en-LISOS

La revista en castellano de las enfermedades lisosomales

Nº 2 / Octubre 2022

LOS MESES DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS RARAS
NOVEDADES EN LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK C
AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA
¿EL CRIBADO NEONATAL PARA CUANDO?

ÍNDICE

Nota editorial.
Francesc Palau Martínez. *Profesor Investigación del CSIC. Barcelona. España* P. 3

Mes de febrero. Novedades en las enfermedades de Pompe y Niemann-Pick

Comentarios al artículo: "Efecto de la dósis de alglucosidasa alfa en la supervivencia y capacidad de caminar en pacientes con enfermedad de Pompe infantil clásica: un estudio observacional de cohorte del Consorcio Europeo de Pompe"
Miriam Gendive Martín, Javier de las Heras Montero. *Instituto Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia. España* P. 5

Novedades en Niemann-Pick C. **Laura López de Frutos.** *FEETEG. Zaragoza. España* P. 7

Mes de abril. El mes dedicado a Enfermedad de Fabry

Comentarios al artículo: "Dificultades técnicas de las pruebas de i activacion del cromosoma X en mujeres con enfermedad de Fabry"
Miguel Angel Barba Romero. *Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. España* P. 11

Mes de mayo. Novedades en MPS.

Comentarios al artículo: "Nuevo subtipo de Mucopolisacaridosis causado por la deficiencia de Arilsulfatasa K (ARSK)"
José Elias Garcia-Ortiz. *División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Guadalajara. Mexico* P. 13

Mes de octubre. El mes dedicado a la enfermedad de Gaucher. Avances en el estudio de la enfermedad ósea.
Mercedes Roca Espiau. *FEETEG. Zaragoza. España* P. 14

Comentarios al artículo: "Enfermedad de Gaucher neuropática: más allá de la disfunción lisosomal"
Pilar Giraldo Castellano. *FEETEG. Zaragoza. España* P. 18

¿El cribado neonatal para cuando?
Domingo González-Lamuño. *Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL) Santander. España* P. 20

Revisiones: Artículo de revisión sobre Lipofuscinosis
Beatriz Escuder Azuara, Sonia Roca Esteve, Raquel Salomón Cambero. *FEETEG Zaragoza. España* P. 23

Congresos: Congreso de la Asociación Mexicana de Enfermedades Metabólicas (SLEIPMN)
Leticia Belmont Martínez. *Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. México* P. 26

Primer simposio del "International Working Group of Gaucher Disease-IWGGD"
Andrea Dardis, PhD. *Centro Coordinador Regional de Enfermedades Raras. Udine. Italia* P. 29

El rincón de los pacientes: Como vivir con Enfermedad de Fabry.
Nicolás Convertini. *Argentina* P. 32

Acciones de las familias afectadas por lipofuscinosis en España
Asociación Marta y María CLN6. *Castellón. España* P. 33

EDITORIAL

Francesc Palau Martínez

Hospital San Joan de Déu y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), Barcelona. España

francesc.palau@sjd.es

La medicina del siglo XXI se caracteriza por abordar los aspectos clásicos del acto médico con una nueva visión de la interacción médico-paciente, deslizándose desde un concepto genérico de enfermedad a la personalización de la atención médica del individuo enfermo. Esta manera de entender la práctica médica como medicina de precisión del individuo conlleva su aplicación a los diferentes y complementarios ámbitos de la medicina, esto es, el diagnóstico, el tratamiento, la predicción de la evolución de la enfermedad de manera individual, el análisis biológico preciso del proceso de enfermar de la persona, con el empleo de biomarcadores, y la investigación que permita definir el perfil fisiopatológico del paciente.

El número 2 de la en-LISOS nos ofrece revisiones generales, comentarios de artículos y resúmenes de varios congresos recientes en los que se ha abordado aspectos actuales de las enfermedades lisosomales.

La revisión clínica, diagnóstica y terapéutica de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) de Dra. Laura López de Frutos nos permite tener un panorama del estado actual del manejo clínico de la enfermedad, incluido un número significativo de biomarcadores, algunos de ellos compartidos con otras enfermedades lisosomales. Esto nos permite plantear un conocimiento y seguimiento terapéutico personalizados de los pacientes, en función de los patrones o perfiles de biomarcadores.

La lifofucsinosis neuronal ceroidea o enfermedad de Batten, a pesar de tratarse de una enfermedad ultrarrara, muestra una gran heterogeneidad genética de locus, con 13 genes asociados a la misma, que condicionan fenotipos diferentes, con 15 entradas en la serie fenotípica del catálogo OMIM. Beatriz Escuder y colaboradores nos ofrecen una revisión del estatus actual sobre esta compleja enfermedad relacionada con acúmulo intracelulares de lipopigmentos ceroides autofluorescentes y lipofucsina, a causa de mutaciones en genes que codifican proteínas de localización diversa, en lisosomas, vesículas sinápticas, retículo endoplásmico o aparato de Golgi. La revisión destaca el aspecto diagnóstico y, si bien no hay disponibles tratamientos eficaces, también indicen en la terapia antiepiléptica, la fisioterapia, terapia ocupacional y manejo nutricional. A ello incorpora los avances en las terapias génica y otras terapias biológicas y farmacológicas.

La Dra. Mercedes Roca aborda en un pequeño artículo de correspondencia la elaboración de informes estructurados radiológicos, en este caso sobre la resonancia magnética de médula ósea, aplicada a enfermedades hematológicas u otras que afectan al hueso. Su propuesta, tras el análisis de la literatura y de la experiencia propia y de su equipo, comporta un modelo de informe estructurado de médula ósea utilizando ocho ítems: datos demográficos, sospecha diagnóstica, datos técnicos, tipo de examen inicial o de control, distribución y patrones de afectación, complicaciones y localización, comentarios totales de la evaluación. Ello nos lleva al terreno de los datos y su manejo -ciencia de datos- y su análisis en el diagnóstico por la imagen, lo que sería la radiómica, para conocer a fondo los procesos de enfermar.

Los comentarios de artículos originales recientes resaltan aspectos fundamentales del manejo clínico de varias enfermedades lisosomales:

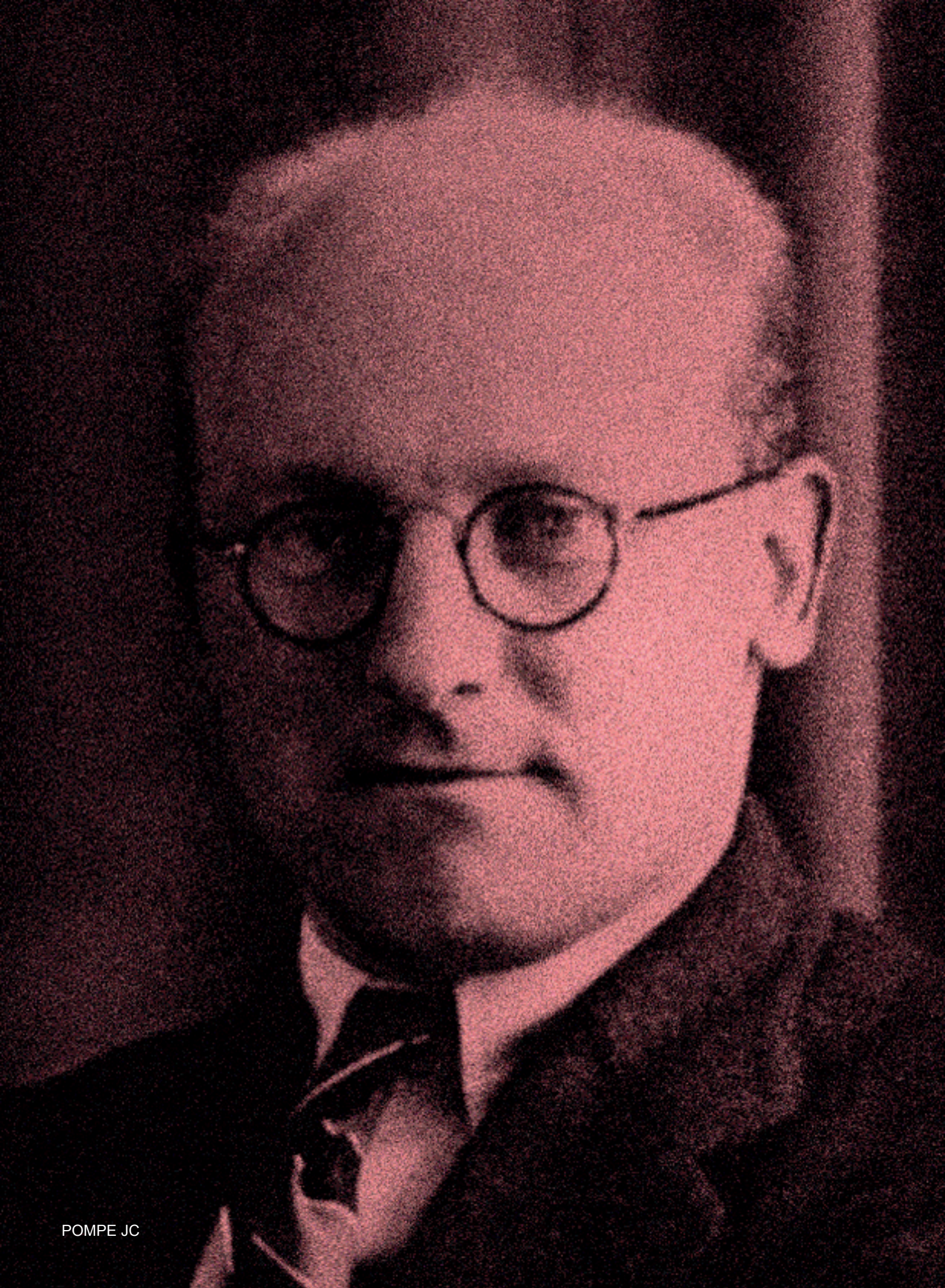
- El efecto terapéutico de la alglucosidasa en el tratamiento de la enfermedad de Pompe no está bien establecido. Los doctores Gendive y de las Heras revisan un estudio multicéntrico sobre la dosis de alglucosidasa en pacientes con enfermedad de Pompe infantil clásica, publicado por Ditters et al. en enero de este año de Lancet Child & Adolescent Health. Los hitos finales que se buscan son la supervivencia y la capacidad deambulatoria. El resumen que nos presentan muestra los datos, resultados y conclusiones de gran interés, como es que determinan que las dosis altas conducen a una mejor respuesta terapéutica y que es importante modificar la ficha técnica del fármaco.

