



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
GAUCHER TIPO 1**

**TESIS**

Que para obtener el titulo de

**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ANDREA DEL ROCÍO QUIROZ SAAVEDRA**

**DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. LETICIA MUNIVE BAÉZ**



**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **CARÁTULA PARA FIRMA DE TESIS DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TÍTULO DE TESIS: "ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1"**

**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ  
DIRECTORA DE TESIS**

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

**AUTORA:** Andrea del Rocío Quiroz Saavedra.  
Residente de segundo año de Neurología Pediátrica, INP.  
rosayo\_28@hotmail.com, Tel: 3314387081

**TUTORA:** Dra. Leticia Munive Báez  
Neuróloga pediatra adscrita al servicio de neuropediatría del INP.  
[draleticiamunive@prodigy.net.mx](mailto:draleticiamunive@prodigy.net.mx) , Tel : 5585318200.

**INVESTIGADORES INTRAMUROS :** Dr. Luis Carbajal Rodríguez  
Jefe del servicio de Medicina interna : clínica de enfermedades lisosomales

## ABREVIATURAS UTILIZADAS:

<i>EDL</i>	<i>Enfermedades por depósito lisosomal</i>
<i>EG</i>	<i>Enfermedad de Gaucher</i>
<i>EG1</i>	<i>Enfermedad de Gaucher tipo 1</i>
<i>EG2</i>	<i>Enfermedad de Gaucher tipo 2</i>
<i>EG3</i>	<i>Enfermedad de Gaucher tipo 3</i>
<i>GCasa</i>	<i>Glucocerebrosidasa</i>
<i>GlcCer</i>	<i>Glucosilceramida</i>
<i>NAV</i>	<i>Necrosis Avascular</i>
<i>TRE</i>	<i>Terapia de reemplazo enzimático</i>
<i>TRS</i>	<i>Terapia de reducción de sustrato</i>

## ÍNDICE

1. Marco teórico	1
1.1 Definición	1
1.2 Epidemiología	1
1.3 Fisiopatología	2
1.4 Presentaciones clínicas	3
1.5 Diagnóstico	5
1.6 Tratamiento	8
2. Planteamiento del problema	11
3. Pregunta de investigación	12
4. Justificación	13
5. Hipótesis	15
6. Objetivos	16
7. Diseño metodológico	17
8. Consideraciones éticas	25
9. Recursos humanos, físicos y financieros	26
10. Resultados	27
11. Discusión	31
12. Conclusiones	33
13. Referencias bibliográficas	34

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Definición

Las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) son un grupo de enfermedades hereditarias heterogéneas causadas por mutaciones que afectan a los genes que codifican la función de las enzimas lisosomales necesarias para la degradación de una amplia gama de macromoléculas complejas. La disfunción lisosomal resultante conduce a disfunción celular y anomalías clínicas. En un grupo de EDL, las esfingolipidosis, existe una disfunción en las capacidades de degradación de enzimas de los metabolitos que son componentes esenciales de las membranas celulares y reguladores de varias vías de señalización (Ginzburg et al. 2004)

La enfermedad de Gaucher (EG, OMIM # 230800, ORPHA355) es la esfingolipidosis más común. Fue descrita por primera vez por Philippe Gaucher en 1882 en un paciente con esplenomegalia sin leucemia. La EG es una enfermedad genética rara, autosómica y recesiva causada por mutaciones en el gen GBA1, ubicado en el cromosoma 1 (1q21). Esto conduce a una actividad marcadamente disminuida de la enzima lisosomal, glucocerebrosidasa (GCasa, también llamada glucosilceramidasa o ácido  $\beta$ -glucosidasa), que hidroliza la glucosilceramida (GlcCer) en ceramida y glucosa. Se han descrito más de 300 mutaciones GBA en el gen GBA1 [Hruska et al. 2008]. Muy raramente, la EG también puede ser causada por una deficiencia en el activador de la GCasa, saposina C [Vaccaro et al. 2010]. El fenotipo es variable, pero se han descrito tres formas clínicas: el tipo 1 es el más común y generalmente no causa daño neurológico, mientras que los tipos 2 y 3 se caracterizan por un deterioro neurológico. Sin embargo, estas distinciones no son absolutas, y se reconoce cada vez más que la EG neuropática representa un continuo fenotípico, que va desde el síndrome extrapiramidal en el tipo 1, en el extremo leve, hasta la hidropesía fetal en el extremo grave del tipo 2 [Sidransky et al. 2012].

## 1.2 Epidemiología

La incidencia de la enfermedad es cerca de 1/40,000 a 1/60,000 nacimientos en la población general, pero puede alcanzar 1/800 nacimientos en la población judía Ashkenazi. (Grabowski et al. 2008, Stirnemann et al 2012)

## **1.3 Fisiopatología**

### ***Acumulación de glucosilceramida***

Las mutaciones en el gen GBA1 conducen a una disminución marcada en la actividad de la GCasa. Las consecuencias de esta deficiencia generalmente se atribuyen a la acumulación del sustrato, GlcCer, en macrófagos, que induce su transformación en células de Gaucher. Bajo microscopía de luz, las células de Gaucher suelen agrandarse, con núcleos excéntricos y cromatina y citoplasma condensados con una apariencia heterogénea de "papel arrugado". Esta característica está relacionada con la presencia de agregados de GlcCer en arreglos fibrilares y retorcidos característicos que pueden visualizarse mediante microscopía electrónica [Lee et. Al 1968]. Las células de Gaucher se infiltran principalmente en la médula ósea, el bazo y el hígado, pero también se infiltran en otros órganos y se consideran los principales factores de los síntomas de la enfermedad. El linaje de monocitos/macrófagos se altera preferentemente debido a su papel en la eliminación de eritroides y leucocitos, que contienen grandes cantidades de glucosfingolípidos, una fuente de GlcCer. La acumulación de GlcCer en las células de Gaucher se considera el primer paso hacia la afectación ósea, lo que lleva a la compresión vascular que es la fuente de complicaciones necróticas [Mikosch et al 2010]. Los mecanismos fisiopatológicos de la afectación neurológica siguen siendo poco explicados. El recambio de GlcCer en las neuronas es bajo y su acumulación solo es significativa cuando la actividad residual de la GCasa disminuye drásticamente, es decir, solo con algunos tipos de mutaciones GBA1 [Orvisky et al. 2002].

### ***Subpoblación de células de Gaucher.***

Estudios recientes indican que las células de Gaucher no solo resultan de la transformación de las células de macrófagos, sino que se corresponden con una subpoblación M2 distinta de una vía de diferenciación alternativa [Boven et al 2004]. Hay muchos estados funcionales de la polarización de macrófagos, que pueden polarizarse completamente y adquirir un fenotipo específico como M1 (activación característica de macrófagos) o M2 (activación alternativa de macrófagos). Estos fenotipos específicos dependen del tejido y del microambiente específico donde se encuentran los macrófagos. La subpoblación M2 se ha descrito como células con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y de reparación tisular, e incluye macrófagos que eliminan células hematopoyéticas anormales o núcleos de eritroblastos fagocitados.

## ***Consecuencias metabólicas distintas a la acumulación de glucosilceramida en células de Gaucher***

La esfingosina podría ser particularmente tóxica para los huesos; la acumulación de glucosilesfingosina puede causar disfunción neuronal y muerte, lo que conduce principalmente a síntomas neurológicos relacionados con la EG [Hong et al. 2004]. La glucosilesfingosina normalmente está ausente en el cerebro humano, pero es detectable en los cerebros de pacientes con lesiones neurológicas relacionadas con EG, incluso si las células de Gaucher no se observan en su sistema nervioso. La glucosilesfingosina podría representar un biomarcador más específico y sensible que la quitotriosidasa o CCL18 [Dekker et al. 2011, Rolfs et al. 2013].

