

## La relación genotipo y fenotipo de la enfermedad de Gaucher en pacientes mexicanos. Estudio comparativo

Dr. Luis Carbajal-Rodríguez,\* Dra. Aitana Voirol-García,\*\* Dr. Ignacio Mora-Magaña\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción.** La enfermedad de Gaucher (EG), es una esfingolipidosis heterogénea por mutaciones en el gen que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GC) responsable de la hidrólisis intracelular de glucosilceramida con depósito de D-glucosilceramida en células del sistema fagocítico mononuclear, o por saposina C (SAP C). El gen está en el cromosoma 1 (q21-31). Su deficiencia produce tres tipos: I, no neuronopático; II, neuronopático agudo; III, neuronopático subagudo.

**Objetivo:** Observar la relación genotipo y fenotipo en la EG en pacientes mexicanos.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, comparativo de 1983-2006.

**Variables estudiadas:** Edad, sexo, tipo de enfermedad, mutación. Comparar con casuísticas de España, Brasil, Reino Unido y el grupo colaborativo internacional para el estudio de la enfermedad de Gaucher (GCIEGG). Se estudiaron 63 pacientes, 31 mujeres (49%) 32 hombres (51%).

**Resultados:** Todos los pacientes mostraron las mutaciones N370S y L444P en estado homocigótico o heterocigótico. N370S, seis homocigóticos (9.5%) y 37 heterocigóticos (58.7%). L444P, seis homocigóticos (9.5%) y 14 heterocigóticos (22.2%). Tipo I, los alelos N370S seis homocigóticos y 42 heterocigóticos; tipo III L444P, seis homocigóticos y dos heterocigóticos.

**Conclusiones:** Los resultados en pacientes mexicanos no difieren con lo descrito en la literatura de otros países.

**Palabras clave:** Enfermedad de Gaucher, glucocerebrosidasa, genotipo, fenotipo, homocigóticos, heterocigóticos.

### ABSTRACT

**Introduction.** Gaucher disease (GD) is an heterogenous shingolipid condition due to mutations in the gene encoding the lysosomal enzyme glucocerebrosidase (GC) responsible for intracellular hydrolysis of glucosylceramide with deposit of D-glucosylceramide fagocitic of the cells mononuclear system or saporina C (SAP C). The gene is in chromosome 1 (q21-31). Its deficiency produces 3 types: I non-neuronopathic, II or acute neuronopathic, III or suacute neuronopathic.

**Objective.** To show the genotype and phenotype relationship in Mexican patients with GD.

**Material and Methods.** Retrospective, comparative, longitudinal study from 1983 to 2006 in 63 patients; 31 females (49%), 32 men /51%). All the patients showed N370S and L444P mutations in the homozygous or heterozygous state. N370S, 6 homozygous (9.5%) and 37 heterozygous (58.7%); L444P, 6 homozygous (9.5%) and 14 heterozygous (22.2%). Type I, N370S, 6 alleles homozygous and 42 heterozygous; type III, homozygous L444P, six and 2 heterozygous.

**Conclusions.** Our findings in Mexican patients do not differ from those reported in the literature of other countries.

**Key words:** Gaucher disease, glucocerebrosidae, genotype, phenotype, homozygous, heterozygous.

\* Subdirección de Medicina Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

\*\* Residente del Curso Avanzado de Medicina Interna Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Autónoma de México, Escuela de Medicina, México D.F.

\*\*\* Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

Correspondencia: Dr. Luis Carbajal-Rodríguez. Subdirección de Medicina INP. Insurgentes Sur 3700-C, C.P. 04530 México D.F. Tel: 10 84 09 00.

