

en-LISOS

Nº 4 / Octubre 2023



1993 / 2023
XXX ANIVERSARIO

**LAS TRES PRIMERAS DÉCADAS DE LA FEETEG
LAS CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS EN ENFERMEDADES LISOSOMALES
REVISIÓN DEL DÉFICIT DE ESFINGOMIELINASA
¿CUANDO SOSPECHAR ALFA-MANOSIDOSIS?**

Nota editorial:

Tres décadas de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher.
Comité editorial de *en-LISOS*

P. 3

Chaperonas farmacológicas para la Enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosomales.

Development of pharmacological chaperones for Fabry disease and other lysosomal disorders.
Adrián Alonso Núñez, Tania Pérez Márquez, Marta Alves Villar, Pedro Besada, Saida Ortolano.
Grupo de Investigación en Enfermedades Raras y Medicina Pediátrica.
Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. Vigo. España

P. 4

Revisión: Alfa-mannosidosis, ¿Cuándo sospecharla y cómo diagnosticarla?

Alpha-Mannosidosis, When to suspect it and how to diagnose it?
M^a Concepción García Jiménez, Raquel Pérez Delgado, Yolanda González Irazábal,
David Guallar García. Servicio de Pediatría. Unidad de Neurometabolismo.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

P. 12

Logros del Registro Español de Pacientes y Familiares con Enfermedad de Gaucher

Achievements of the Spanish Registry of Patients and Relatives with Gaucher Disease
Marcio Andrade Campos. Hematólogo. Colaborador FEETEG.

P. 17

Déficit de esfingomielinasa ácida lisosomal.**Revisión de la enfermedad y tratamiento actual.**

Lysosomal acid sphingomyelinase deficiency. Review of the disease and current treatment.
Jesús Villarrubia Espinosa. Servicio de Hematología. CSUR de Enfermedades Metabólicas
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España

P. 24

Comentarios al artículo: Cambios en el perfil de fosfolípidos séricos en la enfermedad de Gaucher y en la enfermedad de Parkinson.

Gabriel Miltenberger- Miltényi. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes.
Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Portugal

P. 27

Comentarios al artículo: Estudio observacional, multicéntrico y de vida real con el tratamiento enzimático sustitutivo para el déficit de Lipasa Ácida Lisosomal.

Jorge J. Cebolla Sanz. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.
Facultad de Ciencias. Zaragoza. España

P. 28

CONGRESO EHA 2023. Nota informativa del Grupo de Trabajo de la Red Europea de Enfermedad de Gaucher de la EHA.

Comité editorial de *en-LISOS*

P. 30

El rincón de los pacientes: PRO(M)s, PRE(M)s, QoL y otros “palabrejos” que los pacientes debemos conocer.

Toni Montserrat. Pacientes LMC. Barcelona. España

P. 32

El rincón de los pacientes: La historia de la enfermedad de Gaucher en México.

Manuel Casamayor. Asociación Gaucher de México. A.C. México

P. 34

En este número de la revista *en-LISOS*, se hace referencia a la trayectoria de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher, la FEETEG. La historia de esta Fundación está estrechamente ligada a la investigación sobre la enfermedad, cuando se inició en 1993 fue un reto abordar la identificación de la enfermedad y su caracterización en España. Para ello, en aquel momento un grupo de investigadores clínicos y básicos se plantearon la estrategia para identificar a los primeros pacientes y ayudar a los médicos con el diagnóstico enzimático y análisis genético; las primeras técnicas de diagnóstico fueron implantadas en el Laboratorio de Biología Molecular y Celular dirigido por el Profesor Miguel Pocoví Mieras experto en el estudio de los trastornos lipídicos. Simultáneamente los hematólogos Manuel Giralt Raichs y Pilar Giraldo Castellano junto con el pediatra Antonio Baldellou y el internista Juan Pérez Calvo juntaron sus esfuerzos para profundizar en las manifestaciones clínicas de la enfermedad e impulsaron la creación del Registro Nacional de pacientes y familiares de enfermedad de Gaucher, contando con la colaboración de numerosos médicos de toda España que han facilitado los datos de sus pacientes, siempre de forma voluntaria y contando con el consentimiento de cada uno de ellos. Tenían el convencimiento de que era la herramienta adecuada para recopilar la información y adquirir el conocimiento necesario para abordar correctamente los problemas clínicos tan diversos que presentaban los pacientes. Rápidamente otros especialistas expertos en sus respectivas áreas se incorporaron al grupo, Mercedes

Roca Espiau especializada en técnicas de imagen para la evaluación del sistema músculo-esquelético, José Luis Capablo Liesa neurólogo muy sensibilizado con los problemas hematológicos, Alicia Saénz de Cabezón con sus técnicas de neurofisiología, Antonio Laclériga Gimeno traumatólogo y ortopeda totalmente necesario para evaluar las complicaciones osteoarticulares de los pacientes. Y así sucesivamente otros especialistas se unieron Jesús Fraile Rodrigo, como especialista en ORL, Luis Sarría Octavio de Toledo, radiólogo especializado en enfermedades hepáticas. El laboratorio amplió las técnicas y fue incorporando la determinación de los diferentes biomarcadores, las técnicas de análisis enzimático y genético en gota de sangre seca para cribado y diagnóstico de otras lisosomas como Fabry, déficit de esfingomielinasa, déficit de lipasa ácida lisosomal, enfermedad de Niemann-Pick C entre otras. Las técnicas se pusieron a punto y desarrollaron sus proyectos por investigadores tan dedicados como Pilar Alfonso Palacín, Pilar Irún Irún, Javier Gervás Arruga, Jorge Cebolla Sanz, Laura López de Frutos, Marcio Andrade Campos, Ralf Koehler.

El grupo fue incluido en los diferentes programas de investigación del Instituto de Investigación Carlos III, REDEMET, REPIER y como la Unidad 752 del CIBERER. Igualmente forma parte del IWGGD, del GEEDL y del Task Force de la EHA.

En el momento actual la FEETEG está integrada por Pilar Giraldo Castellano (Presidenta), Jesús Serena González (Vicepresidente), Ignacio de Blas Giral (Secretario),

Esther Franco García (Tesorera), Vocales: Paz Latre Martínez, M^a Ángeles Montañés Paracuellos, José M^a Sebastián Cabeza, Esther Valero Tena, un representante del Colegio de Médicos de Zaragoza, un representante de la AEEFEG y un representante de ASPHER y la secretaria técnica Concepción Pérez Valero.

Los avances tecnológicos nos están ofreciendo la oportunidad de obtener diagnósticos más rápidos y precisos y la investigación el impactar positivamente en mejoras de tratamiento. En la actualidad la incorporación de algoritmos computacionales ayuda a identificar de manera más precisa entidades de difícil diagnóstico y personalizar tratamientos en función de características individuales de los pacientes. También la telemedicina se ha posicionado como una forma de atención médica accesible facilitando la información médica al paciente, agilizando la interpretación de los datos y de las imágenes médicas, disminuyendo los tiempos de espera y la incertidumbre frente a determinadas situaciones. Sin embargo, es imprescindible hacer un uso adecuado de estas herramientas por lo que la formación continua y la actualización de conocimientos son imprescindibles.

La vocación de la FEETEG durante estas décadas ha sido y es la investigación y la Formación y Difusión del conocimiento. ¡Deseamos larga vida a la Fundación!

FEETEG



Glosario

ORL: otorrinolaringología; REDEMET: Red de investigación en enfermedades metabólicas; REPIER: Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras; CIBERER: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras; IWGGD: International Working Group on Gaucher Disease; GEEDL: Grupo español de Enfermedades de Depósito Lisosomal de la Sociedad española de Hematología; EHA: European Hematology Association; AEEFEG: Asociación Española de Enfermos y Familiares de Enfermedad de Gaucher; ASPHER: Asociación de Pacientes con Enfermedades Hematológicas Raras

CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS PARA LA ENFERMEDAD DE FABRY Y OTRAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Adrián Alonso Núñez¹, Tania Pérez Márquez¹, Marta Alves Villar¹, Pedro Besada^{2,3}, Saida Ortolano¹

¹Grupo de Investigación en Enfermedades Raras y Medicina Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. SERGAS-UVIGO. Vigo. España

²Departamento de Química Orgánica. Universidad de Vigo. Vigo. España

³Grupo BIOILS. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. SERGAS-UVIGO. Vigo. España
saida.ortolano@iisgaliciasur.es

Resumen

La función biológica de las proteínas chaperonas que forman parte de la red de proteostasis ha inspirado la producción de nuevos fármacos, denominamos chaperonas farmacológicas, que asisten el correcto plegamiento de variantes patogénicas de proteínas funcionales. Las chaperonas farmacológicas se unen de manera específica a las proteínas mutadas durante su síntesis y facilitan su transporte a la ubicación celular final. Esta estrategia terapéutica ha sido propuesta para su aplicación en las enfermedades lisosomales de depósito con el fin de estabilizar enzimas lisosomales mutadas y facilitar el catabolismo de sustratos en el lisosoma. Los esfuerzos realizados han conducido a la aprobación de la primera chaperona farmacológica para la Enfermedad de Fabry, el migalastat, que ha demostrado ser eficaz tanto en ensayos clínicos como en los estudios post-comercialización. En este artículo se resumen las características de las principales chaperonas farmacológicas propuestas hasta la fecha para tres de las enfermedades lisosomales más frecuentes, la Enfermedad de Fabry, la Enfermedad de Gaucher y la Enfermedad de Pompe.

Palabras claves: Chaperonas farmacológicas, Enfermedades Lisosomales de depósito, migalastat, Enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pompe.

Abstract

The biological function of the chaperone proteins that are part of the proteostasis network has inspired the production of new drugs, named pharmacological chaperones, which assist the correct folding of pathogenic variants of functional proteins. Pharmacological chaperones specifically bind to mutated proteins during their synthesis and facilitate their transport to the final cellular localization. This therapeutic strategy is being extensively tested to be applied in lysosomal storage diseases, in order to stabilize mutated lysosomal enzymes and facilitate the catabolism of the accumulated substrates. These efforts led to the approval of the first pharmacological chaperone for Fabry disease, migalastat, which was proved to be effective in both clinical trials and post-marketing studies. This article summarizes the characteristics of the main

pharmacological chaperones proposed up to date for three of the most frequent lysosomal storage diseases: Fabry disease, Gaucher disease and Pompe disease.

Key words: Pharmacological chaperones, Lysosomal diseases, migalastat, Fabry disease, Gaucher disease, Pompe disease.

1. El concepto de chaperona

Las proteínas son los principales efectores de las funciones biológicas en los organismos y su estructura tridimensional es determinante para el correcto desarrollo de estas acciones. Debido a estrés ambiental y metabólico, o más frecuentemente por mutaciones de sentido erróneo, las proteínas mal plegadas se acumulan dentro de las células alterando los procesos celulares y dando lugar a un amplio espectro de enfermedades [1].

Debido a la importancia del correcto ensamblaje de las proteínas, su proceso de plegamiento está altamente regulado por la red de proteostasis, un sistema de control de calidad que monitorea los errores en el plegamiento de las proteínas durante su síntesis y se encarga de mantener su integridad [2]. El sistema de proteostasis previene, además, la acumulación de cadenas mal conformadas y promueve su degradación por el sistema ubiquitina-proteasoma, dando lugar, por otra parte, a enfermedades por pérdida de función, aunque las variantes causantes sólo presenten cambios de un único aminoácido en sus secuencias [3]. Moléculas claves en la red de proteostasis son las chaperonas moleculares, una familia de proteínas capaces de ayudar a las proteínas mal plegadas a asumir una conformación correcta a través de interacciones cooperativas.

La función biológica de las chaperonas moleculares ha inspirado la producción de nuevos fármacos que ayuden al correcto plegamiento de variantes patogénicas de proteínas funcionales, que denominamos chaperonas farmacológicas (CFs). Las CFs son ligandos específicos que estabilizan la conformación correcta de una determinada proteína al unirse selectivamente a ella y facilitan su transporte a la ubicación celular final [4].

2. Mecanismo de acción de las chaperonas farmacológicas en ELDs:

Las enfermedades de depósito lisosomal (ELDs), son un amplio grupo de patologías genéticas de baja prevalencia, causadas por mutaciones en genes relacionados con la función lisosomal, que conllevan la acumulación de sustratos no degradados y la alteración del metabolismo celular. En las ELDs más frecuentes, como la Enfermedad de Fabry (EF), la Enfermedad de Gaucher (EG) o la enfermedad de Pompe (EP), los genes afectados codifican enzimas lisosomales implicadas en el catabolismo de glucolípidos o de glucógeno [5].

Las enzimas lisosomales son activas a pH ácido, pero su síntesis normalmente se produce a pH neutro; por lo tanto, estas proteínas pueden ser termodinámicamente menos estables durante el proceso de síntesis, especialmente en presencia de una mutación. Las CFs estabilizan la conformación de las proteínas lisosomales a nivel del retículo endoplasmático (RE), favorecen la formación de la estructura tridimensional correcta y evitan la agregación de las enzimas mal plegadas, que pueden generar estrés en el retículo endoplasmático [6].

Por esta razón las CFs se postulan como una estrategia terapéutica posiblemente eficaz en estas enfermedades, aunque este abordaje puede ser útil también en otros tipos de patologías genéticas. En la fibrosis quística, por ejemplo, se ha conseguido que CFs dirijan la proteína CFTR reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) a las membranas plasmática y restablezcan el correcto transporte de los iones Cl⁻ a través de ella [7].

En las ELDs, el complejo enzima-chaperona puede transitar hacia el lisosoma a través de la vía secretora del aparato de Golgi (Figura 1). Una vez que el complejo ha alcanzado su órgano de destino, la CF se libera de la enzima por hidrólisis ácida y la proteína puede catalizar la degradación del sustrato. Si bien la reacción de catálisis es menos eficiente debido a la presencia de la mutación, esta es suficiente para evitar la acumulación de sustratos. De hecho, se ha demostrado que en las ELDs la acumulación de sustrato

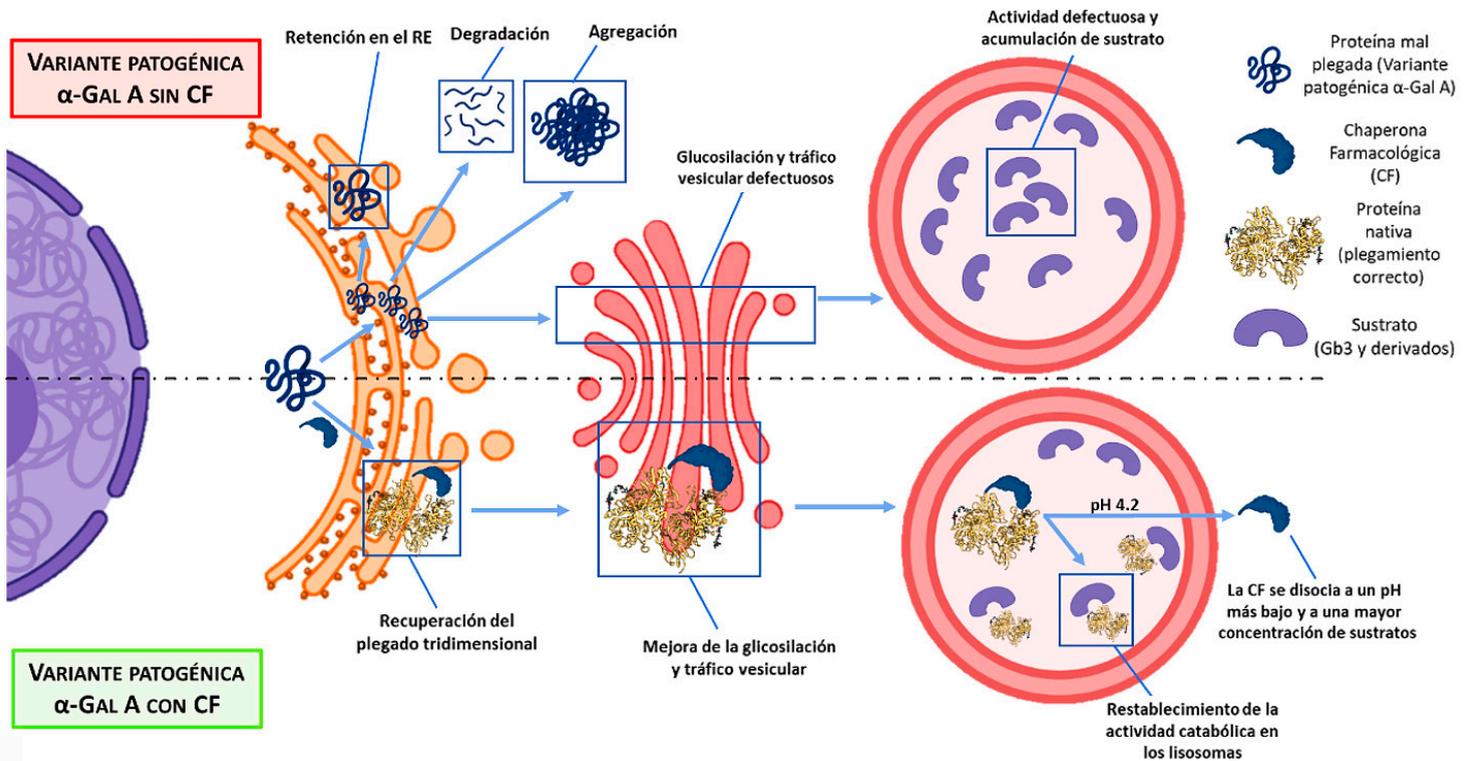


Figura 1. Mecanismo de acción de una chaperona farmacológica en las ELDs

que determina las manifestaciones clínicas ocurre cuando la actividad enzimática residual decae por debajo de cierto umbral. Se determinó que una actividad >10 % previene significativamente el almacenamiento en muchas ELDs e incluso valores entre el 3 % y el 5 % podrían ser suficientes para ralentizar la progresión de la enfermedad. En términos de tratamiento, esto significa que incluso una pequeña mejoría en la actividad enzimática podría ser eficaz para mejorar la evidencia clínica [8-9].

3. Chaperonas Farmacológicas en la Enfermedad de Fabry.

3.1 Migalastat, una CF en uso en la clínica: En 2016, la primera terapia basada en CF (Galafold®, Amicus Therapeutics) obtuvo la aprobación de comercialización por parte de la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con EF, que presenten mutaciones susceptibles a la acción del fármaco.

El principio activo de este medicamento es la 1-desoxigalactonojirimicina (DGJ), un iminoazúcar que imita la estructura de la D-galactosa, también denominado migalastat [10], (Figura 4).

La EF (OMIM #301500) se debe a mutaciones en el gen *GLA* en el cromosoma X que codifica la α-galactosidasa A lisosomal (α-Gal A, EC 3.2.1.22). La α-Gal A es responsable de la hidrólisis lisosomal de los residuos terminales de galactosa en las posiciones α-1,2 y α-1,3 de varios gluco-conjugados [11].

Su actividad catalítica reducida provoca principalmente la acumulación de globotriaosilceramida (GL3) y también de sus análogos entre los cuales destacamos la Lyso-GL3, que actualmente se utiliza como biomarcador para la monitorización de la enfermedad. La acumulación progresiva de glicoesfingolípidos en diferentes tipos celu-

lares (ej. endotelio vascular, el músculo liso, el riñón, los ganglios dorsales, el cerebro, el tracto gastrointestinal), induce estrés oxidativo, inflamación y apoptosis. La enfermedad sistémica se asocia a insuficiencia renal progresiva, trastornos cardíacos y cerebrovasculares, neuropatía periférica y lesiones cutáneas, entre otras anomalías. Los pacientes hemocigotos masculinos presentan cuadros clínicos generalmente más severos, pero las mujeres heterocigotas también están afectadas y pueden presentar manifestaciones clínicas de intensidad más variable [12].

La α-Gal A es una proteína homodimérica compuesta por dos subunidades en cada una de las cuales se localiza un sitio activo, ubicado en el dominio N-terminal de la secuencia de aminoácidos. Este sitio comprende dos residuos de ácido aspártico (Asp170 y Asp231), implicados en la reacción catalítica. Cada monómero también tiene varios sitios de N-glicosilación que permiten la unión de residuos de manosa-6-fosfato esenciales para el tráfico celular de las enzimas lisosomales [13].

El migalastat se une al sitio activo de diferentes variantes de α-Gal A, y asiste su plegamiento facilitando la degradación del GL3 acumulado en las células. Este fármaco actúa de CF mediante la interacción de su grupo amino con el carboxilato del ácido aspártico 170 del sitio activo de la enzima, lo cual permite estabilizar la región funcional de la proteína [14]. En estudios preclínicos, se determinó que la exposición a DGJ (0,2-20 μmol/L) de cultivos de linfoblastos primarios de pacientes con EF provocaba un aumento dependiente de la concentración en la actividad de α-Gal A, que se mantuvo durante 5 días [15]. Los estudios in vivo con DGJ en modelos de ratones transgénicos EF (p.Arg310Gln) mostraron un aumento significativo en la actividad de α-Gal A en el corazón, riñón, bazo, e hígado de los animales tratados, así como niveles reducidos de GL-3 en

los tejidos afectados [16].

El uso del migalastat ha demostrado beneficios clínicos significativos en pacientes con EF tanto en los ensayos clínicos de fase 3 como en la vida real. La eficacia de migalastat oral (123 mg) con enfermedad de Fabry confirmada genéticamente se evaluó en dos ensayos clínicos, aleatorizados, multicéntricos, uno contra placebo (FACETS) y otro controlados con un comparador activo (ATTRACT). Además, se realizaron 2 ensayos de extensión de etiqueta abierta. En estos estudios se demostró que los depósitos de GL3 se redujeron significativamente en podocitos glomerulares, células endoteliales y células mesangiales de biopsia de pacientes tratados con migalastat. Asimismo, se demostró una mejora o estabilización de la función renal, disminución del índice de masa ventricular izquierdo y reducción de otros síntomas relacionados con la enfermedad, como el dolor neuropático y los trastornos gastrointestinales (Tabla 1). Los efectos secundarios del migalastat son limitados e incluyen dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea y náuseas, pero es importante que los pacientes sigan con precisión las pautas de dosificación proporcionadas [17-19].

Se conocen alrededor de 1000 variantes de α-Gal A y, entre ellas, el 35-50% puede estabilizarse mediante la unión con migalastat [18].

El aumento de actividad en presencia de una CF, sin embargo, depende de la mutación, y un solo compuesto puede tener diferentes efectos en pacientes con el mismo ELD, pero con diferentes mutaciones. Las CF son más propensas a estabilizar proteínas con mutaciones sin sentido (ya sea dentro o fuera del sitio activo), que afectan el plegamiento de proteínas, la estabilidad termodinámica o el tráfico lisosomal, mientras que no son adecuadas para grandes deleciones, inserciones, variantes de empalme o mutaciones de cambio de pauta.

Tabla 1. Efectos clínicos de migalastat.

