

## Estudio Molecular Enfermedad de Gaucher (EG)

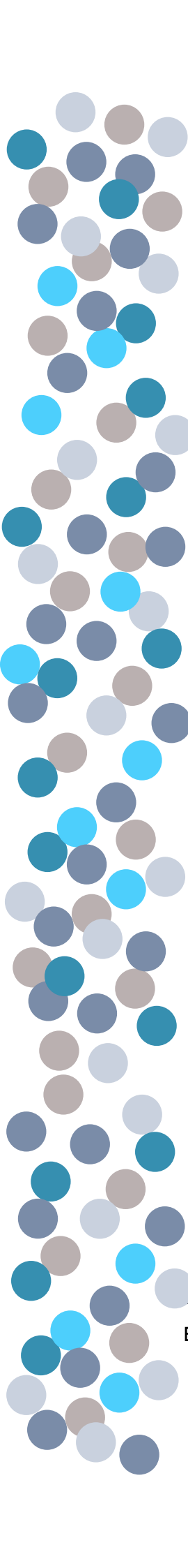
La Enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva del metabolismo de los esfingolípidos que se caracteriza clínicamente por hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas con una gran variedad de grados de severidad en los pacientes.

Su incidencia aproximada en la población general es de 1/100.000 habitantes y entre los judíos de origen Ashkenazi, la población de mayor incidencia, es de 1/500-1/1000, siendo los portadores de 1 entre 10 ó 12 (Grabowski 1993). De los datos que poseemos podría inferirse una frecuencia de 1/200.000 - 400.000 en España.

En dependencia de la presencia, o ausencia de afectación neurológica y su gravedad, la EG se clasifica en la actualidad en tres tipos. El tipo 1, no neuropático, compatible con una supervivencia prolongada, es el más frecuente y, en él, no existen trastornos del sistema nervioso. En el tipo 2, la afectación neurológica es extraordinariamente grave y precoz y desencadena la muerte de los niños afectados antes de los dos años de vida. El tipo 3, intermedio entre ambos, conjunta la afectación visceral, con trastornos neurológicos precoces, pero menos graves. La forma más frecuente es la denominada tipo 1 extraordinariamente heterogénea en su presentación y evolución, pues se diagnostican casos desde la primera infancia hasta edades muy avanzadas. Cuando se produce sintomatología, esta depende de las citopenias sanguíneas por mieloptisis, o secuestro esplénico, o bien de las molestias óseas, a veces graves. Los casos asintomáticos no son raros.

El defecto molecular responsable de las principales formas de la enfermedad de Gaucher (EG) se debe a una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GC). En casos extremadamente raros y poco frecuentes, la enfermedad se produce por un déficit del activador fisiológico de la GC, la saposina C (Sap C).

El gen de GBA está situado en el cromosoma 1 (q21-31). En la actualidad se conocen cerca de 200 mutaciones en el gen de GBA en sujetos con la EG, y este número está aumentando rápidamente. Las variantes N370S, 84GG, IVS2+1G>A, y L444P engloban alrededor del 90% de las mutaciones en los judíos Ashkenazi con GD tipo 1 y alrededor del 50%-60% de las mutaciones en población no judía con GD tipo 1.



Los análisis de mutaciones en el gen de la GBA asociadas con la EG llevados a cabo en pacientes españoles indican que en España la mutación N370S es la más frecuente, con una frecuencia aproximada del 45%, siendo ésta intermedia entre la de la población judía y la no judía (Cormand 1995, Giraldo 2001, Alfonso 2001). La segunda mutación más frecuente en España es la L444P (23%). Otras mutaciones encontradas en España con frecuencia considerable son la G377S, la D409H y varios alelos de recombinación.

Hasta la fecha sólo se han identificado tres pacientes con un fenotipo grave de la EG debido a una deficiencia de Sap C. En nuestro país sólo se ha descrito un caso de EG tipo 3 debida a un déficit de este activador de la GC (Christomanou 1989).