Recibido: octubre, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Carbajal-Rodríguez L, Voirol-García A, Mora-Magaña I. La relación genotipo y fenotipo de la enfermedad de Gaucher en pacientes mexicanos. Estudio comparativo. Acta Pediatr Mex 2011;32(1):38-45.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La enfermedad de Gaucher (EG) es una esfingolipidosis clínicamente heterogénea causada por mutaciones en el gen que codifica la glucocerebrosidasa (GC) lisosomal; enzima responsable de la hidrólisis intracelular de glucosilceramida. La consecuencia es el depósito de D-glucosilceramida (glucocerebrosido) en las células del sistema fagocítico mononuclear<sup>1</sup>. En casos más raros y poco frecuentes se produce por un déficit del activador fisiológico de la GC; la saposina C (SAP C). El gen de la GC llamado GBA, está situado en el cromosoma 1 (q21-31), al igual que el seudogen. El gen tiene una longitud de 7 kilobases distribuido en 11 exones y 10 intrones. El pseudogen tiene

similitud en el 95% con el primero, pero posee múltiples deleciones y mutaciones puntuales tanto en exones como en intrones<sup>2-4</sup>. Las saposinas A y C activan invitro a la GC en presencia de fosfolípidos<sup>4</sup>.

Se han descrito tres tipos clásicos de la enfermedad.

**Tipo I o forma del adulto o no neuronopática.** Es la más frecuente, con una prevalencia en la población no judía de 1/60,000 habitantes. En los judíos de origen Ashkenazi la frecuencia es de 1 caso por 1,000 nacimientos<sup>5,6</sup>. El cuadro clínico se inicia después del año de edad con esplenomegalia en el 95% de los casos y hepatomegalia en 70%. En 80% de estos pacientes hay lesión ósea de grado variable. También hay anemia y deficiencia de los factores de la coagulación, así como neumopatía, hipertrofia ventricular derecha, y calcificación valvular mitroaórtica<sup>5-7</sup>.

**Tipo II ó neuronopático agudo.** Ocurre en 200,000 recién nacidos con gran afección neuronopática, inicio temprano en los primeros meses de la vida y rápidamente progresivo que lleva a la muerte antes de los dos años de edad. También hay infiltración visceral y ósea, pero es mas importante la afección neurológica con retraso psicomotor grave, parálisis oculomotora signos piramidales y bulbares<sup>8</sup>.

**Tipo III ó neuronopático subagudo.** Se ve en uno de 100,000 habitantes, más frecuente en el norte de Suecia. Se divide en dos subgrupos en función del predominio de afección visceral o neurológica.

**Subtipo IIIa.** Se observa en la infancia o adolescencia, con moderada afección visceral y alteración neurológica grave y progresiva, oftalmoplejía, epilepsia y espasticidad.

**Subtipo IIIb.** Es de inicio temprano con grave afección ósea y visceral y escasas manifestaciones neurológicas<sup>5-9</sup>.

**Aspectos Moleculares.** Se han encontrado aproximadamente 200 mutaciones diferentes del gen de la (GBA)<sup>10</sup> y éstas está aumentando su descubrimiento.

Existen dos tipos:

1. Las que son consecuencia de un evento de recombinación entre el gen y el seudogen.
2. Las que son consecuencia de otras causas tales como: transiciones, transversiones, deleciones o inserciones de un solo nucleótido.

Las mutaciones que predominan en población judía son N370S y 84GG, con 73% y 11% respectivamente. En población no judía son N370S, L444P y R463C. En Europa las mutaciones más frecuentes son L444P, con 38% seguida de N370S con 33%.

Las mutaciones punta en las que una base es substituida por otra; se representan por un número y dos letras. El número es la posición del aminoácido en la proteína glucocerebrosidasa, el cual es cambiado; la letra que precede al número representa el aminoácido en la proteína normal de la enzima, mientras que la letra que sigue al número representa al aminoácido que es substituido por la mutación.

Esto sucede en los alelos en donde hay sustitución de asparagina por serina en el aminoácido 370 (N370S) y de leucina por prolina en la posición 444 (L444P).

