basa en estudios clínicos de fase III, con evidencia en el logro de las metas terapéuticas, crecimiento y desarrollo<sup>(180)</sup>. Se ha demostrado

**Tabla 67.** Características de velaglucerasa alfa. Resumen.

Características	Observaciones
Aprobaciones	Aprobada por FDA y EMA en 2010
Manufacturación	Enzima recombinante producida en una línea celular humana de fibroblastos. En relación a imiglucerasa las dos enzimas muestran in vitro una actividad enzimática, estabilidad y capacidad de ingreso a los macrófagos comparables.
Mecanismo de Acción	Enzima hidrolítica recombinante específica de los glucocerebrósidos.
Indicaciones aprobadas	Pacientes pediátricos >4 años y adultos con EG tipo I como TRE a largo plazo
Presentación	Producto liofilizado en viales de 400 unidades (U)
Dosis	Individualizada, 60 U/Kg/dosis cada 2 semanas vía EV en 60 min de infusión
Eficacia	El 100% de los pacientes logra las MT y seguridad ósea, de acuerdo con los estudios clínicos realizados y el seguimiento en pacientes adultos y pediátricos. Al no atravesar BHE no está indicado en las formas neurológicas
Seguridad	Como efecto adverso más frecuente se ha descrito reacciones de hipersensibilidad leves en relación a la infusión. Los anticuerpos (1%) no son neutralizantes. Su utilización durante el embarazo es una recomendación de categoría B, demostrando evolución satisfactoria en los casos publicados. Es segura su utilización en infusión domiciliaria.

que la infusión de taliglucerasa es segura. Fueron presentadas reacciones adversas leves-moderadas transitorias relacionadas al tratamiento e hipersensibilidad, entre un 15 a 30% de los pacientes, con menor frecuencia en niños. Se observó desarrollo de anticuerpos de tipo IgG sin compromiso de la eficacia de la droga. No existen estudios demostrando seguridad y eficacia del uso de taliglucerasa en embarazo. Sin embargo, distintos autores concluyen que la TRE debe ser continuada en mujeres con EG embarazadas. Se encuentra categorizada como droga con nivel B de recomendación.

**Estudios clínicos de taliglucerasa alfa (Tabla 67).** Diferentes estudios clínicos han demostrado seguridad y eficacia en el uso de taliglucerasa alfa en pacientes con EG, alcanzando metas terapéuticas en pacientes vírgenes de tratamiento y sosteniendo las mismas en pacientes con tratamiento previo con imiglucerasa.

- **Estudio fase III.** Estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico. Pacientes adultos vírgenes de tratamiento (33 pacientes), durante 9 meses. Dosis utilizada: dos ramas: 30 y 60 UI/kg cada 2 semanas. Resultados. Logro de las metas terapéuticas con resultados con significancia estadística.

El recuento plaquetario mejoró con diferencia estadística sólo en el grupo de 60 U/kg. Como eventos adversos (EA) se constataron 137 en 23 pacientes, 2 pacientes desarrollaron Ac y otros 2 tuvieron reacciones de hipersensibilidad.

- **Estudio fase III B.** Estudio de seguridad y eficacia. Randomizado, doble ciego, multicéntrico. Pacientes pediátricos (2-18 años), vírgenes de tratamiento (11 pacientes), durante 12 meses. Dosis utilizada: dos ramas: 30 y 60 U/kg cada 2 semanas. Resultados. Todos los pacientes aumentaron la media de hemoglobina. Desarrollaron Ac específicos no neutralizantes 3 pacientes. Se constataron 53 EA en 10 pacientes, un EA serio relacionado a la droga. Recibieron anti H1 como pre medicación<sup>(181)</sup>.
- **Estudio de fase III extensión.** Se realizó un estudio comparativo con 15 pacientes holandeses vírgenes de tratamiento. Pacientes: 8, con bazo intacto, durante 36 meses. Dosis utilizada: dos ramas: 30 y 60 U/kg cada 2 semanas. Resultados: 7/8 pacientes mejoraron su fracción grasa de médula ósea a los 36 meses. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Desarrollaron Ac 7 pacientes<sup>(180)</sup>.

**Tabla 67.** Características de taliglucerasa alfa.

	<b>Observaciones</b>
<b>Aprobaciones</b>	Aprobada por FDA en mayo de 2012 para pacientes adultos y en agosto de 2014 para niños. En Argentina no hay pacientes en tratamiento.
<b>Manufacturación</b>	Es la primera proteína humana recombinante expresada en células vegetales aprobada. Producida genéticamente a partir de raíces de zanahoria cultivadas en biorreactor (bolsas plásticas estériles) con expresión del ADN humano en línea celular vegetal. Presenta 2 aa de diferencia con la enzima natural y varios aa adicionales en el C-terminal y N-terminal. Patrón de glicosilación: rico en terminaciones manosa y xilosa. No cruza BHE.
<b>Mecanismo de Acción</b>	Enzima hidrolítica recombinante específica de los glucocerebrósidos.
<b>Indicaciones aprobadas</b>	Población adulta y pediátrica con EG tipo 1 como TRE a largo plazo.
<b>Presentación</b>	Producto liofilizado en viales de 200 unidades.
<b>Dosis</b>	60 U/kg/dosis cada 2 semanas vía EV en 60 a 120 minutos de infusión.
<b>Eficacia</b>	Existen publicaciones que demostraron seguridad y eficacia en pacientes adultos y pediátricos sin tratamiento previo y en pacientes que habían recibido imiglucerasa No estudiada en pacientes embarazadas. No cruza BHE por lo cual no es eficaz en las formas neurológicas de EG.
<b>Seguridad</b>	Durante los estudios clínicos se ha demostrado que la infusión de taliglucerasa a dosis recomendada es segura. Se presentaron eventos adversos leves- moderados transitorios, entre ellos hipersensibilidad con necesidad de premedicación. Se observó desarrollo de anticuerpos de tipo IgG sin compromiso de la eficacia de la droga.

### 7.15 Reacciones adversas a la TRE.

Las reacciones adversas graves con TRE son poco frecuentes. Las reacciones agudas de hipersensibilidad ceden con la disminución y/o la suspensión de la infusión y la administración de antihistamínicos y/o corticoides. Las reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la infusión pueden ser evidenciables durante los primeros meses de tratamiento, por lo que se sugiere que las mismas sean supervisadas por el médico tratante al menos durante los primeros 6 meses<sup>(136)</sup> (Tabla 68).

### 7.16 Uso de bisfosfonato e indicaciones de la vida diaria en pacientes con EG.

La manifestación más relevante de la EG es el dolor relacionado con el compromiso esquelético. La expresión más severa del dolor es la crisis ósea reportada en un 30 a 65% en pacientes no tratados o con suspensiones prolongadas del tratamiento. Caracterizada por calor y tumefacción del sitio afectado y asociado a signos de inflamación sistémica. La utilización de bisfosfonatos ha sido descripta para el dolor. Su uso es controvertido ya que lo indicado es la TRE. Se podrían usarlos en los casos persistentes de osteoporosis especialmente en mujeres postmenopáusicas o en niños con fracturas vertebrales y dolor persistente. Están contraindicados en mujeres en edad de concebir<sup>(22,23)</sup>.

**Actividad deportiva:** previene la osteoporosis. Al mejorar la salud de los huesos aumenta la fuerza muscular, la coordinación y el equilibrio y contribuye a mejorar la salud en general. La actividad física puede impactar en las enfermedades crónicas y no existen guías específicas para tales enfermedades y tampoco para la enfermedad de Gaucher, por lo que deberá realizarse una prescripción de ejercicio en forma individualizada<sup>(182,183)</sup>.

### 7.17 Conclusión: opinión de expertos

#### **Tratamiento con TRE para EG Tipo 1**

- El éxito terapéutico depende de la adherencia adecuada al tratamiento. Todas las TRE logran

controlar adecuadamente las MT de las citopenias y organomegalias, sin embargo, la MT ósea es más complicada de lograr en relación a evitar las lesiones óseas irreversibles. El tratamiento es de por vida. Las TRE no atraviesan la BHE. El eliglustat la atraviesa, pero luego es expulsada. Hasta la actualidad, ninguna terapia es útil para el compromiso neurológico de la EG tipo 2 y 3.

- **Imiglucerasa:** 6.000 pacientes en el mundo con un seguimiento > 28 años la convierte en la TRE con más experiencia clínica. Aprobada en pediatría (2 años) y adultos con EG tipo 1 y 3. El 90% logra todas las MT. Reacciones de hipersensibilidad: 14% (riesgo de anafilaxia < 1%). Anticuerpos anti TRE del tipo IgG: 15%. No tiene implicancia clínica (anticuerpos no neutralizantes) Embarazo: en Argentina (2014) se aprobó continuar la TRE durante el embarazo. Es seguro su uso en infusiones domiciliarias.
- **Velaglucerasa alfa:** utilizada en 37 países. En tratamiento 1900 pacientes. Producida en una línea celular humana y su secuencia aminoacídica es idéntica a la proteína natural. Aprobada por FDA y EMA en 2010 como TRE a largo plazo para pacientes pediátricos > 4 años y adultos con EG tipo 1. El 90% logra las MT. Puede dar reacciones de hipersensibilidad leves en relación a la infusión. Al ser una proteína natural presenta, en comparación a la imiglucerasa, una < tasa de anticuerpos (1%) no son neutralizantes. Su utilización durante el embarazo es una recomendación de categoría B. Es segura su utilización en infusión domiciliaria.
- **Taliglucerasa alfa:** aprobada por FDA en mayo del 2012 para adultos con EG tipo 1. Es la 1era proteína recombinante expresada en células vegetales. En Argentina no hay pacientes en tratamiento. Indicada como TRE para niños (> 4 años) y adultos con EG tipo 1. Estudios demostraron seguridad y eficacia en pacientes adultos y pediátricos con y sin tratamiento previo. No estudiada en embarazada. Eventos adversos leves- moderados (30%). Se observó > porcentaje de desarrollo de

**Tabla 68.** Reacciones adversas a la TRE.

	<b>Imiglucerasa</b>	<b>Velaglucerasa alfa</b>	<b>Taliglucerasa</b>
<b>Reacciones a la infusión</b>	13-14%	15%	30%
<b>Anticuerpos no neutralizantes</b>	<b>SI</b> 15%	<b>SI</b> 1%	<b>SI</b> 30%
<b>Anafilaxia</b>	< 1%	< 1%	5%

anticuerpos (30%) de tipo IgG sin compromiso de la eficacia.

### 7.18 EG & embarazo: manejo terapéutico

Actualmente las pacientes alcanzan la edad reproductiva y el deseo de gestar genera un desafío para el equipo médico debido a que el embarazo y la lactancia pueden producir exacerbación o aparición de nuevos síntomas en la paciente y riesgos para el feto. La recomendación médica sobre el manejo del embarazo ha evolucionado desde evitarlo hasta tomar conciencia de una enfermedad preexistente con el consecuente manejo y monitoreo de las posibles complicaciones. Las pacientes con EG embarazadas potencialmente pueden presentar las siguientes complicaciones<sup>(184-190)</sup>(Tabla 69):

Es muy importante el asesoramiento genético de las

familias con EG para dar información sobre diagnósticos prenatales. Sin embargo, para muchos centros esta información es controvertida debido a la ausencia de una exacta correlación genotipo/fenotipo y la heterogeneidad de la evolución de la enfermedad aún en hermanos. El beneficio del chequeo de portadores consiste en que las parejas adquieren conocimiento y control, siempre que vaya acompañado de asesoramiento genético y médico<sup>(191-193)</sup>.

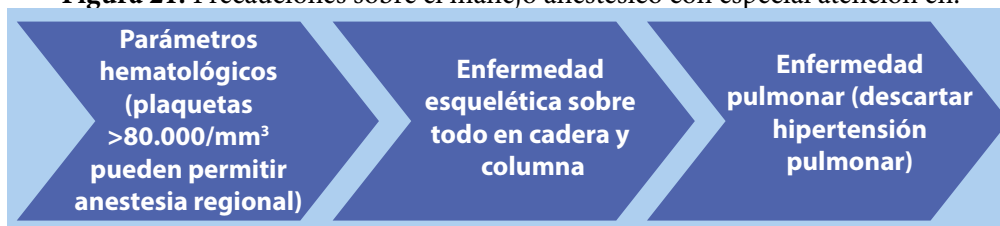
#### Tratamiento de la EG en el embarazo con TRE.

Se recomienda el tratamiento y seguimiento en un centro especializado con experiencia en EG con un trabajo multidisciplinario entre el médico tratante, el Servicio de Obstetricia y Anestesiología, así como un Servicio de Hemoterapia en que se pueda contar con hemoderivados las 24 hs del día.

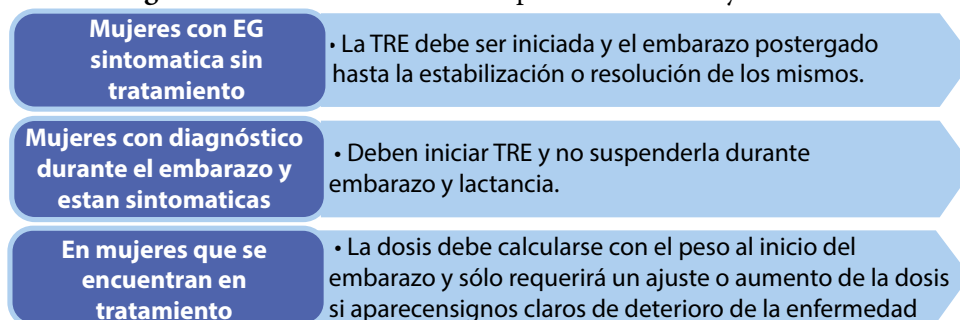
**Tabla 69.** Complicaciones posibles en pacientes con EG embarazadas.

<b>Metas terapéuticas</b>	La EG influye en el curso del embarazo debido a que la anemia, la trombocitopenia, la hepatoesplenomegalia y el compromiso óseo pueden complicar su evolución.
<b>Necrosis avascular</b>	La necrosis avascular de la cabeza del fémur puede incidir en la modalidad del parto.
<b>Infección &amp; abortos espontáneos</b>	El riesgo de infección y la incidencia de aborto espontáneo están incrementados.
<b>Sangrado post parto</b>	El sangrado post-parto es la complicación más severa por deficiencia de factores de la coagulación y alteración de la función plaquetaria.
<b>Agravamiento de síntomas</b>	El 31% de las pacientes puede experimentar un agrava miento de los síntomas. El aumento de peso y los cambios en la estructura pélvica podrían contribuir al desarrollo de crisis óseas. Los signos y síntomas preexistentes (anemia, trombocitopenia, sangrado) pueden empeorar durante el curso del embarazo.

**Figura 21.** Precauciones sobre el manejo anestésico con especial atención en:

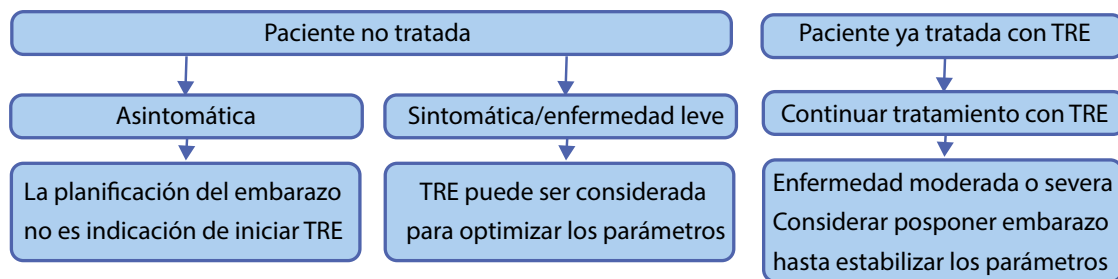


**Figura 22.** Decisiones a tomar en pacientes con EG y embarazo.



**Figura 23.** Recomendaciones previas al embarazo.

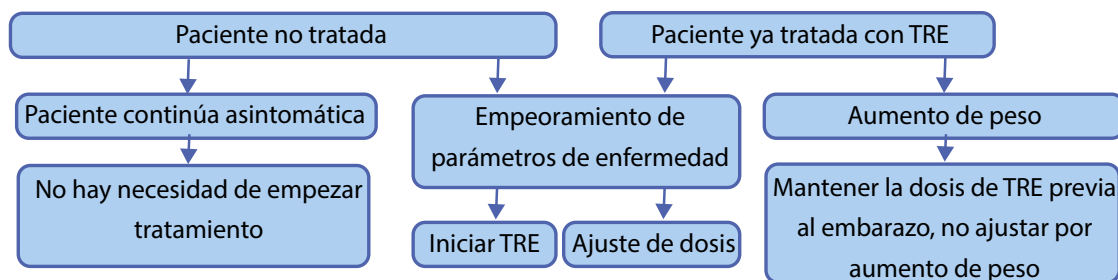
TRE: Recomendaciones previas al embarazo.



Adaptado de A. Zimran et al. Eur. J. Obstet Gyn ecol. 2011,10,1016

**Figura 24.** TRE: recomendaciones durante el embarazo.

TRE: Recomendaciones durante el embarazo.



Adaptado de A. Zimran et al. Eur. J. Obstet Gyn ecol. 2011,10,1016

Respecto de las TRE y TRS actualmente en uso no se dispone de estudios randomizados o estudios de cohorte. Las recomendaciones están basadas en estudios observacionales, reportes de casos y opiniones

de expertos (evidencia grado D). Las características sobre los aspectos reproductivos y de seguridad durante embarazo y lactancia de cada droga están descritas en la tabla 70.

**Tabla 70.** TRE&TRS seguridad en el embarazo<sup>(194-198)</sup>.

Droga	Embriogénesis	Fertilidad	Lactancia
<b>Imiglucerasa</b>	No hay estudios en animales sobre teratogénesis (categoría C). Su uso está avalado por la A.N.M.A.T. en el 2014.	Se desconoce efecto.	Se excreta por leche materna. Sin efecto perjudicial para el lactante. Sin embargo, no hay estudios controlados.
<b>Velaglucerasa</b>	Estudios animales no mostraron teratogenicidad (categoría B).	Se desconoce.	Se excreta por leche materna. No hay estudios controlados.
<b>Taliglucerasa</b>	Estudios animales no mostraron teratogenicidad (categoría B).	No hay evidencias en animales.	Se excreta por leche materna (1).
<b>Miglustat</b>	Modelos animales mostraron toxicidad (categoría C).	Disminuye. Suspender 3 meses antes de la concepción.	Se desconoce su paso a leche pero no se recomienda su uso.
<b>Eliglustat</b>	Estudios animales no sugieren efectos. Pero es preferible evitar su uso (categoría C).	Inhibición reversible de espermatogénesis, hipoplasia testicular.	Presenta excreción por leche en ratas. No se recomienda su uso.

Hay numerosas referencias en la literatura del uso de TRE durante el embarazo. El análisis más extenso con el uso de imiglucerasa fue publicado por el Dr. Granovsky et al, en el año 2011. Se analizaron pacientes con y sin TRE con imiglucerasa/algucerasa. En pacientes en TRE presentaron una reducción de riesgo de abortos espontáneos ( $p=0.008$ ), reducción del riesgo de sangrado durante el parto ( $p\leq 0.0005$ ) y reducción del riesgo de complicaciones relacionadas a la EG ( $p=0.014$ ). Basándose en esto, la A.N.M.A.T. (2014) avaló su uso durante el embarazo. Recientemente se publicó una experiencia con velaglucerasa (25 pacientes) informando un perfil de seguridad respecto a su uso en el embarazo y lactancia similar al de la imiglucerasa. La bibliografía disponible de taliglucerasa en embarazo y lactancia es escasa.

Es de remarcar que otras drogas como son los bifosfonatos deben ser suspendidos de 6 a 12 meses antes de la concepción. Se recomienda la suplementación con ácido fólico. Como mínimo una vez durante el primer semestre del embarazo se aconseja la medición de calcio sérico y vitamina D para detectar posibles deficiencias que requieran suplementación. Asimismo, es recomendable realizar un perfil de hierro completo al inicio del embarazo teniendo presente que la ferritina puede estar incrementada como reactante de fase aguda.

En pacientes esplenectomizadas el plan de inmunizaciones también debe encontrarse al día previo a la planificación del embarazo.

### 7.19 Lactancia.

Por el riesgo de desmineralización esquelética propia de esta etapa, se limita la lactancia a no más de 6 meses. Se recomienda soporte de calcio y vitamina D. Respecto del tratamiento con TRE no hay estudios específicos sobre lactancia en EG. La información publicada sobre la seguridad de imiglucerasa/velaglucerasa es escasa, sin embargo, existen múltiples razones que hoy en día avalan su uso: la actividad máxima de la  $\beta$  glucosidasa excretada en la leche materna se observa hacia el final de la primera hora de su infusión endovenosa y decae rápidamente acorde a la corta vida media de la enzima. Su concentración en leche materna es inferior a la concentración de la enzima en leche materna de paciente control con galactorrea. La  $\beta$  glucosidasa es inactivada a pH neutro en el tubo digestivo del lactante. En ningún momento la enzima alcanza la circulación en el recién nacido y, por lo

tanto, es considerada inocua. Tampoco están disponibles publicaciones de complicaciones en lactantes relacionadas a la terapia de mujeres que recibieron TRE durante la lactancia. De esta manera, y en adición al beneficio del mantenimiento de la terapia para la madre, es que no hay razones para suspender el tratamiento enzimático durante la lactancia.

### 7.20 Conclusión: opinión de expertos

#### **EG y embarazo.**

- » Hay numerosas referencias en la literatura del uso de la TRE durante el embarazo logrando una mejoría en el volumen hepatoesplénico, disminución del dolor óseo, mejoría de la anemia y trombocitopenia y una mejoría del estado general
- » Seguridad en el uso de la TRE: imiglucerasa durante el embarazo ha sido avalado por EMA (2007) y la A.N.M.A.T. (2014) debido a la experiencia clínica acumulada en mujeres embarazadas, logrando proteger a este grupo poblacional del deterioro sufrido y posibles complicaciones durante la gesta, parto y lactancia. La TRE velaglucerasa durante el embarazo ha sido avalada por FDA abril 2015, EMA Nov 2015, ANMAT agosto 2015, basada en numerosas publicaciones y experiencia clínica avalando la continuación de la misma en embarazo y lactancia por los amplios beneficios de la misma
- Distintos autores concluyen que la TRE debe ser continuada en mujeres con EG embarazadas. En mujeres diagnosticadas sintomáticas se sugiere iniciar TRE hasta estabilizar la enfermedad previa a la concepción. Aquella mujer embarazada sin TRE que comienza con signo sintomatología debe comenzar a recibir tratamiento.
- No hay evidencia de efectos teratogénicos, aun en el primer trimestre.
- La TRE reduce las complicaciones, especialmente el sangrado en el puerperio, logrando una normalización de los parámetros hematológicos.
- Distintos estudios de farmacovigilancia concluyeron que la TRE durante el embarazo es bien tolerada y no se evidenciaron efectos adversos serios relacionados a la droga.
- La suspensión de la TRE puede significar la exacerbación del compromiso óseo.
- Fundamental manejo multidisciplinario con anestesista, servicio de obstetricia de alto riesgo y hemoterapia.

### 7.21 Biosimilares para EG.

Dentro del campo de los medicamentos biológicos, en los últimos 10 años, aparecieron medicamentos muy similares a los biológicos de referencia denominados medicamentos biosimilares como un medio de ampliar el acceso al tratamiento y reducir los costos. Las empresas pueden comercializar los biosimilares autorizados una vez finalizado el período de protección del mercado de los medicamentos de referencia (diez años). La aprobación del biosimilar se sustenta sobre una rigurosa evidencia científica y las autoridades regulatorias aplican el mismo criterio en biológicos originales y biosimilares en relación al grado de exigencia en el equilibrio beneficio/riesgo estimado como aceptable. La aprobación de un candidato a biosimilar depende del resultado del “ejercicio de comparabilidad”. Este ejercicio, por lo general abarca desde una detallada evaluación del grado de analogía estructural y funcional, hasta ensayos clínicos confirmatorios en pacientes. Su objetivo es acreditar con suficientes garantías que ambos productos comparten eficacia y perfil de seguridad. Para el mejor manejo de los biosimilares distintos organismos internacionales describieron guías donde se describen las regulaciones que deben tener los medicamentos biosimilares. Además de las guías publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(199)</sup> en 2009, el desarrollo de biosimilares está regulado estrictamente por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de USA<sup>(200)</sup>, y la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA)<sup>(201)</sup>. Estos organismos exigen la demostración de similitud con un producto de referencia mediante la realización de estudios de comparabilidad exhaustivos que confirmen calidad farmacéutica, actividad biológica, seguridad (que incluye inmunogenicidad) y eficacia. El desarrollo de guías de biosimilares en regiones con alta vigilancia en materia regulatoria, como por ejemplo la Unión Europea, USA y, más recientemente, en Japón, Canadá y Australia, ha contribuido a un mayor uso de biosimilares entre los profesionales de la salud<sup>(35)</sup>.