## ***Anormalidades en el tráfico intracelular de glucocerebrosidasa***

El déficit enzimático de la GCasa no solo se debe a la disfunción enzimática intrínseca, sino que también es la consecuencia de anomalías que ocurren durante el transporte y la administración de la enzima a los lisosomas. Por lo tanto, el plegamiento incorrecto de la enzima durante su paso a través del retículo endoplásmico puede conducir a su degradación prematura por el proteasoma [Ron et al. 2005, Yang et al. 2015].

### **1.4 Presentaciones clínicas**

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por hepatoesplenomegalia, citopenia, a veces afectación ósea grave y, en ciertas formas, alteración neurológica. La variabilidad en las presentaciones clínicas de EG puede explicarse por el continuo de fenotipos [Sidransky et al. 2004]. Sin embargo, se pueden distinguir tres presentaciones fenotípicas principales. Se describen a continuación, en orden creciente de severidad. La EG tipo 1 generalmente se denomina EG no neuronopática; el tipo 2 y el tipo 3 se denominan EG neuronopática.

#### ***Enfermedad de Gaucher Tipo 1 (ORPHA77259)***

La EG tipo 1 (EG1), que generalmente se distingue por la ausencia de deterioro neurológico, es la forma más común de la enfermedad (prevalencia: 90% -95% en Europa y América del Norte). Su presentación clínica es variable, desde asintomática durante toda la vida hasta las formas de inicio temprano que se presentan en la infancia. Los síntomas iniciales varían considerablemente y los pacientes pueden diagnosticarse a cualquier edad [Stirnemann et al. 2012].

La edad media de diagnóstico es de 10 a 20 años [Stirnemann et al. 2012, Charrow et al. 2000]. Aunque la aparición media general de pacientes en el Registro de Gaucher (administrado por International Collaborative Gaucher Group) es de 20.4 años, la mayoría (56%) de los pacientes tuvieron un inicio antes de los 20 años. Sin embargo, este registro incluye principalmente pacientes sintomáticos y tratados, y así la edad media está probablemente sesgada. Dos tercios (68%) de este grupo fueron diagnosticados antes de los 10 años y casi la mitad (48%) antes de los 6 años [Kaplan et al. 2006, Grabowski et al. 2015]. La EG1 a menudo puede limitar la calidad de vida y a menudo se asocia con una morbilidad considerable, pero rara vez es mortal. La fatiga es común (50% de los pacientes) y con frecuencia tiene un impacto en la vida escolar o en las actividades socio-profesionales. En los niños, el retraso del crecimiento y la pubertad tardía son comunes (crecimiento <percentil 5 en el 34% de los niños) [Kaplan et al. 2006]. La esplenomegalia se observa en más del 90% de los pacientes y en ocasiones es masiva, con un bazo que pesa varios kilogramos y causa dolor abdominal o distensión. De hecho, puede ser el único signo clínico, lo que lleva a pruebas innecesarias si no se considera la EG. El infarto esplénico puede complicar las cosas; la rotura del bazo solo ocurre muy raramente [Hill et al. 1986, Neudorfer et al. 1997]. La hepatomegalia se observa en el 60-80% de los pacientes. Los gaucheromas tienen características de imagen variadas y, por lo tanto, es difícil distinguir un gaucheroma de otra lesión [Regenboog et al. 2016]. La prevalencia de cálculos biliares en EG1 es del 32%, es decir, cinco veces mayor que en la población general [Taddei et al. 2010]. Los análisis de bilis revelan cálculos de colesterol y GlcCer.

Se pueden observar fenómenos hemorrágicos en el momento del diagnóstico. Rara vez son graves y suelen estar relacionadas con trombocitopenia (60-90% de los casos) o con trastornos de la coagulación o hemostasia primaria [Rosenbaum et al. 2014] o, más raramente, con trastornos plaquetarios [Gillis et al. 1999]. El sangrado mucocutáneo (epistaxis, sangrado gingival, menorragia, etc.) es común. También se han reportado hemorragia o hemorragia postoperatoria durante el nacimiento y hematomas espontáneos (por ejemplo, hematomas psoas). La anemia, observada en el 20-50% de los casos, es generalmente moderada. La leucopenia es rara. La afectación ósea causa dolor agudo que se manifiesta como crisis óseas muy dolorosas, predominantemente en la pelvis y las extremidades inferiores (más raramente en las extremidades superiores), y/o dolor crónico que debe evaluarse mediante una escala analógica visual o digital [Wenstrup et al. 2002]. Las crisis óseas están probablemente asociadas con fenómenos vasooclusivos isquémicos. Parece que pueden ser reversibles y no aparecer como lesiones en las

imágenes médicas. Sin embargo, generalmente causan anomalías denominadas infartos óseos en huesos largos (metáfisis o diáfisis) y huesos planos, y lesiones denominadas necrosis avascular (NAV) en las epífisis. Las crisis óseas dolorosas agudas son más comunes en los niños (30% de los niños con EG1). Por lo general, progresan durante 7 a 10 días y se asocian con inflamación local, fiebre leve (38° C), leucocitosis polinuclear y síndrome inflamatorio moderado.

Las crisis óseas predicen futuros infartos óseos y NAV. Los infartos óseos con consecuencias clínicas, NAV y fracturas patológicas se consideran complicaciones óseas graves de la EG y se definen como eventos óseos [Stirnemann et al. 2010]. Las pérdidas moderadas de masa ósea (osteopenia) o disminuciones más graves (osteoporosis) aumentan con la edad y la menopausia en sujetos normales. La pérdida de masa ósea ocurre antes y es más grave en pacientes con EG y puede causar fracturas patológicas (de huesos largos, vértebras, etc.). La disminución de la masa ósea parece estar correlacionada con otras complicaciones óseas y viscerales [Pastores et al. 1996]. La afectación pulmonar puede estar relacionada con la infiltración de los pulmones por las células de Gaucher, lo que crea una enfermedad intersticial que puede conducir a fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva secundaria a la deformación de la columna o hipertensión arterial pulmonar [Amir et al. 1999, Mistry et al. 2002]. Este último es más común en pacientes esplenectomizados, particularmente en mujeres, o puede ser causado por un síndrome hepatopulmonar que complica la cirrosis hepática. La afectación pulmonar es rara en todos los fenotipos EG y parece más frecuente en pacientes homocigotos para la mutación 1448G (L444P) [Santamaria et al 1998]. En raras ocasiones, la afectación renal, manifestada como proteinuria y hematuria, refleja la infiltración de glomérulos por las células de Gaucher [Santoro et al. 2002]. La afectación de la piel se manifiesta como una hiperpigmentación amarillo-marrón, generalmente en las partes anteriores de las tibias y las mejillas [Goldblatt et al 1984]. Contrariamente a la definición convencional de EG1, en los últimos años se han descrito ciertas manifestaciones neurológicas asociadas con este fenotipo. Los pacientes con EG1 tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson (4 a 20 veces mayor), a menudo a una edad más temprana que en la EP normal [Sidransky et al. 2009]. La prevalencia de neuropatías periféricas mínimamente sintomáticas y neuropatías de fibras pequeñas es del 14% y, por lo tanto, más alta que en la población general [Biegstraaten et al. 2010].

## **1.5 Diagnóstico**

El diagnóstico de EG a menudo se lleva a cabo varios años después del inicio de los primeros signos clínicos y de laboratorio. Este es un problema típico con enfermedades raras caracterizadas por un inicio progresivo de los síntomas.