Estudio FACETS

	Globo-triaosilsfingosina (Lyso-GL3) (nmol/L)		Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (mL/min/1.73 m2)		Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) (g/m2)	
	Migalastat Ref. (47.3 ± 62.0)	Placebo-Migalastat Ref. (41.9 ± 39.0)	Hombres Ref. 80.0 ± 30.9 (median: 84.9)	Mujeres Ref. 80.0 ± 30.9 (median: 84.9)	mutaciones en α-Gal A susceptibles Ref. 96.5 ± 5.0	mutaciones en α-Gal A susceptibles e IMV al inicio del estudio Ref. 138.9 ± 11.0
6 meses	-11.2 ± 4.8	0.6 ± 2.4				
12 meses	1.2 ± 1.4	-15.5 ± 6.2				
18/24 meses			-0.96 ± 1.0	0.03 ± 0.87	-7.7 ± 3.7	-18.6 ± 8.3

Estudio ATTRACT

	Globo-triaosilsfingosina (Lyso-GL3) (nmol/L)		Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (mL/min/1.73 m2)		Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) (g/m2)	
	Migalastat ≥18 meses	TRE 18 meses y cambio a migalastat 12 meses	Migalastat ≥18 meses	TRE 18 meses y cambio a migalastat 12 meses	Migalastat* ≥18 meses	TRE 18 meses y cambio a migalastat** 12 meses
18 meses	3.6 (mediana: 0.8; 95% CI: -1.5, 8.7)	-1.3 (mediana: -0.03; 95% CI: -3.8, 1.2)	-1.7 (mediana: -1.9; 95% CI: -2.7, -0.8)	-2.0 (mediana: -0.8; 95% CI: -5.7, 1.6)	-3.8 (mediana: -4.6; 95% CI: -8.9, 1.3)	-2.8 (mediana: -7.7; 95% CI: -12.5, 6.9)
12 meses		4.9 (mediana: 1.5; 95% CI: -4.1, 13.9)		-2.1 (mediana: 1.2; 95% CI: -9.0, 4.8)		-0.3 (95% CI: -8.6, 9.7)

* Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda al inicio del estudio (n = 10). 18 meses migalastat: - 10.0 (mediana: -11.3; 95% CI: -16.6, -3.3)

** Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda al inicio del estudio (n = 4). 18 meses TRE: - 10.0 (mediana: -11.3; 95% CI: -16.6, -3.3) 12 meses migalastat: - 3.7 (mediana: -3.2; 95% CI: -28.7, 21.2)

Estudio FAMOUS

	Globo-triaosilsfingosina (Lyso-GL3) (nmol/L)		Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (mL/min/1.73 m2)					Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) (g/m2)					
	Hombres ng/mL (rango)	Mujeres ng/mL (rango)	Hombres	Mujeres	Pacientes sin trat. hipotensor	Pacientes que reciben inhibidores de ECA, AT1 o aldosterona	Pacientes que reciben otros fármacos hipotensores	Hombres (rango referencia)			Mujeres (rango referencia)		
Basal	8.1 (0.9 - 59.8)	2.5 (0.7 -21.7)	Ref. 99.8 ± 22.6	Ref. 98.6 ± 15.2				Ref. 129.8 ± 55.4	Corazón hipertrófico (49 - 115)	Sin corazón hipertrófico (49 - 115)	Ref. 86.2 ± 18.3	Corazón hipertrófico (43 - 95)	Sin corazón hipertrófico (43 - 95)
12 meses	6.0 (0.9 - 90.5) p = 0.5184	2.3 (0.8- 15.2) p = 0.4590	-4.6 ± 6.5 (p=0.0011)	-5.0 ± 7.8 (p=0.0059)	-0.8 ± 4.9 (p = 0.5470)	-6.1 ± 7.2 (p < 0.0001)	-5.4 ± 8.6 (p = 0.2322)	-11.8 ± 20.6 (p = 0.0210)	-18.2 ± 19.8 (p = 0.0163)	-5.5 ± 21.1 (p = 0.5831)	-8.8 ± 11.5 (p = 0.0042)	-13.4 ± 14.3 (p = 0.0163)	-6.0 ± 8.8 (p = 0.0350)
24 meses	4.8 (0.7 - 93.4) p = 0.5952	2.7 (0.9-16.2) p = 0.3753	-8.9 ± 14.1 (p=0.0028)	-5.3 ± 10.8 (p=0.0317)	-3.0 ± 10.9 (p = 0.4346)	-9.3 ± 13.4 (p = 0.0003)	-1.3 ± 7.7 (p = 0.7025)	-9.9 ± 22.2 (p = 0.0699)	-17.3 ± 24.7 (p = 0.0595)	-2.6 ± 17.5 (p = 0.8312)	-4.6 ± 9.1 (p = 0.0554)	-4.4 ± 12.7 (p = 0.3309)	-4.8 ± 6.5 (p = 0.8312)

	Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) (g/m2)	
	Pacientes naïve	Pacientes con pre-tratamiento TRE
12 meses	- 10.9 ± 18.6 (p=0.0201)	- 9.9 ± 16.2 (p = 0.0028)
24 meses	- 6.8 ± 15.9 (p = 0.0963)	- 7.5 ± 18.2 (p = 0.0425)

Cinética de la α -Galactosidase A

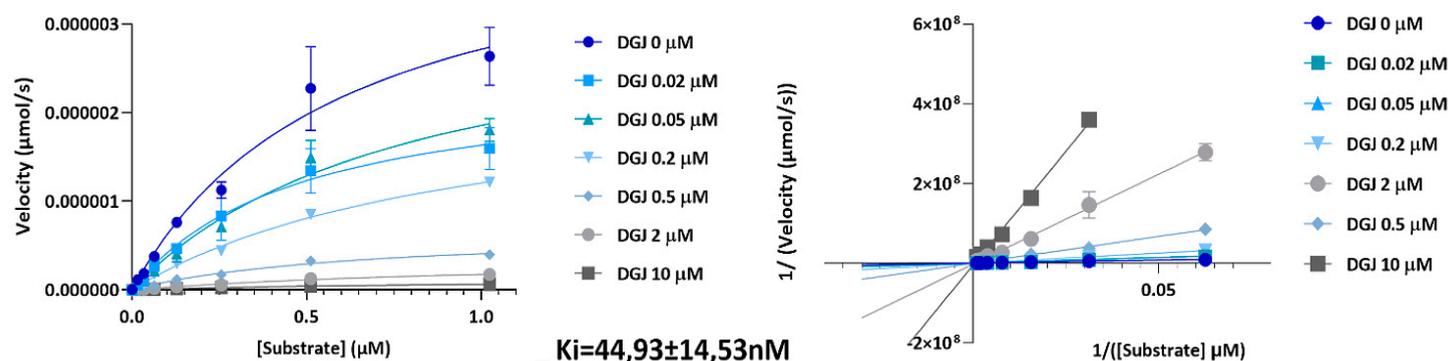


Figura 2. Cinética de la α -Galactosidasa A en presencia de migalastat. Ensayo fluorimétrico de medición de la velocidad de hidrólisis del sustrato 4-metil-umbeliferil- α -D-galactopiranosido (#M7633, Merck, 0-1024 μ M en presencia del catalizador rh- α -Gal A recombinante (#6146-GH, R&D Systems) y el inhibidor DGJ (migalastat, #D9641, Merck) en el rango de concentraciones entre 0-10 μ M. Datos originales de los autores no publicados en precedencia.

Para establecer que pacientes se pueden tratar con migalastat se ha desarrollado un test *in vitro* validado clínicamente que determina la eficacia del fármaco por cada variante del gen *GLA* [20]. El test consiste en determinar la variación de la actividad enzimática en lisados celulares de células 293T tratadas con el migalastat a la concentración de (10 μ mol/L) y transfectadas con plásmidos que expresen variantes específicas de α -Gal A. Se estableció para este test un criterio de susceptibilidad a la acción del fármaco que define una variante de *GLA* como susceptible si en el test la actividad enzimática medida es superior a 1.20 veces la actividad basal de la variante o si hay un incremento absoluto de actividad superior al 3% del obtenido para la enzima no mutada. El umbral del 3% ha sido establecido en base a referencias de literatura que indican que una actividad residual entre el 1% y el 5% de la normal actividad enzimática es clínicamente relevante para prevenir la acumulación de depósitos [8-9]. Este test es un buen predictor (sensibilidad, especificidad) de la respuesta farmacodinámica de cada variante, es decir de la relación causa efecto de la unión del fármaco al sitio activo de la variante específica, pero no debe entenderse como un test de diagnóstico para la EF en cuanto no predice la patogenidad de una determinada variante genética.

Además, es importante destacar, que una de las principales limitaciones del migalastat es que esta molécula es un inhibidor competitivo de la α -Gal A con una constante de inhibición estimada en el rango nanomolar (Figura 2).

Esto implica que el régimen de administración del fármaco tiene que ser respetado estrictamente para mantener el principio activo a las concentraciones de fase estacionaria determinadas en los estudios de farmacocinética, para evitar que la concentración aumente en tejidos específicos y se produzca un efecto inhibitorio de la actividad enzimática. (Figura 3). De hecho, se decidió establecer un régimen de administración intermitente (días alternos) del migalastat para favorecer la eficacia del tratamiento, explotando la metabolización más rápida de la molécula con respecto al enzima.

3.2 Chaperonas de nueva generación: Las limitaciones del migalastat y de otras CFs con efecto inhibitorio, que han sido testadas con poco éxito en ensayos clínicos

para el tratamiento de otras ELDs [6], impulsaron el desarrollo de estrategias alternativas, como el uso de DGJ en sinergia con el fármaco ambroxol [22], o la búsqueda de efectores alostéricos no inhibitorios de las enzimas lisosomales [23].

A través de estudios *in silico* de cribado virtual de unos 9000 compuestos disponibles en la base de datos ZINC, se identificó en la molécula de la α -Gal A un punto de acceso a ligandos cercano al sitio activo, pero independiente de este. Se utilizó la estructura cristalina unida a α -D-galactosa en el sitio activo y β -D-galactosa en un sitio secundario de α -Gal A (código PDB 3S5Z). Se identificó además a la 2,6-ditiopurina (DTP) como un posible ligando para este bolsillo alostérico en la estructura de la enzima [24]. Se demostró, en experimentos de seguimiento de la desnaturalización de la proteína en presencia del ligando, que la DTP estabiliza la α -Gal A de forma reversible y selectiva, sola o en sinergia con DGJ. Asimismo, la DTP no inhibe la actividad de la enzima hasta una concentración de 6 mM y puede estabilizar la variante p.Ala230Thr no

susceptible al migalastat como demostrado en experimentos realizados con células COS-7 transfectadas con un plásmido que codifica por esta variante.

Asimismo, un estudio recientemente publicado apunta al uso de análogos de la galactosa, denominadas PBXs como chaperonas farmacológicas para la EF que no inhiben la α -Gal A. Estas moléculas, con la estructura de una galactosa con sustituyentes polares en la posición 6, se diseñaron para interactuar con los residuos de ácido aspártico en el sitio activo de la enzima, aunque se están realizando estudios adicionales para averiguar si estas moléculas interactúan además con el sitio alostérico de la enzima [25].

Las PBXs han sido testadas en modelos celulares de EF, en los cuales se demostró que estas moléculas estabilizan la α -Gal A y alguna de sus variantes en las cuales el correcto plegamiento de la proteína está comprometido. Utilizando un ensayo equivalente al usado para determinar las mutaciones susceptibles a la acción del migalastat (células 293T transfectadas), se demostró que las PBXs aumentan la actividad enzimática

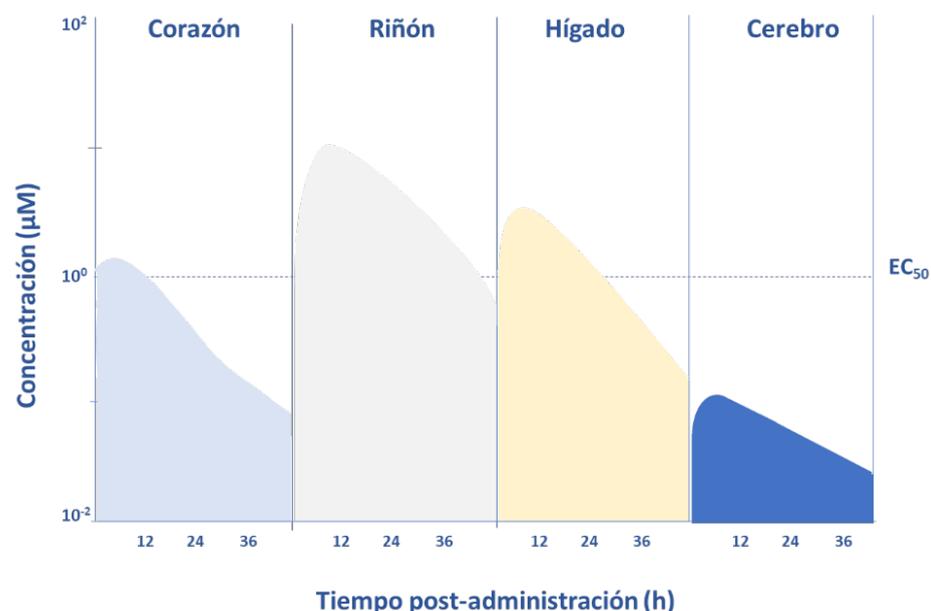


Figura 3. Distribución de migalastat en tejidos. Perfiles predictivos de concentración al estado estacionario de migalastat en diferentes órganos, después de administración oral de 123 mg de fármaco en días alternos. El gráfico representa un perfil aproximado de la predicción de distribución del migalastat en tejidos y se construyó extrapolando los datos del trabajo de Wu, YS et al. [21].

Chaperonas farmacológicas para la Enfermedad de Fabry

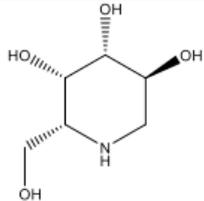
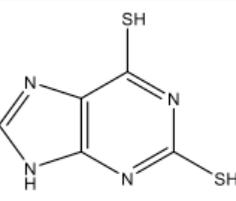
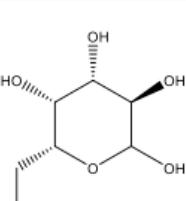
 <p>Migalastat</p>	 <p>2,6-ditiopurina</p>	 <p>PBXs</p>
Fan JQ et al., Nat, Med 1999 [10]	Citro V et al. Plos ONE 2016 [24]	Besada et al., Biomoléculas 2021 [25]

Figura 4. Estructuras de CFs testadas en modelos de Enfermedad de Fabry

de las variantes que afectan al plegamiento de las proteínas, incluidas variantes no susceptibles al migalastat como la p.Gln297Arg o la p.Asp170Val. Se encontró que para todas las variantes testadas (p.Gln297Arg o la p.Asp170Val, p.Pro-Ser, p.ArgGln), las PBXs aumentaron la actividad de la α -Gal A al menos en algunas de las condiciones probadas. Por el contrario, análogos de galactosa disponibles comercialmente que presentan grupos funcionales similares a los de las moléculas PBXs, pero ubicados en el carbono 1 de la galactosa, no determinan un aumento en la actividad de α -Gal A de la variante p.Asp170Val que sí se puede detectar en presencia de PB48 10 μ M.

Además, se demostró que el pretratamiento de la enzima nativa purificada con el compuesto PB48, a diferentes concentraciones, evita la disminución de la velocidad de la reacción enzimática, al alterar la temperatura (T=39°C y T=42°C) o el pH óptimos (pH=6,5).

En presencia de PB48 a concentraciones crecientes, la velocidad de la hidrólisis del sustrato no disminuye hasta concentraciones del compuesto de más de 50 mM. Estimamos una K_i aproximada de 48 mM o superior para PB48 utilizando una regresión no lineal y un modelo de inhibición competitiva. Tampoco se observó inhibición de la enzima en experimentos realizados tratando células 293T.

Mediante experimentos in silico de acoplamiento, se simuló la unión de galactosa, migalastat y PB48 a variantes de α -Gal A y se estimó la afinidad de los compuestos por el sitio activo (Kcal/mol), que es similar para los tres compuestos cuando se considera la enzima nativa. Sin embargo, PB48 tiene afinidad mayor por la variante p.Asp170Val, en comparación con los otros compuestos. De hecho, en este caso, migalastat pierde la interacción fundamental del grupo imino con el ácido aspártico 170, mientras que PB48 lo compensa al interactuar con residuos de ácido aspártico y glutámico en otras posiciones del sitio activo. Además, PB48 puede establecer una interacción con el triptófano 47, que forma parte del sitio activo, pero está ubicado en la interfaz entre los monómeros. Por lo tanto, PB48 también puede estabilizar variantes de GLA que afectan la formación de dímeros.

Esto puede explicar por qué el tratamiento con PBXs aumenta significativamente la actividad de la α -Gal A en leucocitos de pacientes heterocigotos y hemocigotos que

presentan la variante p-Gln279Arg, que desestabiliza la formación del dímero al introducir dos grandes cargas positivas enfrentadas. Además, se observó un aumento significativo de la actividad de la α -Gal A, tras el tratamiento de células derivadas de un paciente con la variante de p.Leu131Gln (no susceptible a migalastat) o la variante susceptible de p.Met90Thre.

Asimismo, se confirmó que las PBXs no tienen efectos citotóxicos relevantes en células 293T cultivadas en presencia de estos compuestos (0-1000 μ M). Se realizó un seguimiento en tiempo real del crecimiento celular (T=96 horas) y no se detectaron diferencias significativas entre los perfiles de crecimiento y la IC50 estimada para las células no tratadas frente a las células tratadas con PBXs o galactosa.

A falta de estudios en modelo animal que validen estos datos, las CFs PBXs se perfilan como candidatos prometedores para el tratamiento de la EF determinada por mutaciones que afectan el plegamiento de proteínas, incluidas determinadas variantes no susceptibles a la acción de migalastat.

4. Chaperonas en desarrollo para otras ELDs

4.1 Enfermedad de Gaucher: La enfermedad de Gaucher (EG, OMIM #231000) es una esfingolipidosis con una prevalencia media de 1:60.000 nacidos vivos y puede llegar a 1:800 en la población Ashkenazi [26]. Este trastorno hereditario está causado por variantes del gen *GBA1*, que conllevan el déficit la enzima β -glucosidasa ácida (β -Glu, EC 3.2.1.45) y el acúmulo glucosilceramida (GlcCer) en los macrófagos del bazo, el hígado y la médula ósea. Podemos distinguir tres fenotipos principales de la enfermedad de Gaucher: en el tipo 1 (EG1), las manifestaciones más frecuentes son la esplenomegalia, la hepatomegalia y el dolor óseo y otros síntomas hematológicos. La EG tipo 2 (EG2) se caracteriza por la afectación neurológica aguda a edad temprana. La EG tipo 3 (EG3) es un fenotipo heterogéneo caracterizado por alteraciones neurológicas más o menos graves, que se desarrolla a una edad más tardía que la de tipo 2 y puede asociarse con algunos de los síntomas del tipo 1. Entre las mutaciones conocidas en el gen *GBA* (HGMD: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), las más comunes son las variantes p.Asn370Ser (53%), asociado con síntomas de EG de tipo 1 y p.Leu444Pro (18%), relacionada con síntomas neurológicos.

Los tratamientos actualmente disponibles se dirigen a la EG de tipo1 y se basan en el tratamiento de reemplazo enzimático o en la terapia de reducción de sustrato.

Asimismo, se ha establecido un vínculo estrecho entre las enfermedades de Gaucher y Parkinson ya que las mutaciones del gen *GBA* son el factor de riesgo más alto para la enfermedad de Parkinson [27] y la activación de β -Glu conduce a una disminución de la α -sinucleína. Esta vinculación permite hipotetizar que CFs que activen la β -Glu puedan también modular la Enfermedad de Parkinson.

Una de las primeras CF identificada para la EG fue la isofagamina, que demostró poder aumentar la actividad de la β -Glu en células derivadas de pacientes que expresaban las variantes p.Asn370Ser o p.Leu444Pro. Estos resultados se confirmaron en ratones transgénicos portadores de diferentes mutaciones, incluida la p.Leu444Pro [28-29] (Figura 5), y sentaron las bases para los ensayos clínicos de fase 1 y 2, que finalmente no mostraron un punto final clínicamente significativo en los pacientes incluidos tratados (NCT00446550 y NCT00875160) [30].

Mediante cribado de librerías de moléculas, se identificó también el ambroxol como un inhibidor de β -Glu de tipo mixto. El ambroxol estabiliza la variante de *GBA* p.Asn370Ser tanto en células derivadas de pacientes como en modelos animales [31]. En ensayos clínicos, el ambroxol mostró una reducción de ente el 15 y el 40 % en el volumen del bazo y un aumento del recuento de plaquetas después de más de 6 meses. Sin embargo, se cree que el ambroxol actúa a través de un mecanismo más complejo, ya que también puede ser eficaz en modelos de Enfermedad de Fabry y Pompe, especialmente en asociación con otras chaperonas (ej. migalastat o duvoglustat), ambroxol [22].

Un cribado de una librería de 250000 compuestos, en el que se utilizó una enzima mutante extraída del bazo de un paciente con EF (homicigoto por la p.Asn370Ser), permitió la identificación de dos moléculas activadoras de la β -Glu: un derivado del ácido salicílico (la 2-(2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetoxi)-N-(2-(metil(fenil)amino)-2-oxoetil)benzamida) nombrado ML266, y un derivado de pirazolopirimidina carboxamida (la N-(4-etilfenil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, nombrado ML198 (o NCGC00188758)). Estas CFs, aumentaron la actividad enzimática de la β -Glu en fibroblastos derivados de

Chaperonas farmacológicas para la Enfermedad de Gaucher

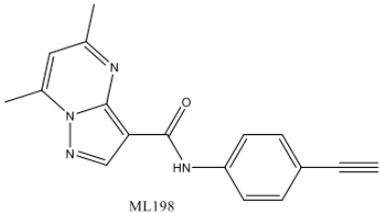
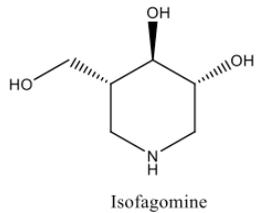
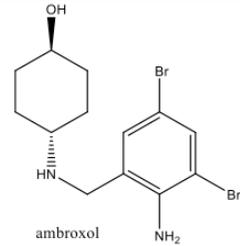
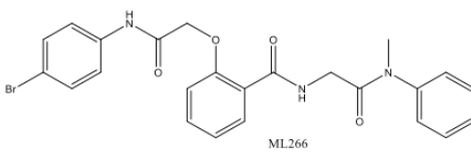
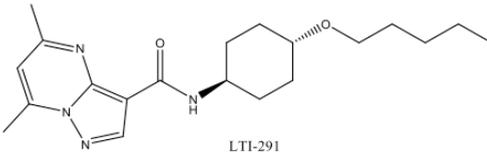
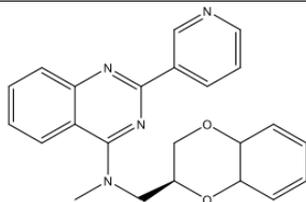
 <p>ML198</p>	 <p>Isofagomine</p>	 <p>ambroxol</p>
Goldin E et al. PLoS ONE 2012 [32]	Sun Y et al. J Biol Chem 2012 [28]	Zimran A et al. Mol Dis 2013 [31]
 <p>ML266</p>	 <p>LTI-291</p>	 <p>S-181</p>
Goldin E et al. PLoS ONE 2012 [32]	Hilt DC et al. Int. Congres, Parkinsons 2019 [38]	Zheng J et al. J Med Chem 2019 [36]

Figura 5. Estructuras de CFs testadas en modelos de Enfermedad de Gaucher

pacientes con las variantes p.Asn370Ser y p.Leu444Pro, sin inhibir significativamente la actividad de la enzima. [32].

Un derivado del ML266, la NCGC607 (2-[2-[(4-yodofenil)amino]-2-oxoetoxi]-N-[2-(metil-fenilamino)-2-oxoetil]-benzamida) se testó en células estaminales pluripotentes inducidas (iPSc) derivadas de fibroblastos de pacientes con enfermedad de Parkinson, o EG de tipo 1, 2, o 3, que fueron diferenciadas en macrófagos (iMacs) y neuronas dopaminérgicas (iDA). La NCGC607 aumentó la actividad de β -Glu, mejoró la translocación de la enzima, disminuyó la acumulación de sustratos y favoreció la metabolización de α -sinucleína [33-34].

Asimismo, se demostró que ML198 mejora la actividad de la β -Glu en los lisosomas y disminuye la α -sinucleína en varios modelos de Parkinson y es la CF no inhibidora más potente para la β -Glu. Esta molécula demostró características farmacocinéticas favorables y capacidad de traspasar la barrera hematoencefálica [35].

Cristalizando la β -Glu con derivados de quinazolina con propiedades inhibitorias, se pudo confirmar la presencia de un sitio de unión alostérico en la enzima para diseñar potenciales activadores de la β -Glu. Estos estudios llevaron a la identificación de la S-181 ((S)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolina-4-amina), como una quinazolina con potente actividad de CF y selectiva para la β -Glu, [37]. El tratamiento con S-181 (15 μ M) aumentó la actividad de β -Glu en fibroblastos de pacientes con p.Asn370Ser y p.Leu444Pro y en neuronas dopaminérgicas derivadas de iPSC de pacientes con enfermedad de Parkinson [41]. Además, la administración de S-181 (50 mg/kg) a ratones de tipo salvaje y un modelo de ratón de sinucleinopatía relacionada con EG activó la actividad de β -Glu, redujo la acumulación de glucocerebrosidasa y α -sinucleína en cerebro [38].

Finalmente, se identificó la molécula LTI-291 (5,7-dimetil-N-((1R,4R)-4-(pentiloxi)ciclohexil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida) una pirazolo[1,5-a]pirimidina como el primer y único activador alostérico de la β -Glu que ha alcanzado la fase 2 de ensayos clínicos para pacientes con EF asociada a Parkinson. [38].

4.2 Enfermedad de Pompe: La enfermedad de Pompe (EP, OMIM #232300), también conocida como glucogenosis 2, está causada por mutaciones en el gen GAA (NM_000152.5) que codifica la α -Glucosidasa (α -Glu) lisosomal (E.C.3.2.1.20). Esta enzima cataliza la hidrólisis de los enlaces glucosídicos α -1,4 y 1,6 del glucógeno para producir glucosa. La mayoría de las variantes patogénicas de α -Glu, relacionadas con EP (más de 400 variantes), tienen actividad residual, pero su conformación defectuosa les impide alcanzar su localización en el lisosoma. El déficit de α -Glu causa la acumulación del glucógeno en todos los tejidos, especialmente en los músculos y el corazón y se manifiesta clínicamente con discapacidad motora e insuficiencia respiratoria. Actualmente la EP se trata con ERT (Myozyme™, Nexvizyme®) que es el único tratamiento actualmente disponible y se acompaña a menudo con ventilación artificial y fisioterapia. Este tratamiento aumenta la supervivencia de los pacientes, pero la respuesta clínica es muy variable [39].

Se ha hipotetizado que las CFs puedan usarse, en la EP, en combinación con la terapia de reemplazo enzimático para aumentar su estabilidad. Tanto la 1-desoxinójirimicina (DNJ, duvoglustat) como el miglustat (N-butil-desoxinójirimicina) han demostrado aumentar la actividad de la α -glucosidasa ácida tanto en células que expresan diferentes formas mutantes de la enzima como en modelos animales, en los que se reduce la concentración de glucógeno en diafragma, el gastrocnemio, sóleo y en el sistema nervioso central [40-41] (Figure 6).

A pesar de la eficacia y seguridad demostrada en fase preclínica, el DNJ causó efectos

adversos graves en los estudios de fase 1. Un estudio del perfil farmacocinético del fármaco en el músculo, demostró que la dosis seleccionada para el estudio de fase 2 fue mayor de la IC50 calculada para la inhibición de la enzima, (mayor de la mitad de la concentración máxima inhibitoria [IC]50 para la inhibición de la enzima) y, por lo tanto, no se logró el equilibrio adecuado entre la inhibición y la estabilización de la α -Glu [42].

Utilizando una estrategia de cribado masivo de moléculas con una α -Glu purificada de pacientes, Marugan et al. identificaron la molécula ML247 (o NCGC00183885) como la primera PC no inhibitoria para la EP [43-44].

Más recientemente, Parenti et al identificaron a la N-acetilcisteína como otra CF que no inhibe la actividad de la α -Glu y demostraron que esta última mejoraba la estabilidad de la enzima recombinante en diferentes condiciones de pH y temperatura. Asimismo, se detectó un aumento en la actividad residual de α -Glu mutado en fibroblastos derivados de pacientes con EP y en células COS7 transfectadas, previo tratamiento con N-acetilcisteína [45]. La co-cristalización con chaperona N-acetilcisteína (código PDB 5NN4) reveló dos sitios de unión alostérica y, por lo tanto, confirmó que la N-acetilcisteína actúa como una PC alostérica [46].