- Miguel Ángel Barba hace una revisión del artículo titulado “Pitfalls of X-chromosome inactivation testing un females with Fabry disease”, publicado por M. Reboun et al. en el número de la revista American Journal of Medical Genetics A del pasado mes de julio. En el artículo de aborda la relación entre la expresión clínica de la enfermedad de Fabry en mujeres heterozigotas con diferentes técnicas de análisis de la inactivación del cromosoma X junto con la determinación de la expresión del RNA mensajero y de la actividad enzimática, además de analizar la variación de os hallazgos en diferentes tejidos y en muestras diferidas en el tiempo. Los resultados son muy interesantes y el Dr. Barba hace una descripción pormenorizada y muy didáctica de los mismos, totalmente recomendable.

- Entre las revisiones de artículos resulta de gran valor el resumen del informe de una nueva forma de mucospolisacaridosis, el tipo X (MPS X) por déficit de la enzima arilsulfatasa K, también como glucoronato-2-sulfatasa, publicado por Verheyen et al. en diciembre de 2021, en la revista Journal of Medical Genetics. El Dr. Elías García-Ortiz realiza un comentario completo de la genética, aspectos bioquímicos y manifestaciones clínicas de dos familias con dos afectados cada una de esta nueva enfermedad, con herencia autosómica recesiva causada por variantes patogénicas en el gen ARSK en el cromosoma 5q15, que condiciona la presencia de talla baja desproporcionada de inicio en la infancia, cardiopatía y alteraciones oculares sugestivas de mucopolisacaridosis en presencia de estudio de GAG urinarios prácticamente normales. El comentario nos acerca y nos hace conocedores de una nueva entidad nosológica asociada con la fisiopatología lisosómica y cuyo conocimiento es necesario para ampliar la capacidad diagnóstica y el valor de aplicar el análisis del exoma o del genoma en la práctica clínica.

Este número de la revista nos ofrece también la revisión de los aspectos más destacables de dos reuniones de carácter internacional. Por parte de la Dra. Leticia Belmont, de Ciudad de México, conocemos los trabajos en el XII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal (SLEIMPN), con el tema principal relacionado con la era de las ómicas. Se resumen las conferencias principales sobre cribado neonatal genético, la aplicación de las ómicas en la práctica médica, las enfermedades mitocondriales, el tratamiento enzimático de reemplazo de las enfermedades lisosomales y el tratamiento y manejo de las acidurias orgánicas. También se resumen los dos cursos precongreso que se impartieron sobre nutrición y cribado neonatal, y los diversos talleres. Por su parte, la Dra. Andrea Dardis, de Udine, Italia, nos presenta un resumen de la diversas sesiones y ponencias más relevantes del primer simposio del “International Working Group of Gaucher Disease-IWGGD”, heredero del Grupo de Trabajo europeo instituido en 1993, que se llevó a cabo en formato mixto, presencial y en streaming, en Leiden, Holanda, en mayo de 2022.

Son muchos los ámbitos de acción científica, médica y de salud pública que inciden en el manejo de los pacientes afectados por enfermedades lisosomales y trastornos metabólicos en general. La investigación del genoma, la traslación del análisis genómico al diagnóstico genético, el descubrimiento de dianas moleculares y el desarrollo de nuevas terapias biológicas y farmacológicas, están abriendo un nuevo futuro -en algunos casos ya un presente- para mejorar la historia natural de los pacientes y mejorar su pronóstico, cuando no la curación de la enfermedad. Individualizar el conocimiento de cómo enferma cada persona nos aventura en el camino de la medicina personalizada o de precisión, aun pudiendo ser hoy en día aparentemente costosa, si la traducimos en términos de cuál es el objeto de la medicina -curar al enfermo- y de la mejora de la calidad de vida y prevención de las enfermedades en nuestras sociedades, supone, sin duda alguna, una inversión social y económica para nuestro futuro.



POMPE JC

COMENTARIOS AL ARTÍCULO

"Efecto de la dosis de alglucosidasa alfa en la supervivencia y capacidad de caminar en pacientes con enfermedad de Pompe infantil clásica: un estudio observacional de cohorte del Consorcio Europeo de Pompe"

Miriam Gendive Martín[1], Javier de las Heras Montero[2]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Álava. Vitoria. España
[2]Coordinador Grupo Investigación "Enfermedades Metabólicas Hereditarias"
Instituto Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia. España

miriam.gendivemartin@osakidetza.eus
javieradolfo.delasherasmontero@osakidetza.eus

El estudio objeto de comentario en el presente artículo se ha publicado muy recientemente en la prestigiosa revista The Lancet Child & Adolescent.

La enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, progresiva, con acúmulo de glucógeno en los lisosomas de los tejidos musculares debido al déficit de la enzima α- glucosidasa ácida (GAA), ocasionando debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica. En ausencia de tratamiento los pacientes mueren antes de los 1-2 años de vida. Desde hace unos años tenemos disponible terapia enzimática sustitutiva con α- glucosidasa ácida recombinante humana, alglucosidasa alfa, que ha conseguido aumentar de manera significativa la supervivencia de los pacientes, pero los resultados en muchas ocasiones distan mucho de ser óptimos, siendo importantes algunos aspectos como el estado del material inmunológico con reactividad cruzada (CRIM) y la edad de inicio del tratamiento específico. Ante los resultados poco alentadores en muchos casos, en la práctica clínica real se vienen utilizando diferentes regímenes de tratamiento (con inmunosupresión en ocasiones para evitar el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco) y con terapia enzimática sustitutiva a diferentes dosis, en un intento por conseguir mejores resultados en los pacientes afectos de enfermedad de Pompe clásica.

El presente estudio se plantea con el objetivo de tener una mayor muestra de pacientes para comparar y valorar cuál es la mejor pauta de tratamiento de todas las que se están empleando en la vida real en la actualidad ya que, como se ha comentado previamente, con la dosis estándar alglucosidasa alfa hay altas tasas de mortalidad y malos resultados en cuanto a la adquisición de la marcha.

En el artículo se describen los resultados de supervivencia y capacidad de andar de niños con Enfermedad de Pompe clásica infantil según el régimen de tratamiento que recibieron. Se trata de un estudio de cohortes observacional multicéntrico y los datos han sido obtenidos del Consorcio Europeo de Pompe (desde octubre 1998 hasta marzo 2019).

Los pacientes incluidos presentaban enfermedad de Pompe infantil clásica con miocardiopatía hipertrófica e inicio de síntomas y diagnóstico confirmado antes de los 12 meses de edad. El diagnóstico de enfermedad de Pompe infantil clásica se basa en la deficiencia confirmada de α-glucosidasa en leucocitos, linfocitos, fibroblastos, músculo, o dos variantes patógenas de GAA en trans, o ambas.

Se incluyeron en el análisis las variables edad, sexo, país y fecha de nacimiento, edad de diagnóstico, inicio de síntomas, miocardiopatía hipertrófica, masa ventricular, tratamiento o no, régimen de tratamiento y CRIM positivo/negativo, supervivencia, causas muerte y adquisición de la marcha (ésta última variable se incluye sólo si alcanzaron 18 meses de edad durante el seguimiento).

Dada la baja prevalencia de la patología, se obtuvo un número de pacientes muy aceptable, 124 pacientes, de los cuales 116 recibieron tratamiento (antes del año de edad, edad media al inicio de 3,3 meses) y 8 no recibieron tratamiento. Se definieron 3 regímenes de tratamiento:

- Dosis estándar recomendada en la ficha técnica (20 mg/kg cada dos semanas)
- Dosis intermedia (20 mg/kg por semana o 40 mg/kg cada dos semanas)
- Dosis altas (40 mg/kg por semana).

La media de seguimiento fue de 60 meses. El 100% de los pacientes no tratados murieron dentro de los primeros 11 meses de vida por insuficiencia cardíaca, parada cardíaca o Insuficiencia respiratoria. Dentro de los pacientes que recibieron tratamiento específico, hubo una mortalidad del 31%. En este grupo de pacientes tratados, observaron de forma significativa una mayor supervivencia en los niños tratados con dosis alta de GAA en comparación con la dosis estándar (89% vs 52%; p=0.003), diferencia no significativa entre dosis estándar e intermedia.

Respecto a los pacientes con dosis variables de tratamiento (aumento o descenso de dosis) durante el seguimiento, los que iniciaron tratamiento a dosis altas tuvieron una supervivencia significativamente mayor respecto a los que iniciaron el tratamiento a la dosis estándar.

Respecto a la marcha, ningún paciente no tratado alcanzó la habilidad de andar. De los tratados que se siguieron durante más de 18 meses (86 pacientes), un 51% anduvieron, con una media de edad de 16 meses. Hay una mayor proporción de pacientes que adquieren la marcha si recibieron dosis altas de tratamiento (97%) respecto a la dosis intermedia (un 67%) y a la dosis estándar (un 53%), pero no de forma significativa, seguramente por el tamaño muestral.

Los miocitos del músculo esquelético contienen menos receptores de manosa-6-fosfato (endocita la GAA y la transporta a los lisosomas) por lo que presentan menor captación de la enzima, con menor aclaramiento de glucógeno respecto al músculo cardíaco, nervio periférico o endotelio vascular. Se hipotetiza que esta pueda ser la razón de los mejores resultados obtenidos con dosis altas de GAA. Además, la vida media de la GAA se estima de 2 a 9 días, lo que explicaría los mejores resultados obtenidos en pacientes tratados con dosis semanales.