### ***Actividad GCasa***

El diagnóstico de EG debe confirmarse mediante el establecimiento de una actividad deficiente de la GCasa en leucocitos totales o células mononucleares o fibroblastos cultivados. La actividad enzimática residual suele ser aproximadamente del 10% al 15% del valor normal [Mignot et al. 2006]. Las gotas de sangre seca también se pueden usar para el ensayo enzimático, pero cualquier deficiencia potencial debe confirmarse con el método anterior. El análisis de citometría de flujo de los monocitos sanguíneos es un método más preciso [Berger et al. 2010, Berger et al, 2012], pero no ha sido validado por diferentes centros. La muy rara deficiencia de saposina C debe probarse cuando la actividad de GCasa es normal, pero el cuadro clínico y los biomarcadores apuntan a EG y, especialmente, cuando la actividad de la quitotriosidasa es muy alta. El diagnóstico se realiza mediante secuenciación del gen PSAP.

### ***Aspiración de médula ósea***

La aspiración de médula ósea no es obligatoria para confirmar un diagnóstico de EG, pero puede realizarse en pacientes sin un diagnóstico cuando se encuentran trombocitopenia y / o esplenomegalia aisladas y puede ayudar cuando se encuentran células de Gaucher. Sin embargo, la aspiración de médula ósea no debe realizarse de forma rutinaria en la EG. Además, puede ser difícil distinguir las células de Gaucher de las llamadas células "pseudo-Gaucher" observadas en algunos trastornos sanguíneos o enfermedades infecciosas [Costello et al. 2006].

### ***Mutaciones GBA1***

El gen que codifica la GCasa (GBA1) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21) y contiene 11 exones. La presencia de un pseudogen altamente homólogo (GBAP) en el mismo locus (16 kb en sentido descendente) es responsable de los eventos de recombinación entre GBAP y GBA1 (por ejemplo, el alelo RecNcil) [Horowitz et al. 1989]. Se han descrito más de 400 mutaciones en el gen GBA1, pero algunas de ellas son más comunes. Las mutaciones más prevalentes (90% de los alelos mutantes) en pacientes con EG1 judío asquenazí son c.1226A> G, c.84dup, c.1448T>

C y c.115 + 1G> A, mientras que representan aproximadamente el 60% de Mutaciones totales en pacientes no ashkenazi.

### ***Diagnóstico prenatal***

El diagnóstico prenatal de EG se puede realizar mediante análisis genético, utilizando una muestra de vellosidades coriónicas (muestreadas a las 10-12 semanas de amenorrea) o células de líquido amniótico (a las 16 semanas de amenorrea), pero solo si el genotipo del caso índice ha sido previamente identificado [Yoshida et al. 2016]. También se puede hacer midiendo la actividad de la glucocerebrosidasa en vellosidades coriónicas frescas o células amnióticas cultivadas.

### ***Biometría hemática***

La trombocitopenia de diversos grados es común (90% de los casos): <60 10<sup>9</sup> plaquetas / L en el 26% de los casos; <120 10<sup>9</sup> plaquetas / L en el 76% de los casos. La anemia es menos común (56% de los casos) y moderada, y los niveles de hemoglobina rara vez son inferiores a 9 g / dL; La leucopenia es rara. Se observan casos de EG sin trombocitopenia. Estas citopenias se atribuyen al secuestro esplénico y la infiltración de la médula ósea, pero también se ha descrito un impacto directo de la deficiencia de la enzima en células hematopoyéticas inmaduras [Berger et al. 2010, Hollak et al. 2012]. El recuento sanguíneo puede ser normal en pacientes con antecedentes de esplenectomía. Se han descrito trombocitopenias inmunes.

### ***Biomarcadores de enfermedades***

Actualmente, los biomarcadores más interesantes son la quitotriosidasa, CCL18, glucosilesfingosina y ferritina. La quitotriosidasa es producida en grandes cantidades por las células de Gaucher, y se ha utilizado como biomarcador desde 1994 [Hollak et al. 1994]. CCL18 es una quimiocina producida por varios tipos de células, en particular macrófagos (principalmente del tipo M2) y células dendríticas [Gordon et al. 2003]. Las células de Gaucher producen CCL18 y se encuentran en niveles altos en plasma. La glucosilesfingosina es un biomarcador novedoso cuya sensibilidad y especificidad son superiores a las de la quitotriosidasa y la CCL18 [Rolfes et al. 2013]. Recientemente se demostró que es muy valioso para el monitoreo del paciente, pero aún no se ha evaluado en una escala mayor. Los ensayos se recomiendan con la misma frecuencia que los otros biomarcadores. La ferritinemia es más alta de lo normal en la mayoría de los pacientes con EG (> 85%), mientras que las concentraciones séricas de hierro, la saturación de transferrina y el receptor

de transferrina soluble siguen siendo normales [Mekinian et al. 2012]. Altos niveles de reservas de hierro se acumulan preferentemente en el hígado y la médula ósea.

## **1.6 Tratamiento**

### ***Tratamientos específicos habituales***

Todos los pacientes con EG requieren un control regular, sin embargo, la medicación específica no está justificada en todos los casos. Una vez que se ha iniciado, el tratamiento generalmente debe administrarse de por vida. Actualmente hay dos tipos específicos de tratamiento para EG: terapia de reemplazo enzimático (TRE) y terapia de reducción de sustrato (TRS). El objetivo es tratar a los pacientes antes del inicio de las complicaciones, cuyas secuelas son incapacitantes o no mejoran con el tratamiento adicional, que incluye esplenomegalia fibrosa masiva, NAV, osteoartritis secundaria, compresión vertebral y otras fracturas, fibrosis hepática y fibrosis pulmonar.

### ***Terapia de reemplazo enzimático***

El principio de TRE es suministrar la GCasa que falta en las células, particularmente en las células de Gaucher. Después de usar una enzima extraída de la placenta humana (alglucerasa) a principios de la década de 1990, Genzyme SA desarrolló imiglucerasa, una GCasa recombinante. Se han desarrollado otras enzimas recombinantes: la velaglucerasa producida usando fibroblastos humanos y taliglucerasa producida usando células de zanahoria, que estaba disponible durante un período de escasez de imiglucerasa, pero no obtuvo una autorización de comercialización en todos los países. Las diferencias entre imiglucerasa y velaglucerasa son mínimas. La taliglucerasa sufre una glucosilación específica relacionada con su producción en células vegetales. Estos productos se administran por vía intravenosa. La dosis y la frecuencia de administración varían según el país, a menudo con ajustes individuales de dosis. Para niños y “adultos en riesgo”, se ha recomendado una dosis inicial de 60 U / kg cada dos semanas [Andersson et al. 2005].

Después de alcanzar los objetivos terapéuticos, esto puede reducirse a no menos de 30 U / kg para evitar un empeoramiento de la afectación del esqueleto durante la terapia de mantenimiento a largo plazo. Algunos estudios han reportado buenos resultados con los protocolos de baja frecuencia y alta frecuencia, que consisten en 15-30 U / kg / mes administrados en tres veces por semana. Las dosis totales más pequeñas pueden disminuir el costo de la terapia y pueden considerarse para pacientes con EG1 estable. Las personas con EG tipo 1 mejoraron la calidad de

vida relacionada con la salud después de 24–48 meses de TRE. Actualmente no existen criterios para el uso preferencial de una u otra de las terapias de reemplazo enzimático (imiglucerasa o velaglucerasa) para tratar la EG1; imiglucerasa es el único TRE con una autorización de comercialización para EG3. Ninguno de los TRE está indicado para EG2, ya que el tratamiento no tiene impacto en la rápida progresión de sus síntomas neurológicos graves. No hay evidencia de que la TRE haya revertido, estabilizado o disminuido la progresión de la participación neurológica [Weiss et al. 2015]. La seguridad es generalmente buena: entre el 2% y el 14% de los pacientes desarrollan anticuerpos contra la enzima, generalmente sin signos clínicos. Las reacciones alérgicas son raras (<1,5% de los pacientes) e incluyen urticaria, diarrea, hipotensión o malestar laríngeo.