5. Conclusiones

Los estudios de identificación de CFs potencialmente activas recopilados en esta revisión, se centran en las ELDs más frecuentes, pero muchas otras CFs están en estudio para otras ELDs y particularmente para las que presentan afectación del sistema nervioso central como las Gangliosidosis GM1 y GM2 y la enfermedad de Krabbe, entre otras. La identificación de CFs de nueva generación pone a disposición herramientas muy prometedoras para el desarrollo de nuevas terapias de administración oral para ELDs. Las CFs ayudarían el tráfico hacia el lisosoma de isoformas parcialmente

Chaperonas farmacológicas para las Enfermedad de Pompe

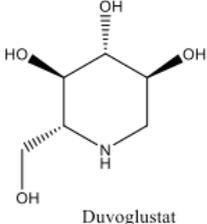
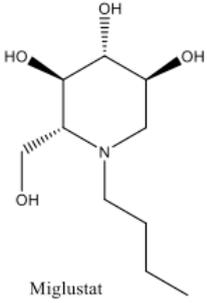
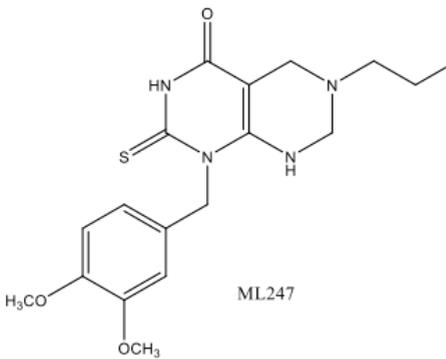
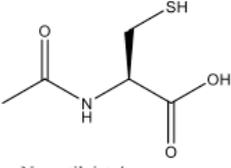
 <p>Duvoglustat</p>	 <p>Miglustat</p>	 <p>ML247</p>	 <p>N-acetilcisteína</p>
Tajima Y et al. J Hum Gen 2011 [40]	Khanna R et al. Plos ONE 2012 [41]	Marugan JJ et al. Eur J Med Chem 2010 [43]	Porto et al. Mol Ther 2012 [46]

Figura 6. Estructuras de CFs testadas en modelos de Enfermedad de Pompe

activas, evitando la formación de agregados de proteínas en el retículo endoplasmático y, al cruzar la barrera hematoencefálica, tendrían actividad biológica en el sistema nervioso central, dos ventajas relevantes en la búsqueda de terapias específicas para ELDs actualmente sin tratamiento. Asimismo, las CFs más prometedoras pueden estabilizar las enzimas lisosomales nativas, ofreciendo la posibilidad de realizar un tratamiento combinado para mejorar la estabilidad y, en consecuencia, la semivida de las terapias de reemplazo enzimático o de las enzimas expresadas por transferencia de genes.

Financiación

Los experimentos con moléculas PBXs y DGJ incluidos en este artículo se realizaron con financiación del Instituto de Salud Carlos III-ISCIII, proyecto de investigación, código: PI22/00827 cofinanciado por la Unión Europea, investigadora principal: Saida Ortolano).

Conflictos de interés

AAN, TPM, MAV se han beneficiado del patrocinio de Sanofi Genzyme para gastos de viaje. SO ha recibido honorarios por ponencias, consultorías y gastos de viajes de Sanofi-Genzyme, Takeda Pharmaceuticals y Amicus Therapeutics. SO es IP de un investigador iniciado research grant sponsorizado por Takeda Pharmaceuticals.

Referencias

- Hartl FU. Protein Misfolding Diseases, *Annu Rev Biochem*. 2017; 86:21-26.
- Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science*. 2016;353(6294):aac4354.
- Klaips CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol*. 2018; 2: 217(1):51-63.
- Liguori L, Monticelli M, Allocca M et al. Pharmacological Chaperones: A therapeutic approach for diseases caused by destabilizing missense mutations *Int J Mol Sci* 2020; 21: 489.

- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27.
- Ortolano S. Small Molecules: Substrate Inhibitors, Chaperones, Stop-Codon Read Through, and Beyond *J Inborn Errors of Metab Screen* 2016; 4:1-11
- Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190112.
- Ries M, Clarke JTR, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006;118(3):924–32.
- Desnik RJ. Enzyme Replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases *J Inher Metabol Diseases* 27; 385-410 (2004)
- Fan JQ, Ishii S, Asano N, et al. Accelerated transport and maturation of lysosomal Alpha-Galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med*. 1999; 5(1):112-115.
- Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol*. 2020 ;52(11):2113-2122.
- Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ, Groener JEM et al. The dutch Fabry cohort diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:68-78.
- Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry Disease: structure of the human α -Galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337:319-335.
- Guce AI, Clark NE, Rogich JJ, et al. The molecular basis of pharmacological chaperoning in human alpha-galactosidase. *Chem Biol*. 2011; 18(12):1521-6.
- Parenti G, Andria G, Valenzano KJ Pharmacological chaperone therapy: Preclinical development, clinical translation and prospects for the treatment of Lysosomal Storage Disorders. *Molecular therapy*. 2015; 23(7): 1138-1148
- Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther* 2010; 18(1):23-33.
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, et al. Treatment of Fabry's Disease with the pharmacological chaperone migalastat. *New Eng J Med* 2016; 375(6):545-555
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III AT-TRACT study. *J Med Genet*. 2017;54(4):288–296.

- Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Eveslage M et al. treatment of Fabry Disease with migastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS), *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8(3):272-281.
- Benjamin ER, Della Valle MC et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med*. 2017;19(4):430-438.
- Wu YS, Khanna R, Schmith V, Lun Y, Shen JS, García A, Dungan L et al. migalastat tissue distribution: Extrapolation from mice to humans, using pharmacokinetic modeling and comparison with agalsidase beta tissue distribution in mice. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(9):1075-1088.
- Lukas J, Pockrandt AM, Seemann S, Sharif M et al. Enzyme enhancers for the treatment of Fabry and Pompe disease. *Mol Ther*. 2015; 23: 456-464
- Tran ML, Genisson Y, Ballereu S, Dehoux C. Second Generation Pharmacological Chaperones: beyond inhibitors, molecules 2020; 25:3145
- Citro V, Peña-García J, den-Haan H, Pérez-Sánchez H et al. Identification of an allosteric binding site on human lysosomal α -GalA opens the way to new pharmacological chaperones for FD *Plos ONE* 2016; 11:e0165463.
- Besada P, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, Patiño-Álvarez L, Pantano S et al. The New Pharmacological Chaperones PBXs Increase α -Galactosidase A Activity in Fabry Disease Cellular Models. *Biomolecules* 2021; 11(12):1856.
- Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literatura. *Hematology* 2017; 22:65-73.
- Avenali M, Blandini F, Cerri S, Glucocerebrosidase defects as a major risk factor for Parkinson's disease *Front Aging Neurosci*. 2020; 12: 97
- Sun Y, Liou B, Xu YH, et al. Ex vivo and in vivo effects of isofagomine on acid β -glucosidase variants and substrate levels in Gaucher disease. *J Biol Chem*. 2012; 287(6):4275–4287.
- Khanna R, Benjamin ER, Pellegrino L, et al. The pharmacological chaperone isofagomine increases the activity of the Gaucher disease L444P mutant form of beta-glucosidase. *FEBS J*. 2010; 277(7):1618–1638.
- Benito JM, García-Fernández JM, Mellet Co. Pharmacological chaperone therapy for Gaucher disease: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2011; 21:885-903.
- Zimran A, Altarescu G, Elstein D. Pilot study using amroxol as a pharmacological chaperone in

type I Gaucher disease blood cell. *Mol Dis.* 2013; 50(2):134–137.

32. Godin E, Zheng W, Motabar O, Southall N, Choi JH, Marugan J et al. Highthroughput screening for small molecule therapy for Gaucher disease using patient tissue as the source of mutant glucocerebrosidase. *Plos ONE* 2012; 7:e29861.

33. Aflaki E, Borger Dk Moaven n, Stubblefield Bk, Roger SA et al. A new glucocerebrosidase chaperone reduces α -synuclein and glycolipid levels in iPSc-derived dopaminergic neurons from patients with Gaucher disease and Parkinsonism *J Neuroscience* 2016; 36 7441-7452.

34. Aflaki E, Stubblefield BK, Maniwang E, Lopez G, et al. Macrophage models of Gaucher disease for evaluating disease pathogenesis and candidate drugs. *Sci Trasl Med*, 2014; 6:240ra73

35. Mazzulli JR, Zunke F, Tsunemi T, Tokar NJ, et al. Activation of β -Glucocerebrosidase reduces pathological α -synuclein and restores lysosomal function in Parkinson's patient midbrain neurons. *J Neurosci* 2016; 36: 7693-7706.

36. Zheng J, Jeon S, Jiang W, Burbulla LF, Ysselsstein D, Oevel K, Krainc D, Silverman RB Conversion of quinazoline modulators from inhibitors to activators of β -glucocerebrosidase. *J Med Chem.* 2019; 62:1218–1230.

37. Burbulla L.F., Jeon S., Zheng J., Song P., Silverman R.B., Krainc D. A modulator of wild-type glucocerebrosidase improves pathogenic phenotypes in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11:eaau6870.

38. Hilt D.C., Heijer J., Cullen V., Dudgeon L., Lansbury P., Kruihof A., Berendse H., de Bie R., Bonifati V., Boon A., et al. Late-breaking abstract LBA8 A Dose Ranging, Placebo-Controlled, 28-Day, Safety and Biomarker Phase 2a Study in GBA-PD Patients with the Selective GCase Activator, LTI-291; Proceedings of the International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Nice, France. 22–26 September 2019.

39. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Neurotherapeutics Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. 2018;15(4):928-942.

40. Tajima Y, Saito S, Ohno K, Tsukimura T, Tsujino S, Sakuraba H. Biochemical and structural study on a S529V mutant acid alpha-glucosidase responsive to pharmacological chaperones. *J Hum Genet.* 2011;56(6):440–446.

41. Khanna R, Flanagan JJ, Feng J, et al. The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human alpha-glucosidase uptake and glyco-gen reduction in a mouse model of Pompe disease. *PLoS ONE.* 2012;7(7): e40776.

42. Kishnani P, Tarnopolski M, Sivakumar K, et al. A phase 2a study to investigate drug–drug interactions between escalating doses of AT2220 (duvoglustat hydrochloride) and acid alpha-glucosidase in subjects with Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2013;108(2):S54

43. Marugan JJ, Zheng W, Ferrer M, Motabar O, Southall N, Goldin E, Westbroek W, Sidransky E. Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. National Center for Biotechnology Information; Bethesda, MD, USA: 2013. Discovery, SAR, and Biological Evaluation of a Non-Inhibitory Chaperone for Acid Alpha Glucosidase

44. Marugan JJ, Zheng W, Motabar O, Southall N, Goldin E, Sidransky E, Aungst RA, Liu K, Sadhukhan SK, Austin CP. Evaluation of 2-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro-pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one analogues as GAA activators. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; 45:1880–1897.

45. Porto C, Ferrara MC, Meli M, Acampora E, Avolio V, Rosa M, Cobucci-Ponzano B, Colombo G, Moracci M, Andria G, et al. Pharmacological enhancement of α -glucosidase by the allosteric chaperone n-acetylcysteine. *Mol. Ther.* 2012; 20:2201–2211.

46. Roig-Zamboni V, Cobucci-Ponzano B, Iacono R, Ferrara MC, Germany S, Bourne Y, Parenti G, Moracci M, Sulzenbacher G. Structure of human lysosomal acid α -glucosidase—a guide for the treatment of Pompe disease. *Nat. Commun.* 2017;8:1–10.

**IREunión del GEEDL
y otras enfermedades
hematológicas singulares**
29-30 Septiembre 2017/Hotel Hiberus
ZARAGOZA

**II CONGRESO NACIONAL
de pacientes con enfermedades
raras hematológicas y lisosomales**
28 FEBRERO
1 MARZO
2020
CENTRO DE HISTORIAS
ZARAGOZA
estamos a tu lado, aunque no nos veas

Algunas Reuniones y Congresos organizados por FEETEG

ALFA-MANOSIDOSIS ¿CUÁNDO SOSPECHARLA Y CÓMO DIAGNOSTICARLA?

M^a Concepción García Jiménez¹, Raquel Pérez Delgado¹, Yolanda González Irazábal², David Guallar García³

¹Servicio de Pediatría. Unidad de Neurometabolismo. H.U. Miguel Servet. Zaragoza. España

²Servicio de Bioquímica. Unidad de Metabolismo y Cribado Neonatal. H.U. Miguel Servet. Zaragoza. España

³Unidad de Neurometabolismo. H.U. Miguel Servet. Zaragoza. España

igarciai@salud.aragon.es / igarciai@gmail.com

Resumen

La alfa-manosidosis es un trastorno congénito de depósito lisosomal ultra raro, de herencia autosómica recesiva que abarca un continuo de hallazgos clínicos de leves a graves, siendo las principales manifestaciones las anomalías faciales y esqueléticas, afectación auditiva, deficiencia inmunológica, y discapacidad intelectual. Se han sugerido tres subtipos clínicos principales (tipo 1, 2 y 3), en función del momento de presentación, la velocidad de la progresión y la magnitud de las manifestaciones clínicas.

El diagnóstico se establece mediante la detección del déficit de la enzima alfa-manosidasa lisosomal en leucocitos o fibroblastos, y la realización de pruebas genéticas que confirmen la presencia de variantes en el gen *MAN2B1*.

El pronóstico a largo plazo sin tratamiento es desfavorable con progresión lenta del deterioro neuromuscular y esquelético a lo largo de la vida.

Velmanasa alfa (Lamzede®) es el primer tratamiento enzimático sustitutivo autorizado para la alfa manosidosis leve o moderada para las manifestaciones no neurológicas.

Es importante destacar que, en niños con retrasos del lenguaje y rasgos faciales toscos, es preciso realizar en la valoración diagnóstica el estudio de oligosacáridos en orina, además del de los mucopolisacáridos, lo cual puede permitir diagnosticar una enfermedad lisosomal, como la alfa-manosidosis, que en estos momentos dispone de un tratamiento.

Palabras clave: alfa manosidasa; enfermedad lisosomal; hipoacusia; hipotonía;

Abstract

Alpha-mannosidosis is an ultra-rare autosomal recessive inherited disorder of lysosomal storage that encompasses a continuum of mild to severe clinical findings. The main manifestations are facial and skeletal abnormalities, hearing impairment, immune deficiency, and intellectual disability. Three main clinical subtypes (type 1, 2 and 3) have been suggested, depending on the time of presentation, speed of progression and extent of clinical manifestations.

Diagnosis is established by the detection of lysosomal alpha-mannosidase enzyme deficiency in leukocytes or fibroblasts, and genetic testing to confirm the presence of variants in the *MAN2B1* gene.

The long-term prognosis without treatment is poor with slow progression of neuromuscular and skeletal deterioration throughout life.

Velmanase alfa (Lamzede®) is the first licensed enzyme replacement therapy for mild to moderate alpha mannosidosis for non-neurological manifestations.

It is important to note that in children with language delays and coarse facial features, urinary oligosaccharides should be tested in addition to mucopolysaccharides in the diagnostic evaluation, which may allow us to diagnose a lysosomal disease, such as alpha-mannosidosis, for which a treatment is currently available.

Key words: alpha mannosidase; lysosomal disease; hipoacusia; hipotonia.

Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) constituyen un amplio grupo de errores congénitos del metabolismo originados por la deficiencia de una enzima lisosomal, infrecuentes de manera aislada, y que muestran una amplia heterogeneidad clínica. Se clasifican según el sustrato acumulado: esfingolipidosis, mucopolisacaridosis, mucolipidosis y defectos de la degradación de las glucoproteínas.

La alfa-manosidosis (AM) es una glucoproteínosis debida a un déficit de la alfa manosidasa, enzima necesaria para el catabolismo de las cadenas oligosacáridas que forman parte de las N-glucoproteínas. Es un trastorno ultra raro caracterizado clínicamente por anomalías faciales y esqueléticas, deficiencia auditiva, deficiencia inmunológica, y discapacidad intelectual con un amplio espectro de presentación.

Es muy infrecuente, con una prevalencia estimada de 1 caso por 500.000 habitantes en población general aunque se considera que está infradiagnosticada. Se hereda de forma autosómica recesiva y está causada por la deficiencia de la enzima alfa-mano-

sida lisosomal debida a variantes en el gen *MAN2B1* ubicado en el cromosoma 19.

La ausencia de signos clínicos específicos y la variación fenotípica dificulta el diagnóstico, particularmente en las formas de progresión más lenta.

La sospecha diagnóstica se basa en hallazgos clínicos, de laboratorio o histopatológicos y se confirma mediante estudios enzimáticos y/o genéticos.

La hipoacusia es uno de los primeros síntomas de AM; cuando se da esta manifestación y además se asocia a dificultades cognitivas o de aprendizaje, con o sin rasgos dismórficos, puede llevar a sospechar la presencia de la enfermedad.

El diagnóstico precoz de AM puede ayudar a iniciar un tratamiento adecuado en una etapa temprana y retrasar la progresión de la enfermedad.

La enzima recombinante Velmanasa alfa (Lamzede®) ha sido el primer tratamiento autorizado para la alfa manosidosis leve o moderada para las manifestaciones no neurológicas.

Etiopatogenia

La AM es una enfermedad ultra rara de herencia autosómica recesiva, debida a variantes en el gen *MAN2B1* (1), concretamente en el cromosoma 19 (19 p13.2-q12). Se han reportado hasta el momento más de 160 variantes patogénicas en el gen *MAN2B1* (1). La variante c.2248C>T (p.Arg750Trp) se considera variante fundadora ya que representa el 27% de los alelos patogénicos en la población europea. La enfermedad no es específica de ningún grupo étnico; se han descrito casos en personas de todo el mundo (2). No existe correlación fenotipo/genotipo. La prevalencia estimada es de 1:500.000 y la incidencia de 1:1.000.000 de nacidos vivos (3).

Como resultado de las variantes en el gen *MAN2B1*, se produce el déficit de la enzima alfa-manosidasa en los lisosomas de diferentes líneas celulares (4, 5). Esta deficiencia enzimática implica una alteración en el catabolismo de las glicoproteínas, que conlleva el acúmulo de oligosacáridos ricos en manosa en diferentes órganos y sistemas.

Tabla 1. Formas clínicas de la alfa mannosidosis

Formas	Debut	Alteración esquelética	Miopatía/ataxia	Progresión	Afectación SNC
Tipo 1	>10 años	NO	NO	Muy lenta	
Tipo 2	<10 años	SI	SI (a los 20-30 años)	Lenta	
Tipo 3	Prenatal/precoz	SI	-	Rápida. Grave	Muy importante y grave

No obstante, la fisiopatología de los trastornos de acúmulo lisosomal es compleja, y el depósito del material de almacenado por sí solo no explica completamente todos los mecanismos de la enfermedad.

Formas clínicas

El fenotipo clínico de la enfermedad varía considerablemente presentando un amplio espectro de hallazgos clínicos, así como una amplia variabilidad en la presentación individual. La designación de los subtipos clínicos puede ser útil para establecer el pronóstico y el manejo terapéutico. Por ello se han establecido 3 tipos clínicos. (Tabla 1):

Tipo 1: es la forma más leve de la AM. La edad de inicio es a partir de los 10 años; los pacientes afectados presentan miopatía en ausencia de anomalías esqueléticas. La progresión muy lenta.

Tipo 2: se trata de la forma moderada, con inicio de los síntomas antes de los 10 años. Los pacientes presentan anomalías esqueléticas y miopatía. La progresión de la enfermedad es lenta. Es la forma presente en la mayor parte de los pacientes.

Tipo 3: es la forma grave de la AM, que se manifiesta como muerte prenatal o inicio de los síntomas en la infancia temprana con muerte prematura por afectación progresiva del sistema nervioso central o infecciones graves.

Características clínicas

Los lactantes afectados presentan a menudo una apariencia normal al nacimiento; sin embargo, la condición de la enfermedad progresa con la edad (4). A lo largo del tiempo, algunos síntomas pueden estabilizarse, pero otros pueden empeorar, generando una amplia variabilidad clínica entre los pacientes (4).

La Universidad de Tromsø (Noruega) realizó una base de datos, en la que se han recogido las características clínicas más frecuentes de 191 pacientes con AM en 41 países. Sus resultados muestran que las manifestaciones clínicas más frecuentes (en torno a un 40%) son pérdida de audición, discapacidad intelectual y rasgos faciales toscos (6).

Discapacidad intelectual: El desarrollo psicomotor temprano puede parecer normal, pero la discapacidad intelectual en diferente grado ocurre en todos los individuos. Los pacientes con inicio de la enfermedad en la edad adulta suelen tener discapacidades intelectuales leves o moderadas con un coeficiente intelectual de 60-80 (7,8). La medición del coeficiente intelectual total (IQ), es de realización compleja, y los individuos tienden a puntuar mejor en las pruebas no verbales. El primer síntoma generalmente es el retraso del habla, especialmente expresivo y dificultades en la pronunciación (a veces no se desarrolla hasta la segunda década) o las funciones motoras o mentales. Aunque algu-

nos han sugerido que la enfermedad se estabiliza en la pubertad (9), otros sugieren un deterioro gradual de las funciones mentales y motoras y del habla con la edad (10).

Afectación motora: Las alteraciones asociadas de la función motora incluyen debilidad muscular, anomalías articulares y ataxia. Los niños afectados comienzan a caminar un poco más tarde de lo normal y generalmente son torpes. La ataxia es la alteración motora más característica y específica. Además de las anomalías articulares y la miopatía metabólica (11), la enfermedad afecta particularmente a aquellas áreas del cerebro responsables de la motricidad fina, función y coordinación muscular. La hipotonía muscular es común. También se ha descrito paraplejía espástica(12), pero en general, no se observan espasticidad, rigidez ni discinesia.

Síntomas psiquiátricos: son síntomas distintos de la discapacidad intelectual que pueden afectar al 25% o más de los pacientes con AM. El inicio es típicamente desde la pubertad tardía hasta la adolescencia temprana. Los episodios pueden ser recurrentes y de duración limitada; puede ser necesario tratamiento farmacológico para aliviar los síntomas.

En un estudio que incluía 9 pacientes con alfa-mannosidosis y síntomas psiquiátricos, la presencia de un factor estresante físico o psicológico precedió al rápido desarrollo de confusión, delirios, alucinaciones, ansiedad y, a menudo, depresión, con duración de 3 a 12 semanas, seguida de un período de somnolencia, astenia y sueño prolongado (13). En cuatro de los nueve pacientes, la evaluación del cuadro psiquiátrico no reveló una causa orgánica subyacente.

Pérdida de la audición: La mayoría de los pacientes tienen una pérdida auditiva no progresiva de inicio temprano en la infancia. En muchos, si no en la mayoría, la pérdida auditiva es en parte conductiva y en parte neurosensorial. La pérdida auditiva neurosensorial moderada o grave parece inevitable y empeora por los cuadros repetidos de otitis, que son frecuentes y aparecen de forma precoz en la infancia, y por la acumulación de líquido en el oído medio, lo que agrega un componente mecánico al déficit auditivo (10).

Inmunodeficiencia e infecciones recurrentes: Los pacientes sufren infecciones recurrentes, especialmente en la primera década de la vida siendo una de las principales causas de muerte en los pacientes con alfa mannosidosis (2). Desde un punto de vista fisiopatológico, se argumenta que en la AM hay niveles elevados de oligosacáridos en plasma; los oligomanósidos con cinco y seis residuos manosa se unen a los receptores de interleucina-2 (IL-2) que alteran las respuestas dependientes de IL-2. La IL-2 activa las células T, B y NK. Por lo tanto, se puede decir que el bloqueo de este receptor es el mecanismo que causa la inmunodeficiencia que se observa en la AM.

Rasgos faciales toscos: Los rasgos faciales pueden ser sutiles, pero independientemente de la raza y la genética, todos los pacientes tienen cierto grado de características toscas Hurler-like. Presentan macrocefalia, con frente prominente, cejas redondeadas, puente nasal aplanado, macroglosia, dientes muy separados y prognatismo. El cuello es generalmente corto.

Anomalías esqueléticas: la afectación ósea varía desde osteopenia asintomática hasta lesiones focales líticas o escleróticas y osteonecrosis. La evidencia clínica o radiográfica de disostosis múltiple leve a moderada ocurre en el 90% de los individuos diagnosticados de AM (14). La variación intrafamiliar es considerable. La radiología convencional puede revelar configuración ovoide, aplanamiento y deformidad en forma de gancho de los cuerpos vertebrales; hipoplasia de las porciones inferiores de los huesos ilíacos; y ensanchamiento leve de los huesos tubulares cortos de las manos.

Las anomalías más frecuentes son la escoliosis y la deformación del esternón. Estos cambios están presentes al nacer. El genu valgo es común y puede tratarse con artrodesis epifisaria a una edad temprana antes de que se cierre la línea epifisaria de la rodilla. Con el tiempo, desde la segunda hasta la cuarta década de vida, los pacientes pueden desarrollar poliartropatía destructiva, especialmente coxartrosis y también gonartrosis.

Hepatoesplenomegalia. El hígado y el bazo suelen estar agrandados, especialmente en los individuos más gravemente afectados; sin embargo, no tiene relevancia clínica. La función hepática es normal. La biopsia hepática revela las mismas vacuolas en los hepatocitos que las descritas en varias líneas celulares hematológicas.

Alteraciones oculares. Es frecuente la hipermetropía, la miopía o el estrabismo leve. Se han descrito cambios lenticulares, opacidades corneales superficiales (7) y papilas borrosas (15). La mayoría de estos hallazgos oftalmológicos pueden tratarse.