Sin embargo, la adopción de las guías en regiones como Latinoamérica, Asia y países fuera de la Unión Europea continúa siendo lenta, y la histórica falta de control regulatorio en estas áreas llevó a la aprobación controvertida de los denominados “Productos bioterapéuticos no comparables” que no cumplen con las normas establecidas para la aprobación de biosimilares. Los biosimilares y los PBNC pueden diferir del PR en varios elementos estructurales y funcionales importantes que incluyen la glicosilación y la pureza. Sin embargo, a diferencia de los biosimilares, la aprobación de los PBNC (también conocidos como “biomiméticos” o “intentos de copia”) comúnmente se basa en vías regulatorias “abreviadas” en las que se consideran escasos datos clínicos y de comparabilidad con un PR. En esta situación, estas diferencias pueden tener consecuencias importantes para la eficacia del fármaco y la seguridad de los pacientes<sup>(35,202-204)</sup> Tabla 71.

**Tabla 71.** Diferencias entre medicamentos biosimilares, Genéricos y productos bioterapéuticos no comparables.

Biosimilares	Genérico	PBNC
Es un medicamento biológico que ha demostrado similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia con un producto de referencia autorizado. El término “biosimilar” se introdujo para productos biológicos debido a que su complejidad impide hacer una copia idéntica. El desarrollo de biosimilares está regulado estrictamente por guías realizadas por distintos organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS); la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de USA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Estos organismos exigen la demostración de similitud con un producto de referencia mediante la realización de estudios de comparabilidad que confirmen calidad farmacéutica, actividad biológica, seguridad (que incluye inmunogenicidad) y eficacia.	Es una copia exacta de un fármaco de molécula pequeña con una estructura química conocida y un número fijo de átomos.	Es un medicamento biológico que no cumplen con las normas establecidas para la aprobación de biosimilares. Los PBNC pueden diferir del producto de referencia en varios elementos estructurales y funcionales importantes que incluyen la glicosilación y la pureza. La aprobación de los PBNC se basa en vías regulatorias “abreviadas” en las que se consideran escasos datos clínicos y de comparabilidad con un PR. Hasta la actualidad la aprobación de los PBNC se realiza en regiones como Latinoamérica, Asia y países fuera de la Unión Europea donde la adopción de las normas (guías) para aprobar biosimilares son lentas y la histórica falta de control regulatorio en estas áreas llevó a la aprobación controvertida de estos productos biológicos que no cumplen con las normas establecidas para la aprobación de biosimilares

### **Biosimilares en EG: ¿son realmente biosimilares?**

En los últimos años, además de las TRE actualmente disponibles se aprobaron otras TRE fuera de los EE. UU y de la Unión Europea con la denominación común internacional (DCI) de imiglucerasa:

**Abcertin®** (ISU Abxis, Corea del Sur): su uso ha sido aprobado en Corea del Sur, Irán, Bolivia, Perú y Kazajistán sobre la base de vías regulatorias que no cumplen con los requisitos de la OMS para el desarrollo y la aprobación de un biosimilar.

#### **Estudios clínicos pre aprobación**<sup>(33,34)</sup>.

**Estudio 1:** escalamiento de dosis de fase 1, doble ciego, controlado con placebo de 5 días de duración realizado en 24 voluntarios sanos. **Estudio 2:** prospectivo de fase 2 de 24 semanas de duración, con cambio de tratamiento abierto, en un adulto y cuatro niños/ adolescentes con EG tipo 1 tratados previamente con Cerezyme. **Estudio 3:** estudio de fase 3 post-aprobación, de 24 semanas de duración en 7 niños sin tratamiento previo con EG tipo

**Comentarios:** este biológico no cumple las normas de las guías internacionales de biosimilares. No hay estudios que proporcionen una comparación con el producto de referencia Cerezyme®. No está disponible la información sobre datos fisicoquímicos, inmunológicos o estructurales. La información del Abcertin® sólo incluye datos de seguridad y eficacia de los estudios clínicos del producto de referencia. El fabricante adoptó la DCI imiglucerasa sin respetar las guías de la OMS, por lo que se ignora si se está infundiendo el producto de referencia o el producto no comparable. Las posibles consecuencias de ese intercambio son la dificultad de evaluar el perfil de seguridad y generar riesgo de notificación inexacta de los eventos adversos de cada fármaco. Dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, las potenciales diferencias en el beneficio clínico para el paciente podrían ser visibles sólo después de un período de tratamiento largo, en particular para la enfermedad ósea.

**Asbroder®:** está aprobado en México. No hay literatura científica ni información de estudios clínicos publicados para Asbroder®. El ingrediente activo tanto para Asbroder como para Abcertin es fabricado por ISU Abxis. A pesar de usar la misma DCI que Cerezyme, Asbroder no cumple con la definición de biosimilar de la OMS. **Estudios clínicos pre aprobación:** No hay literatura científica ni información de estudios clínicos publicados para Asbroder.

**Glurazyme®** (imiglucerasa, Generium Pharmaceutical, Rusia) recientemente aprobado en Rusia de acuerdo con la normativa local para biosimilares, por lo tanto, se lo considera intercambiable con su producto de referencia en Rusia.

**Estudios clínicos pre aprobación:** La aprobación se basó en los resultados de dos estudios preclínicos:

**Estudio 1**<sup>(205)</sup>: *Results of a phase I open-label randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers.* S.B. Fitilev et al *Oncohaematology.* 2019; 14:73-83. **Estudio 2**<sup>(206)</sup>: *Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug glurazyme® (imiglucerase) in patients with Gaucher disease Type 1.* E.P. Sysoeva, *J Hematol Transfusiol.* 2020; 65(1): 8-23.

**Comentario.** Ambos estudios informan la comparabilidad entre Glurazyme® y Cerezyme® en términos de calidad, propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas. Los autores del ensayo de fase 1 sugieren que Glurazyme® y Cerezyme® 30 U/kg son equivalentes en términos de farmacocinética y que Glurazyme® es seguro y bien tolerado en voluntarios sanos. Los resultados del estudio de fase 3 sugieren que Glurazyme® y Cerezyme® fueron similares en términos de seguridad y eficacia de 52 semanas en pacientes con EG tipo 1. La agencia regulatoria de Rusia informa seguir los patrones regulatorios de la EMA. Sin embargo, en los países occidentales se desconocen los requisitos reglamentarios para la aprobación de biosimilares en Rusia.

### **7.22 Biosimilares: invitado internacional**

Dr. Andrés F. Zuluaga

Médico farmacólogo.

Facultad de Medicina U de Antioquia, Colombia

Los medicamentos biológicos son producidos en organismos vivos modificados genéticamente o extraídos de éstos, tienen un gran tamaño representado en pesos moleculares mayores a cinco mil daltons y se emplean en enfermedades comunes como la diabetes mellitus hasta las enfermedades raras o huérfanas como la EG. Estos medicamentos también se conocen como moléculas grandes tipo proteínas o carbohidratos terapéuticos; además tiene claras diferencias comparados con los medicamentos

tradicionales de síntesis o moléculas pequeñas. Por otro lado, los biotecnológicos son productos biológicos obtenidos mediante técnicas específicas como ADN recombinante o hibridoma. Los biológicos todavía representan un reto para muchos profesionales de la salud, dada su complejidad estructural relacionada con su origen vivo, diferente farmacocinética, riesgo de inmunogenicidad y compleja de manufactura<sup>(207)</sup>. Con la expiración de las patentes de muchos de los primeros biológicos y biotecnológicos que surgieron a finales del siglo veinte, los gobiernos de todo el mundo han empezado a generar reglamentación para desarrollar y aprobar competidores de éstos, conocidos como biosimilares<sup>(207,208)</sup>. El término biosimilar describe un medicamento biológico competidor que es (altamente) similar mas no idéntico al innovador en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y efectividad basados en un ejercicio de comparabilidad contra un producto de referencia a nivel analítico, funcional, preclínico y clínico. En general, se acepta que los biosimilares deben aportar su propia evidencia clínica demostrando que las potenciales diferencias en estructura o proceso de producción no tendrán impacto negativo en la seguridad o efectividad del competidor<sup>(208)</sup>.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de

Argentina a través de la Disposición 5755/1996 y ANMAT 7075/11, fue una de las primeras agencias latinoamericanas que intentó distinguir entre competidores de una farmacéutica similar de los productos que contienen idéntica estructura molecular terapéuticamente activa de los principios activos (3). No obstante, fue la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) la pionera al establecer una reglamentación específica e independiente para biosimilares, a través de la cual en 2006 aprobó el primer competidor biosimilar de hormona de crecimiento recombinante humana<sup>(209,210)</sup>. Posteriormente se aceptaron biosimilares de eritropoyetina alfa y beta, folitropina alfa, filgastrim, insulina glargina, teriparatida, etanercept y, recientemente, competidores de anticuerpos monoclonales como infliximab, rituximab y adalimumab. En los Estados Unidos, en 2009 se aprobó el acta de Competencia de Precios e Innovación de Biológicos, a través de la cual se autorizó a la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) a tener una ruta para aprobar biosimilares, mediante la cual en 2015 aprobaron el primer biosimilar de filgastrim<sup>(208)</sup>. Dichas reglamentaciones también aceptan que el término biosimilar y genérico representan conceptos diferentes. Un medicamento genérico es un competidor de una molécula pequeña de síntesis o farmo-química, sencilla, con manufactura simple y relativamente bien definida

**Tabla 72.** Caracterización de productos de síntesis química (moléculas pequeñas) versus medicamentos biológicos (moléculas grandes).

Característica	Moléculas pequeñas	Medicamentos biológicos
Naturaleza	Sustancias inorgánicas u orgánicas	Péptidos, proteínas, carbohidratos
Peso molecular (Daltons)	<5,000	5,000 a 900,000
Ejemplos de obtención	Reacciones químicas estándar	ADN recombinante, hibridoma
Ruta de administración	Oral e inyectable	Inyecciones parenterales (subcutáneas, intramusculares)
Almacenamiento	Vida media larga	Muy corta
Estabilidad	Alta	Inestables (requiere refrigeración)
Nombre de competidores	Genéricos	Biosimilares
Criterio de comparación	Biodisponibilidad / Bioequivalencia (área bajo la curva (AUC) y concentración máxima del producto test (genérico) sobre el de referencia (innovador)	Estudios comparativos analíticos, funcionales, preclínicos y clínicos (fase 1, fase 2, fase 3) más farmacovigilancia extensa si son aprobados.
Riesgo de inmunogenicidad	Bajo	Muy alto
¿Generan anticuerpos bloqueadores del efecto?	Rara vez	Generalmente

como para ser plenamente reproducida por terceros, todas estas características que permiten determinar una identidad en la estructura molecular en el ingrediente activo respecto al innovador<sup>(211)</sup>. Colombia, en 2014 estableció una reglamentación sobre biológicos y biosimilares que se diferenció del estándar mundial al incluir una cuestionada tercera ruta que permitía aprobar además de los aceptados medicamentos de referencia y biosimilares, a un grupo de medicamentos biológicos competidores con una exención sistemática del ejercicio de comparabilidad preclínico o clínico propio, dicha tercera ruta se denominó ruta abreviada colombiana<sup>(212)</sup>. En la literatura médica a esos medicamentos originados en rutas como la colombiana se les ha denominado como biológicos no comparables (BNC), bioimitadores, biocopias<sup>(213)</sup>. De ninguna manera se puede confundir un BNC con un biosimilar<sup>(35,214)</sup>. En principio, los biosimilares tienen un proceso escalonado de comparabilidad que usualmente permite obtener la totalidad de la evidencia requerida por las agencias reguladoras para mitigar la incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de un biosimilar, y de esta manera aprobarlo para uso clínico (8). Una vez vence la patente del producto de referencia, los biosimilares se hacen indispensables para mejorar la competencia, pues su desarrollo supone un proceso reducido de investigación que conllevaría a menores costos de producción, lo que favorecería a los sistemas de salud al contar con productos de similar efectividad y seguridad respecto al innovador, pero más económicos<sup>(214,215)</sup>.

### **La necesidad de la totalidad de la evidencia para un biosimilar.**

El diseño de un candidato biosimilar parte de ingeniería reversa, un proceso mediante el cual el nuevo fabricante busca obtener su propia información a partir de un producto existente, con el fin de determinar cuáles son los componentes del producto de referencia y de qué manera interactúan entre sí y cuál fue el proceso de fabricación utilizado<sup>(207)</sup>. Como el banco de células, los métodos de crecimiento celular, extracción, purificación, formulación y almacenamiento son parte confidencial del know-how de cada productor, independiente del estado de la patente, entonces el proceso de fabricación de un biosimilar nunca será idéntico al del producto de referencia pues parte de ingeniería reversa. Debido a que el proceso define el producto,

es necesario establecer métodos analíticos y funcionales comparativos que permitan inferir cuál podría ser el impacto clínico de esas potenciales diferencias entre el biosimilar y el medicamento de referencia<sup>(214)</sup>. Los atributos de calidad críticos son propiedades físicas o biológicas de un producto que deben caracterizarse y controlarse dentro de un rango, para poder garantizar la calidad del producto. Por lo tanto, el desarrollo de cualquier biosimilar parte de una caracterización analítica extensa que permita establecer los atributos que pueden impactar la farmacocinética, seguridad o efectividad (5). Aunque un biosimilar tenga la misma secuencia de aminoácidos que el producto de referencia, éste puede contener variantes en la secuencia, por ejemplo, modificaciones postranscripcionales dependientes de la línea celular usada como vector de expresión, como glicosilación, metilación o N-acetilación (1). Por lo anterior, determinar la alta similitud de la secuencia de aminoácidos no resulta suficiente para los productores de biosimilares<sup>(211)</sup>. La totalidad de evidencia se obtiene a partir de un proceso escalonado y comparativo entre el biosimilar y el producto de referencia, que incluirá 5 pasos: (i) pruebas analíticas in vitro de caracterización estructural, función y potencia, (ii) farmacología preclínica, (iii) toxicología preclínica, (iv) estudio de farmacocinética en humanos, y (v) al menos un estudio clínico para confirmar la calidad, seguridad y efectividad<sup>(207,211,215)</sup>. Cada uno de esos pasos está jerarquizado, siendo la parte analítica la base de la demostración de similitud, y la cúpula las pruebas clínicas. Aunque un alto grado de similitud analítica (estructural y funcional), permite reducir los estudios preclínicos y clínicos, es importante enfatizar que reducir no es lo mismo que eximir<sup>(216)</sup>.

### **Atributos de calidad y pruebas analíticas.**

El desarrollo de un biosimilar implica establecer un número mucho más alto de pasos de control dentro del proceso de producción, comparado con un genérico, con el fin de asegurar que la optimización de procesos no afectará los atributos de funcionalidad, seguridad y efectividad. En este sentido, la Calidad Farmacéutica por Diseño ha sido el enfoque sistemático más usado para el desarrollo de biosimilares<sup>(217)</sup>. Pero este enfoque depende en gran medida del conocimiento sólido de la molécula propuesta, incluyendo la estructura primaria, secundaria, terciaria y de orden mayor, así como de las modificaciones

postranslacionales y la actividad biológica. De esta manera, el producto debe realizar entre 40 y 100 estudios analíticos y funcionales de la molécula que permitan por diferentes aproximaciones, tener suficientes datos sobre esta información crítica para establecer cuál es el impacto sobre el producto final de cualquier variación de parámetros normales como la materia prima, equipamiento, instalaciones, condiciones ambientales, etc. En buena medida, los métodos ortogonales por su confiabilidad son los más usados actualmente para elucidar y verificar cualquier diferencia estructural y funcional entre el biosimilar y el producto innovador. Por ortogonales se entiende al uso combinado de técnicas que usan fundamentalmente principios diferentes, por ejemplo, espectroscopia por infra-rojos y espectrometría de masas. Por otro lado, no debemos olvidar que la evaluación de los atributos de calidad es iterativa y repetitiva con diferentes lotes del innovador y del biosimilar, con el fin de establecer los rangos o intervalos de variación del producto en su actividad biológica. Aunque algunas diferencias fisicoquímicas son aceptables, los estudios bioanalíticos comparativos de los atributos de calidad no deberían demostrar diferencias so pena de implicar una batería complementaria de estudios antes de poder seguir avanzando en el proceso de desarrollo. Debido a que la mayoría de las proteínas terapéuticas están glicosiladas, y esto define y afecta su función biológica al permitir o no la interacción con otras proteínas o receptores, es indispensable reconocer siempre el patrón de glicosilación y comparar dicha actividad respecto al producto de referencia para poder demostrar una alta similaridad funcional. Sin dicha información, debería ser imposible proseguir con la

evaluación de biosimilitud.

**Pruebas preclínicas:** incluye estudios de farmacocinética (PK), farmacodinamia (PD), toxicológicos y de inmunogenicidad en cultivos celulares o modelos animales, aunque útiles son considerados más informativos<sup>(207)</sup>. Las diferencias entre humanos y los animales conllevan a limitaciones prácticas en la extrapolación de los resultados a partir de estudios con modelos animales<sup>(214)</sup>. Los estudios toxicológicos pueden reducir la incertidumbre relacionada con un biosimilar antes de estudiar su PK/PD en humanos.

**Pruebas clínicas:** los estudios clínicos incluyen los estudios de PK, PD, de efectividad y seguridad, que son análogos a las fases I, II, y III de desarrollo de un medicamento innovador<sup>(207)</sup>. El objetivo central del programa clínico de desarrollo debe ser demostrar que cualquier falta de certeza residual en el proceso comparativo analítico, funcional y preclínico de desarrollo del candidato biosimilar no implica diferencias significativas a nivel clínico en efectividad y seguridad. De hecho, si hay certeza completa de la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia de acuerdo con los estudios de calidad, analíticos y preclínicos, la FDA acepta que excepcionalmente no serían necesarios los estudios de efectividad clínica<sup>(207-212)</sup>. Se deben presentar estudios de seguridad e inmunogenicidad como requisito mínimo del programa clínico. Finalmente, se debe incluir un estudio cruzado de cambio de tratamiento por un biosimilar en los pacientes tratados previamente con el producto de referencia, con el fin de establecer si dicho intercambio modifica la seguridad o efectividad. En este sentido, los biosimilares no tienen sustitución automática, a diferencia de los genéricos.

Los biosimilares son necesarios para mejorar las oportunidades de acceso de la población a medicamentos, por los menores costos asociados a su desarrollo. Es necesario evaluar la totalidad de la evidencia obtenida mediante un proceso escalonado y comparativo entre el potencial biosimilar y el PR en atributos de calidad, efectividad, seguridad preclínica y clínica antes de recomendar el uso de un competidor biológico. La ausencia de este ejercicio comparativo da origen a medicamentos conocidos como biológicos no comparables, los cuales tienen enorme incertidumbre sobre su efectividad y seguridad no demostrada, y genera retos enormes para los profesionales de la salud. No debe confundirse un biosimilar con un producto biológico no comparable.

### 7.23 Conclusión: opinión de expertos

#### Biosimilares para la EG

- Las aprobaciones recientes en distintos países de Latinoamérica de productos biológico no comparable (PBNC) para la EG, utilizando la misma DCI, nos alerta las consideraciones que deberán tomarse durante el desarrollo, las aprobaciones regulatorias y el uso de biosimilares para enfermedades raras.
- Son necesario estudios clínicos diseñados para obtener datos comparables para el biosimilar y su PR, de acuerdo con las guías internacionales.
- Es necesario cuando se utiliza un PBNC ver la respuesta a largo plazo.
- Se deberá tener perfiles de glicosilación, dado que puede contribuir a su inmunogenicidad, potencia, actividad específica.
- Es necesario distinguir entre productos biológicos para asegurar la trazabilidad, y evitar la confusión a nivel de prescripción.
- Se debe educar y concientizar al personal de salud y/o pacientes, sobre las diferencias entre un PR, un biosimilares y un PBNC.
- Las autoridades regulatorias deben solicitar el uso de etiquetado y una nomenclatura única para los

productos biológicos, la implementación del control de la eficacia a largo plazo y la notificación de seguridad a través de bases de datos observacionales y de farmacovigilancia.

- Los laboratorios de biosimilares tienen la responsabilidad de proporcionar y publicar datos de alta calidad que demuestren la similitud entre el biosimilar propuesto y su PR, y garantizar la recopilación de datos de seguridad y eficacia en el mundo real a largo plazo.
- Sin esta supervisión, la introducción continua de PBNC y/o el uso de la misma DCI pueden exponer a pacientes vulnerables, incluidos los que tienen enfermedades raras progresivas, a un riesgo de deterioro de la calidad de vida.

#### 7.24 Tratamiento de la EG tipo 1 con TRS.

Una vez diagnosticado el paciente, finalizada la anamnesis y las evaluaciones iniciales, debemos decidir el tratamiento del paciente. La estrategia terapéutica en la EG consiste en la disminución del sustrato (GL-1) responsable de la sintomatología. Las TRS actúan inhibiendo la enzima glucosilceramida, responsable de la síntesis del GL-1. Están disponibles dos TRS: miglustat y eliglustat (Tabla 73).

**Tabla 73.** Diferencias entre el miglustat y eliglustat:

	<b>Miglustat</b>	<b>Eliglustat</b>
<b>Aprobaciones</b>	EMA 2002 y FDA en 2003	FDA 2014, EMA: 2015 ANMAT:2017
<b>Mecanismo de acción</b>	Reducción de la síntesis de glucosilceramida por inhibición parcial de la enzima glucosilceramida sintasa, permitiendo establecer un balance entre la enzima residual y la menor formación de sustrato.	Reducción de la síntesis de glucosilceramida por inhibición parcial de la enzima glucosilceramida sintasa, permitiendo establecer un balance entre la enzima residual y la menor formación de sustrato.
<b>Presentación</b>	Cápsulas 100 mg.	Cápsulas 84 mg.
<b>Atraviesa la barrera hematoencefálica</b>	Si hasta un 40% respecto a la concentración en sangre.	Sí pero es expulsada.
<b>Efectos adversos</b>	Temblor fino: 37%. Trastornos gastrointestinales (flatulencia, diarrea): 70% (están en relación con la inhibición en las disacaridasas intestinales) este efecto se compensa con la dieta reducida en maltosa, sacarosa y lactosa.	Escaso efecto gastrointestinal (no afecta a las glucosidasas intestinales).
<b>Indicaciones</b>	Como terapia de mantenimiento en EG tipo 1 con manifestaciones leves o moderadas de la enfermedad. Además, es opción terapéutica útil para mantener la eficacia en pacientes que suspenden la TRE por preferencia, vacaciones, viajes, trabajo u otros compromisos.	Está indicado como tratamiento de 1era línea en pacientes adultos (mayores de 18 años) con EG tipo 1 o en segunda línea, en pacientes que recibieron previamente tratamiento de cualquier TRE. En ambos casos tienen que ser metabolizadores del CYP2D6 lentos, intermedios o rápidos.