Se ha propuesto un esquema de clasificación con tres clases de mutaciones: nulas, graves y leves. Las combinaciones de estas predicen en un alto porcentaje el tipo de enfermedad; es decir de acuerdo al genotipo encontrado se puede establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo<sup>11</sup>.

Los alelos nulos son mutaciones que impiden sintetizar la proteína como 84GG y IVS2g>a.

Las leves son las que se han encontrado en la enfermedad tipo I en homocigosidad o aquellas en las que se ha podido deducir su gravedad ya que están en heterocigosidad con otra mutación que previamente se ha demostrado que es leve como N370S.

Las graves son mutaciones que ocurren en sujetos con fenotipo neuronopático, en donde está combinado sólo un aminoácido como el L444P, D409H, R463C, G195W y P266L.

Actualmente no existe consenso sobre la relación genotipo-fenotipo, excepto para los pacientes con al menos un alelo N370S, lo que aparentemente garantiza protección neurológica y la presencia de L444P/L444P que es característico de las formas neuronopáticas.

Giraldo y cols, en España estudiaron 133 pacientes en quienes identificaron 40 mutaciones distintas; las más frecuentes fueron N370S (47.02%) seguida de L444P (19.64%). El genotipo predominante fue N370S/L444P, que mostró la siguiente relación genotipo/fenotipo para Gaucher tipo I<sup>6</sup>. (Cuadro 1)

Los datos muestran que los pacientes del tipo I con genotipo N370S/N370S tienen menos manifestaciones clínicas; mientras que los pacientes en estado heterocigoto de la mutación N370S, tuvieron más visceromegalias con la consiguiente repercusión hematológica y necesidad de esplenectomía.

En los tipos II y III las mutaciones encontradas se clasificaron en cuatro grupos en base a su relación con el fenotipo<sup>6</sup>. (Cuadro 2)

**Cuadro 1.** Relación genotipo/ fenotipo en Gaucher tipo I en 133 pacientes

Genotipo	N370S/ N370S	N370S/ L444P	N370S/?	Otros
Número	10	46	40	37
Sexo V/M	3/7	19/27	18/22	18/19
Edad al diagnóstico	37.8	24.9	25.2	19.5
Hepatomegalia	0	21.9%	10.7%	30.4%
Esplenomegalia	0	15.6%	3.4%	12.5%
Enfermedad ósea	0	27.3%	33.3%	24%
Disfunción hepática	50%	62.5%	74.2%	58.3%
Citopenias	0	18.2%	12.9%	12.5%
Esplenectomía	0	25.7%	22.6%	28.6%

Esto muestra que el estado homocigótico de la mutación L444P conlleva el riesgo más alto para afección al sistema nervioso central, mientras que la presencia de por lo menos un alelo con la mutación N370S asegura protección neurológica.

Hatton y cols. estudiaron en Irlanda e Inglaterra 44 pacientes. Hallaron la correlación genotipo/fenotipo <sup>12</sup> que se muestra en el cuadro 3.

En este estudio se observó que la mutación N370S en estado homo o heterocigótico se presenta exclusivamente en el tipo I de la enfermedad tanto en adultos como en niños, mientras que la L444P en estos mismos estados de portador, se puede presentar en cualquiera de los tres tipos; el más frecuente en la tipo III en estado homocigótico.

En Brasil de 365 pacientes estudiados las mutaciones encontradas fueron N370S, L444P, L41P, IVS2+1 y 84G6; el genotipo N370S/L444P fue el más frecuente <sup>6</sup>.