Otra alteraciones

Hidrocefalia: Algunos niños desarrollan hidrocefalia en el primer año de vida, aunque la hidrocefalia comunicante puede aparecer a cualquier edad (4).

Afectación cardíaca y renal: Las alteraciones cardíacas y renales se observan raramente.

El lupus eritematoso sistémico se ha observado con frecuencia en individuos con alfa mannosidosis (16).

Neuroimagen: La RM cerebral muestra una silla turca parcialmente vacía, atrofia cerebelosa y alteraciones de señal de la sustancia blanca. Se ha descrito atrofia cortico-subcortical progresiva, especialmente en el vermis cerebeloso (17). Las hiperintensidades que afectan a la sustancia blanca parieto-occipital se identifican en las exploraciones axiales ponderadas en T2 en algunos individuos y probablemente están relacionadas con la desmielinización y la gliosis asociada, tal como describen Dietemann et al [1990] (18).

Pronóstico y evolución natural de la enfermedad

El pronóstico a largo plazo es desfavorable. La mayoría de los pacientes no consiguen

Tabla 2. Datos de sospecha y diagnóstico de alfa mannosidosis

Datos clínicos	Rasgos faciales toscos, Anomalías esqueléticas (disostosis múltiple, lesiones focales líticas o escleróticas, osteonecrosis, osteopenia). Hipoacusia mixta Infecciones frecuentes Retraso en el desarrollo Discapacidad intelectual Ataxia
Datos bioquímicos	Oligosacáridos ricos en manosa en orina
Hematología	Vacuolas en los linfocitos de sangre periférica
Estudios enzimáticos	Detección del déficit de la enzima alfa-manosidasa lisosomal en leucocitos o fibroblastos
Estudios genéticos	Variantes en el gen <i>MAN2B1</i>

ser socialmente independientes.

La primera década de vida se caracteriza por una alta incidencia de infecciones recurrentes, como infecciones respiratorias de vías altas, neumonía, gastroenteritis y, más raramente, infecciones del tracto urinario. La otitis media serosa es frecuente y no suele ser bacteriana.

Las infecciones disminuyen en la segunda y tercera década, cuando la ataxia y la debilidad muscular son más prominentes. Hay progresión lenta del deterioro neuromuscular y esquelético durante varias décadas, y la mayoría de los pacientes acaban precisando silla de ruedas. Sin embargo, muchos individuos son capaces de practicar actividades deportivas (esquiar, montar en bicicleta o jugar al fútbol) hasta la tercera década.

En cualquier momento, los individuos corren el riesgo de sufrir complicaciones en forma de artritis necrotizante aguda o hidrocefalia aguda, que en ambos casos requieren cirugía. También se ha descrito el empeoramiento de la miopatía.

Diagnóstico

Aunque es posible diagnosticar la AM en la etapa prenatal, en la mayoría de los pacientes la enfermedad se detecta en la primera o segunda década de la vida (4).

La sospecha diagnóstica se describe en la tabla 2.

A) Hallazgos clínicos sugestivos. La alfa mannosidosis debe sospecharse en individuos con los siguientes hallazgos clínicos:

Rasgos faciales (rasgos faciales toscos, macrocefalia, frente prominente, cejas muy arqueadas, puente nasal deprimido, dientes muy separados, macroglosia, prognatismo).

Anomalías esqueléticas (disostosis múltiple, lesiones focales líticas o escleróticas, osteonecrosis, osteopenia).

Hipoacusia mixta
Infecciones frecuentes
Retraso en el desarrollo
Discapacidad intelectual
Ataxia

B) Hallazgos bioquímicos. La primera sospecha de AM se basa en la presencia de altas concentraciones de oligosacáridos ricos en manosa en la orina mediante cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (4). Su positividad indica posibilidad de padecer la enfermedad, pero sin valor diagnóstico.

C) Hematología. En microscopía óptica puede observarse vacuolas en los linfocitos de sangre periférica en el 90% de los individuos afectados.

El diagnóstico se establece mediante la detección del déficit de la enzima alfa-manosidasa lisosomal en leucocitos o fibroblastos, y la realización de pruebas genéticas que confirmen la presencia de variantes en el gen *MAN2B1*. En los individuos afectados, la actividad de la enzima alfa-manosidasa en los leucocitos de sangre periférica es del 5%-10% de la actividad normal. Esta actividad enzimática "residual" parece representar la mannosidasa de otros orgánulos o

compartimentos (por ejemplo, el aparato de Golgi o el citosol), ya que muestran cierta actividad también a pH bajo.

Es posible realizar diagnóstico prenatal mediante el análisis de la actividad enzimática de alfa-manosidasa ácida o pruebas genéticas moleculares una vez que se hayan identificado las variantes patogénicas en la familia.

Aunque se dispone de métodos de análisis de laboratorio, no existía un algoritmo de diagnóstico reconocido internacionalmente. Un panel de expertos internacionales se reunió en diciembre de 2017 para establecer un algoritmo de diagnóstico que pudiera aplicarse en la mayoría de los entornos de atención médica. El objetivo del grupo fue desarrollar un algoritmo para ayudar a los médicos generales y especialistas (metabólicos y no metabólicos) a alcanzar un diagnóstico precoz. El diagnóstico precoz de AM puede ayudar a iniciar un tratamiento adecuado en una etapa temprana para retrasar la progresión de la enfermedad (4)

Este algoritmo difiere en función de la edad (Figura 1)

Pacientes <10 años:

1. Pérdida auditiva y/o retraso del lenguaje
2. Si cumple el punto 1: al menos dos manifestaciones entre las siguientes:
 - a. Discapacidad intelectual
 - b. Alteraciones motoras/del equilibrio
 - c. Rasgos faciales toscos (pueden ser más leves que en la mucopolisacaridosis (MPS))
3. Si cumple el punto 2: Derivar a un centro metabólico especializado
4. Si no cumple el punto 2: Seguir monitorizando si aparecen signos de alfa mannosidosis del punto 2

Pacientes >10 años:

1. Retraso del desarrollo psicomotor y regresión motora y/o manifestaciones psiquiátricas (incluye episodios psicóticos agudos)

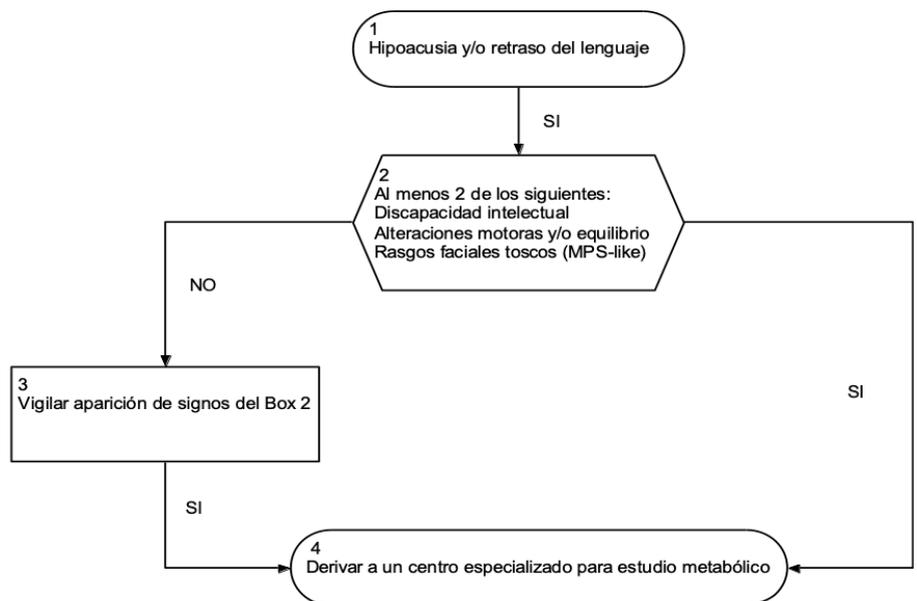


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la alfa mannosidosis en menores de 10 años

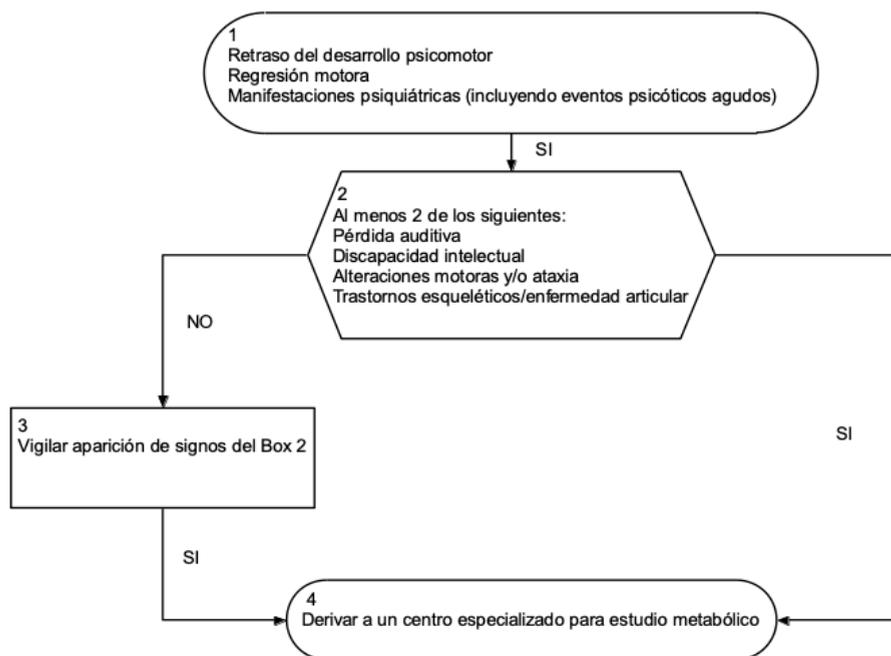


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la alfa mannosidosis en mayores de 10 años

2. Si cumple el punto 1: Antecedentes de al menos 2 manifestaciones entre las siguientes:

- Pérdida auditiva
- Discapacidad intelectual
- Alteraciones motoras/ataxia
- Trastornos esqueléticos/enfermedad articular

3. Si cumple el punto 2: Derivar a un centro metabólico especializado

4. Si no cumple el punto 2: Seguir monitoreando si aparecen signos de alfa mannosidosis del punto 2

Diagnóstico diferencial

Cabe destacar que algunas manifestaciones clínicas de la AM, tales como inmunodeficiencia, alteraciones esqueléticas, déficit de la función cognitiva y debilidad muscular, pueden confundirse con las de otras EDL (19), como MPS, sialidosis, sialuria, Síndrome Cantú y mucopolisidosis.

En un trabajo realizado a cabo en Austria, se analizaron muestras de sangre seca (DBS) testadas previamente para MPS para detectar alfa mannosidosis. Se recogieron un total de 1.010 muestras de pacientes con sospecha de MPS, de los cuales, hubo 158 casos confirmados genéticamente de MPS. Las 835 muestras negativas fueron retestadas para la actividad enzimática de alfa mannosidasa; de ellas, 8 muestras mostraron actividad de alfa mannosidasa significativamente baja. Finalmente, 4 de ellas fueron confirmadas genéticamente de alfa mannosidosis (5).

Tratamiento

La AM es una enfermedad multisistémica y por ello, los pacientes deben ser tratados por equipos multidisciplinares.

El manejo de la enfermedad debe ser proactivo, con el objetivo de prevenir, monitorizar los síntomas y detectar las complicaciones de la enfermedad (13,16).

Tratamiento sintomático:

El tratamiento sintomático y cuidados de soporte tienen el objetivo de mejorar las manifestaciones clínicas. Tras el diagnóstico es recomendable realizar un estudio de extensión de la enfermedad que englobe:

- Examen físico completo. Incluyendo otoscopia, oftalmoscopia, valoración de la existencia de hepato-esplenomegalia, valoración neurológica, incluida la marcha, y evaluación ortopédica, incluida la amplitud de movimiento de las articulaciones. En los niños, atención al crecimiento (estatura, peso y, sobre todo, perímetro cefálico mediante tablas de crecimiento estandarizadas).
- Exploración ORL para detectar alteración de la audición y otitis media serosa. Se debe realizar una audiometría, que en el caso de no colaboración del paciente se puede sustituir por PEAT (potenciales evocados auditivos de tronco).
- Evaluación neuropsicológica
- Evaluación esquelética y rehabilitación física: Radiografías simples de cabeza, rodillas, columna vertebral (vista lateral) y de cualquier zona sintomática. Evaluación de osteopenia/osteoporosis en pacientes adultos.
- Valoración oftalmológica: evaluar opacidades corneales, miopía, hipermetropía y estrabismo.
- Neuroimagen: TC craneal para evaluar el tamaño de los ventrículos y la forma y el tamaño del cerebelo, sobre todo si hay signos y síntomas de hidrocefalia (por ejemplo, cefalea, aumento de la ataxia, náuseas, papiledema).

g. Tratamiento manifestaciones psiquiátricas: debido al número limitado de individuos afectados con síntomas psiquiátricos, no se puede llegar a ninguna conclusión sobre el beneficio de diversos fármacos psicotrópicos en este momento. Sin embargo, hasta la fecha, la olanzapina 5-15 mg a la hora de acostarse, se ha utilizado en varios individuos afectados con cierto éxito.

Tratamiento específico

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas: los pacientes reciben un trasplante celular de un donante sano para repoblar sus tejidos mediante la transferencia de alfa mannosidasa activa a las células cercanas con actividad alfa mannosidasa alterada (1). Sin embargo, la experiencia es limitada, y el trasplante alogénico de células hematopoyéticas implica un riesgo por el propio procedimiento que conlleva morbilidad y mortalidad (1).

Terapia enzimática sustitutiva: Se basa en la administración de la enzima activa recombinante deficitaria. Tras la inyección intravenosa de la enzima recombinante, ésta es interiorizada por las células y alcanza el lisosoma, donde actúa sustituyendo a la enzima endógena ausente (20). Velmanasa alfa (Lamzed®) es el primer tratamiento autorizado para la alfa mannosidosis leve a moderada para las manifestaciones no neurológicas. Velmanasa alfa (VA) ha sido designado como un medicamento huérfano.

Los principales resultados de eficacia obtenidos frente a placebo en 25 pacientes (rhLAMAN-05) mostraron descenso estadísticamente significativo de los niveles de oligosacáridos y un aumento significativo de los valores de inmunoglobulinas; Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las variables funcionales (3MSCT, 6MWT y CVF) al cabo de un año en estos pacientes, que presentaban una capacidad funcional conservada. Lo que si se observó en rhLAMAN-05, fue que las puntuaciones del 6-MWT parecieron estabilizarse en el grupo de VA a los 12 meses de tratamiento, reflejando un mejor control de la enfermedad. A diferencia de éstos, los pacientes en el grupo placebo experimentaron disminuciones en el 6-MWT, indicando deterioro progresivo de la función motora (21)

Los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo de velmanasa alfa en pacientes con alfa mannosidosis se han valorado en el estudio rhLAMAN-10. En los pacientes incluidos en este estudio, se observan mejoras significativas en los parámetros de eficacia motora y de función pulmonar que persistieron durante hasta 4 años en pacientes pediátricos, y que indicaron una estabilización del rendimiento funcional hasta 2 años después de iniciar el tratamiento en pacientes adultos. El nivel observado de mejora o estabilización en adultos sigue siendo clínicamente relevante dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, donde por la propia evolución natural los pacientes tenderán a un deterioro progresivo de su capacidad funcional y por tanto a una minusvalía severa. En cuanto a los datos de seguridad, el tratamiento a largo plazo con velmanasa alfa en general se toleró bien. Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) solo se produjeron en un reducido número de pacientes (3/33 tratados) y ninguna de ellas fue grave (22).

En un análisis post-hoc aplicando un modelo de Respuesta Global al Tratamiento a los datos del estudio pivotal rhLAMAN-05, así como a los datos a largo plazo integrados de todos los pacientes del programa de desarrollo clínico de velmanasa alfa (rhLAMAN-10), se objetiva que en el estudio rhLAMAN-05, el 87 % de pacientes en el brazo con VA fueron respondedores frente al 30 % de pacientes respondedores en el brazo placebo. En el estudio rhLAMAN-10, el 88 % de pacientes eran respondedores al tratamiento en la última observación (exposición media: 29,3 meses), siendo el 100% de los pacientes pediátricos respondedores al tratamiento. Adicionalmente, se demuestra cómo la duración de la exposición al tratamiento puede ser relevante para lograr una respuesta clínicamente relevante en los dominios funcional y de calidad de vida, ya que los resultados parecen indicar que una vez se produce una reducción significativa y estable de los oligosacáridos séricos, la respuesta clínica general al tratamiento en variables funcionales y de calidad de vida surge con el tiempo, en paralelo con la depuración de los oligosacáridos séricos (8).

Los resultados del estudio rhLAMAN-8 que evalúa la farmacocinética, eficacia y seguridad en niños <6 años, sugieren que el tratamiento a largo plazo con velmanasa alfa tiene un perfil de seguridad aceptable, es bien tolerado, y podría proporcionar potenciales beneficios a pacientes con alfa mannosidosis menores de 6 años. Este grupo de población podría constituir uno de los de mayor beneficio clínico, si se consiguiese retrasar el deterioro (24).

Por todo ello, la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para el medicamento LAMZEDE® (velmanasa alfa), indicado como tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa mannosidosis.

Comentario

Como consecuencia de la rareza del trastorno y la escasa concienciación sobre ella, unido a la heterogeneidad e inespecificidad de la sintomatología clínica, especialmente en edades precoces de la vida, se produce una falta y retraso en el diagnóstico de esta patología para la que disponemos en la actualidad de un tratamiento que parece eficaz en la evitación de la progresión de la enfermedad.

Es importante por todo ello la implementación de medidas orientadas a facilitar la búsqueda de la enfermedad, como su inclusión en el cribado neonatal, inclusión del gen en los paneles genéticos, y el screening prospectivo en pacientes con signos clínicos compatibles con Alfa-Manosidosis (proyectos alphanann-REVEAL y FIND).

Conflicto de intereses

La autora ha recibido honorarios por parte de Chiesi-Pharmaceutical para la elaboración del artículo.

Referencias

1. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:21. doi: 10.1186/1750-1172-3-21.

2. Hennermann JB, Raebel EM, Donà F, Jacquemont ML, Cefalo G, Ballabeni A, Malm D. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 23;17(1):287. doi: 10.1186/s13023-022-02422-62

3. Lehalle D, Colombo R, O'Grady M, Héron B, Houcinat N, Kuentz P, et al. Hearing impairment as an early sign of alpha-mannosidosis in children with a mild phenotype: Report of seven new cases. Am J Med Genet A. 2019;179:1756–63. doi: 10.1002/ajmg.a.61273.

4. Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Lund AM, Gil-Campos M, Parini R, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. Mol Genet Metab. 2019;126:470–4. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024.

5. Wiesinger T, Schwarz M, Mechtler TP, Liebmann-Reindl S, Streubel B, Kasper DC. α-Mannosidosis - An underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an 'MPS-like' phenotype. Mol Genet Metab. 2020;130:149–52. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.04.001.

6. Stensland HM, Nilssen O, Malm D, Frantzen G. <https://apex.jupiter.no/apex/ff?p=101:8>. 2019. Alpha-mannosidosis. Mutation Database.

7. Bach G, Kohn G, Lasch EE, El Massri M, Ornoy A, Sekeles E, et al. A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation. Pediatr Res. 1978;12:1010–5. doi: 10.1203/00006450-197810000-00012.

8. Aylsworth AS, Taylor HA, Stuart CM, Thomas GH. Mannosidosis: phenotype of a severely affected child and characterization of alpha-mannosidase activity in cultured fibroblasts from the patient and his parents. J Pediatr. 1976;88:814–8. doi: 10.1016/s0022-3476(76)81120-1.

9. Yunis JJ, Lewandowski RC, Sanfilippo SJ, Tsai MY, Foni I, Bruhl HH. Clinical manifestations of mannosidosis--a longitudinal study. Am J Med. 1976;61:841–8. doi: 10.1016/0002-9343(76)90408-3

10. Autio S, Louhimo T, Helenius M. The clinical course of mannosidosis. Ann Clin Res. 1982;14:93–7. PMID: 7149616.

11. Alroy J, Orgad U, Ucci AA, Pereira ME. Identification of glycoprotein storage diseases by lectins: a new diagnostic method. J Histochem Cytochem. 1984;32:1280–4. doi: 10.1177/32.12.6501863.

12. Kawai H, Nishino H, Nishida Y, Yoneda K, Yoshida Y, Inui T, et al. Skeletal muscle pathology of mannosidosis in two siblings with spastic paraplegia. Acta Neuropathol. 1985;68:201–4. doi: 10.1007/BF00690195

13. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. J Intellect Disabil Res. 2005;49(Pt 11):865–71. doi: 10.1111/j.1365-2788.2005.00765.x

14. Chester MA, Lundblad A, Öckerman PA, Autio S. Mannosidosis. In: Duran P, O'Brien J, editors. Errors of Glyco-Protein Metabolism. Milan: Hermes; 1982. p. 89–120.

15. Kjellman B, Gamstorp I, Brun A, Öckerman PA, Palmgren B. Mannosidosis: a clinical and histopathologic study. J Pediatr. 1969;75:366–73. doi: 10.1016/s0022-3476(69)80260-x.

16. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis Synonym: α-Mannosidosis Summary Clinical characteristics. 2001.

17. Ara JR, Mayayo E, Marzo ME, Guelbenzu S, Chabás A, Pina MA, et al. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. Childs Nerv Syst. 1999;15:369–71. doi: 10.1007/s003810050416.

18. Dietemann JL, Filippi de la Palavesa MM, Tranchant C, Kastler B. MR findings in mannosidosis. Neuroradiology. 1990;32:485–7. doi: 10.1007/BF02426460.

19. Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brooks DA. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. Physiology (Bethesda). 2010;25:102–15. doi: 10.1152/physiol.00041.2009.

20. Paciotti S, Codini M, Tasegian A, Ceccarini MR, Cataldi S, Arcuri C, et al. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. Front Biosci (Landmark Ed). 2017;22:157–67. doi: 10.2741/4478.

21. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Inher Metab Dis. 2018;41:1215–23. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0.

22. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inher Metab Dis. 2018;41:1225–33. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2.

23. Harmatz P, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. Mol Genet Metab. 2018;124:152–60. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.003.

24. Guffon N, Konstantopoulou V, Hennermann JB, Muschol N, Bruno I, Tummolo A, et al. Long-term safety and efficacy of velmanase alfa treatment in children under 6 years of age with alpha-mannosidosis: A phase 2, open label, multicenter study. J Inher Metab Dis. 2023;46:705–19. doi: 10.1002/jimd.12602

Algunas colaboraciones con otros grupos.

LOGROS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES Y FAMILIARES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Marcio Andrade Campos, MD, PhD¹, Pilar Giraldo Castellano, MD, PhD²

¹Hematólogo, colaborador FEETEG

²Hematóloga, Presidenta FEETEG. Zaragoza. España

marcioandrade_hn@yahoo.com

giraldocastellano@gmail.com

Resumen

Desde 1993 se puso en marcha de forma oficial el Registro Español de Enfermedad de Gaucher, se recogieron de forma anónima los datos demográficos, clínicos, analíticos, genéticos y de seguimiento de los pacientes españoles con enfermedad de Gaucher. El registro ha sido impulsado por un grupo multidisciplinar de investigadores clínicos y básicos con el respaldo de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). El objetivo fue obtener datos aglomerados en una enfermedad de baja frecuencia. Los datos son difíciles de analizar de forma individual debido al escaso número de pacientes y a la amplia variabilidad clínica, genética, biológica y evolutiva de la enfermedad. Todos los participantes firman el consentimiento informado para depositar sus datos y analizarlos. A partir de los datos almacenados se ha conseguido dibujar el perfil de los pacientes y familias afectadas por la enfermedad de Gaucher en España y avanzar en el conocimiento y características de la respuesta a los tratamientos. Se ha conseguido producir formación y difundir información en español útil para los profesionales implicados e interesados en el tema y apoyar a los pacientes a lo largo de 3 décadas.

Palabras clave: Registro Español de Enfermedad de Gaucher, formación, difusión del conocimiento.

Abstract

Since 1993, the Spanish Gaucher Disease Registry was officially launched, and demographic, clinical, analytical, genetic and follow-up data on Spanish patients with Gaucher disease were collected anonymously. The registry has been driven by a multidisciplinary group of clinical and basic researchers with the support of the Spanish Foundation for the Study and Therapeutics of Gaucher Disease (FEETEG). The objective was to obtain agglomerated data in a low frequency disease. The data are difficult to analyze individually due to the small number of patients and the wide clinical, genetic, biological and evolutionary variability of the disease. All participants sign the informed consent to deposit their data and analyze them. From the stored data, it has been possible to draw the profile of patients and families affected by Gaucher disease in Spain and to advance in the knowledge and characteristics of the response to treatments. It has been possible to produce training and

disseminate information in Spanish useful for professionals involved and interested in the subject and to support patients over 3 decades.

Key words: Spanish Gaucher Disease Registry, training, dissemination of knowledge.

Nacimiento del Registro

La historia del Registro Español de enfermedad de Gaucher comienza en 1993 en Zaragoza, cuando un pequeño grupo de investigadores clínicos constituido por hematólogos, internistas y pediatras junto con investigadores en bioquímica y biología molecular y celular se sienten motivados en la investigación de una enfermedad por entonces muy desconocida pero que implicaba directamente a hematólogos por las características clínicas y biológicas de sus manifestaciones, a pediatras por la aparición en casi la mitad de los casos en la primera década de la vida y a internistas por el solapamiento con otras entidades y el retraso diagnóstico. Lo apasionante del proceso es que aparecía en muy pocas familias, pero sin embargo el comportamiento biológico y genético era variable lo que constituía un reto para realizar un trabajo de investigación.