Los autores del trabajo concluyen que en la experiencia clínica del mundo real captada en este trabajo se obtienen mejores resultados en cuanto a supervivencia y capacidad de deambulación a dosis altas de terapia enzimática sustitutiva con alglucosidasa alfa, por lo que proponen la revisión de la dosis en la ficha técnica.

Referencias

Ditters, I.A.M., et al., Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. Lancet Child Adolesc Health, 2022. 6(1): p. 28-37.

NIEMANN A

NOVEDADES EN NIEMANN-PICK TIPO C

Laura López de Frutos

Fundación Española Estudio y Terapéutica Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales. FEETEG

C/ Carrera del Sábado 4, local. 50006 Zaragoza. España
llopezdefrutos.uit@gmail.com

Resumen

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad genética neurodegenerativa, por acúmulo de colesterol y otros sustratos en el interior del lisosoma. Es de herencia autosómica recesiva y su diagnóstico es complejo ya que la clínica es poco específica. El tratamiento solo está aprobado en algunos países, aunque se están realizando grandes avances en este campo.

UPDATE IN NIEMANN-PICK C DISEASE

Abstract

Niemann-Pick type C disease is a genetic neurodegenerative disease caused by the accumulation of cholesterol and other substrates within the lysosome. It has autosomal recessive inheritance and its diagnosis is complex since the clinical picture is not very specific. The treatment is only approved in some countries, although great advances are being made in this field.

1. Introducción

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC; MIM#257220; MIM#607625) es una enfermedad lisosomal, neurodegenerativa, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por el acúmulo de colesterol no esterificado en el interior del lisosoma de forma multisistémica, pero principalmente en cerebro, hígado y bazo.

A pesar de tratarse de una enfermedad pan-étnica, su prevalencia muestra diferencias entre grupos poblacionales, situándose entre 1/45000 – 1/211000 en poblaciones portuguesa y australiana respectivamente [1,2].

2. Genética y fisiopatología

Existen dos genes asociados a NPC, siendo el principal responsable *NPC1* (MIM*607623) que se asocia al 95% de los casos y se localiza en 18q11.2 [3]. Este gen, consta de 25 exones de pequeño tamaño y, actualmente, se han descrito 575 variantes asociadas a la NPC [4], no observándose ninguna de ellas, con marcada predominancia sobre las otras, aunque la variante NP_000262:p.I1061T es ligeramente más frecuente en población europea [5].

El otro gen asociado a la enfermedad es *NPC2* (MIM*601015), mucho más pequeño y relacionado solamente con el 5% de los casos descritos [3]. En este gen, localizado en 14q24.3 se han descrito 30 variantes asociadas a enfermedad, presentándose la mayoría de éstas de forma exclusiva en una familia aislada [4].

La principal función de estas proteínas es el transporte del colesterol no esterificado del interior al exterior del lisosoma. *NPC2* es una pequeña proteína soluble que se encuentra en el lumen del lisosoma, una vez desesterificado el colesterol, su función es transportarlo hasta la membrana para liberarlo al citoplasma. En la membrana, se encuentra NPC1, una proteína mucho más grande, con 13 hélices transmembrana y 3 dominios luminales, cuya principal función es transportar el colesterol del interior del lisosoma al citoplasma [6,7].

El acúmulo de colesterol intralisosomal, derivado de la disfunción de estas proteínas induce una alteración general del metabolismo de los esfingolípidos, potenciando el acúmulo de esfingosina, y gangliósidos (GM2 y GM3) [8]. Además, la alteración en el trasporte proteínas de la mielina, que se realiza simultáneamente con el colesterol, favorece la afectación del sistema nervioso central (SNC) [9].

3. Presentación clínica

El fenotipo de la enfermedad es muy variable, no existiendo en la mayoría de casos una buena correlación genotipo-fenotipo. Los síntomas se pueden dividir en tres grandes bloques: viscerales, neurológicos y psiquiátricos [10].

Los síntomas iniciales suelen ser las visceromegalias y la colestasis neonatal transitoria, que aparece en todas las formas de la enfermedad, pero en función del desarrollo neurológico, podemos clasificar a los pacientes en 5 grupos:

• La forma perinatal aparece en pacientes con una severa afectación visceral (visceromegalias, colestasis, hidrops fetal, …) con un desarrollo fatal a los 6 meses de vida en el 10% de los pacientes [11].

• En la forma infantil precoz, en torno al año de edad se desarrolla hipotonía y retraso psicomotor con una rápida progresión neurológica y una esperaza de vida media de 5 años [11].

• En la forma infantil tardía la sintomatología neurológica aparece entre los 2 y los 6 años de edad, en forma de alteraciones del lenguaje y cataplexia, con la progresión de la enfermedad, la parálisis vertical de la mirada se hace más evidente y desarrollan alteraciones piramidales, disfagia y en algunos casos epilepsia, según la historia natural de la enfermedad, los pacientes suelen fallecen entre los 7 y los 12 años de edad [11].

• La forma más clásica es la de presentación juvenil en la que el diagnóstico viene orientado por las manifestaciones viscerales, ya que la sintomatología neurológica no aparece hasta los 6-15 años con parálisis vertical de la mirada, ataxia y cataplejía. La progresión es muy variable, así como la gravedad de los síntomas, pudiendo algunos pacientes sobrepasar los 30 años [11].

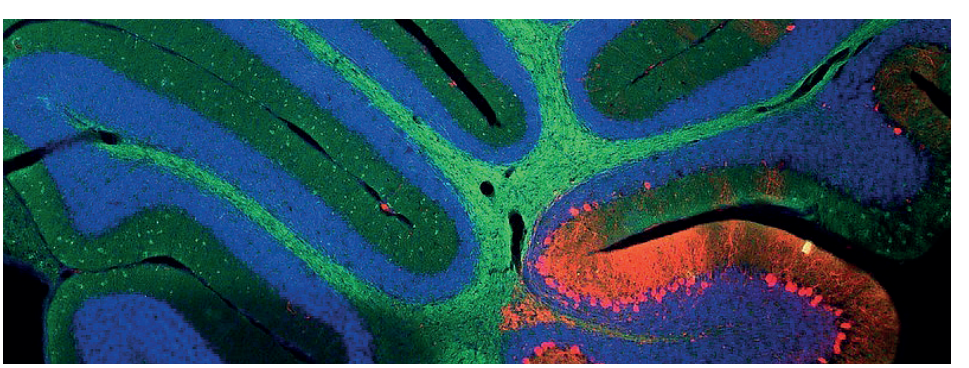
• Cuando la sintomatología neurológica aparece después de los 15 años de edad, se engloban todos los casos en la forma adolescente/adulta donde la afectación visceral es muy leve, pero predomina la afectación psiquiátrica. La aparición tardía de la afectación neurológica (parálisis vertical de la mirada, ataxia, …) permite una escolarización normal y la evolución es lenta [11].

4. Diagnóstico

El diagnóstico de NPC se realiza en base a la sospecha clínica, ya que esta enfermedad no está incluida en ningún panel de cribado neonatal, pero sí en paneles diseñados en función de sintomatología como los utilizados para esclarecer las causas de epilepsia, colestasis neonatal, … [12,13]

4.1. Biomarcadores

Existen múltiples biomarcadores bioquímicos que pueden ser de utilidad para orientar el diagnóstico de la enfermedad e incluso,



algunos podrían ser de utilidad para seguir la evolución, ya que se ha demostrado que correlacionan con la gravedad de la misma.

• Quitotriosidasa es una citinasa liberada por macrófagos activados, la medición de su actividad se utiliza como biomarcador al diagnóstico y en la monitorización.de los pacientes con enfermedad de Gaucher, donde se encuentra muy incrementada, pero este aumento, aunque en menor medida también se observa en los pacientes con NPC [14,15].

• La quimiocina CCL18/PARC, también es liberada por macrófagos, y su concentración esta incrementada en múltiples enfermedades, relacionándose principalmente con afectaciones respiratorias y lisosomales [16,17].

• Los oxisteroles 7-cetocolesterol y colestano 3β-5α-6β triol son derivados de la oxidación del colesterol, a causa del incremento de especies oxigeno-reactivas provocado por el acúmulo de sustrato en el lisosoma. A pesar de no ser específicos de NPC, son mucho más orientativos que los marcadores descritos anteriormente, ya que su incremento se ha observado en otras enfermedades lisosomales en las que también se altera el metabolismo del colesterol [18].

• Los lisoesfingolípidos son metabolitos tóxicos que se generan en múltiples esfingolipidosis por la pérdida de un grupo N-acilo en los esfingolípidos. Se ha observado que la lisoesfingomielina se encuentra elevada en afectos de NPC aunque en menor cantidad que en el Déficit de Esfingomielinasa Ácida [19].

• La N-Palmitoil-O-fosfocolin-serina se describió en 2019 correspondiendo a la estructura de la denominada Lyso-SM-509 [20]. Ésta se detecta mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, al igual que la lisoesfingomielina, evaluándose ambas en un mismo ensayo. La ratio entre estos dos lípidos, sirve como biomarcador, y permitiendo discriminar entre el Déficit de Esfingomielinasa y NPC [21].

• Los ácidos colenoicos son metabolitos de ácidos biliares y se han descrito dos formas que aparecen incrementadas en pacientes con enfermedad de NPC: NPCBA1 (3b-hidroxi,7-b-N-acetilglucosaminilo-5- colenoico) y NPCBA2 (3β-5α-6β- trihidroxicolanil-glicina). Su concentración está entre 10 y 40 veces la detectada en sujetos sanos se determina mediante espectrometría de masas [22].

*** Tabla 1. Biomarcadores utilizados en NPC**

Actualmente existen otros biomarcadores en estudio y que podrían tener un gran potencial, como el Neurofilamento ligero, componente del principal elemento estructural de las neuronas, y que se encuentra elevado en líquido cefaloraquídeo y en el plasma de pacientes NPC, siendo el incremento mayor en aquellos pacientes con afectación neurológica [23].