### ***Terapia de reducción de sustrato***

El objetivo de la terapia de reducción de sustrato (TRS) es reducir el exceso de células GlcCer al disminuir su producción. Miglustat es un inhibidor de la GlcCer sintasa que reduce la biosíntesis de GlcCer en células de Gaucher. Obtuvo una autorización de comercialización europea en noviembre de 2002 para el tratamiento de EG1 leve a moderada cuando la TRE no es adecuada [182]. Miglustat es eficaz en el tamaño del hígado y el bazo, así como en la disminución de los niveles de quitotriosidasa; sin embargo, su eficacia en los parámetros hematológicos es más limitada y la mejoría lleva más tiempo (mejora de la anemia después de 24 meses, poca mejora de la trombocitopenia). Su eficacia en los síntomas óseos sigue siendo poco valorada. Miglustat se administra por vía oral a la dosis recomendada de 100 mg, tres veces al día, pero es posible que sea necesario aumentar progresivamente las dosis al inicio del tratamiento para mejorar la tolerancia. Miglustat puede producir efectos secundarios (diarrea, pérdida de peso, temblores en las manos o una posible neuropatía periférica), aunque estos generalmente regresan con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. [Belmatoug et al. 2011].

Miglustat es un tratamiento de segunda línea que se utiliza cuando el paciente ya no acepta la TRE o no se puede usar debido a la intolerancia. Está estrictamente contraindicado durante el embarazo y los métodos masculinos y femeninos deben ser usados por métodos anticonceptivos. Otro inhibidor de sustrato, eliglustat recibió autorización de comercialización en 2015. También es un inhibidor de GlcCer sintasa administrado por vía oral, pero es más específico y más potente que miglustat, porque es un análogo de la parte de ceramida.

### ***Otros tratamientos específicos***

Idealmente, el trasplante de médula ósea podría curar a los pacientes con EG, pero este tratamiento ya no se ofrece debido a su baja relación beneficio/riesgo y la disponibilidad actual de terapias eficaces y bien toleradas.

### ***Terapia de genes***

Se utilizó un protocolo de transferencia de genes preliminar en pacientes con EG3 [Dunbar et al. 1998], con el objetivo de introducir el gen GBA1 en las células hematopoyéticas y luego inyectar las células corregidas en los pacientes. Los resultados fueron decepcionantes ya que los niveles de GCasa demostraron ser demasiado bajos para cualquier efecto clínico.

### ***Chaperones Moleculares***

Las chaperonas moleculares son pequeñas moléculas que permiten a las proteínas asumir la configuración molecular específica que determina su eficacia funcional. También protegen las proteínas al prevenir la agregación inadecuada, que facilita su paso a través de las membranas celulares y, por lo tanto, su transporte a los lisosomas, cuando se trata de enzimas lisosomales. Por lo tanto, las chaperonas moleculares pueden ayudar a la producción de enzimas funcionales y, por lo tanto, restaurar la actividad intracelular de la GCasa mutante [Sánchez-Martínez et al. 2016].

### ***Tratamientos sintomáticos***

En la era de la TRE, la esplenectomía solo debe realizarse en circunstancias excepcionales y considerarse solo en casos raros de falta de respuesta a TRE bien conducida con citopenia grave persistente (generalmente relacionada con esplenomegalia nodular y fibrosa masiva) o en casos de rotura esplénica. Se deben seguir las recomendaciones habituales para la esplenectomía (vacunación previa y profilaxis con antibióticos). Las crisis óseas dolorosas a menudo requieren inmovilización temporal y el uso de analgésicos potentes.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Gaucher implica un reto diagnóstico y terapéutico al ser una enfermedad de baja prevalencia, lo cual ocasiona inicio tardío del tratamiento e incremento en las morbilidades, repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes. Las manifestaciones viscerales se han asociado predominantemente al tipo 1, sin tener información de las alteraciones neurológicas en la mayoría de los casos. En forma reciente se han descrito algunos fenotipos asociados con enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson y afectación de nervio periférico.

Consideramos que la enfermedad de Gaucher es un espectro en el que podemos encontrar manifestaciones neurológicas a nivel central y periférico en todos los tipos, considerando que han sido subdiagnosticadas en la mayoría de los pacientes con Gaucher tipo 1.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1?

## 4. JUSTIFICACIÓN

### **Magnitud**

Se ha estima que 1 de cada 40,000 o 60,000 individuos presentan enfermedad de Gaucher, haciendo esta enfermedad la esfingolipidosis más común. Dentro de sus comorbilidades se encuentran fatiga que impacta la vida escolar o actividades socio-profesionales, retraso en el crecimiento y pubertad tardía, hepato-esplenomegalia, fenómenos hemorrágicos y afectación ósea que se manifiesta como crisis óseas muy dolorosas. En cuanto a las manifestaciones en sistema nervioso, se había establecido convencionalmente que la EG1 no se presenta con alteraciones neurológicas, sin embargo, en los últimos años se han descrito algunas manifestaciones neurológicas asociadas a este fenotipo. Los pacientes con EG1 tienen 4 a 20 veces más riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson, así como neuropatías periféricas.

### **Trascendencia**

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad lisosomal que además de presentar manifestaciones viscerales, afecta de manera importante al sistema nervioso central y periférico; en la actualidad se cuenta con tratamiento de reemplazo enzimático , observando gran impacto sobre las manifestaciones viscerales; en los últimos años se ha demostrado que el reemplazo enzimático asociado a la terapia de reducción de sustrato son útiles para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de los pacientes.

A nivel nacional no contamos con literatura que mencione las manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con Gaucher tipo 1, a nivel internacional existen reportes de casos aislados que mencionan manifestaciones extrapiramidales, así como neuropatía periférica. Consideramos relevante la identificación temprana de estas manifestaciones, lo cual puede modificar el esquema terapéutico y la calidad de vida del paciente.

### **Vulnerabilidad**

Al ser la enfermedad de Gaucher un trastorno de baja prevalencia en la población general, la muestra a incluir en el presente estudio tendrá un número pequeño de pacientes.

### **Factibilidad**

El servicio de neurología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia

para la región occidente del país, por lo que aun siendo la enfermedad de Gaucher tipo 1 una patología de baja prevalencia se cuenta con pacientes que han recibido atención en nuestro hospital.

## **5. HIPÓTESIS**

Debido a la naturaleza del estudio, no aplica hipótesis de trabajo.

## 6. OBJETIVOS

### Objetivo General

Describir las alteraciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

### Objetivos Específicos

- 1.- Describir las características demográficas de los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 atendidos en el INP.
- 2.- Describir las alteraciones neurológicas descritas en la exploración física de los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 atendidos en el INP.
3. Describir las alteraciones en resonancia magnética cerebral de los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 atendidos en el INP.
4. Describir las alteraciones en estudios de neurofisiología de los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 atendidos en el INP.

## **7. DISEÑO METODOLÓGICO**

1.- CARACTERÍSTICAS DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO: El estudio se realizará en el servicio de neurología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, ubicado en Insurgentes Sur 3700 Letra C, Insurgentes Cuicuilco, 04530 Ciudad de México, CDMX. Al ser este hospital una unidad de tercer nivel de atención médica se revisarán los expedientes de los pacientes que lleven seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría . Se ejecutará en el período de abril a mayo del 2019, realizando el análisis y discusión en junio 2019. Se entregará y defenderá como proyecto de tesis en julio del 2019.