En esos primeros meses de trabajo, el grupo enseguida fue consciente de que en una enfermedad de tan baja incidencia y con manifestaciones variables era muy necesario, para avanzar en el conocimiento, recopilar los datos clínicos, genéticos y evolutivos de los pacientes a nivel nacional para analizar la información y poder ofrecer un mapa de distribución de las distintas familias afectadas y sus características. Para alcanzar este objetivo la herramienta elegida fue la creación de un Registro de pacientes en el que se recogieran en una base anónima los datos demográficos, clínicos, analíticos, genéticos y de seguimiento de los pacientes españoles con enfermedad de Gaucher. Se siguieron los trámites legales para ello y el Registro Nacional de pacientes y familiares de EG quedó constituido con el nº288 avalado por la recién creada Fundación Española para estudio y terapéutica de la enfermedad de Gaucher (FEETEG).

Inicialmente se recogió una cohorte mediante una encuesta remitida por correo a 75 hospitales dirigida a los servicios de medicina interna, hematología y pediatría. El cuestionario incluía 30 preguntas (sexo, talla, peso, fecha de nacimiento, fecha de

diagnóstico, caso índice, número de familiares afectados, síntomas, tamaño del hígado y del bazo, analítica: hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas, fosfatasa ácida tartrato resistente, enzimas hepáticas, colesterol triglicéridos, HDL, LDL, actividad enzimática, genotipo, examen radiológico, resonancia magnética de médula ósea, tratamiento (esplenectomía, procedimientos ortopédicos, tratamiento enzimático sustitutivo y fecha de la primera infusión). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes para el manejo de sus datos clínicos, muestras biológicas y estudios de investigación futuros. A través de FEETEG, se ofrecía en el laboratorio del grupo, el análisis enzimático, estudio genético del paciente y familiares y la determinación del primer biomarcador de la enfermedad, la recientemente identificada quitotriosidasa (1). El grupo fue pionero en la puesta en marcha del estudio genético, enzimático y de biomarcadores; al igual que la incorporación precoz de otras técnicas disponibles para el estudio de los pacientes, como la resonancia magnética en la evaluación de la enfermedad ósea, la nistagmografía para los pacientes con sospecha de afectación neurológica y los estudios de conducción nerviosa entre otras (2-7).

Así en diciembre de 1999 se habían incluido ciento cincuenta y cinco pacientes de 117 familias de 66 hospitales españoles; el diagnóstico enzimático y análisis genético se había completado en el laboratorio para 114 pacientes y se podría decir que el Registro Español de Gaucher era una realidad, el primer registro independiente de una enfermedad rara con carácter nacional (5).

La producción Científica

La producción científica del grupo, basada en el cúmulo de información recogida en el registro habla por sí sola, resumir y seleccionar los artículos derivados de este grupo tan prolífero no es nada fácil, las imágenes 1-3 hacen una recapitulación histórica con mención a los principales logros en el diagnóstico, manejo y proyección internacional del grupo. La primera publicación internacional del Registro tuvo lugar en el año 2000 (8) y fue premiada como una de las mejores publicaciones del año de la revista *Haematologica* por su carácter innovador en una enfermedad de baja frecuencia y la excelencia del trabajo realizado.

Desde entonces se ha seguido trabajando en esta línea incorporando cada año nuevos diagnósticos y ampliando el número de especialidades implicadas, conformando un grupo multidisciplinar más sólido incluyendo especialistas en radiodiagnóstico, neurología, reumatología, cirugía ortopédica, otorrinolaringología, neurofisiología, fisioterapia etc.

30 años de recorrido

En la Figura 1, se pueden observar algunos hitos del grupo y del REEG en la primera década. Poniendo en contexto que el diagnóstico genético no es un requisito para el diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher, el grupo siempre mantuvo una línea de trabajo en la búsqueda de una correlación genotipo/fenotipo y en identificar patrones que permitan ofrecer un mejor asesoramiento genético a pacientes y familiares, término que en los 90's era aún poco considerado. Al final de la primera década del registro, el estudio había aportado el descubrimiento de 14 nuevas mutaciones a la comunidad internacional (tabla 1), identificando mutaciones de riesgo y de muy baja frecuencia en población española, confirmado la multiétnicidad de la Enfermedad de Gaucher en nuestra población y dando una respuesta al fenotipo agresivo identificado en pacientes erróneamente catalogados como homocigotos para N370S (aka p.N409S). En el estudio de biomarcadores, la quitotriosidasa se había validado su determinación en el laboratorio, tanto para el diagnóstico como durante la monitorización del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) y se continuaba ofreciendo seguimiento a todos los pacientes del registro independientemente de si recibían TES o no. Por otro lado, se había explorado el impacto de las mutaciones en *GBA1* en el metabolismo lipídico en general y del colesterol en particular, el riesgo de comorbilidades a largo plazo, con especial énfasis en demencia, parkinsonismo y otras enfermedades crónicas (9-13).

Durante la segunda década (Figura 2), el grupo se consolidó a nivel internacional, con la participación en guías internacionales y en registros prospectivos. El REEG sirvió de base para la centralización de la información de pacientes en TES o en la recién comercializada terapia de reducción de sustrato (TRS) con miglustat, dando pie al nacimiento del Proyecto ZAGAL que aportó información de práctica clínica real en el manejo de pacientes en esta terapia y a estudios de calidad de vida. Dentro de la línea de investigación de la correlación genotipo/fenotipo el grupo realizó estudios *in vitro* para caracterización de mutaciones no previamente estudiadas, en especial aquellas mutaciones que habían sido encontradas en pacientes con EG2 o EG3. Se consolidó el método para evaluar la enfermedad ósea con el establecimiento y divulgación internacional del S-MRI (Spanish-Magnetic Resonance Image score system, sistema español de evaluación de la infiltración de médula ósea) y el trabajo pionero en el estudio de las afectaciones neurológicas periféricas en pacientes con EG (hasta entonces no descritas) y el riesgo de parkinsonismo fue expuesto a nivel internacional. El alcance del REEG, permitió la colaboración con grupos de investigación portugueses y conseguir por primera vez un mapeo que incluyera las caracterizaciones clínicas y genéticas de todos los 370 pacientes conocidos hasta ese entonces en la península ibérica

(14-28). Las tablas 1-4, adaptadas de la publicación original Giraldo P, et al Orphanet, recogen las mutaciones identificadas tanto en pacientes con EG1 (tablas 2 y 3), EG2 (tabla 4) y EG3 (tabla 5).

La tercera década ha llevado al REEG y al Grupo de la FEETEG a explorar no solo las alteraciones genéticas, sino a enfocarse en las comorbilidades y complicaciones crónicas poco conocidas, al estudio de la inflamación crónica como parte de la enfermedad y estudiar sus posibles repercusiones a largo plazo como riesgo de neoplasias, parkinsonismos, fatiga crónica y a la búsqueda de mejoras en la calidad de vida de los pacientes. En esta década, se hace un esfuerzo por consolidar los datos de los pacientes diagnosticados en edad pediátrica y revisar la historia natural de la enfermedad en la era de las terapias específicas, una perspectiva esperanzadora, llena de mucho aprendizaje, que brinda satisfacción al trabajo realizado por todas aquellas personas dedicadas al mundo de la Enfermedad de Gaucher.

Con la incorporación de las técnicas de Inteligencia Artificial y de aprendizaje automatizado (machine learning), el REEG abrazó la oportunidad de aplicar estas nuevas tecnologías y "re-descubrir", "re-analizar" las características de los pacientes, sus datos genéticos, evolutivos, patrones de tratamiento y los más de 25 años de seguimiento para encontrar características hasta ahora desapercibidas que puedan brindar una luz en la predicción de complicaciones en pacientes con y sin tratamiento. Así llega a establecerse el valor de la gammapatía policlonal y la inmunoparesis y desbalances entre los diferentes tipos de inmunoglobulinas, la persistencia de biomarcadores inflamatorios y complicaciones a largo plazo como la reincidencia de crisis óseas durante el TES, el parkinsonismo y la incidencia de enfermedades neoplásicas (29-39).

El REEG como herramienta docente

La difusión y concientización de la Enfermedad de Gaucher en la población en general y entre los profesionales de la salud en particular, es un objetivo constante de la FEETEG y del REEG.

A lo largo de estos años se han llevado a cabo 26 cursos nacionales e internacionales de formación en Gaucher, 3 cursos internacionales enfocados en el estudio de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher. Estos cursos han sido posibles gracias a la acumulación de conocimiento del REEG que permite compartir este conocimiento, hasta ahora con más de 150 especialistas de 15 países.

También se ha apoyado en la realización de los trabajos de fin de master y tesis doctorales, más de 20 en estos 30 años.

Difusión del conocimiento

Además de participar en todos los congresos relacionados con las enfermedades metabólicas, lisosomales y hematológicas raras con presentaciones orales y en poster de los trabajos que se realizan en el grupo (IWGGD, WORLD, SSIEM, AECOM, SEHH, EHA, ASH), así como en simposios relacionados. Se ha potenciado la difusión de la información en español con la edición de 6 monografías y recientemente con la edición on line de la revista en español de las enfermedades lisosomales en-LISOS. (Ver imágenes)

Situación Actual del REEG

Tras 30 años de existencia, el REEG y la FEETEG se han convertido en referentes a nivel nacional e internacional en el estudio de la Enfermedad de Gaucher. El REEG, acumula datos a día de hoy de 434 pacientes, con información clínica, genética, biomarcadores y evolutivos. Gracias a este registro, se sigue llevando a cabo una actividad científica, docente y de asistencia tanto a pacientes, familiares como a todos los especialistas involucrados en la atención a pacientes con Gaucher Fig. 4

Las líneas de investigación actuales se han ampliado y permiten aplicar lo aprendido a otras enfermedades raras y de depósito lisosomal, manteniendo siempre al día el estudio genético y de biomarcadores. La inteligencia artificial y el estudio de la afectación ósea, siguen siendo áreas de investigación del REEG como así lo demuestran su última publicación hace solo unos meses (40).

El REEG, ha demostrado, que para poder aprender y avanzar en el conocimiento de una enfermedad rara como la Enfermedad de Gaucher, es necesario el trabajo en conjunto y el contar con un registro especializado que sirva de piedra angular en las actividades científicas, divulgativas, docentes y asistenciales. El impacto del REEG ha sobrepasado las fronteras nacionales, brindando a la comunidad internacional nuevos conocimientos y colaboraciones.

El REEG, es sin ninguna duda, un logro de muchas personas e instituciones, empezando por los pacientes y familiares afectados por la Enfermedad de Gaucher, los especialistas que contribuyen con los datos día a día, el grupo pionero inicial, que supo transmitir el interés por la enfermedad de Gaucher a tantas generaciones de bioquímicos, biomédicos, genetistas, hematólogos, pediatras, radiólogos, reumatólogos, médicos de familia, internistas, traumatólogos, otorrinolaringólogos, neurólogos, neurofisiólogos, y muchos más que han pasado por la FEETEG, que se han multiplicado, generando más grupos de investigación y que han evolucionado con el tiempo y a la vez, han persistido en la idea de brindar una herramienta de conocimiento a toda la comunidad.

En estos 30 años de Fundación, a todos los implicados de una u otra manera y al Registro Español de Enfermedad de Gaucher, Muchas Gracias!

Basada en: Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D, Sá Miranda CM, Pocovi M. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. Orphanet J Rare Dis. 2012 Mar 19;7:17.

Basadas en: Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D, Sá Miranda CM, Pocovi M. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. Orphanet J Rare Dis. 2012 Mar 19;7:17.

Producción Científica, los primeros 10 años

Nacimiento y consolidación de un Grupo Multidisciplinar de Trabajo

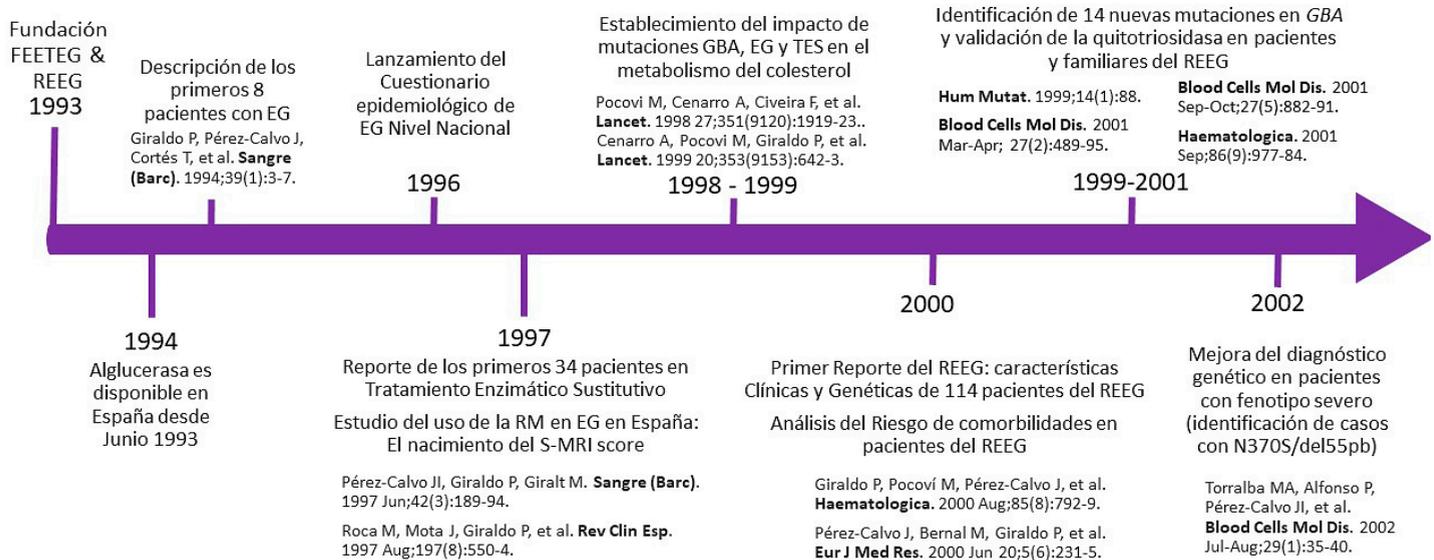


Figura 1. cronología de la Divulgación Científica del REEG. Primera Década

Producción Científica: Segunda Década

Alcance del REEG a mas 100 Hospitales & Colaboración con otros grupos de trabajo Internacional

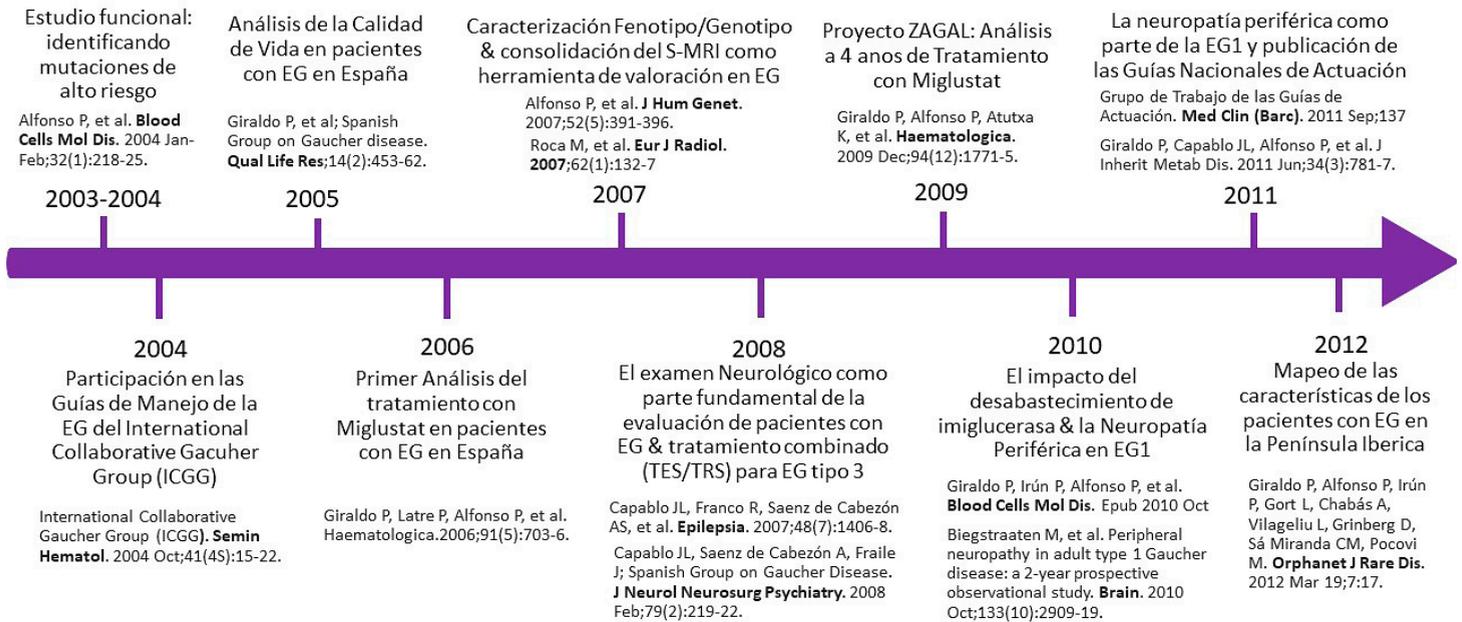


Figura 2. Cronología de la Divulgación Científica del REEG. Segunda Década

Producción Científica: Tercera Década

Avances en la caracterización de pacientes y uso de la Inteligencia Artificial

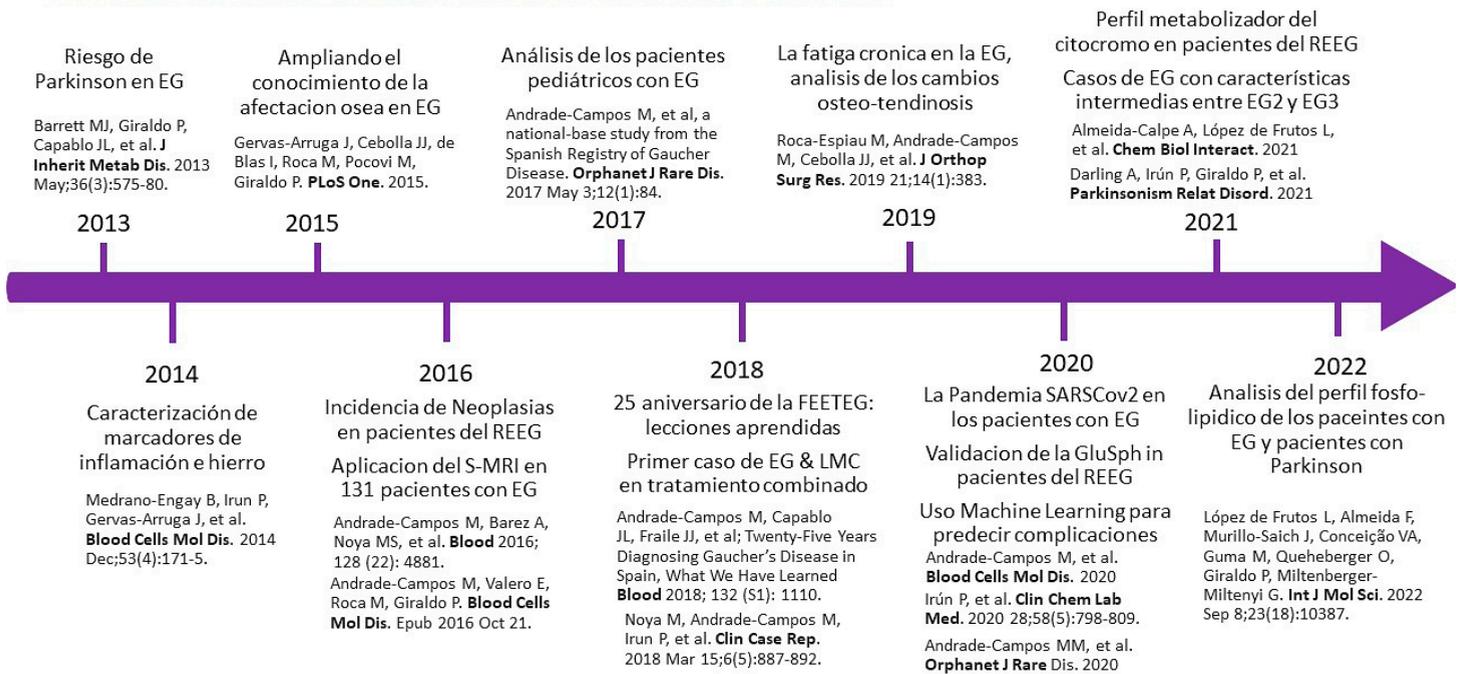


Figura 3. Cronología de la Divulgación Científica. Tercera Década

Tabla 1. Nuevas Mutaciones Identificadas en Pacientes del REEG.

Año	Nuevas Mutaciones	Publicación
1999	c. 700G>T (G195W)	Sarria AJ, Giraldo P, Perez-Calvo JI, Pocovi M. <i>Hum Mutat.</i> 1999;14(1):88.
	Rec[1263del55;1342G>C]	
2001	c.1090G>T (G325W)	Torralba MA, Pérez-Calvo JI, Pastores GM, et al. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2001 Mar-Apr;27(2):489-95.
	c.(-203)A>G (polimorfismo)	Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, Giralto M, Giraldo P, Pocovi M. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2001 Sep-Oct;27(5):882-91.
	c.160G>A (V15M)	
	c.256C>T (R47X)	
	c.445-2a>g (IVS4-2a>g)	
	c.485T>C (M123T)	
	c.914C>T (P266L)	
	c.953delT	
	c.1124T>C (L336P)	
	c.1207A>C (S364R)	
	c.1214delG,C	
	c.1510delT,C,T (465delSer)	



Trabajando en el laboratorio de FEETEG



Tabla 2 y 3. Perfil Mutacional de los Pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1.

Genotipo EG1	Número	Porcentaje
N370S/L444P	117	31.6
N370S/N370S	62	16.8
N370S/c.84insG	10	2.7
G377S/D409H	10	2.7
N370S/G202R	9	2.4
N370S/c.1263_1317del55	8	2.2
N370S/R120W	6	1.6
N370S/G195W	5	1.3
N370S/Rec all gene	5	1.3
N370S/RecNcil	5	1.3
N370S/T134P	5	1.3
N396T/N396T	5	1.3
G377S/G377S	4	1.1
N370S/G377S	4	1.1
N370S/N396T	4	1.1
N370S/R47X	4	1.1
N370S/RecTL	4	1.1
N370S/Y313H	4	1.1
N370S/F109V	3	< 1
N370S/L336P	3	< 1
N370S/[N188S;E326K]	3	< 1
N370S/P391L	3	< 1
N370S/R163X	3	< 1
N370S/R257X	3	< 1
N370S/R463C	3	< 1
N370S/[c.(-203)A > G;IVS4-2a > g]	3	< 1
N370S/c.500insT	3	< 1
N370S/[E326K;L444P]	2	< 1
N370S/G325W	2	< 1
N370S/IVS2+1	2	< 1
N370S/M123T	2	< 1
N370S/[RecNcil;c.1263_1317del55]	2	< 1
N370S/V15M	2	< 1
N370S/V191G	2	< 1
N370S/W(-4)X	2	< 1
N370S/Y412H	2	< 1
N370S/c.1439_1445del7	2	< 1

Genotipo EG1	Número	Porcentaje
D409H/[N188S;E326K]	1	< 1
H311R/R359Q	1	< 1
L444P/G377S	1	< 1
L444P/L444P	1	< 1
N370S/G113E	1	< 1
N370S/IVS5+1 g > t	1	< 1
N370S/M123K	1	< 1
N370S/N188S	1	< 1
N370S/Q169X	1	< 1
N370S/R257Q	1	< 1
N370S/R257Q	1	< 1
N370S/R285C	1	< 1
N370S/R359Q	1	< 1
N370S/R359X	1	< 1
N370S/R395C	1	< 1
N370S/Rec(int2)	1	< 1
N370S/[RecTL;c.1263_1317del55]	1	< 1
N370S/S364R	1	< 1
N370S/W(-4)X	1	< 1
N370S/W184R	1	< 1
N370S/[c.(-203)A > G;P182L]	1	< 1
N370S/[c.(-203)A > G;P391L]	1	< 1
N370S/c.1097_1098delGC	1	< 1
N370S/c.1451_452delAC	1	< 1
N370S/c.1510_1512delTCT	1	< 1
N370S/c.708delC	1	< 1
N370S/c.838delT	1	< 1
R496H/R496H	1	< 1
unknown/unknown	2	< 1
[E326K;L444P]/unknown	1	< 1
N370S/unknown	22	5.9
Total	370	100

Tabla 4. Distribución del Genotipo de Pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 2.