*** Tabla 1. Biomarcadores utilizados en NPC**

4.2. Genética

El diagnóstico de confirmación, se realiza mediante el estudio de los genes *NPC1* y *NPC2*. Lo más común es el análisis mediante secuenciación Sanger de las regiones exónicas, nexos de unión exón-intrón, regiones UTR y promotor [18,19, 24]. Una vez identificada la presencia de dos variantes asociadas a la patogenicidad, es necesario realizar el estudio en los progenitores para comprobar que éstas se encuentran cada una en un alelo diferente.

En ocasiones en que no se observan las dos alteraciones es necesario recurrir a otras técnicas genéticas que nos permiten identificar variantes localizadas en región intrónica y que pueden estar alterando la secuencia del RNA mensajero (estudio de cDNA) o grandes deleciones que no pueden detectarse mediante secuenciación Sanger (amplificación de sondas dependiente de ligando) [25,26].

Aún existe otra técnica, cada vez más en desuso, que puede utilizarse en aquellos casos en que los biomarcadores más específicos y el estudio genético no dan un diagnóstico claro. Se trata de la tinción Filipina, una técnica mediante la cual se tiñe el colesterol no esterificado para poder observarlo al microscopio [27]. Es una técnica invasiva ya que requiere de una biopsia de piel, técnicamente complicada por las necesidades que requieren los cultivos celulares, y necesita ser realizada por personal altamente entrenado para poder diferenciar al microscopio entre los diferentes patrones que se pueden observar, aunque ya se han desarrollado técnicas automatizadas para su análisis [28].

5. Tratamiento

Actualmente, sólo un tratamiento está aprobado para NPC en Europa, Turquía, Israel, Japón, Australia, Canadá y varios países de Latino-América como México o Brasil.

*** Tabla 2. Tratamientos actuales y futuros utilizados en NPC**

5.1. Miglustat

Miglustat es un iminoazucar aprobado para el tratamiento de Enfermedad de Gaucher y NPC capaz de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y ser biodistribuido a nivel del SNC.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de glicoesfingolípidos mediante la inhibición competitiva de la glucosilceramida sintasa (GCS) y se ha demostrado efectivo ralentizando la progresión de la sintomatología neurológica. A causa de su conformación también inhibe otras enzimas como las disacaridasas intestinales, siendo la mala-absorción uno de los principales efectos adversos de esta medicación [29–31].

5.2. 2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD)

HP-beta-CD es un oligosacárido cíclico de gran tamaño con un interior hidrofóbico que, al ser absorbido por el lisosoma mejora el transporte del colesterol no esterificado reduciendo su acúmulo, pero su gran tamaño no permite que cruce la BHE, por lo que se require la administración directa intracraneal [31]. Actualmente hay abiertos tres ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov: NCT04860960 (fase 3), NCT0347114 (fase 1,2) y NCT02534844 (Fase 2,3) [32].

El estudio publicado por Barry-Kravis et al. demuestra la seguridad, tolerancia y eficacia del tratamiento con HP-β-CD en 3 pacientes, observándose una mejora o una estabilización en 4 de los 5 dominios neurológicos de la escala de severidad clínica de NPC (NPCCSS): cognitivo, marcha/equilibrio, motricidad fina y deglución [33].

5.3. Vorinostat

Inhibidor de la histona-deacetilasa aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T[34], que ha demostrado su eficacia in vitro, reduciendo el acúmulo de lípidos en fibroblastos de pacientes con NPC [31] . El ensayo clínico en fase 1,2 para el tratamiento de la NPC con vorinostat (NCT02124083) finalizó en 2018 y no se han registrado más estudios a nivel europeo o norte-americano [35].

	Quitotriosidasa	CCL18/PARC	Oxisteroles	Lisoesfingomielina	Lyso-SM-509	ácidos colenoicos	Neurofilamentos
Especificidad	-	-	+	++	++	+++	?
Facilidad de determinación	+++	+++	++	+	++	+	+
Utilidad en el seguimiento	+	+	++	++	++	?	?
Coste	+	++	++	+++	+++	+++	+++

*** Tabla 2. Tratamientos actuales y futuros utilizados en NPC**

Molécula	Miglustat	Ciclodextrina	Vorinostat	Arimoclomol	Tanganil	Efavirenz	AZA-3102
Origen	Iminoazucar	Oligosacárido	Inhibidor de histona	Proteina de choque térmico	Derivado de la leucina	Antiviral	Iminoazucar
Via administración	oral	intratecal	oral	oral	oral	oral	oral
Situación	Aprobado en UE, Mexico y otros	EC	EC	EC	EC	EC	EC

5.4. Arimoclomol

Arimoclomol es una proteína de choque térmico de 70KDa que actúa como chaperona ayudando a otras proteínas a mantener su conformación en situaciones de estrés celular [36]. Es capaz de cruzar la BHE y ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica [37,38].

El ensayo clínico fase 2,3 se inició en Europa en 2016 (EudraCT: 2015-004438-93; NCT02612129) y demostró una buena tolerancia y efectividad en los 42 sujetos que completaron el estudio [39], aun así, la FDA no ha autorizado su uso para el tratamiento de NPC y ha solicitado más pruebas que demuestren la validez de los resultados obtenidos en la NPCCSS [40].

5.5. N-Acetyl-L-Leucine (Tanganil)

Se trata de un derivado acetilado de la leucina que ha demostrado eficacia reduciendo la neuroinflamación y la muerte neuronal [41], históricamente se ha utilizado en Francia para el tratamiento del vértigo [42]. El ensayo fase 3 se ha abierto en Europa en 2022 (EudraCT: 2021-005356-10; NCT05163288), los resultados del ensayo en fase 2 muestran una reducción en la progresión de la enfermedad [42].

5.6. Efavirenz

Efavirenz esta comercializado como un tratamiento antiretroviral [43]. En modelos de ratón, se ha demostrado que es capaz de activar el citocromo CYP46A1, involucrado en la degradación del colesterol, y por lo tanto, de reducir la acumulación de éste a nivel del SNC [44].

El ensayo clínico se registró en 2019 en la agencia reguladora europea (EudraCT: 2019- 004498-18) y pretende evaluar la eficacia de la combinación de Efavirenz con el tratamiento habitual de pacientes mayores de 14 años.

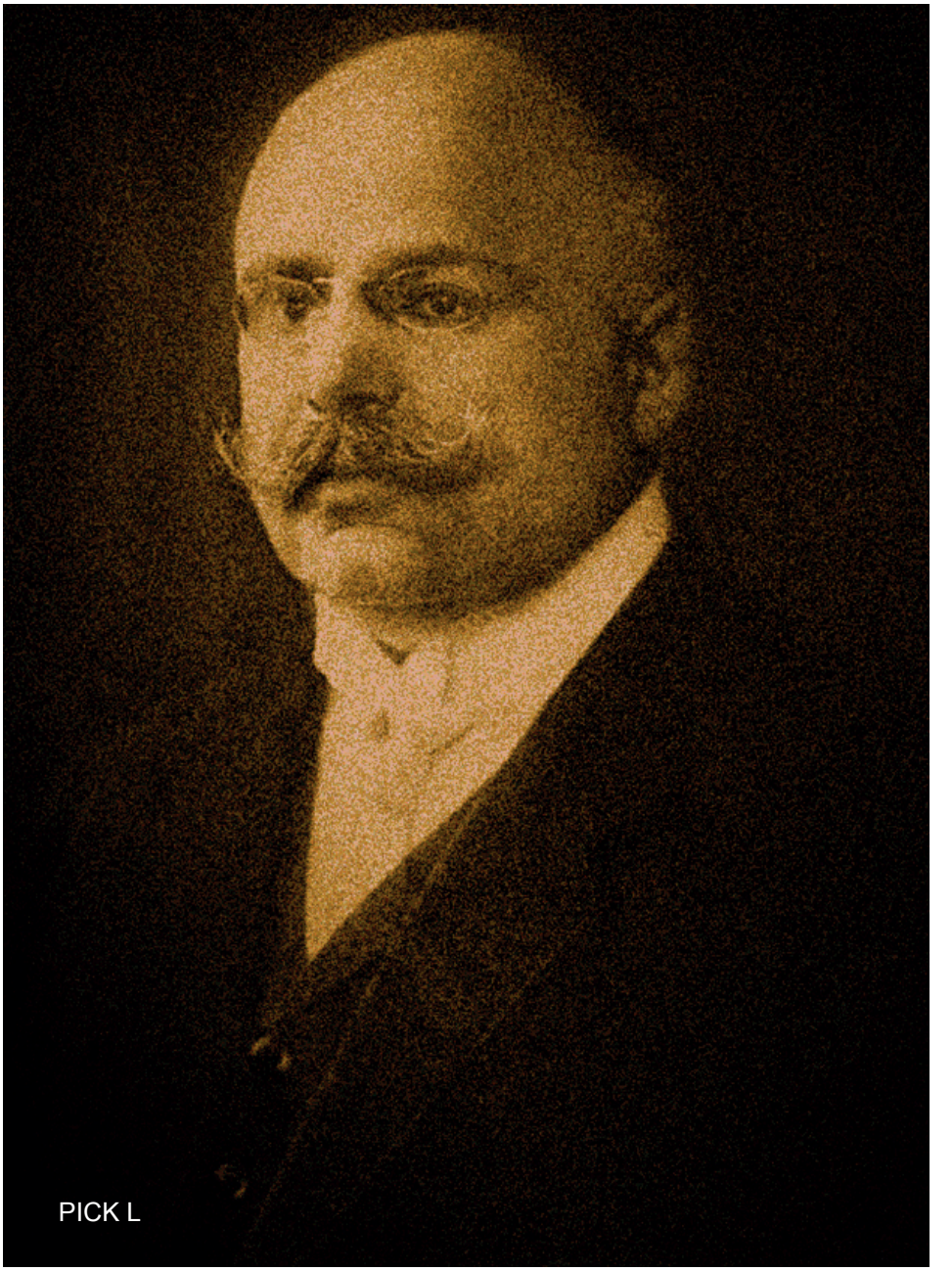
5.7. AZA-3102

Esta molécula, al igual que Miglustat, es un iminoazucar con capacidad de penetrar la BHE y distribuirse en el SNC [45]. Actúa inhibiendo la GCS y la b-glucocerebrosidasa-2, localizada fuera del lisosoma. Esta doble inhibición permite por un parte reducir la concentración de glucosilceramida a nivel lisosomal, y por otro incrementarla a nivel citoplasmático facilitando la estabilización del pH del lisosoma [46].