### 7.25 TRS con miglustat: invitada internacional:

Dra. Pilar Giraldo Castellano

Hematóloga. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón) en Zaragoza, España. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG)

El desarrollo de una alternativa al tratamiento enzimático sustitutivo (TES) a principio de este siglo XXI supuso una nueva expectativa para los pacientes afectados por la EG, se trataba del primer tratamiento oral para la enfermedad y con un mecanismo de acción diferente. No consistía en administrar un sustituto de la enzima deficiente para aclarar los depósitos, sino reducir por un mecanismo indirecto la producción de los glucoesfingolípidos que constituyen el sustrato. Ya se había vislumbrado esta vía de bloqueo previamente en 1987<sup>(36)</sup>. N-butildeoxinojirimicina (NB-DNJ) es un iminoazúcar que inhibe de forma reversible a la enzima específica glucosilceramida sintasa, que inicia la vía de síntesis de los glucoesfingolípidos y cataliza la formación de glucocerebrósido. Los primeros ensayos *in vitro*<sup>(37)</sup> y posteriormente los estudios clínicos demostraron que NB-DNJ a dosis altas disminuía la carga viral en pacientes con infección por VIH-1. Pero además disminuía la formación de sustrato mejorando gradualmente las manifestaciones clínicas de la EG de tipo I<sup>(38)</sup>. Los ensayos clínicos demostraron la eficacia del producto con seguridad aceptable y recibió el dictamen favorable de la EMA (2002) para su comercialización como miglustat, (OGT 918, Zavesca®) en indicación para el tratamiento oral de adultos con EG de tipo I de grado leve o moderado, para los que el TES no es adecuado. La FDA autorizó su comercialización en 2003. Una característica que diferencia a esta molécula es la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y lograr concentraciones en líquido cefalorraquídeo de hasta el 40% respecto a la concentración en sangre, por lo que posteriormente miglustat fue autorizado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC). Miglustat es una molécula que también ha demostrado actividad chaperona en mutaciones localizadas en los dominios

I y III de la glucocerebrosidasa, como ocurre con la mutación N370S, tanto en células Cos transfectadas<sup>(221)</sup> como recientemente en análisis computacionales<sup>(222)</sup>. El tratamiento con Zavesca ha mostrado eficacia en el control de la EG tipo I y enlentecimiento de las manifestaciones neurológicas en NPC (6). El tratamiento no tiene contraindicaciones excepto la hipersensibilidad al fármaco. Hay que tener en cuenta sus efectos adversos como el temblor fino que aparece hasta en el 37% de los pacientes con EG, los trastornos gastrointestinales como flatulencia, diarrea que aparecen en más del 70% de los pacientes y están en relación con la inhibición que produce el fármaco en las disacaridasas intestinales, este efecto se compensa con la dieta reducida en maltosa, sacarosa y lactosa<sup>(223-224)</sup>. Otros efectos sobre la espermatogénesis y reducción de la fertilidad, hace recomendable evitar su uso antes de la concepción y durante el embarazo. También se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal o hepática<sup>(225)</sup>. En el programa de vigilancia de la seguridad de miglustat seguido a lo largo de 9 a en 15 países europeos con una exposición de 725 pacientes/año. 202 pacientes en seguimiento correspondían a afectados por EG tipo I, ninguno de ellos presentó complicaciones graves, pero el 32% abandonó el tratamiento por efectos adversos, los resultados de este programa de vigilancia de seguridad a largo plazo coincidieron con el perfil ya conocido y documentado en los ensayos clínicos<sup>(226)</sup>. En nuestra experiencia en España en el estudio ZAGAL, en el seguimiento de 63 pacientes con EG tipo I tratados con miglustat durante 12 a la opinión general fue satisfactoria tanto para el control de la enfermedad en los pacientes de grado leve o moderado no tratados previamente, como para el mantenimiento de la estabilidad de la enfermedad en pacientes previamente estabilizados con TES. Miglustat no es un tratamiento curativo, pero evita el exceso de almacenamiento de lípidos en vísceras y médula ósea, y ha demostrado que mantiene la estabilidad de la enfermedad en línea con los objetivos terapéuticos establecidos en la mayoría de los pacientes. En relación con los acontecimientos adversos fueron leves o moderados en esta cohorte española que siguió una dieta pobre en hidratos de carbono y azúcares. Es importante destacar que miglustat también proporcionó beneficios adicionales en los parámetros óseos, con disminuciones

estadísticamente significativas en la infiltración de la médula ósea (medida por S-MRI) y aumento de la DMO (medida por BUA y DEXA). La actividad de los biomarcadores en plasma (quitotriosidasa y CCL18/PARC) mostraron tendencia a aumentar con el tiempo, sin alcanzar los valores iniciales<sup>(227)</sup>. Hay una experiencia limitada en el tratamiento combinado de TES y miglustat en casos aislados de EG tipo 3 o en pacientes con enfermedad ósea avanzada o con gaucheromas múltiples. El fundamento es que al ser miglustat una molécula de pequeño tamaño llegaría a lugares con un flujo sanguíneo menor<sup>(228)</sup>.

### Conclusión.

Con la experiencia acumulada, miglustat es una alternativa válida al TES como terapia de mantenimiento en EG1 en los pacientes con manifestaciones leves o moderadas de la enfermedad. Y es opción terapéutica útil para mantener la eficacia en pacientes que suspenden la TES por preferencia, vacaciones, viajes, trabajo u otros compromisos. Siempre teniendo en cuenta la prevalencia de efectos adversos gastrointestinales y la necesidad de mantener una dieta pobre en hidratos de carbono y añadir lactasa en los casos con intolerancia.

**Tabla 74.** Características de miglustat y estudios clínicos.

Características	Datos relevantes	Estudios clínicos
Primer tratamiento oral para la EG	Autorizado por EMA en 2002 y por FDA en 2003	Cox T et al Lancet 2000 Elstein D et al J Inheri Metab 2004 Pastores GM et al. Clin Ther 2005
Mecanismo de acción	Iminoazúcar que inhibe de forma reversible a la enzima glucosilceramida sintasa reduciendo la síntesis del sustrato	Inokuchi J et al J Lipid Chem 1987 Platt FM et al Acta Pediatr 2008 Dweck RA et al. Nat Rev Drug Discov 2002
Presentación	Cápsulas 100 mg	Ficha técnica
Otras características: molécula pequeña Actividad chaperona	Atraviesa barrera hematoencefálica Demostrada en algunas variantes genéticas como N370S Análisis computacional	Patterson MC et al. Lancet Neurol 2007 Alfonso P et al. Blood Cells Mol Dis. 2005 Benito JM et al Expert Opin Ther Pat 2011 Thirumal Kumar D et al. Adv Protein Chem Struct Biol. 2019
Eficacia en EG 1 leve o moderada	Múltiples publicaciones refieren la mejoría en los indicadores de la enfermedad: hematológicos, viscerales, óseos, aterogénicos	Pastores GM et al Curr Med Res Opin 2009 Hollak CE et al Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Weinreb NJ et al. Am J Hematol 2005 Pastores GM et al. Clin Ther 2007 Puzo J et al. Atherosclerosis 2010
Efectos adversos	Neuropatía periférica Manifestaciones gastrointestinales	Biegstraaten M et al Brain 2010 Kuter DJ et al. Blood Cells Mol Dis 2013 Brand M et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015 Giraldo P et al. Blood Cells Mol Dis. 2018
Indicaciones no aprobadas pero utilizadas por uso compasivo	En EG tipo 3 en combinación con tratamiento enzimático sustitutivo	Schiffmann R et al Ann Neurol 2008 Kraoua I et al. Brain Dev 2011

### 7.26 TRS: eliglustat.

La TRS es un nuevo enfoque terapéutico alternativo a la TRE. Su objetivo es mantener un balance entre la producción de glucosilceramida y su deficiente degradación causada por la disminución de la enzima beta glucosidasa. Su mecanismo de acción es la reducción de la síntesis de glucosilceramida por inhibición parcial de la enzima glucosilceramida sintasa, permitiendo establecer un balance entre la enzima residual y la menor formación de sustrato<sup>(229)</sup>. Una vez diagnosticado el paciente, finalizada la anamnesis y las evaluaciones iniciales, si el médico tratante decide comenzar el tratamiento con eliglus-

tat debe solicitar el estudio del tipo de metabolizador del citocromo P450, ya que, de acuerdo al resultado, el paciente es apto para esta medicación y además, nos indica la dosificación de esta TRS.

### Aprobaciones e indicaciones (Tabla 75).

Eliglustat fue aprobado por las autoridades regulatorias de EEUU (FDA) en 2014, por las autoridades regulatorias europeas (EMA) en 2015 y por las autoridades regulatorias argentinas (ANMAT) en 2017. Está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos ( $\geq$  de 18 años) con EG tipo 1 o en segunda línea, en pacientes que recibieron

**Tabla 75.** Características específicas del eliglustat.

<b>Características y propiedades de eliglustat</b>	Análogo sintético de 1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanil tartrato. Peso molecular: 479.59 Biodisponibilidad por vía oral. Distribución: unión a las proteínas plasmáticas in vitro: 76 a 83%
<b>Metabolismo</b>	Es un sustrato del transportador de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y se metaboliza a nivel hepático mediante las vías del citocromo P450 (CYP) principalmente CYP2D6, y en < medida CY3A4. Excreción: fecal 51,4%, orina 41,8%
<b>Especificidad</b>	A concentraciones > de 2500 $\mu$ M, eliglustat in vitro no inhibe en forma detectable: $\beta$ -glucosidasa ácida lisosomal; glucosidasas intestinales (lactasa, maltasa, sucrasa); $\alpha$ -glucosidasa I o II y a enzimas metabolizadoras de glucógeno Al no afectar a las glucosidasas intestinales, la tolerancia gastrointestinal es buena.
<b>Metabolismo: citocromo 450</b>	El sistema CYP 450 es un complejo de enzimas responsables de la biotransformación de numerosas drogas y determina que las interacciones medicamentosas puedan resultar en toxicidad, eventos adversos o reducción del efecto farmacológico. Los genes de las enzimas del sistema son altamente polimórficos produciendo variantes de diferente actividad metabólica. Eliglustat se metaboliza principalmente a través del CYP 2D6 y en menor grado a través del CYP 3 A4. Eliglustat es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) y del CYP 2D6 in vitro. La administración simultánea con sustancias que son sustrato de P-gp o CYP 2D6 puede elevar la concentración de esas sustancias.

**Figura 25.** Mecanismo de acción del eliglustat.



previamente tratamiento con cualquier TRE<sup>(238,239)</sup>. En ambos casos tienen que ser metabolizadores del CYP2D6 lentos, intermedios o rápidos.

**Dosificación.**

A diferencia de las TRE que tienen una dosis inicial y otra de mantenimiento y depende del peso del paciente y del riesgo inicial, en el caso del eliglstat la dosis depende de la evaluación del estado metabolizador del paciente.

Las cápsulas contienen 84 mg de eliglstat. Pueden

tomarse con o sin alimentos, con abundante agua. Si se omite una dosis, no se debe duplicar la siguiente.

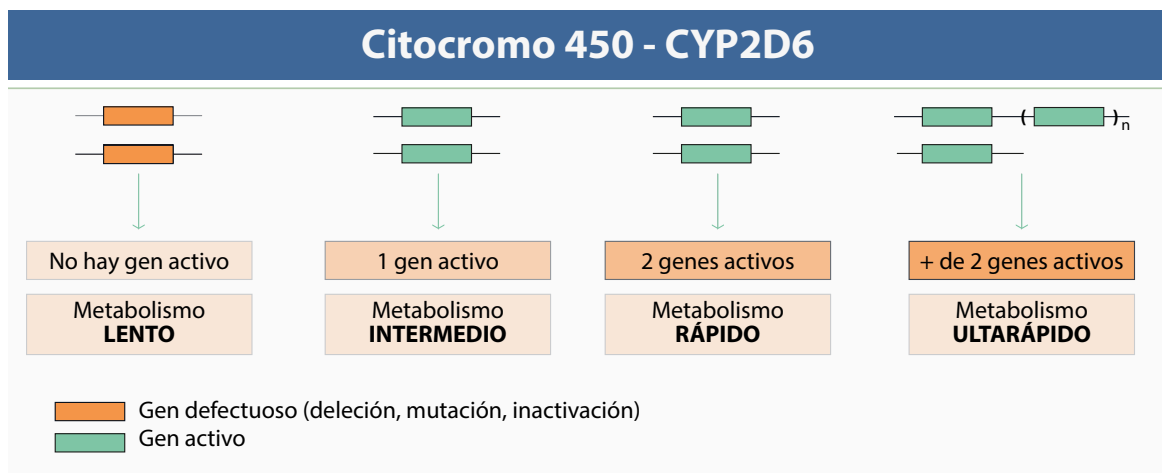
**Metabolismo del eliglstat.**

Las variantes de CYP2D6 son hereditarias y estables. Tiene 74 variantes alélicas, que producen 4 fenotipos: 1. metabolizadores pobres (PM); 2. metabolizadores intermedios (IM); 3. metabolizadores extensivos (EM) y 4. metabolizadores ultrarrápidos (UM) (Tabla 76).

**Tabla 76.** Tipo metabolizador y dosis del eliglstat.

Tipo metabolizador	Dosis
Metabolizadores rápidos e intermedios:	Una cápsula cada 12 horas
Metabolizadores pobres:	Una cápsula cada 24 horas
Metabolizadores ultrarrápidos	No es recomendable su indicación debido a que no alcanzan niveles terapéuticos
Metabolizadores indeterminados:	No es recomendable su indicación

**Figura 26.** Fenotipos del citocromo 450-CYP2D6.



**Tabla 77.** Tipo de metabolizador y efecto sobre el eliglstat.

Tipo metabolizador del CYP2D6	Efecto sobre la concentración del eliglstat
Metabolizador lento	↑ de concentración. Riesgo de eventos adversos
Metabolizador intermedio	Concentraciones terapéuticas
Metabolizador rápido	Concentraciones terapéuticas
Metabolizador ultra rápido	Concentraciones subterapéuticas
Metabolizador indeterminado	Efecto desconocido in vivo

### Interacciones del eliglustat.

En la tabla 78 se resumen las interacciones con medicamentos o con bebidas y alimentos. Estas asociaciones pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del eliglustat llevando a la posibilidad de toxicidad o a la falta de acción terapéutica de esta TRS.

### Eliglustat: ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos realizados con eliglustat, de fase II y III representan la mayor investigación clínica de EG tipo 1, que incluyó 393 pacientes de 29 países y 1.400 pacientes año expuestos a eliglustat. Demostró una mejoría significativa en los parámetros hematológicos, viscerales, óseos y en los biomarcadores

Figura 27. Inductores e Inhibidores del CPYP 450.

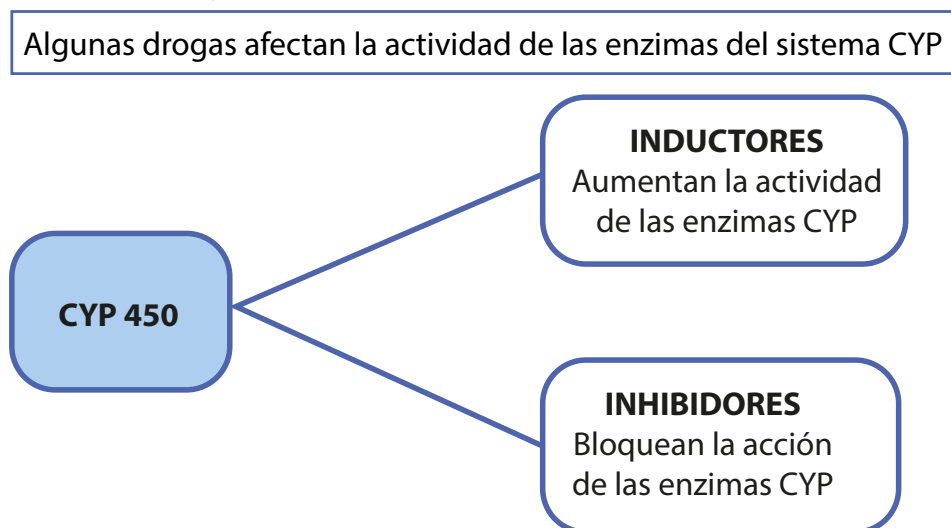


Tabla 78. Interacciones medicamentosas y de otras sustancias.

Interacciones del eliglustat	Medicamentos y otras sustancias
Medicamentos que pueden aumentar el nivel de eliglustat en sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos: paroxetina, fluoxetina, bupropion, duloxetina</li> <li>• Antibióticos: ciprofloxacina, claritromicina, telitromicina</li> <li>• Antiarrítmicos: quinidina, verapamilo, dronedarona</li> <li>• Antimicóticos: terbinafina, itraconazol, fluconazol, voriconazol</li> <li>• Antirretrovirales: atazanavir, indinavir, saquinavir,</li> <li>• Antiácidos: ranitidina, cimetidina</li> <li>• Antihipertensivos: diltiazem</li> <li>• Diuréticos: conivaptan</li> <li>• Cardiológicos: amlodipina, ranolazina</li> </ul>
Medicamentos y sustancias que pueden reducir el nivel de eliglustat en sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibióticos: rifampicina, rifabutina</li> <li>• Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína,</li> <li>• Hierba de San Juan</li> </ul>
Eliglustat puede aumentar el nivel en sangre de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulantes: dabigatrán</li> <li>• Antiepilépticos: fenitoína</li> <li>• Antidepresivo: nortriptilina, amitriptilina, imipramina</li> <li>• Antipsicóticos: fenotiazina</li> <li>• Cardiológicos: digoxina, metoprolol</li> <li>• Antitusivos: dextrometorfano</li> <li>• Antigotosos: colchicina</li> <li>• TDAH: atomoxetina</li> </ul>
Interacciones con bebidas y alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomelo y bebidas que contengan jugo de pomelo inhiben la enzima CYP3A4 en el tracto gastrointestinal, y en consecuencia elevan la exposición a eliglustat.</li> </ul>

en pacientes sin tratamiento previo versus placebo y manteniendo la estabilidad en pacientes tratados con TRE<sup>(40,231-234)</sup>. El seguimiento de los 4 protocolos demostró que los eventos adversos fueron leves y no determinaron interrupción del tratamiento<sup>(235-239)</sup>. Los estudios clínicos mostraron que eliglustat es el ÚNICO tratamiento oral de 1<sup>era</sup> línea para adultos con EG 1 que mostró mejoras significativas en las MT hematológicas y viscerales vs. placebo en pacientes sin tratamiento previo y también mantuvo la estabilidad en los pacientes que se cambiaron de TRE.

**Contraindicaciones del eliglustat:** <18 años; embarazo y lactancia; deterioro de la función renal y hepática, pacientes con afecciones cardíacas preexistentes; metabolizadores ultrarrápidos e indeterminados; pacientes que no cumplan la adherencia al tratamiento por vía oral. Utilizar con precaución en pacientes polimedificados por el riesgo de interacciones.

### 7.27 Experiencia argentina con eliglustat<sup>(240)</sup>.

Evaluamos la efectividad de eliglustat usado durante 6 años en pacientes adultos con EG en tres centros argentinos. El objetivo primario del estudio fue el sostén de las MT. Desde abril de 2010 a abril de 2017 se analizó retrospectivamente la respuesta terapéutica de 22 pacientes con diagnóstico de EG tipo 1 ( $\geq$  de 18 años) ingresados en el estudio fase III ENCORE (NCT00943111) seguidos en los tres centros participantes del estudio ENCORE en Argentina: edad x 26.5 años (rango de 18-47 años). 8 masculinos y 14 femeninos. Seguimiento: se realizó en 3 etapas: 1) etapa 1 comprendió el período de randomización y su seguimiento durante 12 meses; 2) etapa 2 comprendió el lapso entre los 12 meses y los 4 años (extensión del estudio ENCORE); 3) etapa 3: de la “vida real”, incluyó el seguimiento de los pacientes que continuaron por 2 años en tratamiento con eliglustat fuera del ensayo clínico. Previamente a la inclusión al estudio ENCORE el 95,5% de los pacientes tenían distinto grado de lesiones óseas: infiltración de médula ósea (95,5%), deformidad en matraz de Erlenmeyer (59%), infartos óseos crónicos (59%) y necrosis avascular crónica (50%). En la randomización de la etapa 1, 11 pacientes recibieron eliglustat y 11 imiglucerasa. **Resultados.** Etapa 1: randomización (12 meses). Logro de las MT: Al finalizar esta etapa, los pacientes que recibieron eliglustat no

tuvieron diferencias significativas en todas las MT analizadas en relación con los pacientes que recibieron imiglucerasa. Ninguno de los dos grupos presentó nuevas lesiones óseas agudas y mantuvieron las lesiones óseas basales. Etapa 2: los 11 pacientes de la rama imiglucerasa pasaron a recibir eliglustat y los 22 pacientes fueron seguidos hasta el año 4. En el análisis del 4<sup>to</sup> año todos permanecieron estables cumpliendo todas las MT. Comparativamente entre los que venían de la rama imiglucerasa, los valores de Hb, plaquetas y volúmenes esplénicos no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Ningún paciente presentó dolor o crisis ósea y no aparecieron nuevas lesiones óseas. El porcentaje de adherencia a eliglustat en los 4 años de la extensión fue del 95%. Etapa 3: al 2<sup>do</sup> año post finalizado el estudio ENCORE, todos permanecieron estables cumpliendo todas las MT. Los valores de Hb, plaquetas, volúmenes esplénicos y hepáticos no se modificaron significativamente. Ninguno presentó dolor o crisis ósea y no aparecieron nuevas lesiones óseas de infarto o necrosis óseas agudas. En esta etapa, se observó una disminución en la adherencia al eliglustat: (95% en la etapa 2 vs. 65% en la etapa 3,  $p=0.001$ ). **Conclusión:** en nuestra experiencia eliglustat es un tratamiento de 1<sup>era</sup> línea para pacientes adultos con EG tipo 1 que logra cumplir todas las MT. Con un tiempo de seguimiento de 6.3 años (2 años fuera del estudio ENCORE), todos los pacientes mantuvieron las MT. Las lesiones óseas luego de 6 años de seguimiento se mantuvieron estables sin nuevas lesiones agudas o crisis óseas. Las lesiones óseas basales crónicas irreversibles permanecieron sin variación. Sin embargo, la infiltración ósea que es reversible a la terapia no disminuyó. Una hipótesis es que la infiltración permaneció estable por la disminución a la adherencia a eliglustat que presentaron los pacientes en los últimos 2 años. Como toda terapia, la utilización del eliglustat requiere un control estricto de la adherencia para alcanzar las MT principalmente las MT óseas.

### 7.28 Conclusión: opinión de expertos

#### **TRS: miglustat y eliglustat**

**Miglustat:** es la 1<sup>er</sup> TRS oral aprobada por la EMA 2002 y por la FDA en 2003. Está indicada como terapia de 2<sup>da</sup> línea, para pacientes adultos que no pueden recibir o tienen contraindicada la utilización de TRE. Por penetrar en el SNC y por su efecto

chaperona farmacológico, está siendo evaluada para asociar en pacientes con EG neuropática. Desventaja: efectos adversos: los síntomas gastrointestinales son frecuentes durante las 1eras semanas de tratamiento. La diarrea es por inhibición de la actividad de las disacaridasas intestinales. Indicar una dieta baja en hidratos de carbonos. 30 % presenta temblores en los 1eros meses de terapia resolviéndose con la disminución de la dosis, la discontinuación o en forma espontánea.

**Eliglustat:** terapia oral para  $\geq 18$  años con EG tipo 1 aprobada por FDA en 2014 y EMA 2015 como TRS a largo plazo para pacientes adultos con EG tipo 1 como tratamiento inicial de reciente diagnóstico o para pacientes bajo TRE. No aprobada en pacientes  $<$  de 18 años. Actúa por reducción de sustrato inhibiendo la glucosilceramida sintetasa. No actúa sobre las disacaridasas intestinales. Cruza la barrera hematoencefálica pero es eliminado por el transportador Pgp-1. **Ventajas:** en relación a las clásicas TRE: terapia oral; mejor calidad de vida; pocos efectos adversos; mayor penetración en “santuarios farmacológicos” (hueso, ganglios y pulmón); dosis personalizada de acuerdo al tipo de metabolizador; regulación de la dosis de acuerdo a la medicación concomitante, nuevo mecanismo de acción y posibilidad de terapia combinada: (TRE + TRS). **Desventajas:** la terapia oral puede tener adherencia regular vs la terapia EV; en forma similar la TRE no tienen efecto sobre el SNC; las interacciones con medicaciones concomitantes pueden llevar a suspensiones del tratamiento especialmente en adultos mayores con mucha medicación concomitante. Contraindicado en embarazo y lactancia. No aprobada en la población pediátrica.

