

Hoja informativa GBA

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I



Características clínicas

La enfermedad de Gaucher (EG) incluye tres tipos clínicos principales (1, 2 y 3) y dos subtipos (perinatal letal y cardiovascular). La EG tipo 1 es la forma más común y se caracteriza por la presencia de evidencia clínica o radiológica de enfermedad ósea (osteopenia, lesiones líticas o escleróticas focales y osteonecrosis), hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, enfermedad pulmonar y ausencia de alteraciones en el sistema nervioso central.

Los pacientes manifiestan fenotipos muy variables. Algunos pueden ser asintomáticos, mientras que otros pueden manifestar esplenomegalia no dolorosa, trombocitopenia, anemia o pancitopenia en edad infantil. La trombocitopenia causa sangrados que pueden manifestarse como epistaxis, sangrado gingival y/o hematomas. Los pacientes también pueden presentar fatiga crónica, hepatomegalia, dolor óseo o fracturas patológicas. La evidencia clínica o radiográfica de enfermedad ósea ocurre en el 70-100% de los individuos con EG tipo 1. La patología ósea varía desde osteopenia asintomática hasta lesiones líticas o escleróticas focales y osteonecrosis. El aspecto más debilitante de la EG tipo 1 es el dolor óseo, las fracturas patológicas y el colapso subcondral articular con artritis degenerativa secundaria.

En los tipos 2 y 3 de EG, la afección neurológica primaria es el hallazgo distintivo. La EG tipo 2 puede afectar a los niños antes de los dos años, con un curso rápidamente progresivo, desarrollo psicomotor limitado y muerte alrededor de los dos a cuatro años de edad. Las personas con EG tipo 3 generalmente presentan una evolución y progresión más lenta, con una esperanza de vida que se extiende hasta la tercera o cuarta décadas.

TIEMPO DE RESPUESTA

Días hábiles estimados tras recibir la muestra.

CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (GLUCOCEREBROSIDASA)	BIOMARCADOR LYSO-GB1	SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL GEN	SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL GEN CON PROGRESIÓN AL ANÁLISIS DE DEL/DUP
7	7	15	20

Recomendamos ordenar las pruebas en paralelo o con progresión (réflex) para acortar el tiempo total de respuesta.

ID DE CENTO GENE	399
Nombre del gen (s) (OMIM, HGNC)	GBA
Gen OMIM	606463
Enfermedad OMIM	230800
Ubicación del gen	1q22

GENÉTICA MOLECULAR

Las variantes patológicas más comunes son c.84dupG (anteriormente conocida como 84GG), c.115 + 1G> A (IVS2 + 1), p.Asn409Ser (p.N370S), y p.Leu483Pro (p.L444P). Secuencia de referencia: NM_000157.3 (NP_000148.2)

PATRÓN DE HERENCIA

Autosómico recesivo

SINÓNIMOS

Deficiencia de Glucocerebrosidasa, Deficiencia de la Glucosilceramidasa, Deficiencia de la Beta-Glucosidasa Ácida

MATERIAL

CANTIDAD MÍNIMA DE ADN (µg)	CANTIDAD MÍNIMA DE SANGRE EDTA (ml)	CANTIDAD MÍNIMA DE TARJETAS DE FILTRADO (pcs)
2	2	2

<https://www.centogene.com/science/centopedia/genetic-testing-for-gaucher-disease>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos clínicos en la EG pueden asemejarse parcialmente con los de las enfermedades de almacenamiento lisosomal, la deficiencia de saposina C, la deficiencia de prosaposina, hepatomegalia secundaria a otras enfermedades y la enfermedad de Legg-Calve-Perthes.

CONTACTO Y SERVICIO AL CLIENTE

Teléfono: +49 (0)381 80 113-416 Correo electrónico: customer.support@centogene.com
Fax: +49 (0)381 80 113-401 www.centogene.com

CLIA #99D2049715



Estrategia diagnóstica: bioquímica y genética

Ofrecemos la siguiente selección de pruebas para diagnosticar la enfermedad de Gaucher.

BIOQUÍMICAS

- El biomarcador Lyso-Gb1: marcador de detección primario con sensibilidad y especificidad casi perfectas para identificar pacientes con EG. Además, se utiliza para complementar un resultado enzimático positivo o cómo prueba de seguimiento de la progresión de la enfermedad y/o la eficacia de respuesta al tratamiento. En caso de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), Lyso-Gb1 ha demostrado ser un biomarcador adecuado para la determinación de la dosis terapéutica para cada individuo.^{2,3}
- Cuantificación enzimática (glucocerebrosidasa)

GENÉTICAS

- Análisis de la secuencia completa de las regiones codificantes e intrónicas flanqueantes del gen GBA con secuenciación NGS dirigida a un solo gen

Si no se identifica una variante patogénica, se realizará un análisis de delección/duplicación utilizando qPCR.

Para el diagnóstico diferencial recomendamos CentoMetabolic™ (cobertura para más de 160 genes) o secuenciación del genoma completo (detección de variantes intrónicas profundas y regiones reguladoras).

Tratamiento

Manejo por un equipo multidisciplinario. El tratamiento generalmente incluye terapia de reemplazo enzimático (TRE) o terapia de reducción de sustrato (TRS). TRE consiste en infusiones de glucocerebrosidasa terminada en manosa que resulta en la regresión de muchas manifestaciones viscerales de la enfermedad. La terapia de reemplazo enzimático se puede utilizar en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipos 1 y 3. El tratamiento sintomático incluye la transfusión de hemoderivados para la anemia grave y el sangrado, analgésicos para el dolor óseo, cirugía de reemplazo articular para el alivio del dolor crónico y restauración de la función de las articulaciones, esplenectomía parcial o total para la esplenomegalia masiva y la trombocitopenia. Con respecto a la enfermedad ósea, se recomienda el calcio, los agentes antirresortivos y la vitamina D para la osteoporosis.¹

Indicaciones de referencia

Los siguientes individuos son candidatos para la realización de esta prueba genética en particular:

- Individuos con antecedentes familiares de EG y síntomas comunes
- Individuos sin antecedentes familiares, pero con síntomas que sugieran la enfermedad
- Individuos con antecedentes familiares sugerentes, para realizar un asesoramiento genético adecuado (análisis de diagnóstico prenatal)

Utilidad de la prueba

La secuenciación y las pruebas de delección/duplicación de este gen, así como los genes relacionados, deben realizarse en todos los individuos sospechosos de este fenotipo en particular. Paralelamente, otros genes relacionados con este fenotipo clínico también deben analizarse para detectar mutaciones, debido a la superposición de muchas características clínicas causadas por esos genes en particular. La confirmación de un diagnóstico clínico mediante pruebas genéticas permite el asesoramiento genético y puede dirigir el tratamiento médico.¹

El asesoramiento genético permite proporcionar a un paciente y su familia la historia natural de la enfermedad, identificar familiares en riesgo, evaluar riesgos reproductivos y permite la derivación del paciente para recibir el apoyo y/o recursos adecuados.

REFERENCIAS

- Arkadir, D., Dinur, T., Revel-Vilk, S., Becker Cohen, M., Cozma, C., Hovakimyan, M., Eichler, S., Rolfs, A. and Zimran, A. (2018), Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. *Am J Hematol.* doi:10.1002/ajh.25074
- Rolfs A 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 Nov 20;8(11):e79732.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269>
- Vellodi A, Bembé B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, Rolfs A, Tytki-Szymanska A., Neuronopathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inher Metab Dis.* 2001;24:319–27.