En estudio en ratones ha demostrado una mejoría de los síntomas clínicos y una disminución de la muerte neuronal [47].

5.8. Terapia génica

Desde hace años se trabaja en el desarrollo de terapias génicas para el tratamiento de enfermedades monogénicas como la NPC. Existen varios proyectos en este campo, como el proyecto de la University College London liderado por el Dr Ahad Rahim, basado en el uso del vector AAV9 actualmente en fase preclínica [48,49], o el desarrollo de terapias basadas en DNA plasmídico encapsulado en liposomas [50].



Referencias

1. R. Pinto, C. Caseiro, M. Lemos et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal, Eur J of Hum Gen. 2004; 12:87–92. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044.

2. P.J. Meikle, J.J. Hopwood, A.E. Clague, W.F. Carey, Prevalence of Lysosomal Storage Disorders, JAMA. 1999; 281:249. https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249.

3. M.T. Vanier, P. Gissen, P. Bauer et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review, Mol Gen Metab. 2016; 118:244–254. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.06.004.

4. P.D. Stenson, M. Mort, · Edward v Ball et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies, Hum Genet. 2017; 136:665–677. https://doi.org/10.1007/s00439-017-1779-6.

5. E. Berry-Kravis, Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease- Targeted Therapies in Development, Semin Pediatr Neurol. 2021; 37 https://doi.org/10.1016/J.SPEN.2021.100879.

6. X. Li, F. Lu, M.N. Trinh et al. 3.3 Å structure of Niemann-Pick C1 protein reveals insights into the function of the C-terminal luminal domain in cholesterol transport., Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114:9116–9121. https://doi.org/10.1073/pnas.1711716114.

7. Y.A. Ioannou, The Structure and Function of the Niemann – Pick C1 Protein, Mol Gen Metab. 2000; 181:175–181. https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3061.

8. S. Torres, E. Balboa, S. Zanlungo, et al. Lysosomal and Mitochondrial Liaisons in Niemann-Pick Disease, Frontiers in Physiol. 2017; 982. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00982.

9. A. Bernardo, C. de Nuccio, S. Visentin et al. Myelin Defects in Niemann–Pick Type C Disease: Mechanisms and Possible Therapeutic Perspectives, IJMS. 2021;22. https://doi.org/10.3390/IJMS22168858.

10. M.T. Vanier, Niemann-Pick disease type C, Orphanet J Rare Dis. 2010;5:1–18. https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-16.

11. M. Patterson, Niemann-Pick Disease Type C , in: M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon,

S.E. Wallace, L.J. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya (Eds.), GneReviews, University of Washington, Seattle, 2020: 1993–2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301473/ (accessed July 8, 2022).

12. S.M. Herbst, S. Schirmer, C. Posovszky, et al. Taking the next step forward - Diagnosing inherited infantile cholestatic disorders with next generation sequencing, Molecular and Cellular Probes. 2015;29: 291–298. https://doi.org/10.1016/j.mcp.2015.03.001.

13. G. Muñoz, D. García-Seisdedos, C. Ciubotariu, et al. Early detection of lysosomal diseases by screening of cases of idiopathic splenomegaly and/or thrombocytopenia with a next-generation sequencing gene panel, JIMD Reports. 2020;51:53. https://doi.org/10.1002/JMD2.12078.

14. M. Ries, E. Schaefer, T. Lührs et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C., JIMD. 2006;29.647–52. https://doi.org/10.1007/s10545-006-0363-3.

15. T.G. Hammerschmidt, G. de Oliveira Schmitt Ribas, M.L. Saraiva-Pereira et al. Molecular and biochemical biomarkers for diagnosis and therapy monitorization of Niemann-Pick type C patients, Int J Dev Neurosci. 2017;66:18–23. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.11.007.

16. I. de Castro-Orós, P. Irún, J.J. Cebolla et al. Assessment of plasma chitotriosidase activity, CCL18/PARC concentration and NP-C suspicion index in the diagnosis of Niemann-Pick disease type C: a prospective observational study, J Transl Med. 2017; 15: 43. https://doi.org/10.1186/s12967-017-1146-3.

17. M. Pineda, M.S. Perez-Poyato, M. O'Callaghan et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series., Mol Genet Metab. 2010; 99:358–66. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.11.007.

18. A. Papandreou, P. Gissen, Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann-Pick type C disease, Therapeutic Advances in Neurological Disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2016; 9:216–229. https://doi.org/10.1177/.

19. M.T. Vanier, P. Gissen, P. Bauer et al. Diagnostic test for Niemann-Pic disease type C (NP-C): A critical review, Mol Genet Metab. 2016.

20. R. Sidhu, Y. Mondjinou, M. Qian et al. N-acyl-O-phosphocholineserines: structures of a novel class of lipids that are biomarkers for Niemann-Pick C1 disease., J Lipid Res. 2019; 60:1410–1424. https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000157.

21. A.-K. Giese, H. Mascher, U. Grittner et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease., Orphanet J Rare Dis. 2015; 10:78. https://doi.org/10.1186/s13023-015-0274-1.

22. F. Mazzacuva, P. Mills, K. Mills et al. Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann-Pick C disease, FEBS Letters. 2016;590: 1651–1662. https://doi.org/10.1002/1873-3468.12196.

23. A. Dardis, E. Pavan, M. Fabris et al. Plasma neurofilament light (NfL) in patients affected by Niemann–Pick type C disease (NPCD), J Clin Med. 2021;10:4796. https://doi.org/10.3390/JCM10204796/S1.

24. M. Zech, G. Nübling, F. Castrop et al. Niemann-Pick C disease gene mutations and age-related neurodegenerative disorders., PLoS One. 2013; 8:e82879. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082879.

25. R. Vaz-Drago, N. Custódio, M. Carmo-Fonseca, Deep intronic mutations and human disease, Hum Genet. 2017; 136:1093–1111. https://doi.org/10.1007/s00439-017- 1809-4.

26. L. Rodríguez-Pascau, C. Toma, J. Macías-Vidal et al. Characterisation of two deletions involving NPC1 and flanking genes in Niemann–Pick Type C disease patients, Mol Genet Metab. 2012; 107:716–720. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.004.

27. M.T. Vanier, P. Latour, Laboratory diagnosis of Niemann–Pick disease type C: The filipin staining test, in: Lysosomes and Lysosomal Disease, 2015: pp. 357–375.

28. C. Tängemo, D. Weber, S. Theiss et al. Niemann-Pick Type C disease: characterizing lipid levels in patients with variant lysosomal cholesterol storage, J Lipid Res. 2011; 52:813–825. https://doi.org/10.1194/JLR.P013524.

29. M. Amiri, H.Y. Naim, Long term differential consequences of miglustat therapy on intestinal disaccharidases, J Inherit Metab Dis. 2014;37:929–937. https://doi.org/10.1007/S10545-014-9725-4.

30. Agencia Europea del Medicamento, Zavesca(R). Ficha Técnica o Resumen de las Características del producto, Madrid, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-

_Product_Information/human/000435/WC500046726.pdf.

31. D. Sitarska, A. Tylki-Szymańska, A. Ługowska, Treatment trials in Niemann-Pick type C disease, Metab Brain Dis. 2021;36:2215. https://doi.org/10.1007/S11011-021- 00842-0.

32. Search of: Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin - List Results - ClinicalTrials.gov, (n.d.). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Hydroxypropyl-beta- cyclodextrin&cntry=&state=&city=&dist=&Search=-Search (accessed July 8, 2022).

33. E. Berry-Kravis, J. Chin, A. Hoffmann et al. Long-Term Treatment of Niemann-Pick Type C1 Disease With Intrathecal 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin, Pediatr Neurol. 2018;80:24–34. https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2017.12.014.

34. B.S. Mann, J.R. Johnson, M.H. Cohen et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma, Oncologist. 2007;12: 1247–1252. https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.12-10-1247.

35. Search of: vorinostat | Niemann-Pick Disease, Type C - List Results - ClinicalTrials.gov, (n.d.). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vorinostat&cond=Niemann- Pick+Disease%2C+Type+C (accessed July 8, 2022).

36. M.R. Fernández-Fernández, M. Gragera, L. Ochoa-Ibarrola et al. Hsp70 - a master regulator in protein degradation, FEBS Letters. 2017;591:2648–2660. https://doi.org/10.1002/1873-3468.12751.

37. M.E. Cudkowicz, J.M. Shefner, E. Simpson et al. Northeast ALS Consortium, Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis, Muscle & Nerve. 2008; 38:837–844. https://doi.org/10.1002/mus.21059.

38. M. Benatar, J. Wuu, P.M. Andersen et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS, Neurology. 2018;90:e565–e574. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004960.

39. E. Mengel, M.C. Patterson, R.M. da Riol et al. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment, J Inherit Metab Dis. 2021;44: 1463–1480. https://doi.org/10.1002/JIMD.12428.

40. Search Orphan Drug Designations and Approvals, (n.d.). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey= 458814 (accessed July 8, 2022).

41. N. Hegdekar, M.M. Lipinski, C. Sarkar, N-Acetyl-L-leucine improves functional recovery and attenuates cortical cell death and neuroinflammation after traumatic brain injury in mice, Sci Rep. 2021;11. https://doi.org/10.1038/S41598-021-88693-8.