**Cuadro 2.** Relación fenotipo/genotipo en los tipos II y III

Grupo	Mutación	Fenotipo
I	L444P en homocigotos	Afección neurológica
II	D409H en homocigotos	Apraxia oculomotora y cardiopatía valvular
III	84GG	En diversas combinaciones se han encontrado formas neuropáticas y no neuropáticas
	IVS-2	
	RecTL	
	RecNcil	
	R463C	
	1604A	
IV	D55	Su presencia asegura la indemnidad neurológica
	Y313H	
	G377S /G195W	
Mutación no encontrada	¿?	Sin afección neurológica

**Cuadro 3.** Correlación fenotipo/genotipo en Irlanda e Inglaterra en 44 pacientes

Mutación	Tipo I adulto	Tipo I niño	Tipo II	Tipo III
N370S/N370S	4	0	0	0
N370S/L444P	1	0	0	0
N370S/R463C	4	1	0	0
N370S/RecNcil	2	0	0	0
N370S/RecA456P	0	1	0	0
N370S/?	3	1	0	0
L444P/ L444P	0	2	1	4
L444P/ R463C	2	1	0	0
L444P/C1263del+RecTL	0	0	1	0
L444P/?	1	1	7	0
R463C/ R463C	1	0	0	0
R463C/ RecNcil	0	2	0	0
R463C/IVS2+1	0	1	0	0
R463C/D409H	0	1	0	0
R463C/C1263del	0	1	0	0
C1263del/?	0	0	1	0
N462K/?	0	0	1	0
¿/?	0	0	1	0

El registro Gaucher fundado en 1991 en Estados Unidos de Norteamérica es la base de datos más grande del mundo. En 1999 había registrado 1,028 pacientes. Los genotipos encontrados fueron: 88% tenían por lo menos un alelo N370S; y en 27% se desconocía, 267 pacientes (26%) eran homocigóticos N370S; 175 pacientes (17%) eran heterocigotos N370S/L444P; 154 pacientes (15%) eran N370S/84GG y 31 pacientes (3%) N370S/IVS2+1. El 53% era de EE.UU., 21% de Europa, 12% de Israel y en 14% no se informó.

En 2009 se habían registrado 5,710 pacientes, 400 de ellos en el último año. Se estudiaron 3,914; los más frecuentes fueron N370S/N370S (1215), N370S/L444P (603), N370S/Alelo raro (556), N370S/? (264), L444P/L444P (250), L444P/Alelo raro (121), más otros menos frecuentes <sup>39</sup>.

El objetivo del presente estudio fue conocer la relación genotipo y fenotipo en pacientes mexicanos con la enfermedad de Gaucher en comparación con centros de estudio en España, Inglaterra y Brasil.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño de estudio: retrospectivo, descriptivo, longitudinal, comparativo.
- Población objetivo: pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher.
- Población elegible: pacientes registrados en la Asociación Gaucher de México desde 1983 hasta el año 2006.
- El DNA genómico de muestras de pacientes con enfermedad de Gaucher y de controles sanos fue aislado a partir de sangre total usando un equipo comercial QIAamp DNA Mini kit, QIAGEN. Para identificar las mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa se realizó con oligonucleótidos específicos, sobre las mutaciones más frecuentes a nivel mundial del gen de la glucocerebrosidasa mediante técnica de PCR. (N370S, G377S, D409H, 84insG, IVS2+1G>A, L444P y E326K).

Se realizaron las digestiones para cada una de las mutaciones a estudiar a partir de las amplificaciones obtenidas. Los oligonucleótidos (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) y las enzimas de restricción (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) utilizadas para la detección y el método de referencia, fueron establecidos previamente. Después de las digestiones realizadas con las endonucleasas, los fragmentos fueron corridos en electroforesis de geles de acrilamida al 12%.

### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres
- Con diagnóstico de enfermedad de Gaucher
- Con registro en la Asociación Gaucher

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con registros incompletos

#### Variables estudiadas:

- Edad al momento del diagnóstico
- Sexo
- Tipo de enfermedad
- Mutación

**Metodología:** el Instituto Nacional de Pediatría es centro de referencia de la Enfermedad de Gaucher y se mantiene una base de datos de estos pacientes con la Asociación Gaucher de México la cual autorizo acceder a la misma.

El promedio de edad al momento del diagnóstico fue para el tipo I de 13.9±12 años, para el tipo III de 6.5±8.51.