### 2.- DISEÑO

Se trata de un estudio observacional ,retrospectivo, transversal y descriptivo. De acuerdo con el cronograma se llevó a cabo la revisión de expedientes y captura de datos del 1 de abril al 30 de mayo del 2019, realizando el análisis y discusión en junio 2019; se entregará y defenderá como proyecto de tesis en julio del 2019.

Tamaño de la muestra: No se realizó tamaño muestral ya que se analizaron todos los expedientes de pacientes acordes a los criterios de inclusión y exclusión a través de muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### 2.2.- GRUPOS DE ESTUDIO.

Población diana : Pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Población elegible : pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 confirmada con diagnóstico genético y/o enzimático de la consulta externa del INP. La muestra se realizó por conveniencia y se incluyeron a todos los expedientes de pacientes que fueron diagnosticados y/o evaluados en el INP en el período de enero del 2013 a diciembre del 2018. El muestreo es no probabilístico de casos consecutivos.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tipo 1 con diagnóstico genético y/o enzimático que acudan a consulta externa del INP.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes que no cuenten con la exploración neurológica consignada en notas de evolución para su revisión.

## ESTRATEGIA DE TRABAJO

- Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado por prueba genética y/o enzimática de Enfermedad de Gaucher tipo 1 que acuden a consulta externa del INP, realizando búsqueda exhaustiva de la información en diversas fuentes : expediente físico, electrónico, archivos de neurofisiología y de radiología, registrando los datos en hoja de captura en Excel 2016 en Windows 10.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se aplicó mediana como medida de tendencia central, con valores mínimos y máximos como medidas de dispersión ; para las variables cualitativas se utilizaron números absolutos con reporte de frecuencias y proporciones.

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>
Sexo	Hombre o mujer	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Años cumplidos al momento de la revisión	Cuantitativa continua
Peso	Peso registrado en el expediente en la última evaluación.	Cuantitativa continua
Talla	Estatura registrada en el expediente en la última evaluación.	Cuantitativa continua
Escolarizado	No reportado/No valorado: 0 No: 1 Si: 2	Cualitativa nominal politómica
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua
Terapia de reemplazo enzimático o de reducción del sustrato	No: 0 TRE: 1 TRS: 2	Cualitativa nominal politómica
Inicio de terapia	Años cumplidos al inicio de la terapia	Cuantitativa continua
Tiempo con tratamiento	Meses bajo tratamiento	Cuantitativa continua
Trastornos del sueño	No: 0 Si: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Bradicinesia	No: 0 Si: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Hipomimia facial	No: 0 Si: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Estudios de neurofisiología	NA: 0 Normal: 1 Patrón neuropático axonal: 2 Patrón neuropático desmielinizante: 3 Patrón miopático: 4	Cualitativa nominal politómica
Estudios de imagen	NA: 0 Normal: 1 Anormal: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA COMPLETA</b>		

Nivel de conciencia	Normal:0 Anormal:1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Estado mental	Normal:0 Anormal:1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Lenguaje	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Pares craneales</b>		
Campos visuales (II)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Movimientos oculares (III, IV, VI)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Movimiento mandibular y sensibilidad facial (V)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Movimientos faciales (VII)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Respuesta a estímulos sonoros (VIII)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Deglución, faringe, laringe (IX, X)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Esternocleidomastoideo, trapecio (XI)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Lengua (XII)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Reflejos</b>		
Bicipital	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Braquiorradial	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica

Tricipital	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Patelar	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Aquileo	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Plantar (Babinski)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Sistema Motor</b>		
Movimiento general	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Trofismo muscular	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Fasciculaciones	Ausentes: 0 Presentes: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Fuerza Muscular</b>		
Tronco	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Extremidad superior derecha	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Extremidad superior izquierda	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Extremidad inferior derecha	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Extremidad inferior izquierda	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Tono muscular</b>		
Extremidad superior derecha	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Extremidad superior izquierda	Normal: 0 Anormal: 1	Cualitativa nominal politómica

	No reportado/No valorado: 2	
Extremidad inferior derecha	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Extremidad inferior izquierda	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Coordinación / Función Cerebelar</b>		
Marcha	Normal: 0 Neuropática: 1 Miopática: 2 Anormal, inespecífica:3 No reportado/No valorado: 4	Cualitativa nominal politómica
Romberg	Ausente: 0 Presente: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Nistagmus hacia la derecha	Ausente: 0 Presente: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Nistagmus hacia la izquierda	Ausente: 0 Presente: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Nistagmus vertical	Ausente: 0 Presente: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Temblor fino, derecho	Ausente: 0 Presente: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Temblor fino, izquierdo	Ausente: 0 Presente: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Dedo nariz derecho (Dismetría/disdiadococinesia)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Dedo nariz izquierdo (Dismetría/disdiadococinesia)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Movimientos alternantes rápidos der. (Dismetría/disdiadococinesia)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica

Movimientos alternantes rápidos izq. (Dismetría/disdiadococinesia)	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b>Sensibilidad</b>		
<b><i>Extremidad superior derecha</i></b>		
Al dolor y temperatura	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Al tacto	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Propiocepción	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
A la vibración	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Estereognosis	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b><i>Extremidad superior izquierda</i></b>		
Al dolor y temperatura	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Al tacto	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Propiocepción	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
A la vibración	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Estereognosis	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b><i>Extremidad inferior derecha</i></b>		
Al dolor y temperatura	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Al tacto	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Propiocepción	Normal: 0	Cualitativa nominal politómica

	Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	
A la vibración	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
<b><i>Extremidad inferior izquierda</i></b>		
Al dolor y temperatura	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Al tacto	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
Propiocepción	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica
A la vibración	Normal: 0 Anormal: 1 No reportado/No valorado: 2	Cualitativa nominal politómica

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se revisó la normatividad ética vigente para estudios de investigación clínicos. De acuerdo con la ley general de salud, este corresponde a un estudio sin riesgo (nivel 0); ya que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los pacientes. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo por lo que no requiere de carta de consentimiento informado. El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII y los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica. De igual manera se declaró que se respetaran cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

### **CONFIDENCIALIDAD**

Los nombres de los participantes serán mantenidos en estricta confidencialidad. Los datos personales de los participantes serán almacenados de acuerdo la ley de protección de datos vigente.

## 9. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

**RECURSOS Y EXPERIENCIA DEL GRUPO:** La Dra. Andrea del Rocío realizó su servicio social un año en el área de Neurología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Durante su pasantía, la Dra. Quiroz participó en protocolos de investigación clínica en pacientes pediátricos con afecciones neurológicas. De esta manera, la Dra. Quiroz se familiarizó con las buenas prácticas clínicas y con los lineamientos necesarios para conducirse de manera ética durante el curso de un estudio. Además, culminó su formación de pediatría con excelencia en UMAE Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Además, el servicio de neurología pediátrica cuenta con subespecialistas de más de 10 años de experiencia en el manejo de este tipo de patología y que son los investigadores responsables y asociados de este proyecto además han sido directores y asesores de múltiples tesis de pediatría y de subespecialidad.

### **Presupuesto**

Este estudio no requirió de financiamiento.

## 10. RESULTADOS

Se identificaron 7 pacientes con diagnóstico de Gaucher tipo 1 durante el periodo 2013-2018 siendo el 100% del sexo masculino (Tabla 1). La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 1 año con 2 meses (rango 3 meses a 2 años). La mediana de edad de los pacientes al momento del estudio fue 5 años con 2 meses (rango 2 años 3 meses a 8 años 7 meses) (Tabla 1). Seis pacientes iniciaron terapia de reemplazo enzimático al diagnóstico (85.7%) y uno un mes después de su confirmación diagnóstica (14.3 %) ; actualmente todos continúan con terapia de reemplazo enzimático(Tabla 1).