42. E. Kaya, D.A. Smith, C. Smith et al Acetyl-leucine slows disease progression in lysosomal storage disorders, Brain Commun. 2020; 3. https://doi.org/10.1093/BRAINCOMMS/FCAA148.

43. Agencia Europea del Medicamento, Efavirenz. Ficha Técnica o Resumen de las Características del producto, Madrid, 2014.

44. D.N. Mitroi, G. Pereyra-Gómez, B. Soto-Huelin et al. NPC1 enables cholesterol mobilization during long-term potentiation that can be restored in Niemann-Pick disease type C by CYP46A1 activation, EMBO Rep. 2019;20. https://doi.org/10.15252/EMBR.201948143.

45. A.T. Ghisaidoobe, R.J.B.H.N. van den Berg, S.S. Butt et al. Identification and development of biphenyl substituted iminosugars as improved dual glucosylceramide synthase/neutral glucosylceramidase inhibitors, J Med Chem. 2014;57: 9096–9104. https://doi.org/10.1021/JM501181Z.

46. S. Wheeler, P. Haberkant, M. Bhardwaj et al. Cytosolic glucosylceramide regulates endolysosomal function in Niemann-Pick type C disease, Neurobiol Dis. 2019;127:242– 252. https://doi.org/10.1016/J.NBD.2019.03.005.

47. K. Landskroner, Characterization of AZ-3102, a novel brain-penetrant small molecule, in the Niemann-Pick disease type C mouse model, Mol Genet Metab. 2022;135:S70. https://doi.org/10.1016/J.YMGME.2021.11.176.

48. M.P. Hughes, D.A. Smith, L. Morris et al. AAV9 intracerebroventricular gene therapy improves lifespan, locomotor function and pathology in a mouse model of Niemann-Pick type C1 disease, Hum Mol Genet. 2018; 27:3079–3098. https://doi.org/10.1093/HMG/DDY212.

49. G. Massaro, M.P. Hughes, S.M. Whaler et al. Systemic AAV9 gene therapy using the synapsin I promoter rescues a mouse model of neuronopathic Gaucher disease but with limited cross- correction potential to astrocytes, Hum Mol Genet. 2020;29:1933–1949. https://doi.org/10.1093/HMG/DDZ317.

50. D. Jiang, H. Lee, W.M. Pardridge, Plasmid DNA gene therapy of the Niemann-Pick C1 mouse with transferrin receptor-targeted Trojan horse liposomes, Sci Rep 2020; 10: 1–12. https://doi.org/10.1038/s41598-020-70290-w.

COMENTARIOS AL ARTÍCULO

"Dificultades técnicas de las pruebas de inactivación del cromosoma X en mujeres con enfermedad de Fabry"

Miguel Ángel Barba Romero

Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. España
mabarbar@sescam.jccm.es

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM 301500) es una enfermedad lisosomal originada por la actividad deficiente de la enzima alfa-galactosidasa A (*GLA*, EC 3.2.1.22). Esta deficiencia enzimática es producto de variantes patogénicas (mutaciones) en el gen *GLA* (Xq22.1), habiéndose descrito mas de 1000 mutaciones responsables del trastorno, la mayoría del tipo missense. Al ser una enfermedad de transmisión ligada al cromosoma X, los varones hemicigotos para mutaciones en el gen *GLA*, con actividad enzimática muy reducida, expresarán un fenotipo complejo (denominado "clásico"), manifestándose ya desde la infancia y que, sin tratamiento, origina afectación cardíaca, renal y neurológica lo que conduce a una reducción en su esperanza de vida. También se ha documentado que existe una proporción no desdeñable de pacientes que exhiben una enfermedad de inicio más tardío (fenotipo "no clásico" o "tardío") y, con frecuencia, con afectación circunscrita al corazón (variante cardíaca), en la mayoría de los cuales se detectan variantes específicas en el gen *GLA* asociadas a la existencia de una actividad enzimática residual.

En cambio, las mujeres heterocigotas presentan un variado espectro de manifestaciones clínicas de la EF, con fenotipos tanto "clásicos" como "no clásicos", y con una heterogeneidad mayor que la que expresan los varones hemicigotos. Pueden encontrarse mujeres aparentemente asintomáticas durante toda su vida, pero una proporción no desdeñable desarrollará afectación típica de la enfermedad, principalmente cardíaca y cerebrovascular, aunque con un retraso en su aparición de unos 10 años en comparación con los varones. Dicha variabilidad, tanto en la extensión de la afectación orgánica como en su gravedad, se correlaciona de manera positiva con la edad de las enfermas, lo que condiciona un impacto significativo en su calidad de vida. Como resultado de la heterogeneidad comentada, es difícil realizar en la mujer con una EF una predicción sobre el curso probable de la misma, lo que a menudo conduce a un retraso en la toma de decisiones terapéuticas.

Se ha postulado que el fenómeno de lyonización (inactivación aleatoria de uno de los dos cromosomas X de la mujer en las fases iniciales de la embriogénesis) podría explicar, al menos en parte, la diferente expresividad clínica de la EF en ellas. Dicho fenómeno se conoce desde hace tiempo que también se produce en el locus que codifica la *GLA*. Dicha inactivación podría generar un mosaicismo celular y tisular, con células que expresaran una actividad enzimática normal (por preferencia en la expresión del alelo normal o "salvaje"), siendo en otras escasa o nula (por expresión preferente del alelo mutado). El incremento de una inactivación desequilibrada del cromosoma X, con una inactivación preferente del alelo no mutado, podría explicar la expresión fenotípica final de la EF en una paciente individual.

Pero, sorprendentemente, los resultados de los diferentes estudios publicados sobre el efecto de la inactivación del cromosoma X (XCI por sus siglas en inglés), generando una expresión equilibrada o no de los diferentes alelos del gen *GLA*, sobre la severidad de la EF en las mujeres, no son concordantes. Se han publicado estudios de cohortes y de casos familiares en los que se ha encontrado que las mujeres con ratios de XCI desequilibradas, con expresión preferencial del alelo mutado, exhiben un fenotipo más severo, tienen más probabilidad de desarrollar daño orgánico y presentan una progresión de la enfermedad más acelerada. En cambio, otras publicaciones no han demostrado el impacto de la XCI sobre el fenotipo clínico de las mujeres. Con escasas excepciones, la mayoría de los trabajos publicados han usado solo un tipo de ensayo para evaluar el patrón de XCI y generalmente lo han hecho en un solo tejido.

Es esta paradoja lo que conduce a Reboun et al a plantear que los resultados discordantes mencionados podrían explicarse bien por errores metodológicos en el estudio de la XCI, o porque la cuantificación del impacto clínico de la XCI puede estar sesgada por la heterogeneidad de los síntomas, la edad y las manifestaciones orgánicas variables entre las mujeres con EF.

Centrándose solo en los aspectos metodológicos del estudio del efecto de la XCI en las mujeres con EF, y con el fin de identificar potenciales problemas técnicos en su realización, usan una combinación novedosa de ensayos de metilación y de expresión específica de alelos, correlacionando los resultados obtenidos con análisis de expresión del mRNA del gen *GLA* y con las medidas de actividad enzimática *GLA*. Así mismo comparan los patrones de XCI en diferentes tejidos, y su permanencia o no en el tiempo.

Dicho trabajo lo llevan a cabo en 35 mujeres procedentes de 22 familias, 29 de las cuales habían sido diagnosticadas de EF mediante cribado familiar y 6 eran los probandos en sus respectivas familias. La edad media de las participantes fue de 52 años, con una mediana de 56 (24-72). Los estudios se realizaron extrayendo inicialmente el gDNA de cuatro tejidos (leucocitos de sangre periférica, saliva, frotis bucal y sedimento urinario) y la determinación de la actividad *GLA* por métodos fluorimétricos. Las ratios y patrones de XCI se estudiaron usando dos técnicas diferentes. Realizaron la determinación del estatus de metilación en las regiones de repetición polimórfica en 2 loci, el del gen *AR* (androgen receptor, Xq12) y el del gen *RP2* (retinitis pigmentosa 2, Xp11.3). Así mismo, analizaron la expresión específica alélica (ASE en sus siglas en inglés) de dos polimorfismos de nucleótido único de los genes *IDS* (iduronate 2-sulfatase, Xq28) y *LAMP2* (lysosome-associated protein 2, Xq24), con el fin de detectar su existencia en heterocigosis, y en dicho caso comprobar su cosegregación con el alelo mutante *GLA*, bien mediante la expresión del transcripto del gen *GLA* y/o los valores de la actividad enzimática *GLA*. Las ratios de XCI fuera de los rangos >25:75/<75:25 fueron consideradas como desequilibradas, como está aceptado en la literatura.

En el estudio de las mutaciones del gen *GLA* encuentran 3 mutaciones no descritas con anterioridad. La mayoría de las pacientes (23) eran heterocigotas para mutaciones missense, 8 pacientes portaban mutaciones null/nonsense y 4 mutaciones de ayuste con patogenicidad confirmada con análisis de expresión de mRNA del gen *GLA*. Del total de pacientes, 23 tenían una actividad enzimática *GLA* en el rango de la encontrada en sujetos controles, con independencia del tipo de mutación.

En líneas generales, las ratios de XCI obtenidas tanto con los estudios de metilación como en los de ASE, fueron congruentes, con independencia del tipo de mutación en *GLA*, salvo en una paciente que se excluyó de los análisis como outlier. Solo en 9 pacientes se encontraron ratios de XCI desequilibradas. Aun así, los autores reconocen que los estudios de metilación para evaluar la XCI pueden no reflejar el correcto estatus de ésta en algunas situaciones raras, como fue el caso de una paciente cuando el resultado se comparó con el análisis transcripcional del gen *GLA*. Así mismo, los estudios de ASE tienen el inconveniente de poder hallar una expresión alélica desigual por diversos factores, como puede ser la existencia de variantes en la expresión de secuencias regulatorias (conocidas para el promotor del gen *LAMP2*), y la pérdida de actividad del mRNA, secundaria a inestabilidad del mismo, mediada por mutaciones nonsense (NMD en sus siglas en inglés), identificada en 3 de sus pacientes.