### 7.29 Esplenectomía en pacientes con EG tipo 1.

La esplenomegalia puede tener características de severidad. La alternativa terapéutica previa a la TRE fue la esplenectomía, actualmente considerada una práctica de excepción para pacientes que presentan trombocitopenia severa sintomática o clínica de compresión abdominal (ej: hidronefrosis) aun con TRE. La esplenectomía tiene impacto en el curso de la enfermedad: al remover un órgano reservorio de macrófagos genera un fenotipo más severo con compromiso pulmonar, óseo y hepático y disminuye la expectativa de vida con respecto a los pacien-

tes no esplenectomizados. Existe experiencia con la esplenectomía quirúrgica parcial o por embolización con resultados favorables, indicada ésta última en pacientes con severo hiperesplenismo y trombocitopenia secundaria aun con tratamiento con TRE. La esplenectomía electiva ha sido utilizada previa al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Esta práctica disminuye el requerimiento transfusional post-trasplante y el período de neutropenia. El TCPH sin esplenectomía después de un período de TRE ha sido aplicado en pacientes con EG neuropática con resultados dispares. Por lo tanto, la esplenectomía debería realizarse sólo en circunstancias que no pueda resolver la TRE y comprometan la vida del paciente<sup>(3,241)</sup> (Tabla 79)..

### 7.30 Experiencia argentina en pacientes esplenectomizados.

En el registro argentino 16 de 280 pacientes (5.7%) con EG tipo 1 están esplenectomizados. Sexo masc/fem: 2 (12.5%) / 14 pacientes (87.5%). X de edad a la esplenectomía: 19.4 años (r: 14-29 años). Todos los pacientes fueron esplenectomizados antes de ingresar a la TRE previo al ingreso del tratamiento a nuestro país. X de edad actual 34.9 años (r: 24-51 años). X de tiempo con TRE con imiglucerasa post esplenectomía: 19 años (r: 14- 24 años). Todos los pacientes lograron las MT de las citopenias y organomegalias. Todos los pacientes presentan lesiones óseas irreversibles: infiltración 100%. Infartos crónicos: 100%. Necrosis crónicas 80%. Nuevos infartos a pesar la TRE45%, nuevas necrosis a pesar de la TRE: 34%.

**Tabla 79.** Logro de las MT en 16 pacientes esplenectomizados.

X HB (Gr/dl)	13,4
X plaquetas mm <sup>3</sup>	197,000
quitoTO	356
LYSO-GL1	197
Volumétrico hepático	6.5 MN
Volumétrico esplénico	Negativo
Infiltración	100% (x BMD: 8)
Infartos crónicos	100%
Infartos agudos	45%
Necrosis crónicas	80%
Necrosis aguda	34%

### 7.31 Conclusion: opinion de expertos.

#### **Esplenectomía en la EG**

- La esplenectomía en pacientes con EG tipo 1 si bien no interfiere en el logro de las MT de la anemia, plaquetopenia y de las organomegalias, condiciona una enfermedad ósea grave con lesiones crónicas y agudas a pesar de estar en TRE. Los biomarcadores se mantienen en valores elevados a pesar de estar en TRE.
- Es la actualidad con los tratamientos exitosos actuales con TRE y TRS esta práctica quirúrgica no debe ser utilizada dado las graves consecuencias óseas que ocasiona este tratamiento.
- Con la implementación de los organigramas de diagnóstico temprano y tratamientos precoz ya no se diagnostican pacientes con esplenomegalias severas como las que se diagnosticaban en las épocas pretratamiento con TRE.

### 7.32 Nuevos tratamientos para la EG tipo 1, 2 Y 3.

Para pacientes con EG no neuropática (tipo 1) están en desarrollo nuevas opciones terapéuticas como la terapia génica o las chaperonas de moléculas pequeñas. Estas terapias tienen como objetivo curar la enfermedad o tener mejores resultados sobre la enfermedad sistémica, reducir el costo y la conveniencia del tratamiento.

Para pacientes con EG neuropática (tipo 2 y 3), el desafío de la terapia dirigida al sistema nervioso central se está explorando a través de nuevas modalidades que incluyen terapia génica, la terapia precoz intra útero, las chaperonas de molécula pequeña y otros métodos que transportan enzimas a través de la barrera hematoencefálica<sup>(242)</sup>. Está en estudio de fase III una nueva TRS denominada venglustat para pacientes adultos y pediátricos con EG tipo 3.

#### **Chaperonas de moléculas pequeñas.**

En esta categoría están los imino-azúcares, el ambroxol (inhibidores competitivos de la glucocerebrosidasa) y las chaperonas no inhibitorias o activadores alostéricos. Estas moléculas pequeñas están actualmente bajo investigación como tratamiento para los tipos neurológicos de EG, dado que algunas de estas moléculas pueden penetrar la barrera hematoencefálica y facilitar adecuadamente el plegamiento de las proteínas<sup>(243)</sup>.

**A) Ambroxol.** Originalmente utilizado para tratar la hipersecreción de moco en las vías respiratorias

y la enfermedad de la membrana hialina del recién nacidos, se encuentra ahora en ensayos clínicos para pacientes adultos con EG tipo 1 y en pacientes con GBA1-heterocigotos con enfermedad de Parkinson asociada [101,102]. En un ensayo de fase II se evaluó su efectividad en 6 mutaciones de GCasa (p. Asn227Ser, p. Phe252Ile, p. Gly232Trp, p.Arg159Trp, p.Gly241Arg y p.Asn409Ser). Los estudios in vitro e in vivo demostraron respuestas a concentraciones de 0.3–30  $\mu\text{mol/L}$ <sup>(244,247,248)</sup>. Actualmente, los pacientes con EG tipo 1 que presentan respuestas subóptimas a la TRE son elegibles para un estudio en curso para evaluar ambroxol como una opción alternativa de tratamiento de la EG<sup>(245)</sup>. Se está realizando un ensayo controlado con placebo para establecer claramente su eficacia.

**B) Isofagomina.** Un estudio de fase I demostró que en pacientes con EG tipo 1 con la mutación p.Asn409Ser logró unir y estabilizar las proteínas mal plegadas, mostrando evidencia de que esta molécula podría aumentar la actividad enzimática<sup>(249)</sup>. En el año 2009 los ensayos clínicos se detuvieron debido a la mala penetración celular y la falta de mejoría<sup>(250)</sup>.

**C) Inhibidores de la histona desacetilasa.** Estas moléculas se están estudiando como una clase potencial de medicamentos para tratar la EG, así como otras enfermedades de plegamiento incorrecto de proteínas, como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Huntington y fibrosis quística. La molécula LB-205 aumenta la actividad de GCasa en fibroblastos de pacientes con EG tipo 1 y 2 mediante la modulación de dos chaperonas moleculares: la proteína de choque térmico 90 y la HSP 70<sup>(251)</sup>.

**D) Chaperonas no inhibitorias.** En estudios in vitro la molécula NCGC758 aumentó la actividad de la GCasa y revirtió el almacenamiento en macrófagos de células madre pluripotentes, restaurando la función alterada de los macrófagos<sup>(252)</sup>. La NCGC607 logró aumentar la actividad de GCasa y revertir el almacenamiento de lípidos en las neuronas dopaminérgicas<sup>(253)</sup>.

#### **TRE intra utero temprana.**

Hasta la fecha, los intentos de administrar la TRE directamente al cerebro en pacientes con EG tipo 2 utilizando rutas intratecales o intraventriculares no han demostrado éxito. Sin embargo, los investigadores han postulado que administrar TRE prenatalmente

a través de inyecciones en la vena umbilical podría mejorar potencialmente el curso de EG tipo 2. Los investigadores postulan que la eficacia dependería de la administración de la TRE lo suficientemente temprano en el feto en desarrollo para permitir el paso a través de la barrera hematoencefálica incompletamente formada. Este enfoque podría tener utilidad para familias que anteriormente han tenido un niño afectado, pero de lo contrario, la practicidad de las intervenciones en el útero pueden ser limitadas. Un próximo estudio de fase 1 reclutará a mujeres embarazadas con fetos confirmados para tener EG tipo 2 para estudiar la utilidad de la TRE intra útero<sup>(254)</sup>.

### Terapia génica (TG).

Los trastornos monogénicos poco frecuentes como las enfermedades lisosomales han estado a la vanguardia en el desarrollo de nuevos tratamientos donde las opciones terapéuticas son limitadas o no están disponibles. El número creciente de estudios preclínicos y clínicos exitosos en la última década demuestra que la TG representa una opción factible para abordar la necesidad médica no cubierta de estos pacientes. Estos trastornos monogénicos resultan de defectos en proteínas cruciales para la función lisosomal, como las hidrolasas lisosomales, así como como transportadores, proteínas integrales de membrana, cofactores y modificadores o activadores de enzimas.

La TG es otra estrategia potencial para el tratamiento de la EG. Este tratamiento utilizando células madres autólogas podría ofrecer una alternativa terapéutica al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) teniendo como ventaja vencer la barrera de la histocompatibilidad y la ausencia de efectos adversos relacionados al TCPH alogénicos como la enfermedad injerto vs. huésped, infecciones y falla de enraizamiento. El objetivo de la TG en la EG es aumentar la actividad de GCasa y revertir el almacenamiento de lípidos en los macrófagos. La metodología consiste en aislar in vitro progenitores hematopoyéticos (PH) para que genes *GBA1* puedan ser integrados al genoma del huésped utilizando un vector lentiviral. Luego de un régimen condicionante mieloablativo o de un régimen de intensidad reducida, los PH que fueron modificados tengan la capacidad de repoblar el compartimiento hematopoyético. En conclusión, los 4 pasos involu-

crados son: 1. movilización de PH CD34 +; 2. corrección ex vivo del gen anormal, 3. utilización de un régimen condicionante mieloablativo o de intensidad reducida y 4. re infusión de las células PH corregidas genéticamente.

En los últimos años, la investigación sobre la TG para la EG se ha centrado en dos vectores virales: los vectores virus adeno asociados (VAA) y el lentivirus<sup>(255)</sup>. Actualmente, la empresa Prevail Therapeutics (actualmente Eli Lilly) está realizando un ensayo clínico fase I/II utilizando su terapia génica AAV9, PR001, para pacientes jóvenes con EG neuronopática<sup>(256)</sup>. Este estudio tiene como objetivo lograr una copia sana de *GBA1*. Una segunda empresa, Avrobio, ha desarrollado una TG basada en un vector lentivirus para EG tipo 1<sup>(257)</sup>. Consiste en una terapia ex-vivo, donde las CP se recolectan de la sangre periférica o de la MO. Posteriormente estas células madres se modifican con un vector lentivirus portadores de *GBA1* sano. Los PH modificados se vuelven a infundir y comienzan a expresar la enzima GCasa corregida. Una tercera empresa, Freeline Therapeutics, está iniciando un estudio utilizando Terapia VAA dirigida al hígado para GD1.

En conclusión, distintos estudios de TG están demostrando la viabilidad y seguridad de la TG en pacientes con EG. Esta terapia no sólo previene el desarrollo de la enfermedad, sino que también resulta en una mejoría a largo plazo de la hepatoesplenomegalia y de los parámetros sanguíneos, corrigiendo los fenotipos ya establecidos. Además, se reportó una disminución significativa del principal biomarcador tóxico de la EG (Lyso-Gb1) y del biomarcador quitotriosidasa, con la consiguiente interrupción de la TRE. Es importante destacar que este enfoque tiene el potencial de mejorar la masa ósea y densidad mineral ósea.

### Nanovesículas.

Otro enfoque novedoso es administrar TRE directamente al cerebro. Sun y al están desarrollando una estrategia utilizando nanovesículas llamadas SapC-DOPS-GCase. Estas vesículas penetran en la barrera hematoencefálica uniéndose a los vasos sanguíneos y otras células como neuronas, astrocitos, y microglía<sup>(258)</sup>. Tras la administración intravenosa, la GCasa funcional se transporta dentro de las nanovesículas SapC-DOPS, preservando la función GCasa y estabilizando la enzima tras la absorción

en las células a través de las vías independientes del receptor de manosa. Se está evaluando esta estrategia terapéutica en modelos de ratón con EG, encontraron mejoras significativas en neurodegeneración, inflamación del SNC, supervivencia y fenotipo neurológico<sup>(258,259)</sup>.

### **TCPH alogénicos relacionados.**

Hay algunos reportes de TCPH alogénicos en EG tipo 1 con éxito<sup>(260,261)</sup>. Ringden y al. describieron cuatro pacientes suecos con EG tipo 3 que realizaron un TCPH alogénico relacionado entre las edades de 2 y 9 años<sup>(262)</sup>. Dos pacientes estaban sin compromiso neurológico diez años más tarde<sup>(262)</sup>. Sin embargo, ambos desarrollaron epilepsia a los 14 y 22 años después de alo-TPH<sup>(263)</sup>. Por lo tanto, el TCPH no parece prevenir el desarrollo de trastornos neurológicos o podría retardar la extensión o la tasa de deterioro neurológico. No hay resultados publicados de TCPH en pacientes con EG tipo 2. Los riesgos involucrados en el trasplante de un bebé gravemente enfermo deben ser seriamente considerado, dada la fuerte posibilidad de deterioro neurológico continuo.

### **TRS con venglustat.**

Una nueva molécula pequeña venglustat se está investigando para pacientes con EG tipo 3. Es un inhibidor oral de la glucosilceramida sintasa. Tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y lograr penetración el SNC. En estudio de fase II se demostró una reducción significativa de GL-1 y de la LYSO-GL1 en el líquido cefalorraquídeo y en plasma acompañada por una mejora clínica de las manifestaciones neurológicas. Actualmente se está desarrollando un estudio de fase III.

### **7.33. Conclusión: opinión de expertos.**

#### **Nuevos tratamientos para la EG tipo 1, 2 y 3.**

- En los últimos años se está en búsqueda de metodologías terapéuticas que puedan penetrar más fácilmente en los lisosomas del SMM periférico o del SNC.
- Distintas chaperonas farmacológicas como el ambrozol, los imino-azúcares y las chaperonas no inhibitoras o activadores están actualmente bajo investigación como tratamiento para los tipos neurológicos de EG dado que algunas de estas moléculas pueden penetrar la barrera hematoencefálica y facilitar adecuadamente el plegamiento de las

proteínas.

- Otras terapias como la TRE intra útero están siendo investigadas para la EG tipo 2
- La TG es otra estrategia potencial para el tratamiento de la EG. Este tratamiento utiliza el TCPH autólogo para obtener PH para posteriormente modificarlas in vitro por vectores virales que logran que las células CD34 + expresen la enzima GCasa corregida con capacidad de repoblar el compartimiento hematopoyético.
- Una nueva TRS el venglustat se está desarrollando, mostrando en estudios de fase II buena penetración en el SNC con mejora de la sintomatología neurológica.

### **8. Manifestaciones neurológicas de la EG tipo 1.**

En la actualidad la clasificación clínica de la EG está en revisión debido a la posibilidad de encontrar manifestaciones neurológicas en pacientes con EG tipo 1 tradicionalmente clasificada como no neuropática. La EG Tipo 1 tiene mayor frecuencia de EP, tanto en homocigotas como en portadores. También están descritas con distinta frecuencia manifestaciones neurológicas periféricas especialmente en pacientes adultos como polineuropatías sensitivas y motoras y una mononeuropatía del nervio cubital.

La presencia de complicaciones neurológicas en la EG tiene implicancias importantes para el pronóstico y tratamiento. Es necesario realizar un examen neurológico completo al diagnóstico y posteriormente todos los años que permita determinar la presencia de dichas manifestaciones. La evaluación debe ser realizada por neurólogos entrenados en el manejo de esta patología.

#### **8.1 EG y enfermedad de Parkinson (EP).**

Hay en la literatura distintas referencias de asociación de parkinsonismo en pacientes con EG tipo 1. Un 5-10% de los pacientes con EP poseen mutaciones del gen *GBA1*. La mutación más frecuentemente asociada a EP es la N370S. Mutaciones "severas" de *GBA1* (L444P) confieren un riesgo 13 veces mayor de desarrollar EP. Los pacientes con EG de comienzo en la edad adulta poseen un riesgo 20 veces superior respecto de la población general para desarrollar parkinsonismo o enfermedad por cuerpos de Lewy (DLBD)<sup>(264-266)</sup>. El fenotipo de la EP en pacientes con EG se diferencia del EP esporádica por su inicio más temprano, la afectación cognitiva frecuente,

inestabilidad postural y trastornos de la marcha. El compromiso cognitivo afecta los dominios de memoria de trabajo/función ejecutiva y visuoespacial. Es frecuente la depresión, apatía y ansiedad. Muchos pacientes presentan un compromiso olfatorio. Finalmente, se caracteriza por la falta de respuesta a las terapias estándar para la EP. Se menciona una correlación entre síntomas psiquiátricos más severos y variantes severas o complejas. Las llamadas variantes severas de *GBA1* (p. L444P) revisten un fenotipo más severo de EP si se los compara con las denominadas variantes leves de *GBA1* (p. N370S) y/o las formas idiopáticas de la EP<sup>(267,269)</sup>.

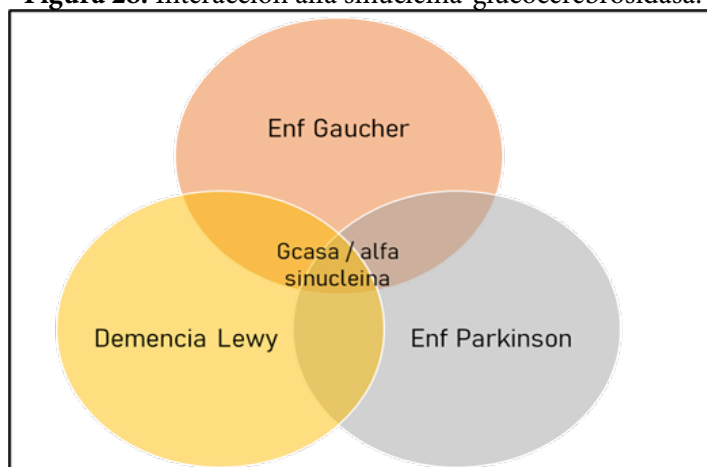
La EP es la 2<sup>da</sup> enfermedad neurodegenerativa, luego de la enfermedad de Alzheimer. Se estima que afecta a 1% de la población de 60 años. La edad de inicio es alrededor de la 5<sup>a</sup> década de la vida con un incremento de la prevalencia con la edad. Se reconocen formas de EP con edad de inicio antes de los 40 años (formas de comienzo temprano) y otras de inicio antes de los 20 años (formas juveniles). Ambas, en general, se vinculan a factores genéticos. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de rigidez, temblor, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales. Además de las manifestaciones motoras debe destacarse el impacto de los síntomas no motores de la EP (neuro-psiquiátricos, autonómicos, trastornos del sueño, digestivos, entre otros). Los síntomas premotores de la EP incluyen alteraciones del sueño (alteraciones de la conducta del sueño REM-RBD), constipación, hiposmia y depresión, siendo éstos los más frecuentes y pudiendo preceder por años el inicio de los síntomas motores. El sello histopatológico es la acumulación y agregación de alfa-sinucleína ( $\alpha$ -syn) mal plegada

que conforma inclusiones intra-citoplásmicas denominadas cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy. Estas inclusiones alteran la homeostasis neuronal, favoreciendo mecanismos de apoptosis y neuro-inflamación. Estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones, principalmente aquéllas de origen europeo, permitieron establecer que 5-10% de los individuos con EP de comienzo en la edad adulta poseen una variante patogénica monogénica que asienta o se vincula a los genes de la glucocerebrosidasa (*GBA1*). Esta prevalencia se incrementa significativamente en ciertas etnias. La prevalencia de estas variantes en población judío ashkenazi y berebere del Norte de África se eleva al 40%. La penetrancia de las variantes de *GBA1* en EP es baja, edad específica, estimándose que 9% de los portadores pueden desarrollar EP a lo largo de su vida<sup>(270-272)</sup>.

#### Clasificación EG/ EP; GBA/E P.

Numerosas observaciones permitieron establecer que individuos con ciertas variantes bi-alélicas de *GBA1* (homocigotas para EG) y los familiares de pacientes con EG (heterocigotas, portadores obligados) presentan un riesgo aumentado de desarrollar EP. Del mismo modo se reconoce que pacientes con demencia por cuerpo de Lewy (otra sinucleinopatía) tienen un riesgo de más de 8 veces de ser portadores de variantes patogénicas de *GBA*. Los heterocigotas o portadores de variantes de *GBA1*, presentan una tasa de feno-conversión entre 10-30% de desarrollar EP antes de los 80 años, siendo este riesgo 10-20 veces mayor en homocigotas o heterocigotas compuestos respecto de los no portadores<sup>(273,274)</sup>.

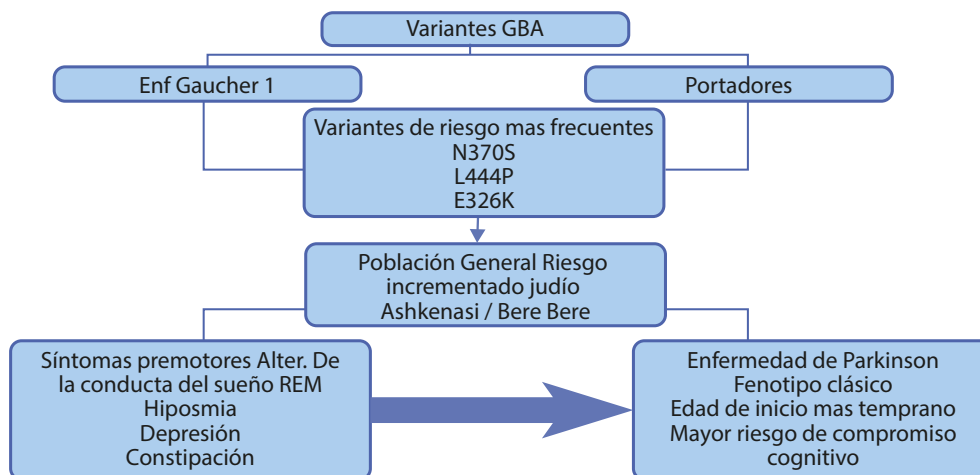
**Figura 28.** Interacción alfa sinucleína-glucocerebrosidasa.



**Tabla 80.** Correlación entre severidad de las variantes de GBA y riesgo de desarrollo de EP.

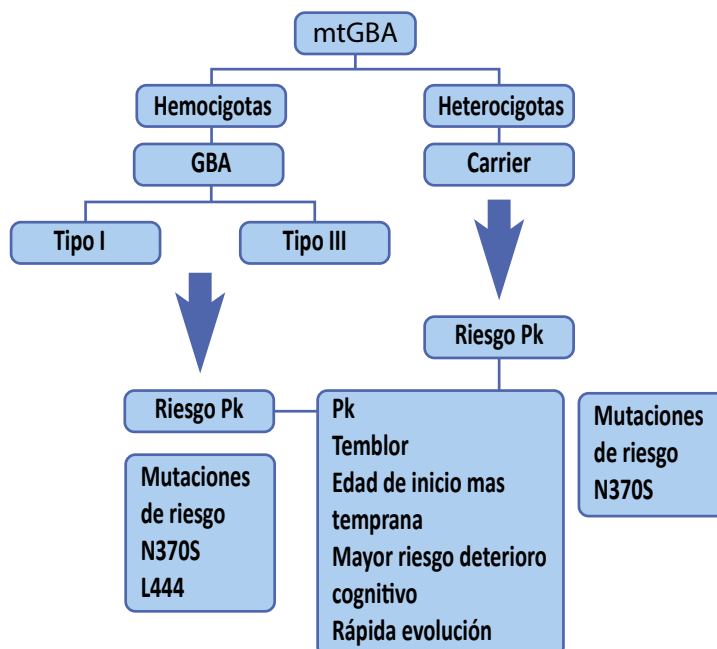
Severa con alto riesgo de EP	Leve con riesgo de EP	Variantes que no producen EG en homocigotas, sí riesgo de EP
c.115+1G>A (IVS2+1)	c.84dupG(84GGG)	p.T369M (p.T408M)
c.84dupG(84GG)	N370S	E326K (p.E365K)
c.1297 G>T (V394L)		
c.1263del+RecTL		
c.1342G>C(D409H)		
c.1448T>C(L444P)		

**Figura 29.** Algoritmo EP y variantes de glucocerebrosidasa.



**Relación genotipo/fenotipo.**

**Figura 29.** Correlación fenotipo / genotipo.



### Interacción GBA/alfa sinucleína:

En la EG la acumulación de glucoesfingolípidos a nivel lisosomal afecta la degradación de la  $\alpha$ -sinucleína, la que a su vez se acumulará en el citoplasma, afectando la síntesis de glucocerebrosidasa a nivel del retículo endoplasmático y su transporte desde el retículo-endoplasmático al Golgi y de allí al lisosoma. En condiciones fisiológicas los niveles de  $\alpha$ -syn se encuentran en un continuo balance entre síntesis y degradación. Un desbalance en los mecanismos de degradación proteica conlleva un incremento en la capacidad de oligomerización, conformación de fibrillas y agregación proteica, aumentando así su concentración citoplasmática. Esta acumulación constituye uno de los mecanismos más importantes de la degeneración de neuronas dopaminérgicas. Cualquier condición que altere la función lisosomal contribuirá al desbalance intracelular de  $\alpha$ -syn y al daño celular. De ello surge el primer nexo entre variantes de GBA y EP: la menor actividad y niveles de enzimas lisosomales o proteínas asociadas a lisosomas en pacientes con EP esporádica, parecen indicar una relación entre enzimas lisosomales y sinucleinopatías. Estudios postmortem de pacientes con EP y aquéllos con EG y Parkinson mostraron disminución de GCase en la sustancia nigra que se correlacionó con niveles elevados de  $\alpha$ -syn<sup>(275-277)</sup>.