No es posible predecir el fenotipo de la EG entre los sujetos afectados a partir de la determinación de la actividad residual de la enzima GC ni los niveles de marcadores secundarios, tales como la quitotriosidasa, fosfatasa ácida, enzima convertidora de la angiotensina, etc.

El diagnóstico basado en el conocimiento de las mutaciones en el gen de GBA que causan la EG permite establecer algunas relaciones entre el genotipo y el fenotipo observado. El conocimiento del genotipo es útil para distinguir entre las formas clínicas neuronopáticas y no neuronopáticas de la enfermedad. Sin embargo, el conocimiento del genotipo es poco preciso a la hora de predecir la gravedad de la enfermedad, en especial en lo que se refiere a la EG tipo 1, que presenta gran variabilidad fenotípica, englobando desde sujetos gravemente afectados hasta pacientes que permanecen asintomáticos durante toda su vida.

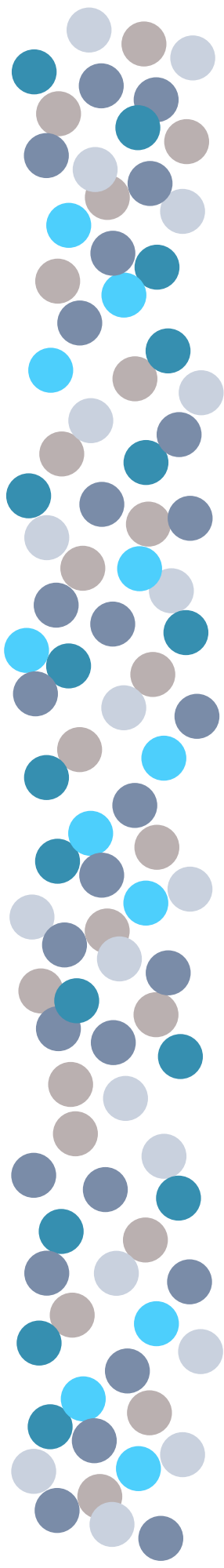
La gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones clínicas entre individuos con el mismo genotipo del gen de GBA varía ampliamente. Esta considerable variabilidad fenotípica entre los pacientes con idéntico genotipo hace suponer que el fenotipo está fuertemente influenciado por otros factores no identificados de origen genético, epigenético y/o, ambiental.

### **Metodología y Estrategia de estudio molecular**

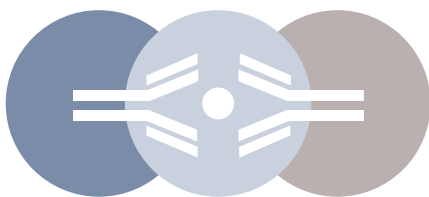
El estudio de variantes genéticas de los genes asociados al síndrome de Bartter se realiza de la siguiente forma:

Extracción de ADN de sangre periférica (tubos 10 ml EDTA).

Estudio mediante amplificación por PCR y Secuenciación directa de toda la región codificante y zonas de unión intron-exon de los genes indicados en la tabla.



	Método	Mutaciones detectadas	Frec. Mutación
<b>Caso índice</b>	Secuenciación	Panel de 11 mutaciones N370S, L444P, 84GG, IVS2+1, V394L, D409H, D409V, R463C, R463H, R496H, 55-bp deletion (exon 9)	~98%
<b>Estudio directo familiares</b>		Estudio de mutación caracterizada previamente en la familia	Portador/No portador



## Centro Inmunológico de Alicante

laboratorio de referencia

C/ Cristo de la Paz, 36-38 bajos

03550 San Juan (Alicante)

Tfno.:(+34) 965 943 133

Fax:(+34) 965 943 264

Email: [info@cialab.com](mailto:info@cialab.com)

[www.cialab.com](http://www.cialab.com)