También encontraron valores concordantes de XCI y expresión del alelo salvaje *GLA* en todas las pacientes con mutaciones missense que tenían una ratio aleatoria de XCI y en 2 pacientes con una ratio desequilibrada. En 3 pacientes se obtuvieron resultados discordantes, en las que los autores encontraron

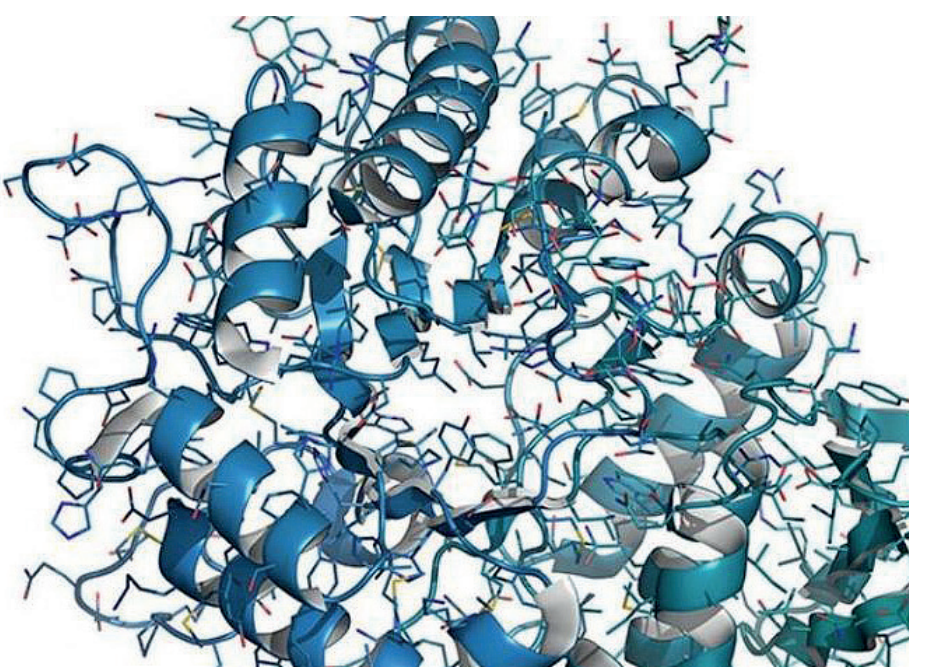
datos que apoyaban la existencia de un fenómeno de entrecruzamiento entre los loci usados para los estudios de metilación de XCI y el locus del gen *GLA*.

Debido a que los autores encuentran correlación entre la actividad enzimática *GLA* y la expresión del alelo salvaje *GLA*, pero no con el tipo de mutación ni con el NMD, proponen que la actividad *GLA* es el método mas adecuado para identificar un potencial entrecruzamiento en aquellas pacientes con mutaciones null que puedan afectar a la estabilidad del mRNA.

Por último, los autores intentan arrojar algo de luz sobre la cuestión de si la ratio de XCI permanece invariable a lo largo de la vida de la mujer en los diferentes tejidos, lo que podría ser un potencial sesgo a la hora de interpretar los hallazgos de XCI y poder predecir la progresión de la enfermedad, e incluso ser útil para determinar el inicio del tratamiento. De 15 pacientes poseían muestras adicionales de gDNA en otros tejidos diferentes a la sangre periférica, y en 8 de ellas además consiguieron muestras históricas (de entre 3 y 15 años) con las que poder comparar. Una concordancia plena, tanto de los patrones de inactivación aleatorios como desequilibrados, en todos los tejidos analizados solo se observó en 9 pacientes (60%), y en 2 de las 8 pacientes con controles históricos (25%) pudieron demostrar un efecto de la edad sobre la ratio de XCI.

Por todo ello, los autores concluyen finalmente que su trabajo aporta varias novedades de interés para una evaluación más certera y precisa de la XCI en las mujeres con EF. En primer lugar, los resultados de los métodos basados en la metilación y los de expresión específica de alelos muestran una fuerte correlación, aunque pueden no aportar una información suficientemente certera. Así, el uso de múltiples loci permitiría una correcta identificación de los patrones de XCI en la mayoría de las muestras y minimizaría los potenciales sesgos. En segundo lugar, la correcta evaluación de la XCI en las mujeres con EF puede verse dificultada por la existencia de fenómenos de entrecruzamiento. Por dicho motivo, proponen realzar análisis comparativos de la expresión del transcripto del gen *GLA* y/o mediciones en la actividad enzimática residual. Por último, los resultados obtenidos sugieren que el evaluar la XCI en un solo tejido puede conducir a conclusiones engañosas, además teniendo en cuenta que pueden existir cambios específicos en los patrones de XCI con el tiempo.

Los estudios de correlación entre el fenotipo de las mujeres con EF y su estatus de XCI requieren datos fiables. Aun así, es un reto la evaluación de la XCI en estas mujeres, por lo que a la luz de sus resultados se demuestra un beneficio del uso combinado de métodos de estudio de la XCI , análisis de expresión de *GLA* y de la actividad enzimática para obtener resultados certeros con los que minimizar los numerosos escollos técnicos y biológicos que pueden existir.



Referencias

Reboun M, Sikora J, Magner M, Wiederlecnerová, Cerná A, Poupetová H et al. Pitfalls of X-chromosome inactivation testing un females with Fabry disease. Am J Med Genet. 2022; 188A. 1979-1989.

COMENTARIOS AL ARTÍCULO

"Nuevo subtipo de mucopolisacaridosis causado por la deficiencia de Arilsulfatasa K (ARSK)"

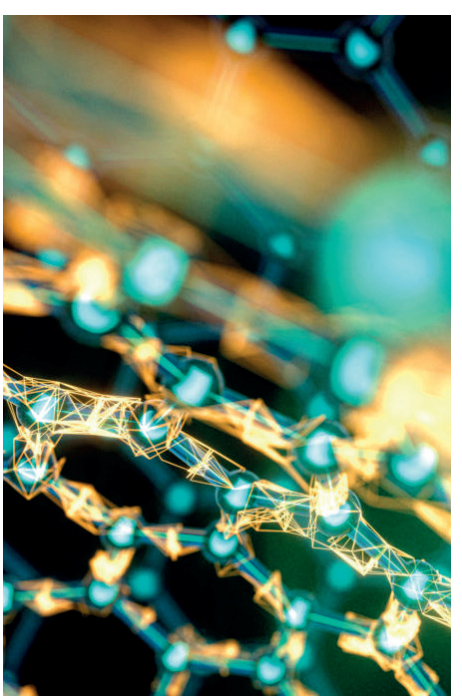
José Elías García-Ortiz

División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Sierra Mojada 800. Col. Independencia. Guadalajara. Jalisco. México. CP 44340

jose.garciaor@imss.gob.mx

Recientemente se ha publicado en J Med Genet (1) el reporte de 2 familias no relacionadas, con 2 individuos afectados cada una, con un nuevo tipo de mucopolisacaridosis (MPS) propuesto como MPS X, causado por la deficiencia de la enzima arilsulfatasa K y conocida también como glucoronato-2-sulfatasa. Esta enzima lisosomal participa en la degradación de glucosaminoglucanos (GAG) eliminando el grupo 2-O-sulfato del disacárido 2-sulfogluconato. Es la primera vez que se describe este nuevo tipo de MPS a pesar de que ya se contaba con un modelo animal que soporta una enfermedad por depósito lisosomal (acúmulo de heparan sulfato y condroitin sulfato en varios tejidos, elevación discreta de GAG urinarios y alteraciones conductuales en ausencia de manifestaciones esqueléticas o neurológicas).

El reporte clínico incluyó 2 familias consanguíneas, en las cuales había 2 individuos afectados con una displasia esquelética que semejaba una displasia espóndilo-epifisiaria, datos dismórficos faciales sugestivos de MPS e involucro cardíaco y oftalmológico, interesantemente ninguno de los pacientes presentó hepato o esplenomegalia. La primera familia fue identificada y estudiada en Austria y la segunda familia fue encontrada en India a través de una base de datos y servicio en línea que pone en contacto a médicos que estudian pacientes con enfermedades raras con base en los genes de interés: GeneMatcher. En la primera familia, una vez identificado el gen de interés y las variantes patogénicas, se realizó una evaluación más detallada (fenotipificación reversa); en la segunda familia solo fue posible realizar el estudio radiológico.



Se realizaron también análisis de excreción de GAG urinarios en la primera familia y el estudio genómico comprendió una secuenciación de exoma completo, además de revisar todos los genes conocidos asociados a MPS. En la segunda familia el análisis de exoma fue confirmado por secuenciación Sanger. Para validar los hallazgos moleculares se realizaron estudios de expresión que incluyeron generación de constructos para arilsulfatasa K y G, transfección e inmunoprecipitación, análisis de Western blot y actividad enzimática.

En relación a los resultados, la descripción radiológica de este nuevo tipo de MPS comprendió la presencia de huesos del cráneo ensanchados, platispondilia, deformidad en gancho anteroinferior de vértebras toracolumbares, clavículas y costillas anchas, estrechamiento de huesos ilíacos, epífisis pequeñas, estrías metafisiarias y huesos del carpo hipoplásicos. La resonancia magnética de cráneo realizada en uno de los pacientes no mostró alteraciones mayores. A nivel cardiológico se describió la presencia de murmullo cardíaco aórtico y mitral, engrosamiento valvular y regurgitación, en un paciente se observó también hipertrofia ventricular media. Ninguno de los pacientes presentó discapacidad intelectual o alteraciones conductuales. Por fenotipificación reversa en la primera familia, se demostró la presencia de facies infiltrada, tórax corto, talla baja desproporcionada, cuello corto, genu valgo y dolor de cadera en la primera década de la vida; se encontró también opacidad leve en cristalinos y cuerpo vítreo así como alteraciones maculares. Estudios auditivos realizados fueron normales. Los síntomas iniciales de este nuevo tipo de MPS fueron macrocefalia al nacimiento, infecciones del oído recurrentes y alteraciones del sueño.