Genotipo EG2	Número	Porcentaje
[E326K;L444P]/R463H	3	10.7
L444P/G195E	3	10.7
L444P/c.1263_1317del55	3	10.7
D409H/R120W	2	7.1
[E326K;L444P]/[E326K;L444P]	2	7.1
L444P/L444P	2	7.1
L444P/R120W	2	7.1
[E326K;L444P]/G202R	1	3.6
[E326K;L444P]/W312R	1	3.6
G389E/unknown	1	3.6
[E326K;L444P]/L444P	1	3.6
L444P/G202R	1	3.6
L444P/I270P	1	3.6
L444P/RecNcil	1	3.6
L444P/S364R	1	3.6
L444P/c.203_204insC	1	3.6
N392I/L444P	1	3.6
V15M/G195W	1	3.6
Total	28	100

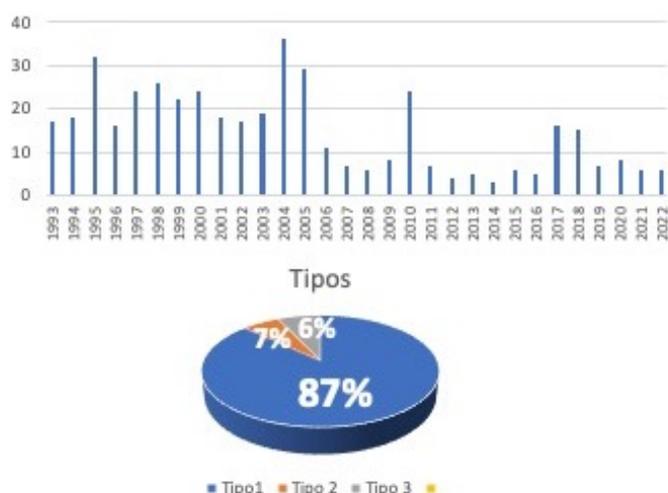
Tabla 5. distribución del Genotipo de Pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 3

Genotipo EG3	Número	Porcentaje
D409H/D409H	6	28.6
L444P/L444P	6	28.6
L444P/D409H	2	9.5
[E326K;N188S]/L444P	2	9.5
[E326K;L444P]/D409H	1	4.8
[E326K;L444P]/P182L	1	4.8
G377S/G195W	1	4.8
N370S/G195W	1	4.8
R463C/G377S	1	4.8
Total	21	100

Basada en: Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D, Sá Miranda CM, Pocovi M. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. Orphanet J Rare Dis. 2012 Mar 19;7:17.

Casos registrados/año (N: 434)

Total de casos registrados: 434
Familiars portadores: 1503



Datos del Registro Español de Enfermedad de Gaucher actualizados a diciembre 2022 (434)

www.feeteg.org

Figura 4. Distribución de los casos registrados de enfermedad de Gaucher en España

Referencias

- Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994;93:1288-92. doi: 10.1172/JC1117084.
- Giraldo P, Pérez-Calvo J, Cortés T, Civeira F, Rubio-Félix D. Enfermedad de Gaucher tipo I: características clínicas, evolutivas y terapéuticas en 8 casos [Type I Gaucher's disease: clinical, evolutive and therapeutic features in 8 cases]. *Sangre (Barc).* 1994;39:3-7. PMID: 8197516.
- Pérez-Calvo JI, Giraldo P, Giral M. Tratamiento con alglucerasa de la enfermedad de Gaucher tipo I. Resultados preliminares en España. Grupo Español sobre Enfermedad de Gaucher [Alglucerase treatment of type I Gaucher's disease. Preliminary results in Spain. Spanish Group on Gaucher's Disease]. *Sangre (Barc).* 1997;42:189-94. PMID: 9381260.
- Roca M, Mota J, Giraldo P, Pérez Calvo J, Gómez Pereda R, Giral M. La resonancia magnética en el diagnóstico de extensión y de las complicaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 [Magnetic resonance in the diagnosis of extent and osseous complications of Gaucher's disease type 1]. *Rev Clin Esp.* 1997;197:550-4. PMID: 9312791.
- Giraldo P, Pérez-Calvo JI, Giral M, Pocovi M. Características clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo I en España. Resultados preliminares de una encuesta nacional. Grupo Español sobre Enfermedad de Gaucher [Clinical characteristics of type I Gaucher's disease in Spain. Preliminary results of national survey. Spanish Group on Gaucher's Disease]. *Med Clin (Barc).* 1997;109:619-22. PMID: 9463135
- Sarria AJ, Giraldo P, Perez-Calvo JI, Pocovi M. Detection of three rare (G377S, T134P and 1451delAC), and two novel mutations (G195W and Rec[1263del55;1342G>C]) in Spanish Gaucher disease patients. Mutation in brief no. 251. *Online. Hum Mutat.* 1999;14:88. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1999)14:1<88::aid-humu16>3.0.co;2-e.
- Pérez-Calvo J, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira F, Giral M, Pocovi M. Co-morbidity in Gaucher's disease results of a nationwide enquiry in Spain. *Eur J Med Res.* 2000;5:231-5. PMID: 10882637.
- Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giral M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica.* 2000;85:792-9. PMID: 10942924.
- Torralba MA, Pérez-Calvo JI, Pastores GM, Cenarro A, Giraldo P, Pocovi M. Identification and characterization of a novel mutation c.1090G>T (G325W) and nine common mutant alleles leading to Gaucher disease in Spanish patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:489-95. doi: 10.1006/bcmd.2001.0410
- Giraldo P, Cenarro A, Alfonso P, Pérez-Calvo JI, Rubio-Félix D, Giral M, Pocovi M. Chitotriosidase genotype and plasma activity in patients type 1 Gaucher's disease and their relatives (carriers and non carriers). *Haematologica.* 2001;86:977-84. PMID: 11532627.
- Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, Giral M, Giraldo P, Pocovi M. Mutation prevalence among 51 unrelated Spanish patients with Gaucher disease: identification of 11 novel mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:882-91. doi: 10.1006/bcmd.2001.0461.
- Torralba MA, Alfonso P, Pérez-Calvo JI, Cenarro A, Pastores GM, Giraldo P, Civeira F, Pocovi M. High prevalence of the 55-bp deletion (c.1263del55) in exon 9 of the glucocerebrosidase gene causing misdiagnosis (for homozygous N370S (c.1226A > G) mutation) in Spanish Gaucher disease patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;29:35-40. doi: 10.1006/bcmd.2002.0535.
- Alfonso P, Rodríguez-Rey JC, Gañán A, Pérez-Calvo JI, Giral M, Giraldo P, Pocovi M. Expression and functional characterization of mutated glucocerebrosidase alleles causing Gaucher disease in Spanish patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;32:218-25. doi: 10.1016/j.bcmd.2003.10.010.
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, Erikson A, Giraldo P, Goldblatt J, Hollak C, Ida H, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores GM, Pires R, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Sobreira E, Tylki-Szymańska A, Vellodi A, vom Dahl S, Wappner RS, Zimran A; International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):15-22. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.010.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymańska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.009.
- Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giral M, Rubio-Félix D; Spanish Group on Gaucher disease. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res.* 2005;14:453-62. doi: 10.1007/s11136-004-0794-y
- Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A, Corrales A, Franco R, Roldán V, Serrano S, Pocovi M. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica.* 2006;91:703-6. PMID: 16627252.
- Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol.* 2007;62:132-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.11.024
- Alfonso P, Aznarez S, Giral M, Pocovi M, Giraldo P; Spanish Gaucher's Disease Registry. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Genet.* 2007;52:391-396. doi: 10.1007/s10038-007-0135-4.
- Capablo JL, Franco R, de Cabezón AS, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurologic improvement in a type 3 Gaucher disease patient treated with imiglucerase/miglustat combination. *Epilepsia.* 2007;48:1406-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01074.x
- Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P; Spanish Group on Gaucher Disease. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:219-22. doi: 10.1136/jnnp.2006.111518.
- Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernández-Galán MA, Barez A, Franco R, Alonso D, Martín A, Latre P, Pocovi M. Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica.* 2009;94:1771-5. doi: 10.3324/haematol.2009.008078.
- Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, Hughes D, Mrcic M, Mehta A, Hollak CE, van Schaik IN. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133:2909-19. doi: 10.1093/brain/awq198.

24. Giraldo P, Irún P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A, Hernández-Rivas JM, Julia A, Luño E, Marín-Jimenez F, Martín-Nuñez G, Montserrat JL, de la Serna J, Vidaller A, Villalón L, Pocovi M. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46:115-8. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.09.005

25. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, García-Rodríguez B, Latre P, Irun P, de Cabezon AS, Pocovi M. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and their relatives, it is just a coincidence? *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:781-7. doi: 10.1007/s10545-011-9298-4

26. Giraldo P; Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 [Guidelines for type 1 Gaucher's disease]. *Med Clin (Barc).* 2011;137 Suppl 1:55-60. doi: 10.1016/S0025-7753(11)70019-7

27. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D, Sá Miranda CM, Pocovi M. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:17. doi: 10.1186/1750-1172-7-17.

28. Barrett MJ, Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Irun P, García-Rodríguez B, Pocovi M, Pastores GM. Greater risk of parkinsonism associated with non-N370S GBA1 mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:575-80. doi: 10.1007/s10545-012-9527-5.

29. Medrano-Engay B, Irun P, Gervas-Arruga J, Andrade-Campos M, Andreu V, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Iron homeostasis and inflammatory biomarker analysis in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53:171-5. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.07.007.

30. Gervas-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocovi M, Giraldo P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. *PLoS One.* 2015;10:e0126153. doi: 10.1371/journal.pone.0126153.

31. Andrade-Campos M, Barez A, Noya S, Fernández-Galán MA, Balanzat J, García-Bragado F, Iba-

ñez A, Giraldo P. Incidence of Malignancies in Gaucher's Disease Patients. Data of Spanish Gaucher's Disease Registry. *Blood* 2016; 128 (22): 4881.

32. Andrade-Campos M, Valero E, Roca M, Giraldo P; Spanish group on Gaucher Disease. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:126-134. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.004

33. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun P, Armstrong J, Calvo C, Dalmau J, Domingo MR, Barbera JL, Cano H, Fernandez-Galán MA, Franco R, Gracia I, Gracia-Antequera M, Ibañez A, Lendinez F, Madruga M, Martín-Hernández E, O'Callaghan MDM, Del Soto AP, Del Prado YR, Sancho-Val I, Sanjurjo P, Pocovi M, Giraldo P. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:84. doi: 10.1186/s13023-017-0627-z.



Ministerio de Sanidad 2014 P. Giraldo.España, B. Bembi. Italia E. Mengel. Alemania, N. Belmatoug. Francia.

34. Andrade-Campos M, Capablo JL, Fraile JJ, et al; Twenty-Five Years Diagnosing Gaucher's Disease in Spain, What We Have Learned *Blood* 2018; 132 (S1): 1110.

35. Noya M, Andrade-Campos M, Irun P, López de Frutos L, López-Fernandez M, Giraldo P. Gaucher disease and chronic myeloid leukemia: first reported patient receiving enzyme replacement and tyrosine kinase inhibitor therapies simultaneously. *Clin Case Rep.* 2018 15;6:887-892. doi: 10.1002/ccr3.1460.

36. Roca-Espiau M, Andrade-Campos M, Cebolla JJ, López de Frutos L, Medrano-Engay B, López-Royo MP, Giraldo P. Muscle-tendon weakness contributes to chronic fatigue syndrome in Gaucher's disease. *J Orthop Surg Res.* 2019;14:383. doi: 10.1186/s13018-019-1452-y.

37. Irún P, Cebolla JJ, López de Frutos L, De Castro-Orós I, Roca-Espiau M, Giraldo P. LC-MS/MS analysis of plasma glucosylsphingosine as a biomarker for diagnosis and follow-up monitoring in Gaucher disease in the Spanish population. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:798-809. doi: 10.1515/cclm-2019-0949.

38. Andrade-Campos M, Escuder-Azuara B, de Frutos LL, Serrano-Gonzalo I, Giraldo P; GEEDL; FEETEG; AEEFEG. Direct and indirect effects of the SARS-CoV-2 pandemic on Gaucher Disease patients in Spain: Time to reconsider home-based therapies? *Blood Cells Mol Dis.* 2020;85:102478. doi: 10.1016/j.bcmd.2020.102478.

39. Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, Gomez-Barrera B, Pérez-Heredia J, Iniguez D, Giraldo P. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:256. doi: 10.1186/s13023-020-01520-7.

40. Valero-Tena E, Roca-Espiau M, Verdú-Díaz J, Diaz-Manera J, Andrade-Campos M, Giraldo P. Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1098472. doi: 10.3389/fmed.2023.1098472.



Guía actuación EG. 2011



Simposio Internacional 15 años FEETEG

DÉFICIT DE ESFINGOMIELINASA LISOSOMAL. REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO ACTUAL

Jesús Villarrubia Espinosa

Servicio de Hematología

CSUR de Enfermedades Metabólicas Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España

jesus.villarrubia@salud.madrid.org

Resumen

El déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD) es una enfermedad rara, de depósito lisosomal que se transmite de forma autosómica recesiva y se debe a una mutación en el gen *SMPD1*. Esto produce un acúmulo de esfingomielina en macrófagos y hepatocitos, principalmente. Se distinguen 3 tipos: neurovisceral infantil (tipo A), neurovisceral crónica (tipo AB) y visceral crónica (tipo B), siendo las dos primeras las formas más graves ya que producen afectación del SNC. El tipo B es el más frecuente y se caracteriza por esplenomegalia, hepatomegalia, enfermedad intersticial pulmonar, perfil lipídico aterogénico, trastornos hematológicos, especialmente trombocitopenia y diátesis hemorrágica, enfermedades cardíacas y trastornos óseos. Todo esto conlleva una disminución muy importante de la calidad y esperanza de vida en estos pacientes. Las causas más frecuentes de mortalidad son las complicaciones respiratorias con infecciones de repetición y la insuficiencia hepática. Hasta ahora, no existía ningún tratamiento específico y las medidas terapéuticas se limitaban al manejo de los síntomas y medidas de soporte. Recientemente se acaba de aprobar la olipudasa, esfingomielinasa ácida recombinante, que en los ensayos clínicos realizados, tanto en niños como en adultos, ha demostrado ser eficaz y segura en todos los aspectos clínicos sistémicos, excluyendo las alteraciones neurológicas. Así, ha disminuido de forma significativa la esplenomegalia y hepatomegalia, ha mejorado la función pulmonar, la trombocitopenia y el perfil lipídico, entre otros parámetros. Todo esto ha supuesto un cambio significativo en la calidad de vida de estos pacientes, una disminución en las complicaciones y se espera que un aumento claro en la esperanza de vida.

Palabras clave: ASMD, enfermedad de Niemann-Pick A, B y AB, enfermedad lisosomal, *SMPD1*, esfingomielina, olipudasa.

Abstract

Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) is a rare, lysosomal stored disease that is transmitted in an autosomal recessive manner and is due to a mutation in the *SMPD1* gene. The accumulation of sphingomyelin in macrophages and hepatocytes is mainly produces. Three types are distinguished: in-

fantile neurovisceral (type A), chronic neurovisceral (type AB) and chronic visceral (type B), the first two being the most severe forms as they produce CNS involvement. Type B is the most frequent and is characterized by splenomegaly, hepatomegaly, interstitial lung disease, atherogenic lipid profile, hematological disorders, especially thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis, heart disease and bone disorders. All this leads to an important decrease in the life expectancy and quality of life in these patients. The most frequent causes of mortality are respiratory complications with repeated infections and liver failure. Until now, there was no specific treatment and therapeutic measures were limited to symptom management and supportive measures. Recently, olipudase, a recombinant acid sphingomyelinase, has just been approved. In clinical trials, both in children and adults, it has proven to be effective and safe in all systemic clinical aspects, excluding neurological alterations. Spleen and liver enlargement have significantly decreased, pulmonary function, thrombocytopenia and lipid profile have improved, among other parameters. All this has meant a significant change in the quality of life of patients, decrease in complications and, it is expected, a clear increase in life expectancy.

Keywords: ASMD, Niemann-Pick disease A, B y AB, lysosomal storage disease, *SMPD1*, sphingomyelin, olipudase.

1. Introducción

ASMD (Acid SphingoMyelinase Deficiency), antes conocida como enfermedad de Niemann-Pick A, AB o B (o NPD, por sus siglas en inglés), es una enfermedad lisosomal rara, caracterizada por el acúmulo de esfingomielina en diferentes células y tejidos, especialmente en hepatocitos y células del sistema reticuloendotelial. Los órganos más frecuentemente afectados son hígado, bazo, pulmón, médula ósea y ganglios linfáticos y, en los casos más graves, el sistema nervioso central (SNC). Esta patología es causada por un defecto en la actividad de la enzima lisosomal esfingomielinasa ácida como consecuencia de la aparición de variantes patogénicas del gen que la codifica, *SMPD1* (EC3.1.4.12) y presenta una transmisión autosómica recesiva [1, 2]. ASMD no tiene nada que ver con la NPD tipo C con

la que a veces se confunde ya que, aunque ambas son enfermedades lisosomales y pueden compartir algún aspecto clínico como la esplenomegalia, su etiología y fisiopatología son diferentes [3].

2. Incidencia

No existen estimaciones fiables de la incidencia de esta enfermedad. Se estima una prevalencia de 0,4 a 0,6 casos por cada 100.000 nacimientos vivos, aunque es muy variable dependiendo de las zonas y de los grupos étnicos [4]. Un estudio realizado en España en el que han participado 21 especialistas en el manejo del ASMD de 18 centros de referencia de enfermedades minoritarias, ha confirmado una prevalencia de 0,7 casos por cada millón de personas (datos presentados a la edición 19 del Annual World Symposium Research Meeting on Lysosomal Disease Research, 22-26 de febrero 2023, Florida (USA); Villarrubia, J. Ecological study to determine the estimated prevalence of patients with acid sphingomyelinase deficiency in Spain: PREVASMD study).

3. Diagnóstico.

ASMD es una enfermedad ultrarrara y muy desconocida, caracterizada por una gran heterogeneidad e inespecificidad de sus síntomas, lo que dificulta mucho su diagnóstico que puede llegar a retrasarse muchos años [5]. Aunque el cuadro clínico es inespecífico, deberíamos sospecharla en pacientes con hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, enfermedad intersticial respiratoria, hiperlipidemia, retraso del desarrollo y/o mancha roja cereza en el fondo de ojo. La confirmación diagnóstica deberá realizarse por técnicas bioquímicas y genéticas. La técnica "gold standard" de diagnóstico es la medición de la actividad enzimática de la ASM (esfingomielinasa ácida) que puede realizarse en linfocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos de la piel [6]. Tras la obtención de un diagnóstico positivo es recomendable complementar esta confirmación con un estudio genético para ver las mutaciones del gen *SMPD1*, ya que esto nos permitirá predecir la gravedad de la enfermedad, establecer una relación genotipo/fenotipo y ofrecer consejo genético a los familiares [6, 7].

4. Manifestaciones clínicas e historia clínica.

La evolución de la enfermedad varía desde las formas rápidamente progresivas y fatales que presentan los niños hasta las formas crónicas de progresión menos rápida en los adultos [8].

ASMD presenta diferentes fenotipos:

1. ASMD tipo A, tipo neurovisceral infantil.
2. ASMD tipo B, tipo visceral crónico.
3. ASMD tipo A/B, tipo neurovisceral crónica.

Esta clasificación es un tanto ficticia ya que como ocurre en las enfermedades lisosomales, el cuadro clínico es un continuo y no siempre es fácil clasificar a los pacientes en uno de estos grupos, menos aún, en los estadios iniciales de la enfermedad.

Los **tipos A y A/B** se asocian con afectación neurológica. El **tipo A** tiene una historia natural muy uniforme caracterizándose por hepatoesplenomegalia a los 2-4 meses de vida y una neurodegeneración progresiva desde el primer año con una supervivencia de menos de 3 años. El **tipo A/B** incluye, además de la clínica sistémica del tipo B, diversos grados de afectación neurológica y una expectativa de vida variable pudiendo llegar hasta la edad adulta. Suelen comenzar con hipotonía e hiperreflexia leve que va progresando de forma más o menos rápida según cada caso. También pueden presentar deterioro cognitivo y retraso en el lenguaje. Estas alteraciones neurológicas suelen comenzar entre los 2 y 7 años, aunque es muy variable. Al igual que ocurre con la enfermedad de Gaucher, algunas mutaciones de *SMPD1* se han asociado a mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson.

En el tipo **ASMD tipo B**, la forma más frecuente, no existe afectación neurológica (o es muy leve) y es la forma de la enfermedad que presenta una mayor variabilidad, tanto en su cuadro clínico como en la esperanza de vida que puede llegar hasta los 70 años o más o concluir en una muerte temprana debido a las complicaciones relacionadas con la patología (especialmente la insuficiencia respiratoria y la enfermedad hepática) al no disponerse de un tratamiento específico, hasta ahora. En este fenotipo predominan claramente las manifestaciones viscerales [9] que incluyen: enfermedad intersticial pulmonar difusa (ILD por sus siglas en inglés) con insuficiencia respiratoria progresiva, descenso de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO} , por sus siglas en inglés), hepatoesplenomegalia, enfermedad hepática progresiva con fibrosis y cirrosis, dislipemia, osteopenia, perfil lipídico aterogénico y trastornos hematológicos (anemia y trombocitopenia) con tendencia al sangrado [9].

La **esplenomegalia** es la manifestación más frecuente y en la mayoría de los casos, el primer signo de la enfermedad. Se produce como consecuencia de la infiltración por macrófagos repletos de esfingomielina y de células inflamatorias. Puede ser masiva, llegando a ser hasta 40 veces mayor que el tamaño normal. En la mayoría de los casos se asocia a hiperesplenismo. Se ha correlacionado de forma directa con numerosas complicaciones, como el aumento de los niveles de triglicéridos, la hepatomegalia, la fibrosis hepática, la anemia, la disminución

de la densidad mineral ósea, hemorragias, etc., así como con un aumento de mortalidad.

La **afectación hepática** puede consistir en una transaminitis crónica o puede progresar a fibrosis y cirrosis con fallo hepático y constituye la causa más frecuente de muerte, junto a la afectación pulmonar.

La **afectación pulmonar** se observa en el 90% de los casos, presentándose como una afectación intersticial difusa con opacidades en vidrio deslustrado y engrosamiento de los septos inter e intralobulillares. La afectación clínica es muy variable y no siempre se correlaciona con los hallazgos radiológicos, de forma que puede haber pacientes asintomáticos con insuficiencias respiratorias graves que acaban requiriendo oxigenoterapia. Por tanto, las técnicas de imagen no son suficientes para evaluar la afectación pulmonar en estos pacientes y es necesario realizar pruebas funcionales respiratorias. Esta infiltración pulmonar es progresiva y es la principal causa de la disminución de la calidad de vida y de muerte.

Afectación esquelética. Son frecuentes los dolores óseos, especialmente en extremidades y región dorsal (60%) pudiendo haber fracturas óseas hasta en un 53% de los casos, incluso en edad pediátrica. También son frecuentes la osteopenia y la osteoporosis. En los niños se observan anomalías esqueléticas, fallos en la marcha y retraso del crecimiento que pueden persistir hasta la edad adulta.

Afectación cardiaca e hiperlipidemia. Puede consistir en hipertrofia miocárdica, regurgitación valvular, trastornos de la conducción e infartos de miocardio a edades tempranas. Se ha demostrado la presencia de calcio en las arterias coronarias en edades muy tempranas, lo que produce aterosclerosis. La mayoría de los pacientes presentan un perfil lipídico aterogénico caracterizado por disminución de HDL-colesterol (74% de los pacientes) y el aumento de colesterol total, triglicéridos LDL-colesterol y VLDL-colesterol.

Afectación hematológica. Casi el 50% de los pacientes presentan episodios de sangrado, siendo el más frecuente la epistaxis, aunque se han comunicado casos de hematoma subdural, hematemesis, hemotórax y sangrados graves tras cirugías. Estos sangrados están relacionados en parte con la trombocitopenia (presente en más del 50% de los pacientes) y con la trombocitopatía asociada. La anemia y la leucopenia son menos frecuentes (26 y 21%, respectivamente).

5. Tratamiento

Hasta la llegada de la olipudasa alfa, el manejo de los pacientes se limitaba al uso de medidas preventivas frente a posibles complicaciones y al tratamiento sintomático. A lo largo del tiempo se han probado distintas aproximaciones terapéuticas sin resultados satisfactorios, tales como los lavados broncoalveolares o los trasplantes de pulmón, hígado e incluso de médula ósea [2].

Para el manejo de los problemas respiratorios se ha utilizado la oxigenoterapia y la rehabilitación respiratoria. Además, se han usado medidas preventivas tales como la prohibición del consumo de tabaco y el cumplimiento estricto de la vacunación frente a neumococo, *Haemophilus influenza* tipo B,

meningococo, influenza y SARS-CoV-2. Aquellos pacientes con trastornos hepáticos deben evitar en la medida de lo posible cualquier estímulo hepatotóxico como el consumo de alcohol o el uso de fármacos hepatotóxicos. En los casos necesarios se deberá tratar al paciente con fármacos hipolipemiantes. Se debe evitar la esplenectomía (incluso la parcial) ya que se ha demostrado que existe una clara relación con el aumento de patología ósea y de hipertensión pulmonar, así como con un claro aumento de la mortalidad. Además, para los pacientes con ASMD puede estar indicado el uso de calcio y de vitamina D, aunque se debe evitar el uso de bifosfonatos [11].

La olipudasa alfa es una esfingomielinasa ácida humana recombinante y es el primer y único tratamiento específico para ASMD disponible en la actualidad tras su aprobación reciente en Japón, Estados Unidos y Europa (por la Agencia Europea del Medicamento). La olipudasa alfa está indicada como terapia enzimática de sustitución para el tratamiento de las manifestaciones de ASMD no relacionadas con el SNC, en pacientes pediátricos y adultos con ASMD tipo A/B y tipo B [10].

6.1. Eficacia y seguridad de olipudasa alfa para el tratamiento de ASMD.

Los ensayos clínicos de olipudasa alfa llevados a cabo tanto en adultos como en niños, han demostrado una marcada disminución de los depósitos de esfingomielina, lo que se asocia a la disminución de las organomegalias y a la mejora de las funciones pulmonar y hepática, así como de otros parámetros no neurológicos. Los resultados positivos de los estudios clínicos pivotaes **ASCEND-Peds** y **ASCEND** [12, 13] han fundamentado la aprobación de la olipudasa alfa. Previamente se habían realizado los ensayos de fase 1a y 1b que determinaron la seguridad del fármaco, la máxima dosis tolerada de inicio de tratamiento y la tolerabilidad al tratamiento durante la fase de escalado de dosis [14].