### Sistema autofagia- lisosoma-endosómico; GBA Y EPS:

La disfunción en la vía autofagia-lisosoma presenta un rol central en el desarrollo EP asociado a variantes de GBA. La macroautofagia elimina componentes intracelulares y organelas, en tanto que las macromoléculas extracelulares y los componentes de membrana plasmática son liberados en el lisosoma vía endocitosis. La disfunción lisosomal (generada por diferentes factores, incluyendo niveles nutricionales, señalización, transporte vesicular, crecimiento celular, genéticos, entre otros) favorecerá la acumulación de sustrato no degradado, alterará la conformación de membranas, facilitando una fusión aberrante, alterará el tráfico de vesículas, autofagia, alterará el equilibrio del  $Ca^{2+}$ , y promoverá la disfunción mitocondrial con incremento del estrés oxidativo<sup>(278-280)</sup>.

### 8.2 Conclusión: opinión de expertos

#### EP&EG

- La presencia de EG tipo 1 y los heterocigotas presentan un riesgo significativamente aumentado de desarrollar EP.
- Este riesgo es superior en determinadas etnias (población judío askenazi, bere-bere).
- La expresión clínica de la EP en estos individuos portadores de variantes de GBA homocigotas o heterocigotas suele caracterizarse por un inicio más temprano, con mayor prevalencia de RBD e impacto cognitivo.
- Los niveles de glucocerebrosidasa se encuentran descendidos, no sólo en los portadores, sino también en formas idiopáticas de EP.
- El mecanismo clave implicado en esta relación es el sistema autofagia-lisosoma-endosoma (ALE). No obstante, éste no es el único mecanismo involucrado.
- El reconocimiento de este factor de riesgo abrió sustancialmente nuevas rutas para el desarrollo de terapias moduladoras de la EP.

### 9. EG y cáncer.

Se ha demostrado que la EG del paciente adulto está asociada a un aumento en la incidencia de hiper-gammaglobulinemia y de gammapatía monoclonal de significado incierto. Los pacientes tienen un incremento en el riesgo de cáncer, especialmente del tipo hematológico, como el mieloma múltiple. Algunos estudios epidemiológicos demostraron que el incremento del riesgo de cáncer, comparado con la población general, es de 2.5 (95% CI 1.1-4.7) y el incremento a tener una neoplasia hematológica es de 12.7 (95% CI 2.6-37.0).

Las siguientes neoplasias fueron reportadas asociadas a la EG:

- Neoplasias hematológicas: mieloma múltiple, linfomas no Hodgkin, leucemia linfática crónica, leucemia aguda, amiloidosis.
- Neoplasias no hematológicas: hepatocarcinoma.

Se han formulado diversas hipótesis sobre el aumento de la incidencia de cáncer. El atesoramiento per se causa estimulación crónica del sistema inmune por

la acumulación de cerebrósidos produciendo una disregulación inmune con un estado de inflamación crónica. En forma crónica y persistente se produce un aumento de la producción de citoquinas y factores de crecimiento celular con posible estimulación de las células B con producción de hipergammaglobulinemia policlonal y luego monoclonal y, eventualmente, la aparición de una neoplasia clonal B.

El gen de la glucocerebrosidasa está localizado en el cromosoma 1q21. Rupturas en 1q21-23 han sido asociadas a diversas neoplasias, enfermedad de Alzheimer, EG, cáncer de próstata, glaucoma, porfiria cutánea tardía.

Los pacientes adultos con EG tipo 1 tienen una incidencia aumentada de gammopatía policlonal y monoclonal. La gammopatía policlonal está reportada en un 14-41% de los pacientes. La incidencia de gammopatía monoclonal de significado incierto es del 2 al 25% (pacientes con EG tipo 1 > 50 años). El riesgo de MM es de 5.9 veces mayor que en la población general. El tratamiento con TRE reduce las gammopatías policlonales, pero no modifican la evolución de las gammopatías monoclonales.

Anualmente todos los pacientes con EG mayores de 40 años deben ser evaluados con: Proteinograma inmunolectroforético y en casos de sospecha de MM: MO, citogenético y citometría de flujo.

### 9.1 Invitada extranjera.

Domenica Cappellini MD.  
Fondazione IRCCS Ca Granda Policlinico,  
University of Milan, Italy

#### **Gaucher Disease and Cancer: Cappellini MD, Cassinerio E., Motta I.**

Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal hereditary disorder due to the deficiency of the b-glucosidase enzyme (EC 3.2.1.45; GBA), which causes the accumulation of glucosylceramide in the reticuloendothelial cells. GD is an autosomal recessive disorder with an elevated prevalence in the Ashkenazi Jewish population (1/600, carrier rate 1/15) compared to the non-Ashkenazi population (1/75000 births)<sup>(281)</sup>. GD presents along a continuum although three types are traditionally identified. GD type 1 (GD1, OMIM #230800) is the most common with multisystemic manifestations including

splenomegaly, hepatomegaly, anemia, thrombocytopenia, and skeletal pathology. An increased risk for malignancies, particularly hematological malignancies, has been a continued concern for Gaucher disease patients. Several studies have reported a greater than expected occurrence of a number of malignancies in adult patients with GD1<sup>(282, 283, 284, 285, 286)</sup>. In a review of 80 studies of GD and concomitant malignancies and gammopathies<sup>282</sup> three studies estimated the relative risk for cancer overall<sup>(4,7,8)</sup> and/or multiple myeloma and hematological malignancies<sup>(283, 286)</sup>. GD patients were at a relative risk 1.7 times greater than the general population for cancer overall, 25.0 to 51.1 times greater for multiple myeloma, and 3.5 to 12.7 times greater for other hematological malignancies<sup>(282)</sup>. Hypothesized pathways for increased risk for malignancy include polarization of macrophages to the alternatively activated phenotype, chronic inflammation, chronic B-cell stimulation, splenectomy, hyperferritinemia, lysosomal dysfunction, and endoplasmic reticulum stress<sup>(289)</sup>. Multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma (NHL), have been reported as important causes of morbidity and mortality in GD patients<sup>(290, 291)</sup>. Progression to multiple myeloma after MGUS diagnosis is about 0.5% to 1% per year in the general population<sup>(292)</sup> however progression from MGUS to multiple myeloma so far has not been examined in GD1 patients. An increased risk of several non-hematological cancers has also been reported for GD patients<sup>(2)</sup>, however the risk assessments are based on a limited number of centers with comparison to cancer registries in the respective countries (Israel and the Netherlands)<sup>(284, 286)</sup>. The ICGG Gaucher Registry is a global, observational, voluntary program for patients with GD created in 1991 that was designed to track the disease progression and outcomes of GD patients, regardless of treatment status. An early study using the ICGG Gaucher Registry population looking at malignancies was conducted when the Registry had fewer enrolled patients and when GD1 patients in the Registry were relatively young and malignancies may not have had time to develop<sup>(286)</sup>. At present the database contains >30 years of longitudinal data. In 2017, the Registry began a focused collection of gammopathy- and malignancy-related data, including diagnosis assessment and type of gammopathy or malignancy diagnosed. Recently data were collected both retrospectively and prospectively, with

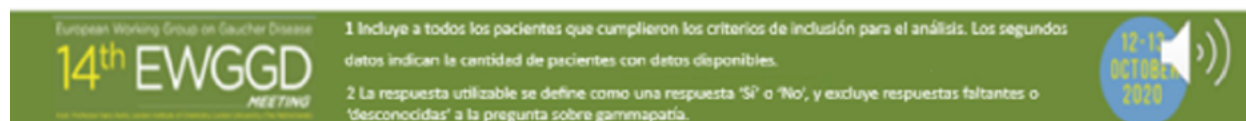
the aim to investigate the prevalence of and relative risk for solid tumors and hematologic malignancies among GD1 patients and compare that risk to a representative general population. The purpose was also to investigate the prevalence and relative risk of MGUS and polyclonal gammopathies, to determine the frequency of GD1 patients with MGUS in the registry who progressed to multiple myeloma and to compare that history with published data for the general population. Preliminary data of such evaluation were presented at EWGGD (2020) and at EHA webinar in October 2020 but not yet published. For the interim evaluation, the study collected data for patients aged >20 years of age with a diagnosis of GD1, participants in the ICGG Gaucher registry. Malignancy or gammopathy diagnosis were col-

lected as reported by physician in the registry. The comparison was performed using the SEER program (Surveillance, Epidemiology and End Results) reporting cancer incidence rates in the US general population annually (unpublished data).

In conclusion, even with GD treatment, risk for multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma remains elevated and MGUS incidence in GD1 patients <50 years old is unexpectedly high. From the ICGG registry data it seems that the risk for liver cancer, renal cancer, and melanoma is increased among GD1 patients<sup>(292)</sup>. Increased melanoma rate is interesting because of links between melanoma and Parkinson's disease and between Parkinson's disease and *GBA1* mutations.

**Figura 30.** EG: frecuencia de cáncer (datos del ICGG)

Total N patients	1998
Sex (N) % male/female	929 (46%) / 1069 (54%)
Without treatment / with treatment	222 (11%) / 1773 (89%)
Splenectomy / No splenectomy	1595 (81%) / 382 (19%)
Age at diagnosis (years)	23.9
Age at initial treatment (years)	32.9
Patients with at least one neoplasm (N%)	267 (13%)
Patients with more than one neoplasm (N%)	57 (21%)
Patients with metastatic malignant neoplasms	37 (14%)



### Considerations

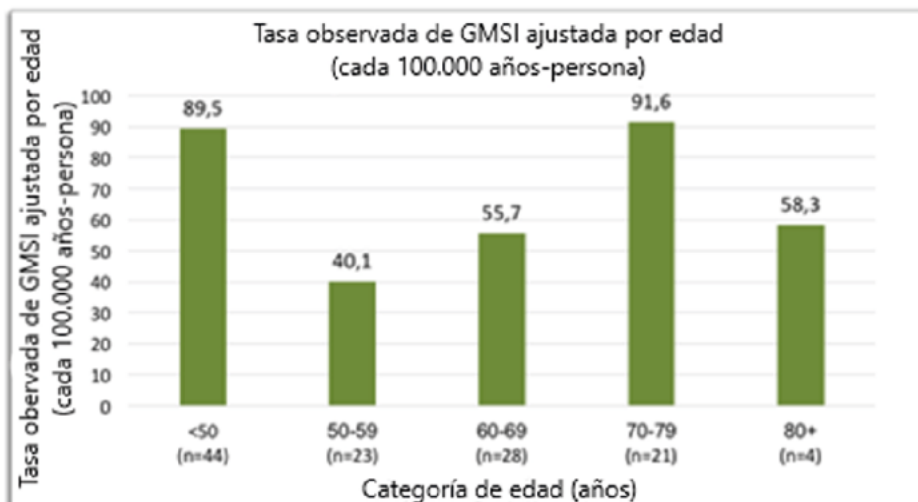
- Overall, GD1 patients are at a greater risk for malignancy compared to the general population.
- Monitoring for gammopathies and hematological malignancies in GD1 patients is important
- For solid tumors, a greater risk has been observed

mainly for liver and renal cell malignancies, breast cancer, and melanoma

- These findings corroborate the link between GD pathophysiology and malignancies and support investigation of sphingolipid substrates and metabolites in carcinogenesis and cancer immunology.

Figura 31. Tasa de MGUS por edad (datos del ICGG):

## Tasa de GMSI ajustada por edad



### Enfermedad de Gaucher y cáncer: Drs. Cappellini D., Cassinerio E., Motta I.

La enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad hereditaria lisosomal más frecuente debido a la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucosidasa (EC 3.2.1.45; GBA), lo que provoca la acumulación de glucosilceramida en las células reticuloendoteliales. La EG es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia elevada en la población judía askenazi (1/600, frecuencia de portadores de 1/15) en comparación con la población no askenazi (1/75000 nacimientos)<sup>(281)</sup>. La EG se presenta en un proceso continuo, aunque tradicionalmente se identifican tres tipos. La EG tipo 1 (EG1, OMIM #230800) es la más frecuente, con manifestaciones multisistémicas que incluyen esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y patología esquelética. El mayor riesgo de padecer neoplasias malignas, especialmente hematológicas, en pacientes con enfermedad de Gaucher ha sido una preocupación constante. Varios estudios informaron una aparición más alta de la esperada de una cantidad de neoplasias malignas en pacientes adultos con EG<sup>(282-286)</sup>. En una revisión de 80 estudios de EG y neoplasias malignas y gammopatías concomitante<sup>(282)</sup>,

tres estudios estimaron el riesgo relativo de cáncer en general<sup>(4,7,8)</sup> y de mieloma múltiple y neoplasias hemáticas<sup>(283-286)</sup>. Los pacientes con EG tenían un riesgo relativo 1,7 veces más alto que la población general de desarrollar cáncer, 25,0 a 51,1 veces más alto para mieloma múltiple, y 3,5 a 12,7 veces más alto para otras neoplasias hemáticas<sup>(282)</sup>. Las hipótesis planteadas para un mayor riesgo de neoplasias malignas incluyen polarización de los macrófagos hacia el fenotipo activado de forma alternativa, inflamación crónica, estimulación crónica de linfocitos B, esplenectomía, hiperferritinemia, disfunción lisosómica y estrés del retículo endoplásmico<sup>(289)</sup>. El mieloma múltiple y el linfoma no Hodgkin (LNH) han sido informados como causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con EG<sup>(290-291)</sup>. La progresión a mieloma múltiple después del diagnóstico de GMSI es de aproximadamente 0,5% a 1% al año en la población general<sup>(292)</sup>. Sin embargo, hasta ahora no se ha analizado la progresión de GMSI a mieloma múltiple en pacientes con EG1. También se informó un mayor riesgo de varios tipos de cáncer no hematológico en pacientes con EG<sup>(2)</sup>; sin embargo, las exploraciones de riesgo se basan en una cantidad limitada de centros en comparación

con registros oncológicos de los respectivos países (Israel y los Países Bajos)<sup>(284-286)</sup>. El Registro del Grupo Colaborativo Internacional de la Enfermedad de Gaucher (ICGG) es un programa mundial observacional voluntario para pacientes con EG creado en 1991 que fue diseñado para rastrear la progresión y la evolución de la enfermedad en pacientes con EG, independientemente del estado del tratamiento. Se realizó un estudio inicial que utilizó la población del Registro de Gaucher ICGG y que examinaba las neoplasias malignas cuando el registro tenía menos pacientes inscriptos, los pacientes con EG1 eran relativamente jóvenes y las neoplasias malignas no habían tenido tiempo de desarrollarse<sup>(286)</sup>. En la actualidad, la base de datos tiene más de 30 años de datos longitudinales. En 2017, el registro comenzó a recopilar de manera focalizada los datos relacionados con gammapatías y neoplasias malignas, incluyendo la evaluación del diagnóstico y el tipo de gammapatía o neoplasia maligna diagnosticada. Se recopilaron datos retrospectivos y prospectivos con el objetivo de investigar la prevalencia y al riesgo relativo de tumores sólidos y neoplasias hematológicas en pacientes con EG1 y comparar ese riesgo con una población general representativa. El objetivo también era investigar la prevalencia y el riesgo relativo de GMSI y gammapatías policlonales, determinar la frecuencia registrada de pacientes con EG1 con GMSI con progresión a mieloma múltiple, y comparar estos antecedentes con los da-

tos publicados para la población general. Los datos preliminares de esta evaluación se presentaron en EWGGD (2020) y en un seminario web de EHA en octubre de 2020, pero aún no se han publicado. Para la evaluación provisional, el estudio recopiló datos de pacientes mayores de 20 años con diagnóstico de EG1, participantes del registro Gaucher ICGG. Se recopilaron los diagnósticos de neoplasias malignas o gammapatía según lo informado por el médico en el registro. La comparación se realizó con el programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) que informa las tasas de incidencia de cáncer en la población general de Estados Unidos anualmente (datos sin publicar).

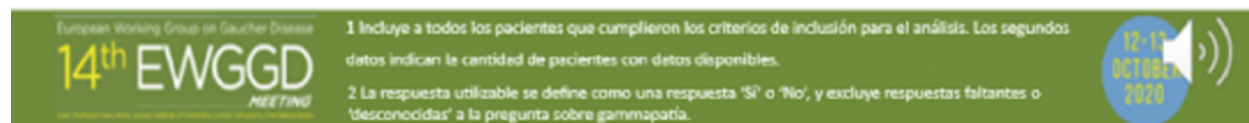
En conclusión, incluso con tratamiento para la EG, el riesgo de mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin sigue siendo elevado y la incidencia de GMSI en pacientes menores de 50 años con EG1 es inesperadamente alta. Según los datos del registro de ICGG, parece que el riesgo de cáncer de hígado, cáncer renal y melanoma aumenta en pacientes con EG1<sup>(292)</sup>. El aumento de la tasa de melanoma es interesante debido a la relación entre el melanoma y la enfermedad de Parkinson, y entre la enfermedad de Parkinson y las mutaciones de *GBA1*.

### Consideraciones

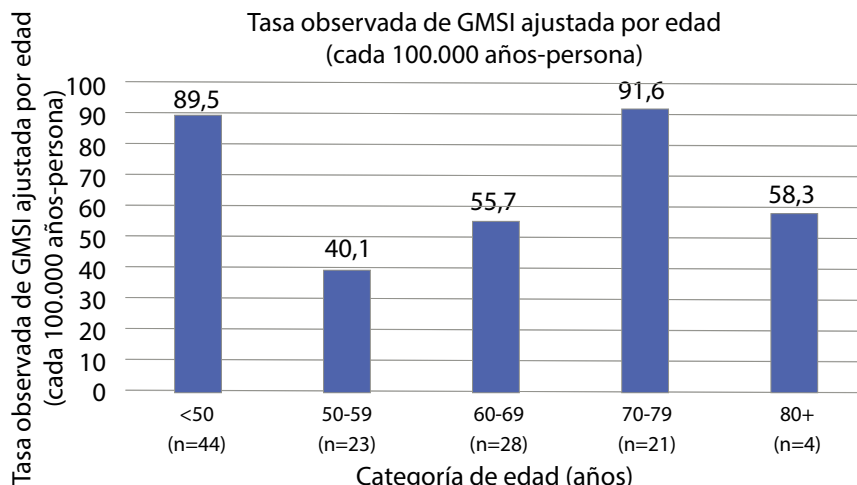
- En general, los pacientes con EG1 tienen un mayor riesgo de neoplasias malignas en comparación con la población general.

**TABLA 80.** frecuencia de Cáncer (datos del ICGG)

PACIENTES TOTALES (N)	1998
SEXO (N) % MASCULINO/FEMENINO	929 (46%) /1069 (54%)
NUNCA TRATAMIENTO / RECIBIO TRATAMIENTO	222 (11%) / 1773 (89%)
SIN ESPLENECTOMIA/ESPLENECTOMIA	1595 (81%) / 382 (19%)
EDAD AL DIAGNOSTICO (AÑOS)	23.9
EDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO (AÑOS)	32.9
PACIENTES CON AL MENOS 1 NEOPLASIA (N%)	267 (13%)
PACIENTES CON MAS DE 1 NEOPLASIA (N%)	57 (21%)
PACIENTES CON NEOPLASIAS MALIGNAS METASTASICAS	37 (14%)



**Figura 31.** Tasa de GMSI por edad (datos del ICGG).  
Tasa de GMSI ajustada por edad



- Es importante monitorear las gammopatías y las neoplasias hematológicas en pacientes con EG1.
- En el caso de los tumores sólidos, se observó un mayor riesgo principalmente en las neoplasias hepáticas y renales, el cáncer de mama y el melanoma.
- Estos hallazgos corroboran la relación entre la patofisiología de la EG y las neoplasias malignas, y respaldan la investigación de sustratos y metabolitos esfingolípidos en carcinogénesis e inmunología del cáncer.

## 9.2 Conclusión: opinión de expertos

### EG & cáncer

- La incidencia de MM en pacientes con EG tipo 1 es 6 veces mayor a la esperada.
- En el caso de la EG la TRE reduce las gammopatías policlonales, pero no modifican la evolución de las gammopatías monoclonales.
- La incidencia de algunos tumores sólidos y neoplasias hematológicas está aumentada.
- Es importante realizar un control basal de las inmunoglobulinas al diagnóstico de la EG y al inicio

de la TRE. Si el resultado es normal: controles seriados anuales, en especial en > de 50 años.

## 10. Alteraciones metabólicas en la EG tipo 1.

Las alteraciones metabólicas en la EG se acompañan de síntomas clínicos que producen un impacto significativo en el curso de la enfermedad subyacente y la calidad de vida del paciente. Las alteraciones metabólicas más frecuentes son:

### 10.1. Peso corporal, trastornos nutricionales:

Son manifestaciones comunes en los pacientes con EG. La falta de apetito es uno de los síntomas principales, se estima que el 3 al 5% pacientes adultos sin TRE tienen bajo peso. La insuficiencia ponderal en niños y adolescentes es mayor y oscila entre el 5 al 67%, según la edad del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y el país de origen<sup>(294-298)</sup>. Distintos estudios demostraron que la TRE mejora el peso y la talla de esos niños<sup>(6)</sup>.

Aunque la prevalencia de sobrepeso en pacientes con EG no tratados es menor que en los individuos sanos, después de la TRE a largo plazo se vuelve similar a la población general<sup>(298-299)</sup>. La obesidad y el

10.1- Peso corporal, trastornos nutricionales

10.2.- Metabolismo de la glucosa. Resistencia a la insulina. Diabetes mellitus tipo II

10.3.- Metabolismo del colesterol. Dislipidemias. Adiponectina, grelina y leptina

10.4 - Litiasis vesicular

10.4- Crecimiento. Insuficiencia de Hormona de crecimiento. Pubertad retrasada

10.5- Metabolismo fosfo-cálcico. Hormona paratiroidea. Vitamina D

sobrepeso son más frecuentes en los pacientes tratados con TRE o TRS que en los no tratados y es mayor en los pacientes esplenectomizados<sup>(294)</sup>.

En la edad pediátrica, los pacientes con EG no tratados parecen estar en riesgo de desnutrición. Los sujetos adultos con EG con TRE tienen un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad.

### 10.2 Metabolismo de la glucosa. Resistencia a la insulina. Diabetes mellitus tipo II.

La producción de glucosa hepática basal está más elevada en aproximadamente un 30% de los EG sin TRE<sup>(300)</sup> relacionado con una eliminación de glucosa más intensa, por lo que las concentraciones de glucosa en plasma están al mismo nivel que en individuos sanos<sup>(300)</sup>. La resistencia a la insulina constituye el principal defecto etiológico que define el síndrome metabólico. La resistencia a la insulina es un componente metabólico clave de la obesidad y es un factor importante en la etiología de una serie de enfermedades, incluida la diabetes tipo 2 (DM II) y las enfermedades cardiovasculares. Un porcentaje de los pacientes con EG tienen resistencia a insulina. Las causas de riesgo a la resistencia a la insulina y DM II en EG son (Tabla 82):

En la EG existe una alteración del metabolismo de los esfingolípidos y almacenamiento del glucoesfingolípido GM3 que conduce a una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina<sup>(9,10)</sup>. La resistencia a la insulina también está relacionada con la inflamación sistémica que la misma enfermedad produce<sup>(19)</sup>. La TRE inhibe la activación de macrófagos y reduce los niveles de citocinas, lo que resulta en un efecto antiinflamatorio. Además, elimina el material de almacenamiento de las células y disminuye la producción de GM3 con un impacto positivo en la sensibilidad a la insulina, previniendo el desarrollo de diabetes mellitus tipo II<sup>(294,298,303)</sup>.