Sexo: 31 mujeres (49%), 32 hombres (51%)

A todos los pacientes se les realizó el estudio genético para determinar el tipo de mutación presente.

## RESULTADOS

Se estudiaron 63 pacientes.

Todos los pacientes mostraron las mutaciones N370S y L444P ya sea en estado homocigótico o heterocigótico aunado a otra mutación desconocida. Más de la mitad, 43 (68.2%) tuvieron uno o los dos alelos con la mutación N370S. Se encontró a la mutación N370S en estado homocigótico en seis pacientes (9.5%) y en estado heterocigótico en 37 (58.7%); seis pacientes mostraron la mutación L444P en estado homocigótico (9.5%), 14 en estado heterocigótico (22%). (Cuadro 4)

En los pacientes con tipo I, se hallaron nueve alelos con la mutación L444P en estado heterocigótico; no se halló estado homocigótico L444P en ningún paciente con el tipo I y para la mutación N370S, se encontraron 48 alelos; de éstos, 42 se hallaron en estado heterocigótico y seis en estado homocigótico.

En el tipo III de la enfermedad, se encontró la mutación L444P en 18 alelos, de los cuales 12 se encontraron en estado heterocigótico y seis en estado homocigótico. Los seis pacientes con afección neurológica, tenían genotipo L444P en estado homocigótico, lo que corroboró la relación fenotipo-genotipo que se observa en pacientes con estos alelos. No se observó la mutación N370S en ningún paciente con el tipo III. (Cuadro 5)

En 51 alelos se desconoce el tipo de mutación, 45 alelos para el tipo I y seis alelos para el tipo III.

**Cuadro 4.** Mutaciones encontradas en 63 pacientes mexicanos con enfermedad de Gaucher

Mutación	Homocigoto		Heterocigoto		Totales	
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje
N370S	6	9.5%	37	58.7%	43	68.2%
L444P	6	9.5%	14	22.2%	20	31.7%
Total	12	19%	51	81%	63	100%

**Cuadro 5.** Relación genotipo/fenotipo en 63 pacientes mexicanos con enfermedad de Gaucher

Fenotipos	Mutación	Genotipos		Total alelos
		Homocigoto	Heterocigoto	
Tipo I	L444P	0	9	9
	N370S	6	42	48
Tipo II	0	0	0	0
Tipo III	L444P	6	12	18
	N370S	0	0	0

En todos los pacientes se pudo identificar al menos uno de los dos alelos estudiados en cada paciente.

## ANÁLISIS

Se conoce desde hace décadas la marcada variación fenotípica de los diferentes tipos clínicos de la enfermedad de Gaucher, pero estas variaciones fenotípicas se encuentran limitadas para poblaciones relativamente pequeñas como es la judía Ashkenazi.

Los tres tipos clínicos tienen características en común a excepción del tipo I que no presenta lesión neurológica, todos cursan con afección visceral.

Con el advenimiento de las terapias de reemplazo enzimático el diagnóstico de estas variantes clínicas debe ser lo más temprano que se pueda para tomar la decisión adecuada en su tratamiento y pronóstico.

El estudio detallado del genotipo y su correlación con el fenotipo deberá coadyuvar aún más para conocer la severidad de la enfermedad.<sup>13-16</sup>

La experiencia del grupo colaborativo internacional para el estudio de la enfermedad de Gaucher (GCIEGG); que contaba con 4,200 pacientes en 2007, fue el estudio de los tres tipos. Se hallaron algunas variaciones dentro de grupos étnicos muy específicos entre ellos, sin una correlación adecuada en el fenotipo-genotipo, sobre todo entre la población europea.<sup>17-22</sup>

Los cambios clínicos sobre todo para los tipos II y III o formas neuronopáticas, en ocasiones suelen ser muy poco distintivos, sobre todo en los primeros seis meses del inicio de la enfermedad. Por ejemplo, se han encontrado pacientes con hidrocefalia, opacidades lenticulares y calcificaciones valvulares cardíacas y de la aorta ascendente con menor grado de afección visceral entre la población japonesa, árabe y caucásica, que tienen los fenotipos D409H/D409H (estos se han visto en población árabe en los tipos II y III). En Sudamérica las variantes del tipo I presentan más lesión pulmonar y ósea que en Norteamérica, Europa y los judíos Ashkenazi.