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.**

No.	Sexo	Edad (años)	Genotipo y/o determinación enzimática	Edad al diagnóstico	Edad de inicio de TRE
1	H	2a3m	L444P	3m	3 meses
2	H	3a4m	p.L438p	5m	5meses
3	H	4a6m	c.1448T<CL444P	8m	8 meses
4	H	5a2m	GCasa < 0.11 $\mu$ m/h	1a2m	1a2m
5	H	7a5m	c.1448T>CpL483P GCasa 1.8 $\mu$ m/h	1a2m	1a2m
6	H	8a4m	1448C	7m	8m
7	H	8a7m	C.463T >C	2a	2a

a, años; m, meses; TRE, terapia de reemplazo enzimático. Gcasa, Glucocerebrosidasa

Con relación a los antecedentes perinatales, uno de los pacientes presentó trabajo de parto prolongado con dificultad respiratoria y otro paciente hiperbilirrubinemia.

**Tabla 2. Antecedentes perinatales de pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1**

No.	Amenaza de aborto	Amenaza de PPT	Pretérmino	Hipoxia	Hiperbilirrubinemia	Sepsis
1	No	No	No	No	No	No
2	No	No	No	No	No	No
3	No	No	No	No	No	No
4	No	No	No	No	No	No
5	No	No	No	No	Sí	No
6	No	No	No	No	No	No
7	No	No	No	Sí	No	No

PPT, parto pretérmino.

Con respecto a los hallazgos antropométricos el 85.7% de los niños presentaron percentiles de crecimiento altura y peso  $\leq 50\%$  (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Características antropométricas de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1</b>						
<b>No.</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Percentil Peso</b>	<b>Z-score peso</b>	<b>Talla (cm)</b>	<b>Percentil Talla</b>	<b>Z-score talla</b>
1	12.5	42.1	-0.88 z	87.1	24.2	-0.26 z
2	13.5	18.4	-0.93 z	93	6.7	-1.49 z
3	14.5	9.7	-1.70 z	97	1.4	-2.34 z
4	14	1.4	-2.76 z	94	0.3	-3.90 z
5	23.9	54	-0.33 z	121.8	57.9	-0.85 z
6	24.3	38.2	-0.99 z	126.5	50	-0.98 z
7	21.5	21.2	-2.18 z	119	15.9	-2.49 z

Al evaluar el neurodesarrollo en 2/7 (28.5%) pacientes se reporta retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM); al analizar las características de estos pacientes identificamos que el paciente 4 tiene diagnóstico de desnutrición crónica severa, hipoestimulación en el hogar, severa deprivación social, sin reportarse datos de pérdida de habilidades adquiridas. En el caso del paciente 1 es portador de la mutación L444P la cual ha sido asociada a alteraciones neurológicas, sin encontrar otro covariado asociado (Tablas 4 y 6); en ambos pacientes se confirmó trastorno anártrico del lenguaje.

Los pacientes 5, 6 y 7 son mayores de seis años y acuden a escuela regular (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Desarrollo psicomotor y escolaridad en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1</b>			
<b>No.</b>	<b>RDPM</b>	<b>Lenguaje</b>	<b>Escolarizado</b>
1	Sí	Anormal	N/A
2	No	No valorado	N/A
3	No	Normal	N/A
4	Sí#	Anormal	N/A
5	No	Normal	Sí
6	No	Normal	Sí
7	No	Normal	Sí

RDPM, retraso del desarrollo psicomotor; #, paciente con desnutrición e hipoestimulación, NA, no aplica ya que no están en edad escolar aún.

Ninguno de los pacientes ha presentado bradicinesia, hipomimia facial o alguna manifestación sugestiva de parkinsonismo, identificando otras comorbilidades: en un paciente trastorno del sueño (14.3%) y en otro (14.3%) TDAH (Tabla 5).

<b>Tabla 5. Alteraciones del sueño, conducta y TDAH en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1</b>			
<b>No.</b>	<b>Trastornos del sueño</b>	<b>TDAH</b>	<b>Trastorno de conducta</b>
1	No valorado	No	No
2	No valorado	No	No
3	No valorado	No	No
4	No	No	No
5	Sí	No	No
6	No	No	No
7	No	Sí	No

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El examen neurofisiológico de la conducción nerviosa no se realizó en ningún paciente y solo 1, por su antecedente de hiperbilirrubinemia, cuenta con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral reportado como normal (paciente 7) .

Al revisar los archivos de neuroimagen, encontramos que 3/7 pacientes cuentan con resonancia magnética, las cuales no muestran alteraciones, cada uno con genotipo distinto (Tabla 6), siendo relevante que el paciente 1 presenta la mutación más frecuente reportada en la literatura asociada a patología neurológica (Tabla 6). El paciente 4 no contaba con genotipo disponible en la revisión del expediente, por lo que se reporta la determinación enzimática.

<b>Tabla 6. Hallazgos en resonancia magnética y relación con genotipo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1</b>		
<b>No.</b>	<b>Resonancia magnética</b>	<b>Genotipo y/o determinación enzimática</b>
1	N/A	L444P
2	Normal	p.L438p
3	Normal	c.1448T<CL444P
4	N/A	GCasa < 0.11 $\mu\text{m}/\text{h}$
5	N/A	c.1448T>CpL483P, Gcasa 1.8 $\mu\text{m}/\text{h}$
6	N/A	1448C
7	Normal	C.463T >C

A la exploración física neurológica el paciente 2 reporta apraxia oculomotora leve. Con respecto a la valoración de pares craneales, 2/7 pacientes (28.5%) reportan alteraciones: el paciente 4 presenta hipoacusia y el paciente 7 tiene parálisis del sexto par craneal derecho con abducción limitada. En 2/7 pacientes (28.5%) se encontró hiperreflexia, en 2/7 (28.5%) se reportó nistagmus de acomodación y solo en 1 paciente (14.3 %) se contó con la evaluación de la sensibilidad la cual fue reportada como normal . (Tabla 7).

<b>Tabla 7. Hallazgos en la exploración neurológica de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1</b>									
<b>No.</b>	<b>PC</b>	<b>ROT</b>	<b>FM</b>	<b>TM</b>	<b>Marcha</b>	<b>Nistagmus</b>	<b>Temblor fino</b>	<b>Cerebeloso</b>	<b>Sensibilidad</b>
1	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	No valorado	No valorado	No valorado	No valorado
2	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	No valorado	No valorado	No valorado	No valorado
3	Normal	Anormal	Normal	Normal	Normal	No valorado	No valorado	No valorado	No valorado
4	Anormal	Normal	Normal	Normal	Normal	No valorado	No valorado	No valorado	No valorado
5	Normal	Anormal	Normal	Normal	Normal	Acomodación	No valorado	No valorado	No valorado
6	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Acomodación	No valorado	No valorado	No valorado
7	Anormal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Ausente	Ausente	Normal	Normal

PC, pares craneales; ROT, reflejos osteotendinosos; FM, fuerza muscular; TM, tono muscular.

## 11. DISCUSIÓN

Al realizar la búsqueda de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 identificamos que en el Instituto Nacional de Pediatría la prevalencia es mayor de la tipo 3, en comparación con lo reportado en la bibliografía internacional (Charrow et al. 2000, Mehta et al. 2017) que se reporta una prevalencia del 95 % del tipo 1.