### 10.3 Perfil lipídico. Metabolismo del colesterol. Dislipidemias. Adiponectina, grelina y leptina.

La EG parece cambiar las concentraciones de lipoproteínas. La influencia de estos cambios en los procesos aterogénicos aún está en estudio. En pacientes no tratados, las concentraciones séricas de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)<sup>(304)</sup> suelen ser bajas. Esto unido a niveles altos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), disminución de los niveles de apolipoproteína (apo) AI y B son comunes en el momento del diagnóstico y predisponen un mayor riesgo cardiovascular<sup>(304)</sup>. Los niveles plasmáticos de apo E suelen estar aumentados. La TRE da como resultado un aumento significativo en el C-HDL después de 6 meses. En los pacientes con EG, las alteraciones en el perfil de lípidos se correlacionan con niveles alterados de grelina, leptina y adiponectina, existe una correlación directa entre los niveles de adiponectina y grelina con C-HDL. Los niveles de leptina son inversamente proporcionales al C-LDL y directamente proporcionales a las concentraciones de triglicéridos<sup>(305)</sup>.

Perfil lipídico en EG:

Pre-TRE: C-HDL bajo, incremento del ratio LDL/HDL, disminución de apo AI y B<sup>(305)</sup>. En TRE: incrementa el C-HDL (después de 6 meses), disminuye el ratio LDL/HDL (después de 30 meses), disminuye los triglicéridos (después de 18 meses)<sup>(306)</sup>.

Los genotipos más graves del gen *GBA1* (N370S / 84GG, N370S / L444P, N370S / IV2 + 1 y N370S / V394 L) están relacionados con niveles de C-HDL significativamente reducidos en comparación con los genotipos menos graves. La concentración de C-HDL y la relación C-LDL / C-HDL se consideran indicadores de la gravedad de la enfermedad en sujetos con EG tratados con TRE<sup>(305,306)</sup>.

**Litiasis vesicular.** Se encontró una mayor prevalencia de cálculos biliares (cinco veces mayor) en

**Tabla 82.** Causas de riesgo a la resistencia a la insulina y DM II en EG.

Causas de riesgo a la resistencia a la insulina y DM II en EG
Sobrepeso
Dislipidemia, incremento de LDL colesterol
Almacenamiento de glucosilceramida y glucoesfingolípidos GM3
Valores bajos de adiponectina y grelina, valores elevados de leptina

pacientes con EG. La colelitiasis ocurre en el 32-45,9% de los pacientes<sup>(307)</sup>. La incidencia de colelitiasis aumenta con la edad y parece ser mayor en mujeres jóvenes y hombres mayores.

**La adiponectina** es una proteína secretora producida por las células del tejido adiposo. Actúa mejorando la biosíntesis de ácidos grasos y limitando la gluconeogénesis en el hígado. También mejora la captación de glucosa por los músculos esqueléticos. La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina y tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiateroscleróticos<sup>(308)</sup>. **La hipoadiponectinemia** suele estar relacionada con la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo II. Langelvel y col. revelaron un nivel sérico prominentemente bajo de adiponectina en pacientes con EG no tratados<sup>(308)</sup>. Inicialmente, la administración de TRE produce un aumento moderado de adiponectina, normalizándolo totalmente a largo plazo<sup>(308)</sup>. Las hormonas leptina y grelina tienen un impacto en el control del apetito y el equilibrio energético. La leptina es un conocido regulador a largo plazo del equilibrio energético mediante la supresión de la ingesta de alimentos y la pérdida de peso, y suele encontrarse elevada en pacientes con síndrome metabólico<sup>(310)</sup>. La grelina estimula el apetito y la ingesta de alimentos, así como la secreción de la hormona del crecimiento.

#### 10.4 Deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), pubertad retrasada y síntomas ginecológicos.

La pubertad tardía y el retraso del crecimiento

parecen estar relacionados con la EG. El retraso del crecimiento puede evidenciarse entre los 2 y los 5 años. La EG no tratada requiere una dieta alta en calorías, que eventualmente puede conducir a inhibición del crecimiento. La coexistencia del hipermetabolismo podría resultar en una deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD).

Los pacientes con el genotipo p.N370S / 84GG y L444P / L444P tienen una enfermedad más grave y un mayor grado de retraso del crecimiento<sup>(295)</sup>.

La TRE mejora el percentil y / o el puntaje z de la talla del paciente en un 50-80%. El objetivo terapéutico de la TRE es normalizar el crecimiento y alcanzar el pico de adquisición ósea en los 3 años siguientes al inicio del tratamiento<sup>(295)</sup>. Las mejoras notables en la GHD después de la TRE pueden sugerir que la GHD está relacionada con las alteraciones metabólicas más que con una patología endocrina primaria<sup>(309)</sup>. La TRE parece tener un efecto notable sobre la mejora del retraso del crecimiento en pacientes prepúberes, lo que también tiene un impacto positivo en el desarrollo psicológico y social de estos niños. No obstante, interrupciones de la terapia produce una desaceleración del crecimiento<sup>(297,310)</sup>. La pubertad tardía es un problema que aparece más a menudo como una manifestación grave en pacientes con EG no tratados y puede exacerbar el retraso del crecimiento. La pubertad retrasada ocurre en mujeres con tanta frecuencia como en hombres, la edad de la menarca se retrasa significativamente en las niñas, la pubertad tardía puede aparecer en dos tercios de los pacientes con GD1 sin problemas adicionales de infertilidad<sup>(310)</sup>.

**Tabla 83.** Factores pueden contribuir al desarrollo de cálculos biliares en estos pacientes.

Factores que favorecen a la aparición de cálculos en pacientes con EG
Anemia
Esplenectomía
Compromiso hepático
Excreción biliar aumentada de glucosilceramida
Concentraciones elevadas de colesterol y de C-LDL(14,15)

**Tabla 84.** Estudios a solicitar para descartar trastornos metabólicos en la EG.

Estudios para descartar trastornos metabólicos
Peso / altura / circunferencia abdominal / percentiles en niños
Glucemia basal / insulina basal
Cálculo del índice HOMA-IR (para evaluar resistencia a insulina, VR inferior a 2,15)
HOMA-BETA (para evaluar función pancreática, VR 167-176)
Prueba de tolerancia a la glucosa (eventualmente si el caso lo amerita)
Hemoglobina glicosilada
Perfil lipídico: colesterol total, HDL y LDL colesterol, triglicéridos, apolipoproteínas
Si es posible: dosaje de adiponectina, leptina y grelina por técnicas de radioinmunoensayo
Metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, vitamina D3, parathormona)
Función tiroidea (TSH, T4 libre)
Estudio de hormona de crecimiento (GHD) y eventualmente prueba de arginina

## 10. 5 Conclusión opinión de expertos.

### EG y alteraciones metabólicas

- La EG está asociada con anomalías hormonales y metabólicas, que incluyen trastornos del estado nutricional, estado hipermetabólico con altos gastos de energía en reposo, resistencia periférica a la insulina, hipoadiponectinemia, alteraciones de la leptina y grelina, hipolipidemia, desaceleración del crecimiento y deficiencia de hormona del crecimiento, pubertad tardía, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D.
- Los controles clínicos pre TRE y durante deben ser minuciosos, tanto clínica como bioquímicamente, y realizados con la periodicidad que el paciente amerite. En los pacientes estabilizados estos controles deben ser anuales.

## 11. Grupo colaborativo internacional de EG (ICGG).

En 1991 se crea el Registro Internacional de Gaucher con la formación del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG), apoyado primero por Genzyme-Corporation, Cambridge, y posteriormente por Sanofi. En el año 1992 se incorporan los dos primeros pacientes de Latinoamérica. El ICGG tiene un comité asesor que está conformado por médicos independientes con experiencia en la enfermedad, que representan a la mayoría de las regiones del mundo (Norteamérica, Europa, Asia Pacífico y Latinoamérica). Dentro del registro se encuentran inscritos expertos internacionales que tienen a su cargo pacientes con EG. El ingreso de datos se realiza previa firma de un consentimiento informado por parte

del paciente. El registro garantiza la protección de la información de cada individuo manteniendo la confidencialidad al identificar a cada sujeto por un número de registro. La información es ingresada a un programa de captura de datos que contiene información detallada demográfica, clínica, de laboratorio, imágenes óseas y volúmenes viscerales. Para pacientes que están en TRE con imiglucerasa también es posible recoger información de la evolución y respuesta a la terapia. El programa de captura de datos tiene una auditoría interna, se revisa la información en forma sistematizada para identificar inconsistencias, errores u omisiones para ser corregidos a través del médico a cargo del paciente. El registro, tiene en la actualidad la base de datos de seguimiento a largo plazo más importante para una enfermedad huérfana. Esta información ha permitido múltiples publicaciones. Hasta la fecha, más de 700 médicos pertenecientes a 60 países han brindado en forma voluntaria información acerca de aproximadamente 6.000 pacientes con EG. El registro se encuentra supervisado por un grupo colaborativo de expertos internacionales, siendo la privacidad de los pacientes una preocupación central. La información sólo puede ser ingresada por el médico tratante luego de la autorización pertinente del paciente. El registro ofrece una herramienta de gran valor para los profesionales médicos y biomédicos participantes, ya que pueden evaluar en la individualidad la evolución, progresión y monitoreo de la respuesta al tratamiento (6,17,21,50,311). En nuestro país, en el año 2006, se crea el GADTEG, siendo sus principales objetivos difundir la enfermedad y realizar un consenso na-

cional para la EG. Hasta la fecha han ingresado al registro 5828 pacientes de todo el mundo, de los que 911 (15.6%) son de Latinoamérica.

## 12. EG en Argentina.

En Argentina, de acuerdo al registro del GADTEG, están diagnosticados 287 pacientes con EG: 280 (97.5%) son tipo 1; 2 (0.7%) tipo 2 y 5 (1.7%) tipo 3. La x de edad al diagnóstico de los pacientes con EG tipo 1 es de 13.9 a. Se diagnosticaron en la edad pediátrica ( $\leq 18$  a) el 74.6% (x edad 6.5 años, r 0.3-18 años) lo que demuestra que, en la mayoría de los casos, la EG es una enfermedad de diagnóstico en la edad pediátrica. La x de edad de los primeros síntomas, la del diagnóstico y la edad de comienzo de la TRE es más temprana vs. lo reportada por el ICGG. Sin embargo, en ambos registros, la demora entre el diagnóstico y el comienzo de la TRE es prolongada (3.4 años en el registro argentino a vs 7.1 años en el ICGG). Estas demoras traen aparejado un diagnóstico y un comienzo de la TRE tardíos.

El logro de una buena salud ósea es un objetivo fundamental de la TRE/TRS. El compromiso óseo produce una gran discapacidad y morbilidad con afectación de la calidad de vida. La enfermedad ósea es difícil de constatar, ya que su evaluación depende de los métodos de evaluación. Así, si se utilizan técnicas comunes como parámetros clínicos (ausencia de dolor y crisis óseas), densitometrías y radiografías convencionales (Rx) podemos concluir que más del 60-70% logran las MT óseas. En cambio, si utilizamos las técnicas adecuadas de evaluación ósea (suma de Rx simples, densitometría, RNM más escores óseos como el Düsseldorf *BM disease score*

o el *Bone marrow burden score*), podemos ver que más del 50% de los pacientes tratados con TRE/TRS tienen algún grado de compromiso óseo. Datos del registro internacional de EG (IGCC) muestran que el compromiso óseo tanto inicial como durante el seguimiento con TRE es muy alto (>50%).

## 13. Programa de infusiones domiciliarias (ID) en enfermedades lisosomales en Argentina.

El programa argentino de ID comenzó a funcionar en el 2012 como respuesta a una problemática de baja adherencia a la mayoría de las enfermedades lisosomales. Por el número de pacientes que involucra, es un sistema pionero en América Latina.

Antecedentes previos en ID en Argentina: en el año 2010 durante la fase 1 del estudio internacional ENCORE, las autoridades regulatorias argentinas aprobaron la ID de pacientes enrolados. En el año 2013 se realizó un programa de ID en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Fabry: 87 pacientes de 5 provincias argentinas. En el año 2012 unos miembros del Grupo Argentino de EG planteó, dada la regular adherencia a la TRE que presentaban los pacientes con enfermedades lisosomales, la realización de un programa nacional de ID.

La adherencia regular a mala al tratamiento tiene implicaciones médicas, sociales, familiares y de salud para los pacientes. Esta situación incide directamente en el aumento del costo de la asistencia sanitaria. Un paciente que no adhiere a su tratamiento no sólo afecta el costo monetario que representa para la familia, sino que, también, está en riesgo de presentar mayores complicaciones, incrementando los costos en la atención médica. Uno de los factores

**Tabla 85.** Comparación de x edad de los 1eros síntomas, x edad al diagnóstico y x edad de comienzo de la TRE entre la población argentina de EG tipo 1 y los datos del ICGG<sup>(49,50)</sup>.

	Argentina	ICGG
N	280	5795
EG tipo 1	100%	92.4%
X Edad 1eros síntomas (años)	9.3 a (r 1-75)	-----
X de edad al diagnóstico (años)	13.9 a (r 0.3 – 75.3)	20.4 a (r: 0.9-91.19)
X de edad al comienzo de la TRE (años)	17.3 a (r 2.9 – 75.5)	27.5 a (r. 0.0-87.1)
X de demora entre el diagnósticos y comienzo de la TRE	3.4 a	7,1
X de demora entre los 1eros síntomas y el comienzo de la TRE	8 a	----

Fuente base de datos del grupo argentino y del ICGG

involucrados en la falta de adherencia a la TRE era que los pacientes no cumplían con las programaciones de las infusiones, no concurriendo a los hospitales o sanatorios.

Desde el 2012 hasta la actualidad equipos de enfermería y médicos van a los domicilios de pacientes de toda Argentina para infundir a los pacientes cumpliendo las indicaciones de sus médicos de cabecera en relación a la dosis y el ritmo de infusiones. La función de los profesionales que están incluidos en el programa es la infusión de la TRE y el cuidado del paciente en su domicilio, de ninguna manera reemplaza el seguimiento y las indicaciones del médico tratante. A raíz de la epidemia de COVID-2019, las empresas encargadas de las ID realizaron un protocolo con asesoramiento infectológico para infundir a los pacientes.

En la actualidad están dentro del programa de infusiones domiciliarias 378 pacientes con distintas enfermedades lisosomales que realizan infusiones

cada 7 o cada 14 días (Tabla 86).

El programa argentino de ID logró cumplir el objetivo más importante: mejorar año a año la adherencia a la TRE mejorando además la calidad de vida de los pacientes. Ningún paciente presentó un evento adverso serio que obligara al traslado del paciente a un centro de salud (Tablas 86, 87 y 88).

### 13.1 Conclusión: opinión de expertos.

#### **Programa de ID**

» El programa de infusión domiciliario argentino es el primero desarrollado en Latinoamérica. El programa logró los siguientes objetivos:

- Mejorar la adherencia a la terapia.
- Adecuar las dosis según consensos de las distintas patologías.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- No hubo ningún evento adverso que justifico la suspensión del tratamiento.

**Tabla 86.** Adherencia a la TRE en patologías lisosomales año 2010-11 previo al programa de ID.

Patología	X adherencia (año 2010-2011)
EG	56%
Fabry	67%
MPS1	59%
Pompe	76%
Adherencia x total	64.5%

Fuente Dr. Drelichman. Relevamiento realizado durante los años 2010/ 2011 sobre 190 pacientes con enfermedades lisosomales

**Tabla 87.** Número de pacientes en el programa argentino de infusiones domiciliarias por patología.

Patología	Frecuencia de las ID	Número de pacientes
Enfermedad de Gaucher	Cada 14 días	159(47%)
Enfermedad de Fabry	Cada 14 días	152 (31.7%)
Enfermedad de Pompe	Cada 14 días	41 (12.7%)
MPS1	Cada 7 días	26 (8.6%)
Total		378 (100%)

Fuentes propias del Dr. G. Drelichman y del grupo Argentino de Enfermedades Lisosomales

**Tabla 88.** Comparación de la adherencia a la TRE año a año.

Histórica 2010-2011	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
64.5%	78%	85%	88%	90%	94%	90%	81%	88%	88%	87%

Fuentes propias del Dr. G. Drelichman y del grupo Argentino de Enfermedades Lisosomales

### Bibliografía

1. E. Beutler, G. Grabowski, The mucopolysaccharidoses, in: C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw Hill, New York, 2001, pp. 3635–3668.
2. G.A. Grabowski, Gaucher disease and other storage disorders, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 (2012) 13–18.
3. G. Drelichman, Escobar N. Fernández, N. Basack, et al., Actualización del consenso argentino de enfermedad de Gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. *HEMATOLOGÍA Volumen 19, Suplemento Enfermedad de Gaucher*, 2015, pp. 4–51.
4. M. Horowitz, S. Wilder, Z. Horowitz, O. Reiner, T. Gelbart, Et al., The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution, *Genomics*. 4 (1) (1989) 87–96.
5. S.L. Winfield, N. Tayebi, B.M. Martin, E.I. Ginns, E. Sidransky, Identification of three additional genes contiguous to the glucocerebrosidase locus on chromosome 1q21: implications for Gaucher disease, *Genome Res*. 7 (1997) 1020–1026.
6. G. Drelichman, N. Fernández Escobar, B. Soberón, N. Basack, P.K. Mistry, Et al. Long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of GBA1 locus in Gaucher disease national cohort from Argentina reveals high frequency of complex allele underlying severe skeletal phenotypes: Collaborative study from the Argentine Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 29 (2021) 100820.
7. Murugesan, W.L. Chuang, J. Liu, A. Lischuk, K. Kacena, H. Lin, G.M. Pastores, R. Yang, J. Keutzer, K. Zhang, P.K. Mistry, Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease, *Am. J. Hematol*. 11 (2016) 1082–1089.
8. G. Bultron, K. Kacena, D. Pearson, M. Boxer, R. Yang, S. Sathe, G. Pastores, P. K. Mistry. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease, *J. Inherit. Metab. Dis*. 33 (2) (2010) 167–173.
9. J. Moudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005 Apr;129(2):178–88.
10. Beutler E; Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and Molecular Bases of inherited Disease*, 8th ed, Vol III, Mc Graw-Hill, New York, 2001 pp 3635–3668.
11. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 317 (2002) 191–197
12. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders – current status and perspectives. *Mol. Genet. Metab*. 104(1–2), 144–148 (2011).
13. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005 Apr;129(2):178–88
14. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A y col. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol*. 2009; 147:561–70.
15. Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill Companies Inc; 2018:146
16. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008; 372:1263–71.
17. Camelo J, Cabello JF, Drelichman G. Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1: lessons from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher. *Hematology* 14:1–10.
18. Drelichman G, Linares A, Villalobos J y col. Gaucher disease in Latin America. A report from the Gaucher Disease International Registry and the Latin American Group for Gaucher Disease. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72:273–82.
19. Drelichman G, Basack N, Fernández Escobar N y col. Consenso Argentino de Enfermedad de Gaucher. *Hematología*. 2013; 17:25–60.
20. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L y col. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172:447–58
21. Weinreb et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012; July 79
22. Anderson et al. Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term Enzyme Replacement Therapy for 884 Children with Gaucher Disease Type 1. *J Inherit Metab Dis* – Jun 2013.
23. Anderson et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with Gaucher disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Nov; 37(6)
24. P. Mistry et al. Osteopenia in Gaucher disease develops

- early in life. Response to Imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents & adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011 Jan 15;46(1):66-72.
25. <https://www.argentina.gov.ar/anmat>. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposition 6396. (2015).
  26. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/022575s0261-bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022575s0261-bl.pdf)
  27. Smith L. Long-term Velaglucerasa alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with Imiglucerasa alfa. *Molecular Genetics and Metabolism*. (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.012>
  28. Hughes D, Derlis E, Elstein D. et al. Velaglucerasa alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: long term data from phase III clinical trials. *Research Article Am j Hematol* 2015;90; 584-91
  29. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *British Journal of Haematology*, (2018), 182, 467-480
  30. Pastores G, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan P, Amato D, Mengel E, Shien Tan E, Chertkoff R, Brill-Almon E, Zimran A. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of Taliglucerasa alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with Imiglucerasa alfa. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 53 (2014) 253-260.
  31. Van Dussen L, Zimran A, Akkerman E, Aerts J, Petakov M, Elstein D, Rosenbaum H, Aviezere D, Brill-Almon E, Chertkoff R, Maas M, Hollak C. Taliglucerasa alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 50 (2013)206-211.
  32. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez D, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, Chertkoff R. Safety and efficacy of two dose levels of Taliglucerasa alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 54 (2015) 9-16.
  33. Lee BH, Abdalla AF, Choi JH, et al. A multicenter, open-label, phase III study of Abcertain in Gaucher disease. *Medicine*. 2017;96:e8492.
  34. Choi JH, Lee BH, Ko JM, et al. Erratum: A phase 2 multi-center, openlabel, switch-over trial to evaluate the safety and efficacy of Abcertain® in patients with type 1 Gaucher disease. *J Korean Med Sci*. 2015; 30:1373.
  35. G. Drelichman; G. Castañeda-Hernández; M. Dragosky; R. García; H. Rosenbaum, AF. Zuluaga; S. Freisens; P K. Mistry et al. The road to biosimilars in rare diseases - ongoing lessons from Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2020; 95:233-237.
  36. Inokuchi J, Radin NS. Preparation of the active isomer of 1-phenyl-2-decanoyl-amino-3-morpholino-1-propanol inhibitor of murine glucocerebrosidase synthetase. *J Lipid Chem* 1987; 28: 565-571
  37. Platt FM, Neises GR, Karlsson GB, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxygalactonojirimycin inhibits glycolipid biosynthesis but does not affect N-linked oligosaccharide processing. *J Biol Chem*. 1994; 269:27108-14.
  38. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, Platt F, Butters T, Moyses C, Gow I, Elstein D, Zimran. Novel oral treatment of Gaucher disease with N-butyldeoxygalactonojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355: 1481-1485.
  39. Lukina E, Watman N, Dragosky M y col. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):29-38.
  40. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et col. Eliglustat compared with imiglucerasa in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 385:2355-62.
  41. Cox TM, Drelichman G, Cravo R y col. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood*. 2017; 129: 2375-83.
  42. Pastores G, Derrallynn A Hughes, MA, DPhil, FRCP, FRCPATH. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
  43. Y Nguyen, J Stirnemann, N Belmatoug. Gaucher disease: A review. *Rev Med Interne*. 2019 May;40(5):313-322.
  44. J. Stirnemann, N. Belmatoug, F. Camou, C. Serratrice, R. Froissart, C. Caillaud, T. Levade, L. Astudillo, J. Serratrice, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 441.
  45. D. Hughes, P. Mikosch, N. Belmatoug, F. Carubbi, TM Cox, P. K Mistry, Ludger Poll, N. Weinreb, and P. Deegan. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology

- to Practice. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 34, No. 6, 2019, p. 996–1013
46. Shoshana Revel-Vilk, Jeff Szer, Atul Mehta and Ari Zimran. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 467–480.
47. Hruska, K.S.; La Marca, M.E.; Sidransky, E. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum. Mutat.* 2008, 29, 567–583.
48. International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. June 2014
49. International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. July 2018
50. Drelichman G; Fernández Escobar N; Basack N; Aversa L ; Kohan R ; Watman N; Bolesina M; Elena G; Veber S; Dragosky M, Et al. Enfermedad de Gaucher en Argentina Un informe del Registro Internacional de Gaucher y del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *HEMATOLOGÍA Suplemento Enfermedad de Gaucher*, agosto 2013.
51. Motta, I. et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or trombocytopenia. *Eur. J. Haematol.* 2016; 96, 352–359.
52. Nabil A; Yassa M; Alison G. Wilcox M. High resolution CT Pulmonary findings in adults with with Gauche's disease. *CLINICAL IMAGING VOL. 22, NO. 5* September 1998.
53. E C. Daykin, E. Ryan, E. Sidransky. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: new considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism* 132 (2021) 49–58.
54. T. Roshan Lal and E. Sidransky. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases* 2017, 5, 10; doi:10.3390/diseases5010010
55. G. Aguilar. Evaluación Imagenológica del compromiso óseo en la enfermedad de Gaucher. *Revista Paraguaya de Reumatología*, Vol. 1, N° 2, 2015. ISSN 2413-4341
56. A Carter, P S Rajan, P Deegan, T M Cox, et al. Quantifying the Erlenmeyer flask deformity. Published Online:28 Jan 2014. <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/33890893#>
57. Aspectos óseos de la enfermedad de Gaucher Bone disease in Gaucher's disease. *Mercedes Roca Espiau*. Vol. 137. Núm. S1. *Enfermedad de Gaucher*. Aspectos clínicos, genéticos, tratamientos y guías de actuación páginas 23-31 (septiembre 2011).
58. Sardi SP, Cheng SH, Shihabuddin LS. Gaucher-related synucleinopathies: the examination of sporadic neurodegeneration from a rare (disease) angle. *Progress in neurobiology*. 2015; 125:47–62.
59. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain: a journal of neurology*. 2014; 137:1304–1322.
60. Mazzulli J, Xu Y, Sun Y, Knight A, McLean P, Sidransky E, Grabowski G, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011; 146:37–52.
61. Gegg M, Burke D, Heales S, Cooper J, Wood N, Schapira A. Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of Parkinson disease brains. *Annals of neurology*. 2012; 72:455–463.
62. Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Tayebi N, Kim WS, Sidransky E, Cooper A, Garner B, Halliday GM. Reduced glucocerebrosidase is associated with increased alpha-synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*. 2014; 137:834–848.
63. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Neoplasias malignas y gammapatía monoclonal en la enfermedad de Gaucher; Una revisión sistemática de la literatura. *Revista Británica de Hematología*. 2013; 161: 832–842
64. E. Daykin, E. Ryan, E. Sidransky. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: new considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism* 132 (2021) 49–58.
65. T. Roshan Lal and E. Sidransky. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases* 2017, 5, 10; doi:10.3390/diseases5010010.
66. Gaucher Leadership Forum. 27-29 April 2023, Amsterdam, Países Bajos.
67. G. Riboldi and A. Di Fonzo. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells* 2019, 8, 364.
68. Hruska, K.S.; LaMarca, M.; Sidransky, E. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum. Mutat.* 2008, 29, 567–583.
69. Cindik, N.; Ozcay, F.; Suren, D.; Akkoyun, I.; Gokdemir, M.; Varan, B.; Alehan, F.; Ozbek, N.; Tokel, K. Gaucher disease with communicating hydrocephalus

- and cardiac involvement. *Clin. Cardiol* 2010; 33, E26–E30.
70. Kowarz, L.; Goker-Alpan, O.; Banerjee-Basu, S.; La-Marca, M.E.; Kinlaw, L.; Schi\_mann, R.; Baxevanis, A.D.; Sidransky, E. Gaucher mutation N188S is associated with myoclonic epilepsy. *Hum. Mutat.* 2005, 26, 271–273.
71. Turietti M, C. silvestro et al. Enfoque del paciente con esplenomegalia. 2008, clínica-UNG.org, 1-5.
72. S. Felasco. Algoritmo diagnóstico de la plaquetopenia. *Revista de medicina interna*, volumen 14, numero 3 Julio 2018.
73. Burlina A, Polo G, Salviati L, Dardis A, Bembi B, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Mar;41(2):209-219. doi: 10.1007/s10545-017-0098-3. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29143201.
74. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Rosenbaum H. et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 Jan; 86(1):110-5. doi: 10.1002/ajh.21888. PMID: 21080341; PMCID: PMC3058841.
75. M. Di Rocco, G. Andria, F. Deodato Et al. Early Diagnosis of Gaucher Disease in Pediatric Patients: Proposal for a Diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 1905-1909
76. I. Motta, M. D. Cappellini, et al. Onbehalf of Splenomegaly Gaucher Disease study group. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.
77. I. Motta, D. Consonni, M. Stroppiano, M. D. Cappellini et al. Splenomegaly Gaucher group. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2021 Jan 28;11(1):2594.
78. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013; 18:163–75
79. Raghavan SS, Topol J, Kolodny EH. Leukocyte beta-glucosidase in homozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1980; 32:158–73
80. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007; 138:676–686.
81. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. 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; 82:697–701.
82. Scott SA, Edelmann L, Liu L, et al. Experience with carrier screening and pre-natal diagnosis for sixteen Ashkenazi Jewish genetic diseases. *Hum Mutat.* 2010; Jul 29.
83. Olivova P, Cullen E, Titlow M, Kallwass H, Keutzer J. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 2008; 398:163–4.
84. Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, Stroppiana G, Cappellini MD, Filocamo M. Validity of b-D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem* 2014; 47:1293–6.
85. Stroppiano, M. et al. Validity of beta-D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin. Biochem.* 2014;47, 1293–1296. 2014
86. Russell, S. A. et al. Gaucher disease screening at a general adult hematology tertiary care centre: A prospective study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019;41, e66–e69
87. Huang, Y. et al. High-risk screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia in China: 55 cases identified. *Clin. Chim. Acta* 2020; 506, 22–27
88. Lei, K. et al. A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13, 48
89. Vanier MT, Froissart R. Diagnostic testing (enzyme and mutational analysis) In: *Advances in Gaucher disease: basic and clinical perspectives.* Future Medicine Ltd, Grabowski: London; 2013. p. 240–256.
90. Li Y, Scott C.R., Chamoles N.A., Ghavami A., Pinto B.M., Turecek F, Gelb M.H. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin. Chem.* 2004 Oct;50(10):1785–1796.
91. Bain BJ, Lee L. Pseudo-Gaucher cells in sickle cell anemia. *Amer J Hematol.* 2010.
92. Sharma P, Khurana N, Singh T. Pseudo-Gaucher cells in Hb E disease and thalassemia intermedia. *Hematology.* 2007 Oct;12(5):457-9.
93. Bargagli, E.; Bennett, D.; Maggiorelli, C.; Di Sipio, P. Et al. Human chitotriosidase: A sensitive biomarker of

- sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.* 2013, 33, 264–270.
94. Aguilera, B.; Ghauharali-van der Vlugt, K.; Helmond, M.T.; et al. Transglycosidase activity of chitotriosidase: Improved enzymatic assay for the human macrophage chitinase. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 40911–40916.
95. Kang L, Zhan X, Ye J, et al. A rare form of Gaucher disease resulting from saposin C deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68:60–65
96. Radha Rama Devi A, Kadali S, Radhika A, et al. Acute Gaucher Disease-Like Condition in an Indian Infant with a Novel Biallelic Mutation in the Prosaposin Gene. *J Pediatr Genet.* 2019 Jun;8(2):81-85
97. Van Dussen, L.; Hendriks, E.J.; Groener, J.E.; et al. Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuropathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *J. Inher. Metab. Dis.* 2014, 37, 991–1001
98. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria 39. G, Charrow J, Clarke JT. Et al; International Collaborative Gaucher Group (ICGG)
99. Giner-Ayala A, Angaroni C, Paschini, ET al. Abstract publicado. Duplicación 24-pb en el Gen de la Quitotriosidasa: Estimación de la Frecuencia en una Población control de córdoba y en Pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1. *Medicine. Buenos Aires.* 2006; Vol. 66 Supl. II: 55
100. Giner-Ayala A, Angaroni C, Paschini Capra A, Et al. Abstract publicado. La Quitotriosidasa y su Polimorfismo Genético. Una Aplicación Ampliada en Patologías de Atesoramiento Lisosomal. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* 2007; Supl. 1: 152.
101. Dodelson de Kremer R, Paschini de Capra A, ET al. Actividad de la chitotriosidasa plasmática en pacientes argentinos con enfermedad de Gaucher, diversas lisosomopatías y en otras metabolopatías genéticas. *Medicina.* 1997; 57:677- 684.
102. Korolenko TA, Zhanaeva SY, Falameeva OV, Et al. Chitotriosidase as a marker of macrophage stimulation. *Bull Exp Biol Med.* 2000 Oct;130(10):948-50.
103. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Cox TM, Et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004 Jan 1;103(1):33-9.
104. Rolfs A, Giese A-K, Grittner U, Mascher D, Elstein D, et al. (2013) Glucosylsphingosine Is a Highly Sensitive and Specific Biomarker for Primary Diagnostic and Follow-Up Monitoring in Gaucher Disease in a Non-Jewish, Caucasian Cohort of Gaucher Disease Patients. *PLoS ONE* 8(11): e79732. doi:10.1371/ journal.pone.0079732. Editor: Andrea Dardis, University.
105. Revel-Vilk S.; Fuller M.; Zimran A. Value of glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a biomarker in gaucher disease: A systematic literature review *International Journal of Molecular Sciences* (2020) 21:19 (1-33) Article Number: 7159. Date of Publication: 1 Oct 2020
106. Saville J.T.; McDermott B.; Chin S.; Fuller M. Expanding the clinical utility of glucosylsphingosine for Gaucher disease *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2020) 43:3 (558-563).
107. Irún P; Cebolla J.J.; López De Frutos L.; Et al. LC-MS/MS analysis of plasma glucosylsphingosine as a biomarker for diagnosis and follow-up monitoring in Gaucher disease in the Spanish population *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2020) 58:5 (798-809).
108. Lukas J.; Cozma C.; Yang F.; Kramp G.; Meyer A.; et al. Glucosylsphingosine causes hematological and visceral changes in mice—evidence for a pathophysiological role in gaucher disease *International Journal of Molecular Sciences* (2017) 18:10 Article Number: 2192.
109. Murugesan V 2016 *AJH.* Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. 91:1082–1089
110. Nair S, Branagan AR, Liu J, Boddupalli CS, Mistry PK, Dhodapkar MV. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Feb 11;374(6):555-61. doi: 10.1056/ NEJ Moa 1508808.
111. Lukina E 2010 *Blood.* A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. 12 August 2010. Volume 116, Number 6.
112. Drelichman G; Fernández Escobar N, Soberon B, Ruan J; Belinsky B, Schenone A; Mistry P. ¿What is the best biomarker for monitoring and evaluation of bone disease in patients with Gaucher disease type 1? a study of the Argentine group and the University of yale (USA). Poster durante el 7th Round table LAT-AM 2020.
113. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med Overseas Ed* 2009; 361:1651–61.doi:10.1056/NEJ Moa 0901281.pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846850>
114. Winder-Rhodes S, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based

- incident cohort. *Brain* 2013; 136:392-9. doi: 10.1093/brain/aws318. pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23413260>
115. Taguchi YV, Liu J, Ruan J, et al. Glucosylsphingosine Promotes  $\alpha$ -Synuclein Pathology in Mutant GBA-Associated Parkinson's Disease. *J Neurosci*. 2017 Oct 4;37(40):9617-9631. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1525-17.2017. pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847804>.
116. Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab*. Jan-Feb 2017;120(1-2):8-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.11.006. pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916601>.
117. Ryan E, Seehra GK, Sidransky E. Mutations, modifiers and epigenetics in Gaucher disease: Blurred boundaries between simple and complex disorders. *Mol Genet Metab*. Sep-Oct 2019;128(1-2):10-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.08.006. pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474515>
118. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008 May;29(5):567-83. doi: 10.1002/humu.20676. pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586596>.
119. Ian S. Hagemann, Overview of Technical Aspects and Chemistries of Next-Generation Sequencing, in *Clinical Genomics*, 2015. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/sanger-sequencing>
120. G. Woo, N. Tayebi, E. Sidransky, Next-Generation Sequencing Analysis of GBA1: The Challenge of Detecting Complex Recombinant Alleles *Front Genet* 12 (2021) 684067.
121. G.A. Grabowski, G.A. Petsko, E.H. Kolodny, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease - Gaucher Disease*, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY, 2014.
122. L. Nalysnyk, P. Rotella, J.C. Simeone, A. Hamed, N. Weinreb, Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature *Hematology* 22 (2017) 65-73.
123. V. Koprivica, D.L. Stone, J.K. Park, M. Callahan, A. Frisch, I.J. Cohen, N. Tayebi, E. Sidransky, Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease *Am J Hum Genet* 66 (2000) 1777-1786.
124. O. Harmanci, Y. Bayraktar, Gaucher disease: new developments in treatment and etiology *World J Gastroenterol* 14 (2008) 3968-3973
125. O. Goker-Alpan, R. Schiffmann, J.K. Park, B.K. Stubblefield, N. Tayebi, E. Sidransky, Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3 *The Journal of pediatrics* 143 (2003) 273-276.
126. A. Kurolap, M. Del Toro, R. Spiegel, A. Gutstein, G. Shafir, I.J. Cohen, J.A. Barrabes, H.B. Feldman, Gaucher disease type 3c: New patients with unique presentations and review of the literature *Molecular genetics and metabolism* 127 (2019) 138-146.
127. A. Eghbali, S. Hassan, G. Seehra, E. FitzGibbon, E. Sidransky, Ophthalmological findings in Gaucher disease *Molecular genetics and metabolism* 127 (2019) 23-27.
128. R. Santamaria, H. Michelakakis, M. Moraitou, E. Dimitriou, et al Haplotype analysis suggests a single Balkan origin for the Gaucher disease [D409H;H255Q] double mutant allele *Hum Mutat* 29 (2008) E58-67.
129. R. Garcia, L. de Frutos, E. Arreguin, C. Gonzalez, J. Ortiz, S. Ornelas, P. Castellano. Gaucher disease: Identification and novel variants in Mexican and Spanish patients *Arch Med Res* (2021).
130. E. Sobreira, R.F. Pires, M. Cizmarik, G.A. Grabowski, Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest of the world *Molecular genetics and metabolism* 90 (2007) 81-86.
131. R. Pomponio, M. Cabrera-Salazar, O. Echeverri, G. Miller, L. Barrera, Gaucher disease in Colombia: mutation identification and comparison to other Hispanic populations *Molecular genetics and metabolism* 86 (2005) 466-472.
132. G. Gomez, S. Arias, L. Cardenas, D. Zoghbi, I. Paradisi, GBA mutations in Gaucher type I Venezuelan patients: ethnic origins and frequencies *J Genet* 96 (2017) 583-589.
133. B. Cormand, T.L. Harboe, L. Gort, C. Campoy, M. Blanco, N. Chamoles, et al. Mutation analysis of Gaucher disease patients from Argentina: high prevalence of the RecNciI mutation *Am J Med Genet* 80 (1998) 343-351.
134. R. Chaves, J.C. Coelho, K. Michelin-Tirelli, T.F. Mauricio, et al, Successful screening for Gaucher disease in a high-prevalence population in tabuleiro do Norte (northeastern Brazil): a cross-sectional study *JIMD Rep 1* (2011) 73-78.
135. R. Rozenberg, F. Araujo, D. Fox, P. Aranda, A. Nonino, C. et al, High frequency of mutation G377S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients *Braz J Med*

- Biol Res 39 (2006) 1171-1179.
136. Mucci J, Cuello M, Kisinovsky I, Larroude M, Delpino MV, Rozenfeld PA. Proinflammatory and proosteoclastogenic potential of peripheral blood mononuclear cells from Gaucher patients: Implication for bone pathology. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55(2):134-43.
  137. Gervas-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocovi M, Giraldo P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126153.
  138. Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):499-505.
  139. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1143:123-50.
  140. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(1):37-49
  141. J. Simón Camelo Júnior, M. Dragosky, G. Drelichman. Gaucher disease type 1 in the skeleton: review of Latin America. *Coluna/Columna.* 2016;15(4):317-24.
  142. Piran S, Roberts A, Patterson MA, Amato D. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;43(3):289-93.
  143. Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F, Di Rocco M, Iolascon G. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31(12):1197-212.
  144. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377(9773):1276-87.
  145. Bonnick SL, Lewis LA. *Bone Densitometry for Technologists.* 3rd ED. Totowa, NJ: Humana Press; 2013
  146. International Atomic Energy Agency. *Dual Energy X-Ray Absorptiometry for Bone Mineral Density and Body Composition Assessment.* Austria. Human Health Series. 2010. p. 1-115.
  147. Guss CE., McAllister A., Gordon C. DXA in Children and adolescents. *J Clin Dens* 2020, 1-8
  148. Licata AA., Binkley N., Petak SM., Camacho P. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on The quality of DXA Scans and reports. *Endocrine Practice* Vol 24 N 2, Feb 2018
  149. Haseltine KN, Chukir T, Smith PJ, Jacob JT, Bilezikian JP, Farooki A. Bone Mineral Density: Clinical Relevance and Quantitative Assessment. *J Nucl Med.* 2021 Apr;62(4):446-454.
  150. <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>
  151. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-471
  152. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom.* 2017 Jul-Sep;20(3):360-367.
  153. Srivastava A, Vliet E, Lewiecki M, et al Clinical use of serum and urina bone markers in the management of osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21 (7): 1015-1026.
  154. Larroudé MS, Aguilar G, Rossi I, Drelichman G, Fernandez Escobar N, Basack N, et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Gaucher Disease in Argentina. *J Clin Densitom.* 2016 Oct;19(4):444-449.
  155. Bone mineral density and vertebral fractures in Gaucher disease patients treated with imiglucerase. Larroude MS, Aguilar G, Rossi I, Brun L, Drelichman G. Grupo argentino para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Abstrat presentado en el Congreso ACR 2018
  156. Evaluation of bone microarchitecture by Trabecular bone Score in patients with Gaucher disease. Larroude Ms., Aguilar G., Rossi I., Brun L. , Drelichman G et al. *Journal of Clinical Rheumatology* V 24N S3 April 2018.
  157. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):477-94.
  158. Rademakers R. Radiologic evaluation of Gaucher bone disease. *Semin Hematol.* 1995;32(Suppl 1):14-9
  159. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-- initial experience. *Radiology.* 2003;229(2):554-61
  160. Nabil A. Yassa, Alison G. Wilcox. High-Resolution CT Pulmonary Findings in adults with gaucher's disease. *Clinical Imaging,* 22(5), 339-342.doi:10.1016/

- s0899-7071(98)00028-x CLINICAL IMAGING 1998;22:339–342. Elsevier Science
161. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, Bar Ziv Y, Hadas-Halpern I, Cahan C, Branski D, Zimran A. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J*. 1996 Feb;9(2):340-5.
162. Grabowski G, Andria G, Baldellou A, Campbell P, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb; 163(2):58-66.
163. Weinreb N, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Zimran A. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002 Aug 1;113 (2):112-9.
164. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013;161(6):832-842.
165. Rosenbloom BE, Cappellini MD, Dragosky M et al. Malignancies and Gammopathies in 2,123 International Gaucher Disease Type 1 Patients from the ICGG Gaucher Registry. In Preparation.
166. Kałużna M, Trzeciak I, Ziemnicka K, Machaczka M, Ruchała M. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:275
167. Biasucci G, Manfredi P. Pediatric Gaucher disease type I and mild growth hormone deficiency: a new feature? *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 3):551-4.
168. Mendelsohn E, Meir A, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A, Levy-Khademi F. Growth and final height of children with Gaucher disease: A 15-year follow-up at an Israeli Gaucher center. *Blood Cells Mol Dis*. 2018; 68:97–9.
169. G. Drelichman, E. Ponce, N. Basack, D. Freigeiro, L. Aversa et al. Clinical Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type 1 Gaucher Disease. *The Journal of Pediatrics*. August 2007. 197-201
170. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of Velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115: 4651-4656.
171. Zimran A, Wang N, Ogg C, et al. Seven-year safety with Velaglucerasa alfa for treatment naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *Research Article Am j Hematol* 2015: 90; 577–83
172. Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using Velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Aug 18
173. Zimran et al. Safety and efficacy of Velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with Imiglucerase. *Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):172-8
174. Pastores G. Development of anti-Velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 59 (2016) 37–43
175. Elstein D. Home infusion of intravenous Velaglucerase alfa: Experience from pooled clinical studies in 104 patients with type 1 Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 120 (2017) 111–115.
176. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, et al. Outcome of pregnancies in women receiving Velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res* (2014); 40:968-975.
177. L. Heather. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 68 (2018).226–231.
178. <https://clinicaltrials.gov/Study/of/the/Effect/of/Velaglucerase/Alfa/on/Bone-related/Pathology/in/Treatment-naive/Participants/With/Type/1/Gaucher/Disease>
179. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med* 2014;16: 359-366.
180. Pastores G, Shankar S, Petakov M, Giraldo P, et al. Enzyme replacement therapy with Taliglucerasa alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with Imiglucerasa. *Am. J. Hematol*. 91:661–665, (2016).
181. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez D, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, Chertkoff R. Safety and efficacy of two dose levels of Taliglucerasa alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 54 (2015) 9-16.
182. Baris, H.N.; Weisz Hubshman, M.; Bar-Sever, Z.; Kornreich, L.; Shkalim Zemer, V.; Cohen, I.J. Re-evaluation of bone pain in patients with type 1 Gaucher disease suggests that bone crises occur in small bones as well as long bones. *Blood Cells Mol. Dis*. 2015, 60, 65–72.

183. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis*. 2008 Jun;31(3):319-36
184. Lukina E 2014 *Blood Cells, Molecules and Diseases*. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. 53 (2014) 274–276.
185. Mistry P 2015 *JAMA*. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1. The ENGAGE Randomized Clinical Trial. February 17, 2015 Volume 313, Number 7.
186. Mistry PK 2017 *AJH*. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. 2017; 92:1170–1176.
187. Stiles A.R.; Huggins E.; Fierro L.; Jung S.-H.; et al. The role of glucosylsphingosine as an early indicator of disease progression in early symptomatic type 1 Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (2021) 27 Article Number: 100729. Date of Publication: 1 Jun
188. Galper J.; Balwani M.; Fahn S.; Waters C.; Krohn L.; et al. Cytokines and Gaucher Biomarkers in Glucocerebrosidase Carriers with and Without Parkinson Disease Movement Disorders (2021). Date of Publication: 2021
189. Pawliński L.; Tobór E.; Suski M.; Biela M. Et al. Proteomic biomarkers in Gaucher disease *SOURCE Journal of Clinical Pathology* (2021) 74:1 (25-29). Date of Publication: 1 Jan 2021.
190. Donald A.; Tan C.Y.; Chakrapani A.; Hughes D.A.; et al. Eye movement biomarkers allow for the definition of phenotypes in Gaucher Disease *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:1 Article Number: 349.
191. Menkovic I.; Boutin M.; Alayoubi A.; Mercier F.E.; Rivard G.-É.; Auray-Blais C. Identification of a reliable biomarker profile for the diagnosis of gaucher disease type 1 patients using a mass spectrometry-based metabolomic approach *International Journal of Molecular Sciences* (2020) 21:21 (1-21) Article Number: 7869. Date of Publication: 1 Nov 2020
192. Beaumont H.; Maas M.; Wormanns D.; Et al. Enhanced vertebra to disk ratio as a new semi-quantitative imaging biomarker for Gaucher disease patients *European Journal of Radiology* (2020) 129 Article Number: 109091. Date of Publication: 1 Aug 2020.
193. Mhanni A.; Boutin M.; Stockl F.; Johnston J.; Barnes J. Et al. spectrometry evaluation of biomarkers in the vitreous fluid in Gaucher disease type 3 with disease progression despite long-term treatment *Diagnostics* (2020) 10:2 Article Number: 69.
194. Afinogenova Y.; Ruan J.; Yang R.; Kleytman N.; Et al. Aberrant progranulin, YKL-40, cathepsin D and cathepsin S in Gaucher disease *Molecular Genetics and Metabolism* (2019) 128:1-2 (62-67).
195. Hurvitz N.; Dinur T.; Cohen M.B.; Cozma C.; Hovakimyan M.; Op. Glucosylsphingosine (Lyso-gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with gaucher disease *International Journal of Molecular Sciences* (2019) 20:12 Article Number: 3033. Date of Publication: 2 Jun 2019.
196. Schneider S.; Tahirovic S.; Hardy J.; Strupp M.; Bremova-Ertl T. Do heterozygous mutations of Niemann-Pick type C predispose to late-onset neurodegeneration: a review of the literature *Journal of Neurology* (2019). Date of Publication: 2019.
197. Polo G.; Burlina A.; Ranieri E.; Colucci F.; Rubert L.; et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: A comparative study *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2019). Date of Publication: 2019.
198. Giraldo P.; De Frutos L.; Cebolla J. Biomarker combination is necessary for the assessment of Gaucher disease? *Annals of Translational Medicine* (2018) 6 Supplement1 Article Number: S80.
199. World Health Organization. Regulatory Expectations and Risk Assessment for Biotherapeutic Products 2014. [https://www.who.int/biologicals/WHO\\_Risk\\_Assessment\\_for\\_Biotherapeutics\\_1st\\_PC\\_24\\_Jan\\_2014.pdf](https://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biotherapeutics_1st_PC_24_Jan_2014.pdf). Accessed June 2019.
200. United States Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry 2015. <https://www.fda.gov/media/82647/download>. Accessed June 2019.
201. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP /437/04 Rev 1. Guideline on similar biological medicinal products 2014. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf). Accessed June 2019.
202. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. IFPMA policy statement on non-comparable biotherapeutic products 2014. <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/>

- [02/Non-comparable Biotherapeutic Products English\\_02.pdf](#). Accessed June 2019.
203. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol.* 2012;30: 1186-1190.
204. Sola R, Griebenow K. Glycosylation of therapeutic proteins: an effective strategy to optimize efficacy. *BioDrugs.* 2010; 24:9-21.
205. S.B. Fitilev et al. Results of a phase I open-label randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Oncohaematology.* 2019; 14:73-83
206. E.P. Sysoeva. Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug glurazyme® (imiglucerase) in patients with Gaucher disease Type 1. *J Hematol Transfusiol.* 2020; 65(1): 8-23
207. Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs.* 2017;31(3):175-87.
208. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med.* 2011;365(5):385-8.
209. Raimondo N, Echeverría C, Stengel F, Pellerano G, Kreimer J, Mazzocculo L, et al. Biosimilars: Expert consensus of the Latin American Society of Psoriasis (SOLAPSO) in Argentina. *Medicina (Buenos Aires).* 2018;78:272-81.
210. Declerck PJ, Darendeliler F, Goth M, Kolouskova S, Micle I, Noordam C, et al. Biosimilars: controversies as illustrated by rhGH. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1219-29.
211. Gamez-Belmonte R, Hernandez-Chirlaque C, Arredondo-Amador M, Aranda CJ, Gonzalez R, Martinez-Augustin O, et al. Biosimilars: Concepts and controversies. *Pharmacol Res.* 2018;133:251-64.
212. Zuluaga AF, Rodriguez CA. La ruta abreviada de comparabilidad colombiana para medicamentos biotecnológicos: ¿tendencia global o caso único? *Rev Panam Salud Publica.* 2018;41:e94.
213. Pombo ML, Di Fabio JL, Cortes Mde L. Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries. *Biologicals.* 2009;37(5):271-6.
214. Chow SC, Wang J, Endrenyi L, Lachenbruch PA. Scientific considerations for assessing biosimilar products. *Stat Med.* 2013;32(3):370-81.
215. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2018;32(1):27-52.
216. Relevance of various animal models of human infections to establish therapeutic equivalence of a generic product of piperacillin/tazobactam. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2015.
217. Mishra V, Thakur S, Patil A, Shukla A. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(8):737-58.
218. Inokuchi J, Radin NS. Preparation of the active isomer of 1-phenyl-2-decanoyl-amino-3-morpholino-1-propanol inhibitor of murine glucocerebrosidase. *J Lipid Chem* 1987; 28: 565-571
219. Platt FM, Neises GR, Karlsson GB, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxygalactonojirimycin inhibits glycolipid biosynthesis but does not affect N-linked oligosaccharide processing. *J Biol Chem.* 1994;269:27108-14.
220. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, Platt F, Butters T, Dwek R, Moyses C, Gow I, Elstein D, Zimran. Novel oral treatment of Gaucher disease
221. Alfonso P, Pampín S, Estrada J, Rodríguez-Rey JC, Giraldo P, Sancho J, Pocoví M. Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35:268-76.
222. Thirumal Kumar D, Iyer S, Christy JP, Siva R, Tayubi IA, George Priya Doss C, Zayed H. A comparative computational approach toward pharmacological chaperones (NN-DNJ and amroxol) on N370S and L444P mutations causing Gaucher's disease. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;114:315-339.
223. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:140.
224. Medrano-Engay B, Andrade-Campos M, Irún MP, Pocoví M, Giraldo P. Relation between Gastrointestinal Adverse Effects in Gaucher Disease Patients and Intestinal Disaccharidases Activity Evaluated by Methane Hydrogen Breath Test. *J Pharm Pharmacol.* 2017;5: 85-97
225. Zavesca. Ficha técnica. <https://www.vademecum.es>
226. Brand M, Muller A, Alsop J, van Schaik IN, Bembi

- B, Hughes D. Results from a 9-year Intensive Safety Surveillance Scheme (IS(3) ) in miglustat (Zavesca(®) )-treated patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:329-33.
227. Giraldo P, Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun P, Atutxa K, Acedo A, Barez A, Blanes M, Diaz-Morant V, Fernández-Galán MA, Franco R, Gil-Cortes C, Giner V, Et al . Twelve years of experience with miglustat in the treatment of type 1 Gaucher disease: The Spanish ZAGAL project. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; 68:173-179.
228. Amato D, Patterson MA. Combined miglustat and enzyme replacement therapy in two patients with type 1 Gaucher disease: two case reports. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):19.
229. 1-Shayn J.A. et al. Eliglustat tartrate: glucosylceramide synthase inhibitor: treatment of type 1 Gaucher disease. *Drugs Future* 35(8)(2010)613-20
230. Lukina E et al. Phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz 112.638). an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 116 (6)(2010)893-899.
231. 3 - Lukina E et al. Improvement in hematological, visceral and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz 112.638) treatment: 2-years result of a phase 2 study. *Blood* 116 (20) 2010.4095-4098.
232. 5-Peterschmitt J et al. Biomarker response to eliglustat, an oral investigational oral substrate reduction therapy (SRT) for Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab* Feb. 2013.
233. 6-Kamath R et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol* (2014) 43: 1353-60.
234. 7- Mistry P et al. Effect of oral Eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1. The ENGAGE randomized trial. *JAMA*, vol 313, number 7, 695- 70.2015
235. 8- Peterschmitt J. et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral Eliglustat: Evaluation of frequency, timing and duration. *Blood Cells. Mol Dis.* 2018 Feb. 68: 185-91.
236. 9- Ross L et al. Eliglustat adverse event data from a pooled analysis of four trials in Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab.*111 (2) (2014)590.
237. 10- Outcomes after 8 years of Eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. Lukina E. et al. *Am J Hematol* 2019 Jan, 94(1)29-38.
238. 11- Belmatoug N et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur Journal of Internal Medicine.*37 (2017) 25-32.
239. 12- Balwani M et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet and Met* (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/ymgme.2015.09.002>
240. Drelichman G., Fernández Escobar N., Soberón B , Basack N, Aversa L, Watman N, Bolesina M, Ávila M, Dragosky M, Jozami C , Larroudé M, Aguilar G. Resultados del tratamiento con eliglustat, una nueva terapia de reducción de sustrato para pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1: efectividad a 6 años evaluada en tres centros de Argentina. *HEMATOLOGÍA Volumen 23 n° 3: xx-xx Septiembre - Diciembre 2019*
241. Pena A. Partial splenic embolization in a child with Gaucher disease, massive splenomegaly and severe thrombocytopenia. *Pediatr Radiol* (2009) 39: 1006-1009
242. R. Sam, BS, E. Ryan, E. Daykin, E. Sidransky. Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 August; 22(11): 1489–1503. doi:10.1080/14656566.2021.1902989.
243. Jung O, Patnaik S, Marugan J, et al. Progress and potential of non-inhibitory small molecule chaperones for the treatment of Gaucher disease and its implications for Parkinson disease. *Expert Rev Proteomics.* 2016;13: 471–479. [PubMed: 27098312] \* An overview of noninhibitory small molecule chaperones
244. Maegawa GHB, Tropak MB, Buttner JD, et al. Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J Biol Chem.* 2009;284:23502–23516. [PubMed: 19578116]
245. Shaare Zedek Medical Center. Ambroxol Therapy for Patients With Type 1 Gaucher Disease and Suboptimal Response to Enzyme Replacement Therapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 [cited 2020 Dec 30]. Report No.: NCT03950050. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950050>.
246. Mullin S, Smith L, Lee K, et al. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77:427–434. [PubMed: 31930374]
247. Kim Y-M, Yum M-S, Heo SH, et al. Pharmacologic properties of high-dose ambroxol in four patients with Gaucher disease and myoclonic epilepsy. *J Med*

- Genet. 2020;57:124–131. [PubMed: 31649052]
248. Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3:200–215. [PubMed: 27042680]
249. Steet RA, Chung S, Wustman B, et al. The iminosugar isofagomine increases the activity of N370S mutant acid  $\beta$ -glucosidase in Gaucher fibroblasts by several mechanisms. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:13813–13818. [PubMed: 16945909]
250. Amicus Therapeutics Announces Preliminary Results of Phase 2 Study with Plicera(TM) for Gaucher Disease | Amicus Therapeutics [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-rarediseases-collaborative-approach-drug-development-using-gaucher-disease-as-a-model-draft](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-rarediseases-collaborative-approach-drug-development-using-gaucher-disease-as-a-model-draft-guidance-for-industry).  
Sam et al. Page 22 Expert Opin Pharmacother. Author manuscript; available in PMC 2022 August 01. Author Manuscript Author Manuscript Research C for DE and. Pediatric Rare Diseases--A Collaborative Approach for Drug Development Using Gaucher Disease as a Model; Draft Guidance for Industry [Internet]. US Food Drug Adm. FDA; 2020 [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-rarediseases-collaborative-approach-drug-development-using-gaucher-disease-as-a-model-draft>.  
Amicus Therapeutics Announces Preliminary Results of Phase 2 Study. Available from: <https://ir.amicusrx.com/news-releases/news-release-details/amicus-therapeutics-announces-preliminary-results-phase-2-study>.
251. Yang C, Rahimpour S, Lu J, et al. Histone deacetylase inhibitors increase glucocerebrosidase activity in Gaucher disease by modulation of molecular chaperones. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:966–971. [PubMed: 23277556].
252. Aflaki E, Stubblefield BK, Maniwang E, et al. Macrophage models of Gaucher disease for evaluating disease pathogenesis and candidate drugs. *Sci Transl Med.* 2014;6:240ra73.
253. Aflaki E, Borger DK, Moaven N, et al. A New Glucocerebrosidase chaperone reduces  $\alpha$ -synuclein and glycolipid levels in iPSC-derived dopaminergic neurons from patients with Gaucher disease and parkinsonism. *J Neurosci.* 2016;36:7441–7452. [PubMed: 27413154]
254. UCSF. UCSF Mucopolysaccharidosis Trial: In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT04532047>.  
Clinical trial of IUERT
255. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet.* 2003;4:346–358. [PubMed: 12728277]
256. Prevail Therapeutics. An Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of single-dose PR001A in infants with Type 2 Gaucher disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04411654); 2020 [cited 2020 Dec 30]. Report No.: NCT04411654. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04411654>.  
Clinical trial testing AAV Gene therapy for GD2
257. AvroBio. An Adaptive, Open-Label, Multinational Phase 1/2 Study Of The Safety and Efficacy of Ex Vivo, Lentiviral Vector-Mediated Gene Therapy AVR-RD-02 for Subjects With Type 1 Gaucher Disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04145037); 2020 [cited 2020 Jun 1]. Report No.: NCT04145037. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04145037>.  
Clinical trial testing Lentiviral Gene Therapy for GD1
258. Sun Y, Liou B, Chu Z, et al. Systemic enzyme delivery by blood-brain barrier-penetrating SapC-DOPS nanovesicles for treatment of neuronopathic Gaucher disease. *EBio Medicine.* 2020;55: 102735. [PubMed: 32279952]
259. SJY MD, JVAMP FRCP, editors. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. Philadelphia; 2010.
260. Ito S, Pophali P, Koklanaris E, Superata J, Fahle G, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplantation.* 2013; 48:1313–1316. doi:10.1038/bmt.2013.49. [PubMed: 23562969]
261. Ito S, Barrett A. Gauchers Disease—A Reappraisal of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30:61–70. doi:10.3109/08880018.2012.762076. [PubMed: 23363328]
262. Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Mansson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation.* 1995; 59:864–870. [PubMed: 7701581]
263. Machaczka M. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Gaucher Disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30:459–461. doi:10.3109/08880018.2013.793757. [PubMed: 23647506]
264. Cook L, Schulze J, Kopil C, Hastings T, Naito A, Wojcieszek J, Payne K, Alcalay RN, Klein C, Saunders-Pullman R, Simuni T, Foroud T. Genetic Testing for Parkinson Disease: Are We Ready? *Neurol Clin Pract.* 2021 Feb;11(1):69–77. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000831. PMID: 33968475; PMCID: PMC8101316.

265. J. Wojcieszek, K. Payne, Roy N. Alcalay, Ch. Klein, R. Saunders-Pullman, T. Simuni, and T. Foroud. *Neurology: Clinical Practice* February 2021 vol. 11 no. 1 69-77. doi:10.1212/CPJ.0000000000000831
266. Espay A, Kalia L, Gan-Or Z, Williams-Gray CH, Bedard PL, Rowe S, Morgante F, Fasano A, Stecher B, Kauffman M, Farrer MJ, Coffey CS, Et al Disease modification and biomarker development in Parkinson disease: Revision or reconstruction? *Neurology*. 2020 Mar 17;94(11):481-494. doi: 10.1212/WNL.0000000000009107. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32102975; PMCID: PMC7220234.
267. Parenti G, Medina DL, Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Mol Med*. 2021 Feb 5;13(2):e12836. doi: 10.15252/emmm.202012836. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33459519; PMCID: PMC7863408.
268. Parenti, G.; et al. Funcion de los lisosomas, 2018 .G Parenti et al 2020 R Rebiai et al, 2021
269. Navarro-Romero A, Montpeyó M, Martínez-Vicente M. The Emerging Role of the Lysosome in Parkinson's Disease. *Cells*. 2020 Nov 2;9(11):2399. doi: 10.3390/cells9112399. PMID: 33147750; PMCID: PMC7692401.
270. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 1;4(1):27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 18;4(1):36. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 17;5(1):34. PMID: 30275469.
271. Massaro G, Geard A, Liu W, Coombe-Tennant O, Waddington SN, Baruteau J, Gissen P, Rahim AA. Gene Therapy for Lysosomal Storage Disorders: Ongoing Studies and Clinical Development. *Biomolecules*. 2021 Apr 20;11(4):611. doi: 10.3390/biom11040611. PMID: 33924076; PMCID: PMC8074255.
272. Srikanth MP, Jones JW, Kane M, Awad O, Park TS, Zambidis ET, Feldman RA. Elevated glucosylsphingosine in Gaucher disease induced pluripotent stem cell neurons deregulates lysosomal compartment through mammalian target of rapamycin complex 1. *Stem Cells Transl Med*. 2021 Jul;10(7):1081-1094. doi: 10.1002/sctm.20-0386. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33656802; PMCID: PMC8235124.
273. Behl T, Kaur G, Fratila O, Buhas C, Judea-Pusta C, Negrut N, Bustea C, Bungau S. Cross-talks among GBA mutations, glucocerebrosidase, and  $\alpha$ -synuclein in GBA-associated Parkinson's disease and their targeted therapeutic approaches: a comprehensive review. *Transl Neurodegener*. 2021 Jan 15;10(1):4. doi: 10.1186/s40035-020-00226-x. PMID: 33446243; PMCID: PMC7809876.
274. Chen Y, Sam R, Sharma P, Chen L, Do J, Sidransky E. Glucocerebrosidase as a therapeutic target for Parkinson's disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2020 Apr;24(4):287-294. doi: 10.1080/14728222.2020.1733970. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32106725; PMCID: PMC7113099.
275. Toffoli M, Higgins A, Lee C, Koletsi S, Chen X, Eberle M, Sedlazeck FJ, Mullin S, Proukakis C, Schapira AHV. Intronic Haplotypes in the GBA Gene Do Not Predict Age at Diagnosis of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021 Jun;36(6):1456-1460. doi: 10.1002/mds.28616. Epub 2021 May 19. PMID: 34008887.
276. Di Rocco M, Di Fonzo A, Barbato A, Cappellini MD, Carubbi F, Giona F, et al. Parkinson's disease in Gaucher disease patients: ¿what's changing in the counseling and management of patients and their relatives? *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 23;15(1):262. doi: 10.1186/s13023-020-01529-y. PMID: 32967694; PMCID: PMC7510137.
277. Kim YM, Choi JH, Kim GH, Sohn YB, Ko JM, Lee BH, Cheon CK, et al. The GBA p.G85E mutation in Korean patients with non-neuronopathic Gaucher disease: founder and neuroprotective effects. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Nov 11;15(1):318. doi: 10.1186/s13023-020-01597-0. PMID: 33176831; PMCID: PMC7656680.
278. Do J, McKinney C, Sharma P, Sidransky E. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener*. 2019 Aug 29;14(1):36. doi: 10.1186/s13024-019-0336-2. PMID: 31464647; PMCID: PMC6716912.
279. Huh YE, Chiang MSR, Locascio JJ, Liao Z, Liu G, Choudhury K, Kuras YI, Tuncali I, Videnovic A, Hunt AL, Schwarzschild MA, Hung AY, Herrington TM, Hayes MT, Hyman BT, Wills AM, Gomperts SN, Growdon JH, Sardi SP, Scherzer CR.  $\beta$ -Glucocerebrosidase activity in GBA-linked Parkinson disease: The type of mutation matters. *Neurology*. 2020 Aug 11;95(6):e685-e696. doi: 10.1212/WNL.0000000000009989. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32540937; PMCID: PMC7455354.
280. Degnan AJ, Ho-Fung VM, Ahrens-Nicklas RC, Barrera CA, Serai SD, Wang DJ, Ficioglu C. Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement. *Insights Imaging*. 2019 Jul 10;10(1):70. doi: 10.1186/s13244-019-0743-5. PMID: 31289964; PMCID: PMC6616606.
281. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a

- comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18:163–75.
282. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013;161(6):832–842.
283. Cox TM, Rosenbloom BE, Barker RA. Gaucher disease and comorbidities: B-cell malignancy and parkinsonism. *Am J Hematol*. 2015;90 Suppl 1:S25–28
284. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(1):53–58.
285. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Storage Disorders and Malignancy. *Diseases*. 2017;5(1):8.
286. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005;105(12):4569–4572.
287. TH, Kacena KA, Yang M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol*. 2009;84(4):208–214.
288. Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, Abrahamov A, Elstein D. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34(3):197–200.
289. Mistry PK, Taddei T, vom Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(3):235–246.
290. Weinreb NJ, Barbouth DS, Lee RE. Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:211–217.
291. Weinreb NJ, Lee RE. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2013;18(3):177–195.
292. Rosenbloom BE, Cappellini MD, Dragosky M et al, Malignancies and Gammopathies in 2,123 International Gaucher Disease Type 1 Patients from the ICGG Gaucher Registry. In Preparation
293. Kałużna M, Trzeciak I, Ziemnicka K, Machaczka M, Ruchała M. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:275
294. Giraldo P, Perez-Lopez J, Nunez R, de la Puebla RF, Luno E, Saura-Grau S, et al. Patients with type 1 Gaucher disease in Spain: A cross-sectional evaluation of health status. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;56(1):23–30.
295. Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Kannai R, Levy-Lahad E, Horowitz M, et al. Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy. *Q J Med*. 1993;86(9):565–73
296. Bembi B, Zanatta M, Carrozzi M, Baralle F, Gornati R, Berra B, et al. Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet*. 1994;344(8938):1679–82.
297. Drelichman G, Ponce E, Basack N, Freigeiro D, Aversa L, Graciela E, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007;151(2):197–201.
298. Doneda D, Netto CB, Moulin CC, Schwartz IV. Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I patients: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10(1):34.
299. Langeveld M, de Fost M, Aerts JM, Sauerwein HP, Hollak CE. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(3): 428–32.
300. Corssmit EP, Hollak CE, Endert E, van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA. Increased basal glucose production in type 1 Gaucher's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(9):2653–7.
301. Fuller M. Sphingolipids: the nexus between Gaucher disease and insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2010;9:113.
302. Meikle PJ, Whitfield PD, Rozaklis T, Blacklock D, Duplock S, Elstein D, et al. Plasma lipids are altered in Gaucher disease: biochemical markers to evaluate therapeutic intervention. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(3):420–7.
303. Ghauharali-van der Vlugt K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, et al. Prominent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 389(1-2):109–13.
304. Alfonso P, Cenarro A, Perez-Calvo JI, Puzo J, Giralto M, Giraldo P, et al. Effect of enzyme replacement therapy on lipid profile in patients with Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(17):641–6
305. Doneda D, Lopes AL, Teixeira BC, Mittelstadt

- SD, Moulin CC, Schwartz IV. Ghrelin, leptin and adiponectin levels in Gaucher disease type I patients on enzyme replacement therapy. *Clin Nutr.* 2015;34(4):727–31.
306. Cohen IJ, Yaniv I, Baris H. Diagnosis of severe type 1 Gaucher's disease before irreversible damage occurs : is HDL cholesterol the answer? *Br J Haematol.* 2010;150(1):118–9.
307. Stein P, Yang R, Liu J, Pastores GM, Mistry PK. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):429–37
308. Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P, Hollak CE, Sauerwein HP, Simons P, et al. Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism.* 2007;56(3):314–9.
309. Biasucci G, Manfredi P. Pediatric Gaucher disease type I and mild growth hormone deficiency: a new feature? *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):551–4.
310. Mendelsohn E, Meir A, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A, Levy-Khademi F. Growth and final height of children with Gaucher disease: A 15-year follow-up at an Israeli Gaucher center. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:97–9.
311. Drelichman G., Linares A., Villalobos J., Cabello J. F. et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica: Un informe del registro internacional y del grupo Latinoamericano de EG. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2012; 72: 273-282.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la *Revista Hematología*: [www.revistahematologia.com.ar](http://www.revistahematologia.com.ar). Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés. Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatómo-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores



## REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal y se incluirán en el texto en la ubicación que corresponda.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.

- Autores/as:

- En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
- Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:

"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."

**Nota:** la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerarse como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

- En español e inglés.
- Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
  - En español e inglés.
  - Cantidad: entre 3 y 5.
  - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

**Ejemplo:** Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990011132207>

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

#### **Datos respaldatorios**

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.](#) [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA ([www.normasapa.com](http://www.normasapa.com))

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.

La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica:** Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

**Conflicto de Interés:**

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

**NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista.** El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

**Imágenes:**

Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

**Aviso de derechos de autor/a**

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)

**Declaración de privacidad**

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

**Código de ética**

**Hematología** rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del [Comité de Ética de las Publicaciones](#) (Committee on Publication Ethics - COPE).

Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.

No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.

Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

**Modelos animales**

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

**Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA**

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: [sah@sah.org.ar](mailto:sah@sah.org.ar) /// [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: [www.revistahematologia.com.ar](http://www.revistahematologia.com.ar). You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.

The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. Tables and figure legends must go on separate pages from the main text in the appropriate places.

The articles arrangement should be as follows:

1. a) Cover: It will include the following items:

- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.

- Authors:

- The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
- Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

**Example:**

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

City, country of origin, and e-mail of the responsible author.

**Authorship:** Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:

‘The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.’

**Note:** The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

- Both in Spanish and English.
- Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
- Length: up to 400 words.

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.
- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.



## HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:** It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:** They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables must appear on separate pages. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page.

**Include the DOI, if applicable.**

**Example:** Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. [https://doi.org/15.1555/S0363-5023\(10\)8111-0](https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0)

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

**Supporting data**

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards ([www.normasapa.com](http://www.normasapa.com))

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

**Conflicts of interest:**

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

**It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología.** The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

1) Employee

2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

**Images:**

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

**Copyright Notice**

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)

**Privacy Statement**

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

**Code of Ethics**

**Hematología** applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

**Animal models**

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*  
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina  
E-mail: [sah@sah.org.ar](mailto:sah@sah.org.ar) /// [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)



# REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>  
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA  
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina  
(54-11) 4855-2452 / 2485  
[www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar) - [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)

# REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>  
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA  
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina  
(54-11) 4855-2452 / 2485  
[www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar) - [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)