Esto requiere mayor número de análisis de más mutaciones con mejor detalle, para caracterizar adecuadamente estos fenotipos.

Actualmente se estudian todas las variables clínicas y de laboratorio contra los genotipos encontrados en el GCIEGG<sup>18</sup>.

Una condición importante es conocer la presencia específica del alelo N370S, ya que éste, en estado heterocigótico no se asocia con la forma típica II. Esto en razón de que aparentemente se han incrementado las variantes intratipo II y III.

Para el tipo I las asociaciones del alelo N370S en forma homocigótica hace que la enfermedad se presente más tardíamente, en la tercera década de la vida, mientras que su asociación con N370S/84GG hace exactamente lo contrario.<sup>23-25</sup>

Lo mismo sucede para la hepatomegalia, que es más significativa para los alelos N370S/84GG; con la esplenomegalia se presenta la misma mutación. La afección hematológica generalmente ocurre más para la forma de presentación N370S/L444P; la ósea, con N370S/84GG<sup>26</sup>; la afección pulmonar con la presentación de los alelos no asociados al N370S.<sup>27</sup>

Para las variantes tipo II como el subtipo perinatal que causa la muerte in útero (ictiosis, hidropsfetalis, artrogriposis y otras dismorfias)<sup>28,29</sup>. Este se produce a semejanza de los modelos en ratones por el gene murino de la glucocerebrosidasa por alelos nulos.<sup>30</sup>

Las variantes del tipo III son consideradas más heterogéneas que para el tipo II.

En 1978 se estudiaron 55 casos en Suecia; en 1980 se habían descrito 22 de estos pacientes descendientes de Nortbotianos con la enfermedad, todos tenían inteligencia anormal y esplenomegalia inicialmente, y después desarrollaron los rasgos característicos del tipo III<sup>31</sup> por lo que se sospecha que existe homocigosidad para el punto de mutación de L444P.<sup>32</sup>

Las variantes IIIa y IIIb se presentan con más mioclonias en la a y parálisis supranuclear en la b.

La variante IIIc descrita por japoneses<sup>33</sup> y españoles<sup>34</sup> ocupa el tercer lugar; en griegos<sup>35</sup> ocupa el segundo lugar, y se expresa con hidrocefalia, sordera, uñas deformes; en árabes y palestinos hay calcificaciones de las válvulas cardíacas aórticas<sup>36</sup>.

En todas ellas se asocia a una mutación en homocigosidad para D409H pero también se han encontrado en heterocigosidad<sup>37</sup>.

En este estudio se encontró el genotipo N370S en 43 pacientes (68.2%), seis homocigóticos y 37 heterocigóticos y el genotipo L444P en 20 pacientes (31.7%), seis homocigóticos y 14 heterocigóticos. (Cuadro 4)

En el tipo I N370S se encontraron seis casos en forma homocigótica y 42 heterocigótica, L444P no se encontró en forma homocigótica y nueve en forma heterocigótica. (Cuadro 5)

En el tipo I en España se encontró en 46 pacientes de 133 casos estudiados, 34.5%; N370S homocigótica, 10 casos (7.5%); N370S heterocigótica 46 casos (34.5%); L444P homocigótica 0 y heterocigótica 46 (34.5%). (Cuadro 1) Brasil lo informa como el más frecuente en los 365 casos estudiados, sin mencionar porcentaje. En el Reino Unido se halló sólo un caso en 44 pacientes para

esta forma (2.2%) (Cuadro 3). El GCIEGG lo observó en 17% de 175 pacientes, (50% pacientes procedentes de EE.UU.). Esto significa que las características étnicas juegan un papel importante<sup>18</sup>.