En este estudio solo fue factible incluir 7 pacientes, estando en proceso el estudio molecular del paciente 4; llama la atención que todos los pacientes son del género masculino, sin que exista predominio de sexo reportado en la literatura (Grabowski et al. 2008)

Con respecto a los hallazgos en peso y talla, el 85.7% de los niños presentaron percentiles de crecimiento en altura y peso  $\leq 50\%$ , a diferencia de lo reportado por Elstein en el 2018, quien reportó que el 49.1% de sus pacientes presentaron percentiles de crecimiento en altura y peso  $\leq 25\%$ .

A diferencia de otras series (Capablo et al. 2007, Elstein et al. 2018) este estudio consideró la inclusión de antecedentes perinatales como posibles covariados que modifiquen la evolución clínica neurológica, encontrando en 2 de los pacientes antecedentes con posible relación en la presentación de las manifestaciones neurológicas reportadas (hiperreflexia y TDAH respectivamente).

En la exploración física no identificamos deterioro neurológico progresivo, las alteraciones de los nervios craneales no son concluyentes para establecer un perfil específico de manifestaciones neurológicas en esta serie de pacientes, en el paciente 2 con apraxia oculomotora no se ha reportado otra manifestación neurológica; el paciente 4 con hipoacusia y RDPM ha presentado mejoría clínica teniendo varios factores que pueden estar involucrados como la desnutrición y la hipoestimulación, por lo cual la etiología puramente neurológica del retraso en el desarrollo psicomotor es cuestionable; el paciente 7 con parálisis del sexto par derecho y TDAH tiene como antecedentes perinatales trabajo de parto prolongado con dificultad respiratoria al nacimiento y padre con TDAH; los pacientes 3 y 5 presentan hiperreflexia que no correlaciona con las manifestaciones clínicas de la EG tipo 1, encontrando solo en 1 de ellos antecedente de hiperbilirrubinemia.

En ninguno de los pacientes fue factible identificar la descripción de manifestaciones extrapiramidales o sugestivas de parkinsonismo sin poder precisar si la ausencia de datos está relacionada a la ausencia de la manifestación o a sesgo de reporte.

En la evaluación de estudios de neuroimagen no identificamos alteraciones relacionadas con alguna mutación en particular, desafortunadamente las secuencias efectuadas no incluyeron tractografía cerebral, ni secuencias específicas para mielina, siendo importantes las alteraciones en sustancia blanca previas a la aparición clínica de manifestaciones neurológicas reportadas por Kang en el 2018 .

## 12. CONCLUSIONES

La EG tipo 1 comparte mecanismos fisiopatológicos con la enfermedad de Gaucher tipo 3 , ante lo cual consideramos la posibilidad de un espectro clínico de manifestaciones neurológicas. La clasificación actual de la EG no es perfecta, existe gran variabilidad en las manifestaciones clínicas y curso de la enfermedad, actualmente no es posible predecir qué pacientes con EG desarrollarán manifestaciones neurológicas, considerando la posibilidad de que los pacientes con EG tipo1 presenten alteración en SNC o SNP en cualquier momento de su evolución, sin que necesariamente esto los transforme en EG tipo 3.

Si bien la ausencia o presencia de algunos alelos se han relacionado con el riesgo de enfermedad neuropática ( por ejemplo, ausencia del alelo N370S) , no todos los alelos son indicativos de enfermedad neurológica progresiva, el presentar la mutación L444P no es patognomónica de EG tipo 3, el cual puede estar presente en pacientes con EG tipo 1 y 2. [Koprivica et al. 2000]. Las manifestaciones neurológicas pueden iniciar en forma sutil sin tener necesariamente una evolución catastrófica, lo cual puede generar sesgo al establecer el diagnóstico en los subtipos de EG, lo que explicaría un posible subdiagnóstico de pacientes con EG tipo 1.

En este estudio no fue factible establecer un perfil clínico neurológico en los pacientes con EG tipo 1, siendo importante la sistematización en el abordaje diagnóstico a través de una exploración física neurológica completa, la realización de velocidades de conducción nerviosa en todos los pacientes, ya que como lo demostró Pastores (2003) es factible encontrar neuropatía periférica en el 93% de los casos y la realización de RMN cerebral funcional que incluya tractografía y secuencias específicas para valoración de mielina.

Las manifestaciones neurológicas en esta patología son no específicas. Es importante realizar evaluaciones neurofisiológicas completas anuales y evaluación neurocognitiva. Lo anterior permitirá un mejor conocimiento sobre perfil neurocognitivo de esta patología.