El estudio **ASCEND-Peds**, fase 1-2 y de 52 semanas de duración, incluyó a 20 pacientes con ASMD y diferentes edades pediátricas y consistió en una rama única de tratamiento con olipudasa alfa en dosis ascendente hasta los 3 mg/kg. En la semana 52 se registró un aumento del 32,94 % en la DL_{CO} . Además, el volumen esplénico disminuyó un 49,21 % y el volumen hepático disminuyó un 40,56 % [12]. Estos resultados demostraron una mejora significativa en los pacientes a partir de la semana 26 de tratamiento. Además, los niveles de plaquetas aumentaron un 34,03 %, el Z-score de la altura mejoró en 15 pacientes y se mantuvo estable en 4 pacientes, y se confirmó la normalización tanto de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) como del perfil lipídico.

El estudio multicéntrico **ASCEND**, fase 2-3, aleatorizado y doble-ciego con placebo frente a olipudasa alfa, incluyó a 36 pacientes adultos con ASMD [13] que se aleatorizaron 1:1 a las dos ramas del estudio (18 pacientes en cada rama). La olipudasa alfa se administró a la rama de tratamiento en pauta ascendente hasta alcanzar los 3 mg/kg. Al cumplirse 1 año, los pacientes de la rama placebo pasaron a la rama con tratamiento enzimático. Los resultados del

primer año demostraron que los pacientes de la rama olipudasa alfa presentaban una clara mejoría de la DL_{CO} (22 % vs. 3 % en la rama placebo; p = 0,0004), una disminución del volumen esplénico (39 % vs. un aumento del 0,5 % en la rama placebo; p <0,0001) y una disminución del volumen hepático (28 % vs. 1,5 % en la rama placebo; p <0,0001). No se comunicaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento ni de cualquier otro tipo y la mayoría de los que se registraron fueron leves.

En el estudio de extensión, 17 de los 18 pacientes del antiguo grupo placebo pasaron a tratamiento con olipudasa alfa y los 18 pacientes del grupo de olipudasa alfa continuaron el tratamiento por segundo año [15]. Durante el segundo año, el grupo de pacientes placebo que pasó a tratamiento con olipudasa alfa consiguió alcanzar resultados similares a los obtenidos por la rama olipudasa alfa tras un año, con una disminución en el volumen del bazo de un 36%, una disminución del volumen del hígado de un 30,7% y una mejoría de la DL_{CO} de un 28%. El grupo de pacientes en tratamiento continuado con olipudasa alfa continuó experimentando mejoría a los dos años (una mejoría de la DL_{CO} de un 28,5%, una disminución del volumen del bazo de un 47% y una disminución del volumen hepático del 33,4%). A los dos años, el 99% de los efectos adversos fueron leves o moderados y no motivaron la discontinuación del tratamiento [16]. Datos presentados en la edición 18 del Annual WORLDSymposium Research Meeting on Lysosomal Disease Research, 7-11 de febrero 2022, muestran que a los 6,5 años de tratamiento con olipudasa alfa los pacientes con ASMD adultos y pediátricos seguían experimentando una mejora continuada, progresiva y clínicamente significativa en la función pulmonar y en los resultados de imagen pulmonar [16].

6.2. Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento de ASMD es disminuir el acúmulo de esfingomielina en los distintos órganos y tejidos, y en consecuencia, conseguir una disminución de las organomegalias y una mejoría de las funciones pulmonar y hepática, así como de otros parámetros no neurológicos de los pacientes. Se ha observado que en las enfermedades lisosomales la mejoría de las manifestaciones clínicas en uno o más de los órganos predominantemente afectados puede considerarse como representativa de una mejoría clínica global. Por tanto, el tratamiento tiene como objetivo reducir el volumen esplénico y hepático, evitar la fibrosis hepática, disminuir las citopenias, mejorar las funciones hepática y respiratoria y disminuir de esta forma la morbilidad y la mortalidad. Por ello, es fundamental identificar unos objetivos primarios que nos permitan establecer unos criterios de gravedad y de seguimiento de la evolución de la enfermedad. Además de la esfingomielinasa ácida, la **esplenomegalia** y la **DL_{CO}** son los dos mejores biomarcadores establecidos para el ASMD [17].

Como se ha explicado anteriormente, la esplenomegalia se ha correlacionado de forma directa con numerosas complicaciones asociadas a ASMD, así como con el riesgo de muerte. La DL_{CO} está claramente relacionada con la gravedad de la enfermedad y con los síntomas respiratorios. También se ha demostrado que es un predictor de la mortalidad en pacientes con neumopatías y

resección pulmonar, por lo que la DL_{CO} nos puede proporcionar una información muy relevante a la hora de detectar de forma temprana la enfermedad pulmonar en pacientes con riesgo de ILD. Igualmente nos puede ayudar a la hora de valorar el grado de gravedad de la ILD, el riesgo de morbilidad y de mortalidad y el manejo y respuesta al tratamiento de estos pacientes. Un descenso de la DL_{CO} está asociado a una mayor morbilidad y mortalidad y a una disminución de la calidad de vida en el caso de ILD. Se ha demostrado que una disminución de la DL_{CO} del 10 - 15 % incrementa el riesgo de mortalidad de 2 a 6 veces. Además, el descenso de la DL_{CO} se ha asociado con un mayor riesgo de aparición de otras patologías respiratorias y cardíacas, la reducción de las actividades diarias y de la actividad física, la imposibilidad de trabajar, un mayor riesgo de hipertensión pulmonar o un aumento de la disnea [17].

Aparte del análisis de estos dos biomarcadores, imprescindible para el seguimiento de los pacientes con ASMD, se deben solicitar todos los estudios de laboratorio y pruebas de imagen encaminados a conocer el estado de los diferentes órganos afectados. Serán imprescindibles el hemograma con conteo de plaquetas, los estudios bioquímicos que incluyen la determinación del perfil lipídico, las pruebas de imagen para valorar el hígado y el pulmón, los estudios cardíacos y los estudios óseos [13]. Igualmente, se deben valorar los niveles plasmáticos de la quitotriosidasa y la liso-esfingomielina (lyso-SM, por sus siglas en inglés) ya que son muy buenos marcadores de la evolución de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. En concreto, se ha demostrado que ciertos niveles de lyso-SM tienen una relación directa con la gravedad de los tipos de ASMD y que, en el caso de las formas crónicas no neurológicas, sus niveles son más elevados cuanto más grave es la clínica del paciente [14].

En conclusión, olipudasa ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz y seguro para las alteraciones no neurológicas de los pacientes con ASMD y dado que hasta ahora no existía ningún tratamiento eficaz para esta enfermedad, abre una gran esperanza para estos pacientes.

Referencias

- Schuchman, E.H., The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2007. 30(5): p. 654-663.
- Schuchman, E.H. and Wasserstein, M.P., Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. 29(2): p. 237-247.
- Vanier, M.T., Niemann-Pick diseases, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2013, Elsevier. p. 1717-1721.
- Kingma, S.D.K., Bodamer, O.A., and Wijburg, F.A., Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. 29(2): p. 145-157.

5.Lidove, O., Belmatoug, N., Froissart, R., Lavigne, C., Durieu, I., Mazodier, K., et al., [Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in adulthood: A retrospective multicentric study of 28 adult cases]. *Rev Med Interne*, 2017. 38(5): p. 291-299.

6. McGovern, M.M., Dionisi-Vici, C., Giugliani, R., Hwu, P., Lidove, O., Lukacs, Z., et al., Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 2017. 19(9): p. 967-974.

7. Zampieri, S., Filocamo, M., Pianta, A., Luaidi, S., Gort, L., Coll, M.J., et al., SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat*, 2016. 37(2): p. 139-47.

8. Hollak, C.E.M., de Sonnaville, E.S.V., Cassiman, D., Linthorst, G.E., Groener, J.E., Morava, E., et al., Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: Disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2012. 107(3): p. 526-533.

9. McGovern, M.M., Avetisyan, R., Sanson, B.-J., and Lidove, O., Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet journal of rare diseases*, 2017. 12(1): p. 41-41.

10. Ficha técnica de Xenpozyme (olipudasa alfa). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_es.pdf [consultado: 03/11/2022].

11. Wasserstein, M., Dionisi-Vici, C., Giugliani, R., Hwu, W.-L., Lidove, O., Lukacs, Z., et al., Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Molecular genetics and metabolism*, 2019. 126(2): p. 98-105.

12. Diaz, G.A., Jones, S.A., Scarpa, M., Mengel, K.E., Giugliani, R., Guffon, N., et al., One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 2021. 23(8): p. 1543-1550.

13. Wasserstein, M., Lachmann, R., Hollak, C., Arash-Kaps, L., Barbato, A., Gallagher, R.C., et al., A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genetics in Medicine*, 2022. 24(7): p. 1425-1436.

14. Wasserstein, M.P., Jones, S.A., Soran, H., Diaz, G.A., Lippa, N., Thurberg, B.L., et al., Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 2015. 116(1-2): p. 88-97.

15. Wasserstein, M.P., Barbato, A., Gallagher, R.C., Giugliani, R., Guelbert, N.B., Hennermann, J.B., et al., Two-year results of the ASCEND trial of olipudase alfa adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency show parallel improvements in former placebo patients and further improvement in continuing olipudase alfa patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022. 135(2): p. S126-S127.

16. Scarpa, M., Diaz, G.A., Giugliani, R., Lachmann, R., Wasserstein, M.P., Berger, K.I., et al., Continued improvement in pulmonary outcomes in 3 clinical trials of olipudase alfa in children and adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency treated for 2 to 6.5 years. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022. 135(2): p. S108.

17. Jones, S.A., McGovern, M., Lidove, O., Giugliani, R., Mistry, P.K., Dionisi-Vici, C., et al., Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2020. 131(1-2): p. 116-123.

CAMBIOS EN EL PERFIL DE FOSFOLÍPIDOS SÉRICOS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER Y EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

COMENTARIOS AL ARTÍCULO:

“Serum Phospholipid Profile Changes in Gaucher Disease and Parkinson’s disease”

Gabriel Miltenberger-Miltényi¹, Pilar Giraldo Castellano²

¹ Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Portugal

² FEETEG. Zaragoza. España

gmiltényi@medicina.ulisboa.pt

giraldocastellano@gmail.com

Resumen

Recientemente en *Int J Mol Sci* (1), se ha publicado, por parte de investigadores pertenecientes a un grupo multidisciplinar internacional trabajando en colaboración, el trabajo “Serum Phospholipid Profile Changes in Gaucher Disease and Parkinson’s Disease”. El objetivo ha sido profundizar en el perfil de los cambios en pequeñas moléculas lipídicas circulantes como posibles biomarcadores que pueden ligar la enfermedad de Gaucher con la enfermedad de Parkinson.

El estudio incluye 278 sujetos: 100 pacientes con diagnóstico de Parkinson esporádico, 70 pacientes con enfermedad de Gaucher, 15 pacientes con enfermedad de Parkinson portadores de variantes en *GBA1* y 93 controles. Se diseñó una matriz lipídica que incluía 10 grupos de fosfolípidos, 368 especies, utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas. Se determinaron las variaciones en los niveles de esfingolípidos y fosfolípidos séricos en la enfermedad de Gaucher y en la enfermedad de Parkinson.

Se compararon los niveles de lípidos entre los grupos mediante análisis de regresión múltiple controlando los parámetros clínicos y demográficos. Además, se compararon los niveles de lípidos dentro de los grupos de Gaucher y Parkinson controlando la medicación y/o la gravedad de la enfermedad. Se controló la solidez de los resultados filtrando los valores de lípidos no detectables.

Los autores han observado un aumento en los niveles de algunos fosfolípidos como la fosfatidilcolina, disminución simultánea de la liso-fosfatidilcolina, en los pacientes con enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson con y sin variantes en *GBA1* frente a controles. La fosfatidil-etanolamina, liso-fosfatidil-etanolamina y plasmalógeno-fosfatidil-etanolamina también se encontraron aumentados en Gaucher y Parkinson y en los pacientes con enfermedad de Gaucher también mostraron aumento de liso-fosfatidilserina y fosfatidilglicerol.

Los cambios en el perfil lipídico de los pacientes en tratamiento con velaglucerasa alfa en los pacientes con enfermedad de Gaucher y con agonistas de dopamina en la enfermedad de Parkinson, fueron positivas y en los pacientes tratados con miglustat se apreció normalización de la relación fosfatidilcolina/lisofosfatidilcolina.

Los esfingolípidos se han identificado como potenciales biomarcadores séricos en enfermedades como la hepatitis vírica (VHB, VHC), diabetes tipo I, en las enfermedades lisosomales, Parkinson y artritis reumatoide. Se sabe menos sobre los fosfolípidos séricos en la enfermedad de Gaucher y en la enfermedad de Parkinson con y sin variantes en *GBA1*.

Miglustat es una pequeña molécula de iminoazúcar, un inhibidor reversible de la glucosilceramida sintasa, por lo que disminuye el acúmulo del complejo glucolipídico. Ha demostrado utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, y en otras enfermedades lisosomales como la enfermedad de Niemann Pick tipo C, ralentizando la progresión de los daños inducidos por el acúmulo lisosomal. En el sistema nervioso central, mejora y estabiliza las funciones neurológicas. Una hipótesis que se baraja es que miglustat restablece el tráfico de lípidos, aunque este mecanismo aún no se conoce por completo. Miglustat parece tener efectos beneficiosos sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos, lipoproteínas y proteína C reactiva en pacientes con el tipo 1 de la enfermedad de Gaucher que no hayan recibido tratamiento enzimático previo, lo que se traduce en una mejora del perfil lipídico aterogénico.

En la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, se ha observado que la disminución de glicosfingolípidos provocada por el tratamiento con miglustat reducía el almacenamiento patológico de lípidos, mejoraba la captación endosomal y normalizaba el tráfico de lípidos en los linfocitos B de sangre periférica. Este mecanismo también podría

explicar el efecto normalizador de miglustat en los cambios fosfatidilcolina / liso- fosfatidilcolina que se encontraron en los pacientes con enfermedad de Gaucher.

Conclusión

En conclusión, los pacientes con enfermedad de Gaucher y enfermedad de Parkinson presentan cambios en los niveles de varios fosfolípidos séricos en comparación con los controles sanos, apoyando aún más la influencia de dichos lípidos en el desarrollo de la enfermedad y, su posible utilidad como biomarcadores. Esta hipótesis se ha visto reforzada por el efecto normalizador de miglustat y por el control en la robustez de los datos, a pesar del número limitado de pacientes.

Animamos a los interesados en profundizar en la confluencia entre una enfermedad lisosomal y una enfermedad neurodegenerativa del adulto, la lectura del artículo que es de libre acceso en Pub-Med.

Referencias

1.- López de Frutos L, Almeida F, Murillo-Saich J, Conceição VA, Guma M, Queheberger O, Giraldo P, Miltenberger-Miltényi G. Serum Phospholipid Profile Changes in Gaucher Disease and Parkinson’s Disease.

Int J Mol Sci. 2022;23:10387. doi: 10.3390/ijms231810387.

ESTUDIO OBSERVACIONAL, MULTICÉNTRICO Y DE VIDA REAL CON EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO PARA EL DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL

COMENTARIOS AL ARTÍCULO:

“Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry”

Jorge J. Cebolla, PhD

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias
Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España
jorgecebollasan7@gmail.com

Palabras clave: Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal, Evidencia de vida real, Sebelipasa alfa, E8SJM, ALT, AST, Hepatomegalia, Dislipemia.

Recientemente se publicó un estudio en *Liver International* [1], el cual constituye la primera comunicación científica de un registro internacional y multicéntrico sobre los pacientes afectados por Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (DLAL, MIM#278000).

El DLAL es un error innato del metabolismo lipídico, debido a un déficit enzimático por variantes genéticas de tipo patogénico en el gen *LIPA* (MIM*613947) [2].

Desde el año 2016, se dispone del primer y único fármaco específico (▼Sebelipasa alfa, Alexion, AstraZeneca Rare Disease, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151033001/FT_1151033001.html), indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL). En el año 2013 se establece el primer y único registro observacional, multicéntrico, internacional (LAL-D Registry, NCT01633489) esponsorizado por el laboratorio comercializador de la TSE, cuyo objetivo inicial de servir de registro de historia natural se modifica en el año 2015 por la aprobación regulatoria de la TSE, sirviendo desde entonces como un registro de seguridad y eficacia en vida real.

El original publicado en *Liver International* [1] trata de mostrar los primeros resultados demográficos y de características basales de los pacientes inscritos en el registro hasta mayo de 2022, además de describir las características basales de las subpoblaciones enroladas de acuerdo con la edad y la exposición a la TSE. El trabajo muestra los resultados de 228 pacientes niños (≥ 6 meses y < 18 años) y adultos con DLAL vivos y con un diagnóstico enzimático o genético confirmado, de los cuales el 72% recibieron TSE ($n=165/228$) bien en el marco de un ensayo clínico (48%, $n=63/165$) o fuera de él (61%, $n=101/165$). Debido a que se trata del primer estudio descriptivo del registro, los resulta-

dos principales mostrados por los autores tienen que ver con la distribución de los fenotipos (139/228 niños vs 89/228 adultos), las características genotípicas (73% presentaron 1 alelo para la variante patogénica más común *Exon 8 Skipping Junction Mutation* " E8SJM, de los cuales 61% fueron homocigotos), datos relativos al *patient journey* (edad mediana de presentación de los síntomas en años=5,5, 3,8 niños vs 10,1 adultos; edad mediana de diagnóstico DLAL en años=10,5, 7,1 niños vs 25,2 adultos; tiempo mediano del tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico en años=3,3; 1,9 niños vs 9,8 adultos), así como datos relativos a la sintomatología a diagnóstico siendo los signos y síntomas relacionados con la función/estructura y tamaño hepático los más frecuentemente presentados en los pacientes independientemente del fenotipo (96,5%, $n=220/228$; elevación de alanina [ALT] y/o aspartato [AST] aminotransferasa y/o hepatomegalia). Los autores destacan en este punto que la manifestación más común fue la elevación de ALT (87%) y que un porcentaje considerable (65%) presentaban hasta 4 manifestaciones en el momento de diagnóstico (elevación de ALT, AST, hepatomegalia y elevación del colesterol de tipo LDL). Cuando estratificaron en función del fenotipo, observaron que los niños presentaron niveles séricos (mediana UI/L niños vs mediana UI/L adultos) de ALT (85 vs 52) y AST (64 vs 41) más elevados que los adultos, además de un perfil global alterado de las diferentes fracciones lipídicas (colesterol LDL, HDL y triacilglicéridos) independientemente si recibían medicación hipolipemiente o no. Otros datos resaltados por los investigadores hacían relación a comorbilidades como el trasplante hepático y el trasplante de progenitores hematopoyéticos antes de la entrada en el registro de los pacientes (9/228) y la ausencia de pacientes que reportaron enfermedades malignas. Relativo a la intención de tratamiento, como era de esperar, los pacientes más jóvenes y con signos y síntomas más desfavorables fueron los que accedieron en mayor proporción a la TES bien en el marco de un ensayo o fuera de él.

En esta primera publicación de resultados del registro internacional de DLAL, independientemente de los datos de intención de tratamiento, la información que los investigadores pretenden comunicar al lector son los relacionados con la identificación de los signos y síntomas clave de la patología (ALT, AST, hepatomegalia, dislipemia) y cómo esa identificación adecuada permite reducir a 3,3 años el retraso diagnóstico de los pacientes. Este es el primer dato de la literatura referente al retraso diagnóstico de los pacientes DLAL [3] y a diferencia con otras patologías lisosomales de mayor prevalencia [4], muestran comparativamente un acortamiento del tiempo hasta la obtención de un diagnóstico, probablemente debido al creciente reconocimiento de los signos y síntomas del DLAL así la disposición de técnicas diagnósticas sencillas, sensibles, reproducibles [2,5]. En lo que respecta a otros temas de interés relativos a la patología y su manejo, como el uso de la TES en coadministración con terapias de reducción de sustrato [2,3], aspectos nutricionales [2], datos sobre los resultados a largo plazo del tratamiento en pacientes con el fenotipo del lactante (anteriormente llamado enfermedad de Wolman) [6], inmunogenia debido a la TES [7], etc. el lector queda a la espera de poder ir conociendo estos y otros datos que de manera similar han ido arrojando a lo largo del tiempo otros registros observacionales en vida real sobre patologías lisosomales de mayor prevalencia [8].

Referencias

1. Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel F et al. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int.* 2023;43(7):1537-1547. doi: 10.1111/liv.15620.

2. Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(9):670-679. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30052-3.

3. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:591-601. doi: 10.2147/DDDT.S149264.

4. Beck M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11581/>

5. Giraldo P, López de Frutos L, Cebolla JJ. Recommendations for overcoming challenges in the diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency, *Expert Opinion on Orphan Drug* 2022,10:1,11-21. doi:10.1080/21678707.2022.2131393

6. Vijay S, Brassier A, Ghosh A, Fecarotta S, Abel F, Marulka S, et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapid-

ly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):13. doi: 10.1186/s13023-020-01577-4.

7. Huffaker MF, Liu AY, Enns GM, Vijay S, Amor AJ, Adkinson NF Jr. Case series of sebelipase alfa hypersensitivity reactions and successful sebelipase alfa rapid desensitization. *JIMD Rep.* 2019;49(1):30-36. doi: 10.1002/jmd2.12066.

8 Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Stähl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):238. doi: 10.1186/s13023-022-02392-9.

Conflicto de interés

Jorge J Cebolla, PhD es actualmente empleado de Takeda Farmacéutica España S.A. Las opiniones mostradas en el presente comentario no presentan conflicto con su actual empleador y están basadas en opiniones personales apoyadas en la literatura científica disponible. 10.1186/s13023-022-02392-9.



FEETEG 1993



FEETEG 2009



FEETEG 2014



FEETEG 2015



FEETEG 2022

NOTA INFORMATIVA DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA RED EUROPEA DE ENFERMEDAD DE GAUCHER DE LA EHA

Comité editorial de *en-LISOS*

Durante el Congreso de European Hematology Association (EHA), celebrado en Frankfurt del 8-11 de junio 2023, se ha realizado la primera reunión presencial del Grupo de trabajo de la Red Europea de Enfermedad de Gaucher de la EHA, creado en 2019 antes de producirse la pandemia de COVID-19. En esta reunión participaron el Comité de Dirección constituido por Sam Salek, Argiris Symeonidis, Colm Bradley y algunos miembros del Panel de Expertos: Francesca Farina, Pilar Giraldo, Cristina Gonçalves, Volodymyr Lotushko, Antonio de Santos, Richard Soutar.

Otros miembros del Panel de Expertos EHA: Hanna Rosenbaum, Maria Cappellini, Elena Lukina, Cristina Fraga, Derralynn Hughes, Tanya Collins-Histed, excusaron su asistencia.

Las razones para el desarrollo de las actividades de este grupo dentro de la EHA, se habían establecido previamente, bajo las directrices de:

- Reunir a especialistas en el diagnóstico y tratamiento de la EG para que aporten su visión experta y guíen en el desarrollo de iniciativas en el Grupo de Trabajo.
- Garantizar la influencia del Grupo de Trabajo de la EHA en el área de la EG y tener representación mundial de sus iniciativas.
- Proporcionar asesoramiento para la implementación de actividades relacionadas con el Grupo a nivel nacional.
- Proporcionar contenidos y una visión experta para la Plataforma Online.

Información

En esta reunión se informó de las conversaciones y acciones de aproximación a otras asociaciones con objetivos similares:

- La Red de Enfermedades Raras del Reino Unido (BSH) con la que ya se ha establecido colaboración desarrollando en 2021 un webinar conjunto entre EHA y BSH sobre la EG. El objetivo del grupo BSH es más amplio ya que abarca el estudio de la EG y de otras enfermedades raras no malignas de presentación hematológica.
- A nivel mundial, a través de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) se han mantenido conversaciones para establecer un grupo de trabajo conjunto en el que se incluyan la EG y otras enfermedades raras

hematológicas no malignas “ASH-EHA GD-Rare Disease Task Force”.

- Con el Grupo Internacional de Trabajo sobre la Enfermedad de Gaucher (IWGGD), se han mantenido conversaciones con Derralynn Hughes, Presidenta del IWGGD, para determinar la posibilidad de que los grupos conformen un grupo de trabajo conjunto EHA-IWGGD.

Iniciativas desarrolladas en el periodo 2021-2023

1. Seminario web conjunto EHA-BSH sobre EG
2. Proyecto conjunto de investigación con la asociación Internacional de pacientes con enfermedad de Gaucher EHA-IGA
3. Creación del Comité directivo/grupo de expertos para definir las directrices del Grupo en EHA
4. Borrador del plan de estudios de la EG en el currículo de los especialistas de la EHA
5. Creación de una Plataforma on line específica del Grupo para proporcionar un recurso a los hematólogos que permita mejorar la comprensión de la naturaleza y el manejo unificado de la enfermedad en toda Europa, de modo que se optimice el diagnóstico y el tratamiento de la EG.

Actividades planteadas para el periodo 2023-2025

1. Implementar la plataforma on line ampliando los contenidos a enfermedades raras no malignas de presentación hematológica, propiciando el desarrollo de un recurso online dirigido a los hematólogos sobre estas enfermedades, mejorando la comprensión de su naturaleza y opciones de tratamiento en Europa, para optimizar los conocimientos y disponer de un lugar de consulta.
2. Plan de estudios básico como herramienta útil para formar y educar a los hematólogos. El plan se ha iniciado con la EG con los objetivos de que los hematólogos adquieran: a) Conocimiento y comprensión de los estudios de laboratorio en la EG. b) Habilidades en las técnicas de diagnóstico necesarias para investigar los casos con

sospecha de enfermedad de EG. c) Conocimiento y comprensión de la enfermedad que permita una gestión segura y holística de los pacientes. Este plan será publicado en la revista on line HemaSphere de la EHA. Posteriormente se elaborarán los planes de estudio para otras enfermedades raras no malignas de presentación hematológica.

4. Desarrollo de Guías Clínicas. Se revisarán todas las directrices clínicas de hematología actuales y todas las nuevas directrices previstas para garantizar que las enfermedades raras no malignas con presentación hematológica estén representadas en ellas y serán publicadas en la revista on line HemaSphere de la EHA.