La mutación en homocigosidad de N370S mostró seis casos (9.5%) sólo se observó en el tipo I; diez casos (7.5%) en España también en el tipo I con menor tipo de lesiones viscerales. En el Reino Unido cuatro de 44 pacientes también se vio en el tipo I (9%). El GCIEGG, en 267 pacientes lo halló en 26%. Esta mutación no fue la más frecuente pero su presencia protege a los pacientes de presentar los tipos II y III, en donde no se encontró como se ha descrito en la literatura<sup>17</sup>. Esto coincide en las etnias mencionadas.

En la forma heterocigótica de N370S la hallamos en 37 pacientes (58.7%); en España 46 de 133 (34.5%) de los casos; en Brasil también fue la más frecuente; no se menciona el porcentaje. En el Reino Unido, nueve de 44 pacientes (20%) y en el GCIEGG 88% de los casos en 904 pacientes. Esta fue la forma más común de presentación, lo que coincide con la literatura en el tipo I; no se hallaron en ningún estudio estas dos formas.

Encontramos la mutación L444P en homocigosidad en seis pacientes en forma global (9.5%) y en el tipo III, en seis pacientes (9.5%); ninguna en el tipo I. En España no se encontró en el tipo I; se halló para los tipos II y III con grave afección neurológica (sin porcentaje). En Brasil no se menciona el porcentaje de los 365 casos revisados. El Reino Unido informa siete casos (16%), uno para el tipo II y cuatro para el tipo III; hubo dos pacientes en el tipo I, lo que llama la atención, ya que esta mutación produce las formas más intensas de lesión neurológica. El GCIEGG no informa esa combinación.

Observamos esta misma mutación en forma heterocigótica en 14 pacientes en forma global (22.2%); en nueve pacientes en el tipo I (14%) y en el tipo III en 12 pacientes (19%). (Cuadro 6) En España se encontró en 46 de 133 casos para el tipo I (34.5%); en Brasil fue la más frecuente; en el Reino Unido cuatro para el tipo I (9%), uno para el tipo II (2%) de 44 casos y en el GCIEGG, 17%. Esta combinación aumenta aún más las lesiones viscerales en el tipo I y las neurológicas en el tipo II y III.

## CONCLUSIÓN

Por lo anterior pensamos que estos hallazgos no difieren sustancialmente de lo observado por estos cuatro países

**Cuadro 6.** Comparativo con población mundial

País	No. Casos	Mutación			Mutación				
		Mutación	Frecuencia	Nº pacientes	Mutación	Frecuencia	Nº pacientes		
México	63	N370S	Hetero	58.7%	37 pacientes	L444P	Hetero	22.2%	14 pacientes
		N370S	Homo	9.5%	6 pacientes	L444P	Homo	9.5%	6 pacientes
España	133	N370S	Hetero	34.5%	46 pacientes	L444P	Hetero	46%	133 pacientes
		N370S	Homo	7.5%	10 pacientes	L444P	Homo	0	133 pacientes
Brasil	365	N370S	Hetero	No reportado		L444P	Hetero	No reportado	
		N370S	Homo	No reportado		L444P	Homo	No reportado	
GCIEGG	1028	N370S	Hetero	17%	175 pacientes	L444P	Hetero	17%	175 pacientes
		N370S	Homo	26%	267 pacientes	L444P	Homo	0	
Reino Unido	44	N370S	Hetero	20%	9 pacientes	L444P	Hetero	13%	44 pacientes
		N370S	Homo	9%	4 pacientes	L444P	Homo	16%	7 pacientes

que fueron tomados como modelo y en los cuales se ha estudiado intensamente esta enfermedad.