## 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amir, G.; Ron, N. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. *Hum. Pathol.* 1999, 30, 666–670.
- Andersson, H.C.; Charrow, J.; Kaplan, P.; Mistry, P.; Pastores, G.M.; Prakash-Cheng, A.; Rosenbloom, B.E.; Scott, C.R.; Wappner, R.S.; Weinreb, N.J.; et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet. Med.* 2005, 7, 105–110.
- Belmatoug, N.; Burlina, A.; Giraldo, P.; Hendriks, C.J.; Kuter, D.J.; Mengel, E.; Pastores, G.M. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J. Inher. Metab. Dis.* 2011, 34, 991–1001.
- Berger, J.; Lecourt, S.; Vanneaux, V.; Rapatel, C.; Boisgard, S.; Caillaud, C.; Boiret-Dupre, N.; Chomienne, C.; Marolleau, J.P.; Larghero, J.; et al. Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease. *Br. J. Haematol.* 2010, 150, 93–101.
- Berger, J.; Stirnemann, J.; Bourgne, C.; Pereira, B.; Pigeon, P.; Heraoui, D.; Froissart, R.; Rapatel, C.; Rose, C.; Belmatoug, N.; et al. The uptake of recombinant glucocerebrosidases by blood monocytes from type 1 Gaucher disease patients is variable. *Br. J. Haematol.* 2012, 157, 274–277.
- Biegstraaten, M.; Mengel, E.; Marodi, L.; Petakov, M.; Niederau, C.; Giraldo, P.; Hughes, D.; Mrcic, M.; Mehta, A.; Hollak, C.E.; et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: A 2-year prospective observational study. *Brain J. Neurol.* 2010, 133, 2909–2919.
- Boven, L.A.; van Meurs, M.; Boot, R.G.; Mehta, A.; Boon, L.; Aerts, J.M.; Laman, J.D. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004, 122, 359–369.
- Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, et al. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:219–222. doi:10.1136/jnnp.2006.11151
- Charrow, J.; Andersson, H.C.; Kaplan, P.; Kolodny, E.H.; Mistry, P.; Pastores, G.; Rosenbloom, B.E.; Scott, C.R.; Wappner, R.S.; Weinreb, N.J.; et al. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 2835–2843.
- Costello, R.; O'Callaghan, T.; Sebahoun, G. Gaucher disease and multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma* 2006, 47, 1365–1368.
- Dekker, N.; van Dussen, L.; Hollak, C.E.; Overkleeft, H.; Scheij, S.; Ghauharali, K.; van Breemen, M.J.; Ferraz, J.E.; Maas, M.; et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: Relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood* 2011, 118, e118–e127.
- Dunbar, C.E.; Kohn, D.B.; Schiffmann, R.; Barton, N.W.; Nolte, J.A.; Esplin, J.A.; Pensiero, M.; Long, Z.; Lockey, C.; Emmons, R.V.; et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: In vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Hum. Gene Ther.* 1998, 9, 2629–2640.
- Elstein D, Altarescu G, Abrahamov A, Zimran A. Children with type 1 Gaucher disease: Changing profiles in the 21st century. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 68 (2018) 93–96
- Gillis, S.; Hyam, E.; Abrahamov, A.; Elstein, D.; Zimran, A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am. J. Hematol.* 1999, 61, 103–106.
- Ginzburg, L.; Kacher, Y.; Futerman, A.H. The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2004, 15, 417–431.
- Goldblatt, J.; Beighton, P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *Br. J. Dermatol.* 1984, 111, 331–334.
- Gordon, S. Alternative activation of macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3, 23–35
- Grabowski, G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008, 372, 1263–1271.
- Hong, Y.B.; Kim, E.Y.; Jung, S.C. Down-regulation of Bcl-2 in the fetal brain of the Gaucher disease mouse model: A possible role in the neuronal loss. *J. Hum. Genet.* 2004, 49, 349–354.
- Grabowski, G.A.; Zimran, A.; Ida, H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am. J. Hematol.* 2015, 90 (Suppl. S1), S12–S18.
- Hill, S.C.; Reinig, J.W.; Barranger, J.A.; Fink, J.; Shawker, T.H. Gaucher disease: Sonographic appearance of the spleen. *Radiology* 1986, 160, 631–634.
- Hollak, C.E.; Belmatoug, N.; Cole, J.A.; Vom Dahl, S.; Deegan, P.B.; Goldblatt, J.; Rosenbloom, B.; van Dussen, L.; Tytki-Szymanska, A.; Weinreb, N.J.; et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. *Br. J. Haematol.* 2012, 158, 528–538.
- Hollak, C.E.; van Weely, S.; van Oers, M.H.; Aerts, J.M. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 1288–1292.
- Horowitz, M.; Wilder, S.; Horowitz, Z.; Reiner, O.; Gelbart, T.; Beutler, E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. *Genomics* 1989, 4, 87–96.
- Hruska, K.S.; LaMarca, M.E.; Scott, C.R.; Sidransky, E. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum. Mutat.* 2008, 29, 567–583.
- Kang, Huiying et al. Brain white matter microstructural alterations in children of type I Gaucher disease characterized with diffusion tensor MR imaging. *European Journal of Radiology*, 2018, Volume 102, 22 – 29
- Kaplan, P.; Andersson, H.C.; Kacena, K.A.; Yee, J.D. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch. Pediatrics Adolesc. Med.* 2006, 160, 603–608.
- Koprivica V, Stone DL, Park JK, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000;66(6):1777–1786. doi:10.1086/302925
- Lee, R.E. The fine structure of the cerebrosidase occurring in Gaucher's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1968, 61, 484–489.
- Mekinian, A.; Stirnemann, J.; Belmatoug, N.; Heraoui, D.; Fantin, B.; Fain, O.; Charpentier, A.; Rose, C. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol. Dis.* 2012, 49, 53–57
- Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Molecular Genetics and Metabolism* 122 (2017) 122–129
- Mignot, C.; Doummar, D.; Maire, I.; De Villemeur, T.B.; French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006, 28, 39–48.
- Mikosch, P.; Hughes, D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wiener Med. Wochenschr.* 2010, 160, 609–624.
- Neudorfer, O.; Hadas-Halpern, I.; Elstein, D.; Abrahamov, A.; Zimran, A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *Am. J. Hematol.* 1997, 55, 28–34.
- Mistry, P.K.; Sirrs, S.; Chan, A.; Pritzker, M.R.; Duffy, T.P.; Grace, M.E.; Meeker, D.P.; Goldman, M.E. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol. Genet. Metab.* 2002, 77, 91–98.
- Orvisky, E.; Park, J.K.; LaMarca, M.E.; Ginns, E.I.; Martin, B.M.; Tayebi, N.; Sidransky, E. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: Correlation with phenotype and genotype. *Mol. Genet. Metab.* 2002, 76, 262–270.
- Pastores, G.M.; Wallenstein, S.; Desnick, R.J.; Luckey, M.M. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 1996, 11, 1801–1807.
- Pastores GM, Barnett NL, Batham P, Kolodny EH. A Neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J. Inher. Metab. Dis.* 26 (2003) 641-645
- Regenboog, M.; Bohte, A.E.; Somers, I.; van Delden, O.M.; Maas, M.; Hollak, C.E. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 2016, 60, 49–57.

Rolfs, A.; Giese, A.K.; Grittner, U.; Mascher, D.; Elstein, D.; Zimran, A.; Bottcher, T.; Lukas, J.; Hubner, R.; Golnitz, U.; et al. 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* 2013, 8, e79732.

Ron, I.; Horowitz, M. ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum. Mol. Genet.* 2005, 14, 2387–2398.

Rosenbaum, H. Hemorrhagic aspects of Gaucher disease. *Rambam Maimonides Med. J.* 2014, 5, e0039.

Sanchez-Martinez, A.; Beavan, M.; Gegg, M.E.; Chau, K.Y.; Whitworth, A.J.; Schapira, A.H. Parkinson disease-linked GBA mutation effects reversed by molecular chaperones in human cell and fly models. *Sci. Rep.* 2016,

Santamaria, F.; Parenti, G.; Guidi, G.; Filocamo, M.; Strisciuglio, P.; Grillo, G.; Farina, V.; Sarnelli, P.; Rizzolo, M.G.; Rotondo, A.; et al. Pulmonary manifestations of Gaucher disease: An increased risk for L444P homozygotes? *Am. J. Respir. Critic. Care Med.* 1998, 157, 985–989.

Santoro, D.; Rosenbloom, B.E.; Cohen, A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: Response to enzyme replacement therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, E4.

Sidransky, E. Gaucher disease: Complexity in a “simple” disorder. *Mol. Genet. Metab.* 2004, 83, 6–15.

Sidransky, E. Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discov. Med.* 2012, 14, 273–281.

Sidransky, E.; Nalls, M.A.; Aasly, J.O.; Aharon-Peretz, J.; Annesi, G.; Barbosa, E.R.; Bar-Shira, A.; Berg, D.; Bras, J.; Brice, A.; et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson’s disease. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1651–1661.

Stirnemann, J.; Vigan, M.; Hamroun, D.; Heraoui, D.; Rossi-Semerano, L.; Berger, M.G.; Rose, C.; Camou, F.; de Roux-Serratrice, C.; Grosbois, B.; et al. The French Gaucher’s disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012, 7, 77

Stirnemann, J.; Belmatoug, N.; Vincent, C.; Fain, O.; Fantin, B.; Mentre, F. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12, R156.

Taddei, T.H.; Dziura, J.; Chen, S.; Yang, R.; Hyogo, H.; Sullards, C.; Cohen, D.E.; Pastores, G.; Mistry, P.K. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: Characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010, 33, 291–300.

Vaccaro, A.M.; Motta, M.; Tatti, M.; Scarpa, S.; Masuelli, L.; Bhat, M.; Vanier, M.T.; Tylki-Szymanska, A.; Salvioli, R. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum. Mol. Genet.* 2010, 19, 2987–2997.

Weiss, K.; Gonzalez, A.N.; Lopez, G.; Padoim, L.; Groden, C.; Sidransky, E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2015, 114, 110–122.

Wenstrup, R.J.; Roca-Espiau, M.; Weinreb, N.J.; Bembi, B. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review. *Br. J. Radiol.* 2002, 75 (Suppl. S1), A2–A12.

Yang, C.; Wang, H.; Zhu, D.; Hong, C.S.; Dmitriev, P.; Zhang, C.; Li, Y.; Ikejiri, B.; Brady, R.O.; Zhuang, Z. Mutant glucocerebrosidase in Gaucher disease recruits Hsp27 to the Hsp90 chaperone complex for proteasomal degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, 1137–1142.

Yoshida, S.; Kido, J.; Matsumoto, S.; Momosaki, K.; Mitsubuchi, H.; Shimazu, T.; Sugawara, K.; Endo, F.; Nakamura, K. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. *Pediatr. Int.* 2016, 58, 946–949.