5. De forma similar a la serie de “Los lunes aprendemos” de la EHA, se pretende realizar pequeños programas de concienciación específicos. Para ello se propone elaborar seminarios web y podcasts con carácter mensual, que proporcionen asesoramiento experto a los hematólogos para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades de baja frecuencia.

6. Servicio de Publicaciones sobre enfermedades raras accesible desde la plataforma; cada 2 meses se incluirán los artículos destacados sobre enfermedades raras publicados en ese periodo y las publicaciones y resúmenes importantes sobre enfermedades raras presentados en los principales congresos y reuniones científicas anuales.

7. Webinars y Podcasts vinculados al apartado anterior.

8. Impulsar proyectos de investigación en esta área del conocimiento.



9. Registro EG-Hematología. La evidencia sobre el riesgo de que los pacientes con EG desarrollen neoplasias hematológicas es cuatro veces superior en comparación con la población general, especialmente las neoplasias de línea B (linfoma no Hodgkin aproximadamente tres veces superior, Mieloma Múltiple aproximadamente nueve veces superior). El disponer de un registro apoya las recomendaciones de seguimiento individualizado de pacientes con EG y gammopatías monoclonales.

10. Journal Club Hospitalario de Enfermedades Raras/EG basado en la evidencia y centrado en el alumno, el objetivo es superar el reto de mantener a los médicos en formación al día de sus conocimientos y habilidades. Para ello se contará con material interactivo como "Hematología enfocada al aprendizaje", con tutoriales, estudio de casos tipo "Master Class", eventos en directo centrados en el alumno. Compartir y optimizar una amplia gama de información abarcando publicaciones tradicionales y online sobre enfermedades raras.

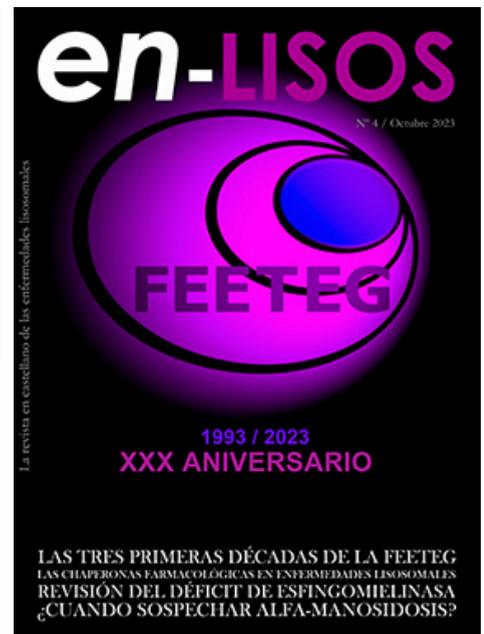
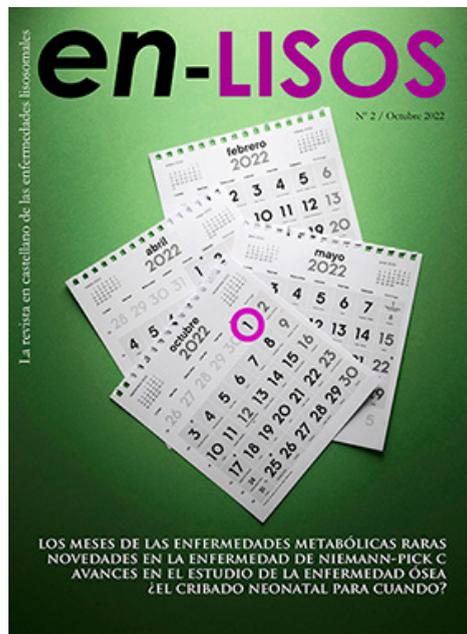
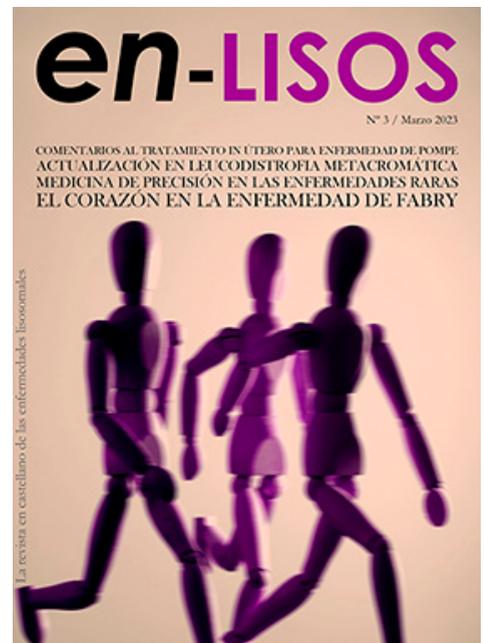
11. Proyecto de investigación de EHA-IGA de seguimiento de pacientes. El objetivo del proyecto es comprender y comparar el impacto original de la pandemia de SRAS-CoV2 en los pacientes con EG y sus familias hasta la actualidad.

12. Eventos durante el Congreso de la EHA

- Sesión anual de una hora durante el Congreso.
- Reunión científica anual durante el Congreso.
- Reunión del Comité Asesor del Grupo.
- Reunión del Comité de Guías Clínicas del Grupo.

13. Actividades fuera del Congreso de la EHA

- Reunión del Comité Asesor del Grupo de Trabajo.
- Reunión del Comité de Directrices del Grupo de Trabajo.
- Master Class sobre enfermedades raras.
- Mini talleres de enfermedades raras.



Algunas publicaciones editadas por FEETEG

PRO(M)s, PRE(M)s, QoL Y OTROS “PALABREJOS” QUE LOS PACIENTES DEBEMOS CONOCER

Tony Montserrat

Pacientes LMC. Barcelona. España
 tmontserrat@gmail.com

Cada vez más, los pacientes somos escuchados (aún no lo suficiente, pero vamos mejorando) tanto en las consultas con los médicos, como en los ensayos clínicos en los que podemos participar, sobre todo si son para tratar enfermedades crónicas con las que conviviremos por años por ejemplo, la Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

Los científicos e investigadores necesitan datos acerca de la Calidad de Vida relacionada con la Salud (QoL) que los pacientes tienen con una enfermedad y con un tratamiento concreto. ¿Cómo consiguen esos datos? Sólo los pueden obtener de los pacientes que padecen esa enfermedad, y que están tomando ese tratamiento, ya sea a través de un ensayo clínico o en la consulta regular del día a día, y para hacer estos datos comparables, es imprescindible que sean medibles. Con esto estamos definiendo los **PROMs** (resultados medibles comunicados por el paciente) que, para hacerlos comparables, deberán ser obtenidos por encuestas con respuestas “cerradas”. Por ejemplo:

¿Ha sufrido dolor? Sí o NO

¿De qué intensidad? Bajo – Medio – Intenso – Alto – Muy Alto

En el caso que esta información obtenida, no sea medible, estaríamos hablando de **PROs** (resultados comunicados por el

paciente) que, en la mayoría de los ensayos hematológicos, serían insuficientes. Sin embargo, pueden aportar información complementaria sobre resultados funcionales y la trayectoria de los síntomas.

En este sentido, para saber si un tratamiento provoca mayor o menor cantidad de efectos adversos que otro, ponderando la intensidad de los mismos, y para ello sólo podremos usar los PROMs de los pacientes que usan esos tratamientos, recolectándolos repetidamente en un período de tiempo.

Para una adecuada recolección de estos PROMs es muy importante que el paciente, o el cuidador que le asista a completar esa encuesta, respondan con la máxima sinceridad posible. De una manera u otra, cada paciente aporta su granito de arena para que, en el futuro, los tratamientos puedan ser mejorados, para que su impacto en nuestra QoL sea el menor posible. Si pretendemos “ser los más fuertes, los que más dolor soportan...” y negamos los efectos adversos que realmente tenemos, a la larga, nadie se preocupará por intentar disminuir esos efectos, y se convertirá en un efecto adverso crónico.

Importancia de los datos sobre calidad de vida relacionada con la salud: la QoL incluye una amplia gama de factores que influyen sobre lo que las personas valoran en

la vida, más allá de las características materiales. P.ej.: capacidad para realizar esfuerzos, fatiga, posibilidad de llevar a cabo actividades cotidianas o de ocio, dificultad para respirar, dolor, debilidad, etc.

A la vista de la relevancia que tiene la QoL en la vida de los pacientes y la de sus cuidadores, es fundamental que los médicos a la hora de tratar a los pacientes tengan en cuenta la importancia de su funcionamiento social y ponerlos en contacto con grupos de apoyo útiles y accesibles para que puedan ser aconsejados y acompañados.

Actualmente nos hacemos la siguiente pregunta, ¿Sabemos los médicos realmente cómo se sienten los pacientes con las terapias actuales a largo plazo? Para responder positivamente a esta pregunta, los médicos necesitan disponer de:

- Datos sólidos sobre la incidencia, gravedad y trayectoria de los efectos secundarios y otros factores que afectan a la calidad de vida.
- Información compartida de pacientes con efectos secundarios muy molestos y “multiintolerancia”
- Comprensión por parte de los pacientes de los mecanismos subyacentes (elección del tratamiento, gestión de los efectos secundarios)

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de los PROMs genéricos y específicos.

	Ventajas	Inconvenientes
PROMs genéricos	Fácil comparar entre distintas entidades clínicas y sistemas de salud.	Tiene menos detalles clínicos específicos.
PROMs específicos	Más detalles clínicos.	Mayor contenido de evaluación. Difícil comparar entre distintas entidades clínicas.

Tabla 2. Características básicas de los cuestionarios específicos para LMC.

Cuestionario	Objetivo Principal	Nº ítems	Memoria temporal	Dominios/Escalas	Puntuación/interpretación
E ORTC QLQ CML-24* Página web de solicitud permiso de uso: http://groups.eortc.be/qol/modules-development-and-available-use	Evaluar la calidad de vida en pacientes con LMC	24	A los pacientes se les pide que evalúen su calidad de vida en la última semana.	-Impacto en la vida diaria. -Impacto en el estado de ánimo. -Problemas con su imagen. -Aparición de síntomas. -Satisfacción con los cuidados de su salud e información. -Satisfacción con su vida social.	Puntuación entre 0-100 para todas las escalas excepto 2#. Las puntuaciones más elevadas indican peor estado de salud.
MEDASI CML Página web de solicitud permiso de uso: http://www3.mdanderson.org/depts/symptomresearch/	Evaluar la gravedad de los síntomas y su impacto en la vida de los pacientes con LMC.	26	A los pacientes se les pide que evalúen sus síntomas en las últimas 24h.	-Gravedad de los síntomas relacionados con LMC. -Impacto de los síntomas en su vida diaria.	Puntuación entre 0-10. A mayor puntuación mayor carga de síntomas de la enfermedad

*Este cuestionario debe utilizarse en conjunción con EORTC QLQ-C30 para evaluar exhaustivamente la QoL en pacientes con LMC.

Las escalas “Satisfacción con los cuidados de su salud e información” y “Satisfacción con su vida social”. Una puntuación más alta indica mejores resultados

- Incorporación de los PROs a la información clínica actual sobre seguridad y tratamiento

Antes de usar los PROMs, es importante saber ¿por qué algunos PROMs en la LMC son más útiles que otros? Existen PROMs genéricos y otros específicos de cada enfermedad. Ambos tipos tienen ventajas e inconvenientes (Tablas 1-2), por lo que deben combinarse para obtener los mejores resultados. Los PROMs permiten a los profesionales sanitarios ofrecer una atención más centrada en el paciente y estar informados sobre la experiencia del paciente con su enfermedad, creando un entorno en el que los pacientes pueden recibir un tratamiento basado en sus condiciones personales, y una toma de decisiones compartida, más fácil de conseguir que a la larga, mejorará los resultados de los pacientes.

Los **PREMs** (experiencias medibles comunicadas por el paciente) tienen el objetivo de analizar y mejorar la experiencia del paciente en todo un proceso asistencial, es decir, desde el primer contacto del paciente con el médico, el momento del ingreso, el pre y post operatorio, el alta, las urgencias, las consultas externas, etc.

Los **PREMs** se evalúan en forma de cuestionario. Se centran en el impacto del proceso de atención, y en la experiencia del paciente. Por ejemplo, forma de comunicación profesional – paciente, adecuación de la información, puntualidad en la asistencia (de la intervención o del médico que realiza la visita médica), entre otros.

Los **PREMs** se diferencian claramente de las encuestas de satisfacción, ya que obtienen información acerca de las experiencias objetivas de los pacientes, evitando que puedan aportar opiniones subjetivas, como puede ocurrir en las encuestas de satisfacción. Los PREMs son un posible indicador de calidad de la atención al paciente, aunque no se mida de forma directa.

Esperemos ir enriqueciendo nuestro vocabulario con algunos de estos nuevos “palabrejos”, acrónimos importados del inglés, para que entendamos mejor los motivos y la relevancia de encuestas y cuestionarios de diferente tipo en los que podemos participar los pacientes.

Toni Montserrat
Pacientes LMC

Agradecimientos

A Eglys González-Marcano de LeukaNET y CMLAN, por la revisión de este artículo y facilitación de información.

Referencias

1. Baccarani M, Efficace F, Rosti G. Moving towards patient-centered decision-making in chronic myeloid leukemia: assessment of quality of life and symptom burden. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):205-8. doi: 10.3324/haematol.2013.094045. PMID: 24497557; PMCID: PMC3912949.
2. Awellhealth - <https://www.awellhealth.com/blog/patient-reported-outcome-measures-proms-the-gold-standard-for-outcome-improvement>



Zaragoza, June 29th / July 2nd 2016



GAUCHER, UNA REALIDAD DOLOROSA. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER EN MÉXICO

Asociación Gaucher de México AC

Presidente

CP Manuel Casamayor R. México DF

manuelcasamayor12@gmail.com

1936, año del primer Registro de la Enfermedad de Gaucher en México, una mujer de 42 años de edad, con un bazo gigante. Diagnóstico dirigido por el área de Patología, mediante el método de biopsia de hígado. Falleció tres meses después. Su manejo médico solo fue paliativo, con transfusiones sanguíneas. Nuevamente aparece la Enfermedad en el año de 1982, en dos hermanos, manejados con transfusiones sanguíneas, a ambos se les realizó esplenectomía, por el crecimiento del bazo. Ambos pacientes, fallecieron por múltiples padecimientos y daños en otros órganos.

Nace en 1987, nuestra hija Daniela, la cual fue diagnosticada con la enfermedad de Gaucher, mediante el procedimiento de biopsia de hígado, por el Médico Patólogo Dr. Ruy Pérez Tamayo y confirmado el diagnóstico enzimático y molecular por el Médico Científico el Dr. Gregory Grawoski. Ante la confirmación del diagnóstico, no recibimos información de la terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) hasta el año de 1991, siendo así como llega el primer tratamiento enzimático a México.

EL 19 de abril de 1991 se realiza la primera infusión enzimática con Alglucerasa, por el Dr. Max Rodríguez Rodríguez. Dos años después, se infusian con la TRE tres pacientes más. La compra del medicamento se realizaba mediante importantes donaciones de dinero de particulares. Desafortunadamente México, sufre dos devaluaciones económicas graves, y esto hace imposible la compra del TRE. Fue entonces que solo por tres años y medio pudimos proporcionar TRE a cinco pacientes, de forma particular.

A partir del 01 de abril de 1994, y para poder captar donaciones económicas o en especie se inician operaciones para crear una asociación civil sin fines de lucro, la Asociación Gaucher de México A.C., legalmente constituida con una vigencia de 99 años, y acreditada para poder recibir donaciones Nacionales e Internacionales. De esta manera retomamos la TRE a solo cinco pacientes por las donaciones que recibíamos.

Por más de cuatro años, llegaron a México tres proveedores que distribuían el medicamento, con un valor mayor de 200% más caro. Siendo esta la razón por la cual era imposible comprar medicamento.

Existen dos importantes Instituciones de salud, (IMSS e ISSSTE) las cuales son las principales instituciones que proporcionan el TRE. La importante labor que la Asociación proporcionó en México, a estas Instituciones fue la eliminación de los proveedores que encarecían el medicamento. Y, a través de la Asociación se realizaron durante más de 8 años las compras directas por las instituciones de Salud (IMSS e ISS-

TE). El medicamento era adquirido, evitando así la corrupción y los malos manejos en las compras del TRE. De esta manera, la Asociación Gaucher de México A.C., logra la incorporación de Imiglucerasa al Cuadro Nacional de Medicamentos en México. La Asociación realizó más de cinco mil importaciones del medicamento, libre de todos los Gastos Aduaneros y la Distribución del medicamento en todo el territorio nacional.

Se crean 29 centros de Infusión en todo el país, lugares principales donde se encuentran cada uno de los pacientes, evitando así que se trasladaran a sus principales ciudades, de esta manera se ahorraron a los pacientes tiempos perdidos por los traslados y gastos que esto les ocasionaba. Actualmente estos centros y algunos más que se han creado, siguen operando y proporcionando el TRE a cada paciente.

En el año 2000 la Asociación Gaucher de México A.C., recibe la invitación de participar en el Protocolo de Investigación con la empresa farmacéutica SHIRE S.L., para administrar el medicamento (Velaglucerasa- α). Damos inicio al protocolo registrándolo en el (IMSS e ISSSTE) pero siendo manejado, controlado, y dirigido por los médicos expertos y reconocidos mundialmente Dr. Luis Carbajal Rodríguez, Dr. Francisco Blanco Favela y Dr. Eduardo Terreros Muñoz. Se incorporaron al estudio de investigación de SHIRE 16 pacientes, tanto pediátricos como adultos. SHIRE proporcionó de forma gratuita el TRE a cada paciente por más de dos años. Una vez cumplido este periodo el medicamento Velaglucerasa α queda legalmente registrado en nuestro país. La Asociación Gaucher de México A.C., participó en este protocolo proporcionando el apoyo humano y de servicio a los 16 pacientes incorporados. Realizó más de mil importaciones del TRE de forma gratuita. Fue así como también está registrado en el cuadro nacional de medicamentos en México.

En el año 2005 la Asociación fue nuevamente invitada a participar en un estudio de Investigación por la empresa farmacéutica Protalix Biotherapeutics. Con el medicamento Taliglucerasa- α . Participaron 12 pacientes adultos. Este protocolo se realizó por más de 4 años dando como resultado, que este medicamento también se encuentra registrado en el cuadro nacional de medicamentos. Se realizaron más de 3 mil importaciones de este medicamento todo de forma gratuita, sin gastos extras y libre del pago de impuestos.

Actualmente, en cuanto aparece o nace y es diagnosticado un paciente con la Enfermedad de Gaucher, queda totalmente protegido en México con la TRE que el médico responsable le asigne al paciente.

Logros, eventos, reuniones de pacientes, en los que ha participado la Asociación:

Logros

Están disponibles en México todos los TRE que existen para el manejo de la enfermedad de Gaucher. Supresión de los intermediarios y proveedores que encarecían el costo de los medicamentos. Colaboración para que los pacientes contaran con su TRE importando los medicamentos, de forma gratuita, para FABRY, MPS, POMPE.

Eventos

38 participaciones en cada uno de los principales hospitales y centros de infusión que se encuentran en México. 27 participaciones médicas de las especialidades de hematología, genética, pediatría, medicina interna, gastroenterología, reumatología e inmunología así como la participación en 12 eventos internacionales dando a conocer los logros de la Asociación. También se han realizado 27 reuniones de pacientes a nivel nacional.

Agradecimientos

Por su valiosa ayuda y participación sin ningún interés y el enorme reconocimiento profesional y humano con el que se han caracterizado, fundador y médico que realizó la primera infusión enzimática en México, Dr. Max Rodríguez Rodríguez

Primer centro de diagnóstico y el primer Instituto de investigación más importante en México INP. Por su valiosa participación en más de 45 eventos internacionales y nacionales, así como por su liderazgo en los protocolos de Shire y Genzyme, Dr. Luis Carbajal Rodríguez.

Primera institución que registra los medicamentos enzimáticos en el país. (IMSS). Por su valiosa participación en los estudios de Protalix, Biotherapeutics y Shire, Dr. Francisco Blanco Favela

Médico experto y el primero en conducir y manejar los TRE en México. Por su valiosa participación en los estudios de investigación de Protalix, Shire y Genzyme, Dr. Eduardo Terreros Muñoz.

Por su valiosa colaboración hacia los pacientes: Dra. Teresa Marín, Dra. Nancy Núñez, Dra. Inés Montero, Dra. Esther Brigenman, Dra. Erika Fabiola Gudiño, Dr. Sergio Ornelas, Dr. Ruy Pérez Tamayo, Dr. Gregory Pastores, Dr. Antonio Velázquez, Dr. Gregory Grawoski, Dr. Ari Zimran y en especial y a la memoria del fundador de las terapias enzimáticas Henry Tennier.

INFORMACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista **en-LISOS** es una publicación en versión electrónica que edita dos números por año y acepta manuscritos en español dedicados a las enfermedades lisosomales. Cuenta con un Comité Editorial compuesto por expertos nacionales e internacionales.

Admite artículos originales, artículos de revisión, casos clínicos, cartas al editor y editoriales sobre cualquier aspecto relacionado con las enfermedades lisosomales. Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas ni estar aceptados para su publicación. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial ó como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

Dirección de correo electrónico para el envío de artículos: feeteg@fehha.org

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

El manuscrito constará de tres partes:

1. título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento/s e institución/es donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia (incluyendo correo electrónico de contacto), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de interés (o su inexistencia).

2. el cuerpo del artículo, que se dividirá en los apartados:

a) Originales: Resumen de 250 palabras máximo, Resumen en inglés. Palabras clave, Introducción: Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización. Materiales y métodos: Debe describir claramente los criterios de selección del material del estudio, sujetos y diseño del mismo. Deben señalarse claramente los métodos de evaluación estadística. Los autores deben detallar en este apartado los procedimientos éticos que han seguido, necesarios para experimentos con animales, pacientes, manejo de datos confidenciales, consentimiento informado y que cuentan con la autorización del comité de ética de su institución.

Resultados: Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.

Discusión: Deben de contrastarse los resultados con lo referido en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el estudio. Al final de este apartado se incluirán las conclusiones.

b) Revisiones: Resumen estructurado, Palabras clave, Introducción, Desarrollo (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

c) Correspondencia y notas clínicas: Introducción, Caso/s clínico/s descritos detalladamente. Las referencias a fármacos deben realizarse a través del nombre genérico. Las unidades de parámetros biológicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales, Discusión

Bibliografía: Las referencias se identificarán en el texto mediante números arábigos entre corchetes, alineados con la escritura [1-3,6]. Se enumerarán correlativamente por orden de aparición en el texto y se describirán en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al. En el caso de 6 o menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos.

3. Tablas y pies de figuras, cada una de ellas separadas por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título, deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva en el orden citado dentro del texto, y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Los pies de figura se incluirán a doble espacio y contendrán la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto. Deben referenciarse en el texto por orden.

Las figuras se presentarán de forma individual, cada una en un archivo pdf o jpg. Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

Los textos deberán estar procesados en Word a doble espacio en fuente tipográfica Arial de 11 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones:

Se recomienda incluir 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Y emplear los términos del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud).

Abreviaturas: Deben usarse solamente abreviaturas estándares. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043-5, así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó un trabajo original. Los estudios en animales deben seguir la normativa específica (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press. 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información, siguiendo la normativa del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679).

Conflicto de intereses: Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones y que pudieran dar lugar a conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

en-LISOS

Propiedad & publicación de la Fundación FEETEG

EDITORES

Pilar Giraldo Castellano. Presidenta de FEETEG
Mercedes Roca Espiau. Radiodiagnóstico. FEETEG

EDITORES ASOCIADOS

José Elías García Ortiz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Guadalajara. México
Paula Rozenfeld. Investigadora Independiente CONICET. La Plata. Argentina
Feliciano Ramos Fuentes. Dpto. Pediatría. Universidad de Zaragoza
Laura López de Frutos. Bióloga. Genetista. Zaragoza
Jorge Cebolla Sanz. Bioquímico. Veterinario. Zaragoza
Marcio Andrade Campos. Hematólogo. Barcelona
Ignacio de Blas Giral. Dpto. Patología Animal. Universidad de Zaragoza
Esther Franco García. Hematóloga. Zaragoza
Domingo González Lamuño. Presidente de AECOM
Jesús Villarrubia Espinosa. Hematólogo. H. Ramón y Cajal. Madrid
Eduardo López Santamaría. Presidente Asociación AELALD
Teresa Pérez Valero. Presidenta de ASPHER
Soledad Prieto Rodríguez. Presidenta de AEEFEG

CONSEJO EDITORIAL

Francesc Palau Martínez. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
Ralf Koehler. Investigador ARAID. Universidad de Zaragoza

DISEÑO

Andrés Ferrer

SECRETARÍA GENERAL

Concepción Pérez Valero



en-LISOS ha sido creada para facilitar la comunicación en lengua española entre los miembros de la gran comunidad de hispanoparlantes dedicados al estudio y manejo de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL).

Pretende mejorar la comunicación y ofrecer información actual con respecto a los avances importantes en diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las EDL proporcionando resúmenes concisos y fáciles de leer de hallazgos recientes importantes en investigación básica, clínica y traslacional. La información presentada en no representa necesariamente las opiniones, creencias o posiciones de la Revista. **en-LISOS** no se responsabiliza de ningún error u omisión en los contenidos; la confianza en cualquier información presentada corre por cuenta y riesgo del usuario.

El contenido de la publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright. Los manuscritos se aceptan en forma de resumen en el caso de que hayan sido publicados previamente con el consentimiento expreso de los editores de la revista.

El contenido de la Revista está protegido por el copyright © 2022 FEETEG. Reservados todos los derechos.

ISSN 2794-0357