#### REFERENCIAS

- Grabowski GA. Gaucher disease: lesson from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004;144(5):24-45.
- Christomanou H, Aignesberger A, Linke RP. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzyme sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986;367:879-90.
- 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.
- Berent SL, Radin SN. Mechanism of activation of glucocerebrosidase by co- $\beta$ -glucosidase (glucosidase activator protein). *Biochim Biophys Acta* 1981;664:572-82.
- Giraldo MP, Giralto M, Perez-Clavo, et al. Enfermedad de Gaucher: Epidemiología, clínica, diagnóstico y terapéutica. España: Editorial Ibarquén SC; 2004. p. 25-7.
- Giraldo P, Giralto P, Pocovi M. Enfermedad de Gaucher. España: Editorial Ibarquén SC; 2004. p. 57-95.
- Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002;75:105-10.
- Alterescu G, Hill S, Wiggs E. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *J Pediatr* 2001;138(4):90-5.
- Campbell P, Harris C, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher Disease. *Neurology* 2004;63(2):45-9.
- Tayebi N, Stubblefield B, Parck J. Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: implications for complexity in Gaucher Disease. *Am J Hum Genet* 2003;72(3):519-34.
- Beutler ER, Grabowski GA. Gaucher disease. The Metabolic and molecular bases of inherited disease, 8<sup>th</sup> edition. New York: Mac Graw Hill; 2001. p. 3635-68
- Hatton CE, Cooper A, Whitehouse C. Mutation analysis in 46 British and Irish patients with Gaucher disease. *Arch Dis Child* 1997;77:17-22.
- Sibille A, Eng CM, Kim SJ, Pastores G, Grabowski GA. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: Clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1993;52:1094-7.
- Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet* 1989;2:349-59.
- Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991;49:855-7.
- Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992;71:337-40.
- Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH. Gaucher disease: Recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998;158:1754-9.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny E, Mistry PK. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-41.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry PK. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144:112-15.
- Moscicki RA. Dosage regimens of alglucerase in Gaucher disease: A comparison of the rate and extent of clinical response. *ICGG Regis Update August 1, 1995.*
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol* 2004;41:4-8.
- Weinreb N, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny E, 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;113:112-15.
- Weinreb NJ, Angio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J. Gaucher disease type 1: Revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41:15-19.
- Grabowski GA. Gaucher disease: Gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test* 1997;1:5-10.

25. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup RJ. Enzyme therapy in Gaucher disease: The first five years. *Blood Rev* 1998;12:115-18.
26. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: Presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163:58-61.
27. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75:A37-41.
28. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130:506-10.
29. Lui K, Commens C, Choong R, Jaworki R. Collodion babies with Gaucher's disease. *Arch Dis Child* 1988;63:854-8.
30. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M. Perinatal lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet* 2003;120A:338-41.
31. Tybulewicz VLJ, Tremblay ML, La Marca ME, Willemsen R, Stubblefield BK. Animal model of Gaucher's disease from targeted disruption of the mouse glucocerebrosidase gene. *Nature* 1992;357:407-12.
32. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease-Norrbottian type I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980;133:107-11.
33. Dahl N, Lagerström M, Erikson A, Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbottian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990;47:275-9.
34. Uyama E. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification. *Neurology* 2000;55:741-5.
35. Chabas A, Gort L, Montfort M, Castello F, Dominguez MC. Recurrence of the D409H mutation in Spanish Gaucher disease patients: Description of a new homozygous patient and haplotype analysis. *J Med Genet* 1998;35:775-9.
36. Michelakakis H, Skardoutsou A, Mathioudakis J, Moraitou M, Dimitriou E. Early-onset severe neurological involvement and D409H homozygosity in Gaucher disease: Outcome of enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:1-4.
37. Banjar H. Pulmonary involvement of Gaucher's disease in children: A common presentation in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1998;18:55-60.
38. Beutler E, Gelbart T, Demina A, Zimran A, LeCoutre P. Five new Gaucher disease mutations. *Blood Cells Mol Dis* 1995;21:20-5.
39. Gaucher Registry Annual Report 2010 (ICGG). Data section