El análisis de exoma reveló la presencia de una variante homocigota en el gen *ARSK*: NM_198150.2: c.250C>T, p.(Arg84Cys) en los dos pacientes afectados en la familia 1 y otra variante homocigota: NM_198150.2: c.560T>A, p.(Leu187Ter) en la familia 2. En ambos casos se pudo confirmar el estado de portador de los padres. La variante p.(Arg84Cys) modifica el aminoácido arginina en un sitio altamente conservado que modifica el sitio catalítico de sulfatasa en la proteína disminuyendo notablemente su actividad enzimática residual y la variante p.(Leu187Ter) genera una variante con pérdida de función, ambos demostrados en estudios de expresión celular y Western-blot, respectivamente. El análisis de GAG urinarios fue interesante porque no fue contundente para confirmar la presencia de este tipo de MPS de forma convencional y requeriría de un abordaje técnico más complejo como el estudio de disacáridos de GAG específicos derivatizados por espectrometría de masas en tándem acoplado a cromatografía líquida (LC-MS/MS).

El modelo animal para deficiencia de arilsufatasa K, un ratón knock-out, publicado con anterioridad demostró el acúmulo de GAG, particularmente heparán sulfato 2-O sulfatado en lisosomas aislados de células hepáticas pero ausencia de manifestaciones esqueléticas. Paradójicamente, en los pacientes publicados en este artículo no se observó patología por depósito en hígado, bazo o riñones y las manifestaciones esqueléticas fueron marcadamente evidentes en los pacientes.

En conclusión, el reporte de Sarah Verheyen y cols. confirma un nuevo subtipo de MPS por deficiencia de arilsulfatasa K, causado por la presencia de variantes patogénicas por pérdida de función o mutaciones sin sentido; esta deficiencia enzimática condiciona la presencia de talla baja desproporcionada de inicio en la infancia, cardiopatía y alteraciones oculares sugestivas de mucopolisacaridosis en presencia de estudio de GAG urinarios prácticamente normales. De acuerdo a la nomenclatura actual para MPS, este subtipo es el X y en el futuro próximo, será interesante ampliar la descripción del espectro fenotípico y las variantes patogénicas asociadas a MPS X y adicionalmente, conocer de su incidencia y prevalencia en diferentes poblaciones.

Referencias

Verheyen S, Blatterer J, Speicher MR et al. J Med Genet 2021: 0: 1-8. PMID: 34916232 DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108061

AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA AFECTACIÓN ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Mercedes Roca Espiau

Diagnóstico Médico. FEETEG.

C/ Carrera del Sábado 4, local. 50006 Zaragoza. España
mroca12@gmail.com

Resumen

Existen múltiples entidades hematológicas y otras (metástasis, infecciones) que pueden afectar a la médula ósea (MO). La técnica de imagen de referencia para el examen de la médula ósea es la resonancia magnética (RM). Los avances tecnológicos han permitido digitalizar los archivos de imágenes y crear aplicaciones que ayudan a elaborar informes estructurados de calidad, facilitando el análisis de los datos y unificando los criterios recogidos, lo que permite mejorar la información y la intercomunicación. Nuestro grupo, con amplia experiencia en la evaluación de la MO por RM, ha diseñado un modelo de informe estructurado de MO utilizando ocho ítems: datos demográficos, sospecha diagnóstica, datos técnicos, tipo de examen inicial o de control, distribución y patrones de afectación, complicaciones y localización, comentarios totales de la evaluación. No hemos encontrado publicaciones previas que reflejen la existencia de un informe estructurado del examen por RM de la MO. Los informes estructurados son el resultado de aplicar una estructura lógica al informe radiológico, y las normas de elaboración comprenden varios criterios: (I) utilizar un lenguaje uniforme. La estandarización de la terminología evita la ambigüedad en los informes y facilita su comparación. (II) Describir con precisión los hallazgos radiológicos, siguiendo un orden prescrito con preguntas y respuestas de revisión. (III) Redactar utilizando tablas de cribado diagnóstico. (IV) Respetar el flujo de trabajo de los radiólogos facilitando el trabajo y no obstaculizándolo. El resultado final de este trabajo ha sido el producto de la colaboración clínico-radiológo de nuestro grupo de trabajo y pretende servir de ayuda a los profesionales que se enfrentan a este tipo de exploraciones.

PROGRESS IN THE STUDY OF BONE DISEASE

Abstract

There are multiple hematological and other entities (metastases, infections) that can affect the bone marrow (BM). The gold standard imaging technique for BM examination is magnetic resonance imaging (MRI). Technological advances have made it possible to digitalize image files and create applications that help to produce higher quality structured reports, facilitating the analysis of data and unifying the criteria collected, making it possible to fill an existing gap. Our group with a wide experience in the evaluation of BM by MRI have designed a model for BM report using eight items: demographic data, diagnostic suspicion, technical data, type of exam initial or control, distribution and patterns involvement, complications and location, total assessment comments. We have not found previous reports that reflect the existence of a structured report of BM examination by MRI. With the selected parameters, a software has been developed that allows to fill in the sections of the structured report with ease and immediacy and to send the result directly to the clinician. Structured reports are the result of applying a logical structure to the radiological report, and the rules of elaboration comprise several criteria: (I) using a uniform language. The standardization of terminology avoids ambiguity in reporting and makes it easier to compare reports. (II) Accurately describe the radiological findings, following a prescribed order with review questions and answers. (III) Drafting using diagnostic screening tables. (IV) Respect the radiologists' workflow by facilitating the work and not hindering it. The final report of this work has been the product of the clinical-radiological collaboration in our working group.

Introduccion

Las enfermedades metabólicas hereditarias de depósito lisosomal se caracterizan por un fallo del funcionamiento normal del metabolismo. Son de origen genético y se producen por una alteración del ADN que da lugar a la modificación de una proteína. Este cambio provoca una acumulación de la sustancia no transformada, que tendrá repercusión en su detección por métodos de imagen.

Todas las pruebas de Diagnóstico por Imagen completan el espectro diagnóstico, junto con sospecha clínica, determinaciones enzimáticas bioquímicas, genética molecular y biomarcadores.

Hasta la fecha, se han identificado más de 70, pero de manera continua se identifican nuevas y subtipos o variantes de las ya descubiertas, todos ellos con una incidencia muy baja, por eso están catalogados como Enfermedades Raras o Minoritarias (según la Unión Europea aquellas cuya incidencia es inferior a 5 casos por 10.000 individuos), e incluso un 80% de ellos como Enfermedades Ultra-raras o muy raras (inferior a 1 caso por 100.000)

Muchas de las Enfermedades Metabólicas afectan preferentemente al Sistema Musculoesquelético y requieren un balance de extensión inicial en el que el radiólogo y los equipos diagnósticos de Resonancia Magnética, son muy relevantes.

Hasta ahora, se ha detallado en numerosas ocasiones, cual es la semiología diagnóstica de la afectación ósea en la Enfermedad de Gaucher y sus complicaciones.

En éste número de la revista *en-LISOS*, vamos a abordar el aspecto de la comunicación entre radiólogo y clinico, a través del informe radiológico, y las posibilidades actuales de informes radiológicos estructurados que van a permitir un posterior manejo estandarizado de los datos obtenidos.

Hoy día con la digitalización de las técnicas de imagen y la facilidad de comunicación y evaluación a través de su análisis por nuevas tecnologías, el clínico va a poder disponer de unas herramientas útiles en el manejo de la Enfermedad de Gaucher aunque el radiólogo no se encuentre presencialmente en el lugar del estudio.

Sin duda el informe radiológico es la principal herramienta de comunicación entre médicos radiólogos y médicos clínicos. Considerando el informe radiológico de texto libre como ejercicio con una gran variabilidad en cuanto a estructura, contenido y estilo, la tendencia actual es implementar el informe radiológico estructurado con el fin de estandarizar la información con una estructura lógica y así aumentar la calidad de los informes radiológicos y la intercomunicación. La estandarización de la terminología evita ambigüedad en los informes y facilita el poder comparar entre si los informes.

Entre las muchas fortalezas que se defienden en el informe estructurado se encuentra la minimización de errores y omisiones en la descripción de las exploraciones radiológicas (2). Además, la implicación de las sociedades radiológicas para impulsar y potenciar los informes estructurados forma parte de auditorías de calidad para los servicios de radiología (3).

Métodos

Primeramente, llevamos a cabo una revisión exhaustiva de las publicaciones siguiendo las recomendaciones para las revisiones sistemáticas y metanálisis del informe PRISMA para explorar las publicaciones anteriores que aplicaran la presentación de informes estructurados de RM de MO. A continuación, revisamos las características que debería reunir un modelo de informe radiológico estructurado. Al no encontrar ningún modelo publicado previamente nos planteamos la necesidad de disponer de un informe estructurado de RM de MO partiendo de la experiencia acumulada por nuestro grupo y

GAUCHER P

teniendo en cuenta las características propuestas para su diseño. Es importante para definir la plantilla del informe estructurado para una enfermedad específica, que todos los médicos radiólogos y médicos clínicos involucrados en esa patología, puedan participar en su elaboración.

Resultados y discusion

La búsqueda hasta octubre 2021, no devolvió ningún artículo que reflejara la existencia de un informe estructurado para la MO; sólo se encontró un artículo descriptivo sobre las directrices para la adquisición, interpretación e informe mediante RM de cuerpo entero en el mieloma múltiple, que hace referencia a una única entidad y a la utilidad de MY-RADS para el diagnóstico de extensión del mieloma múltiple y su implicación terapéutica (4).

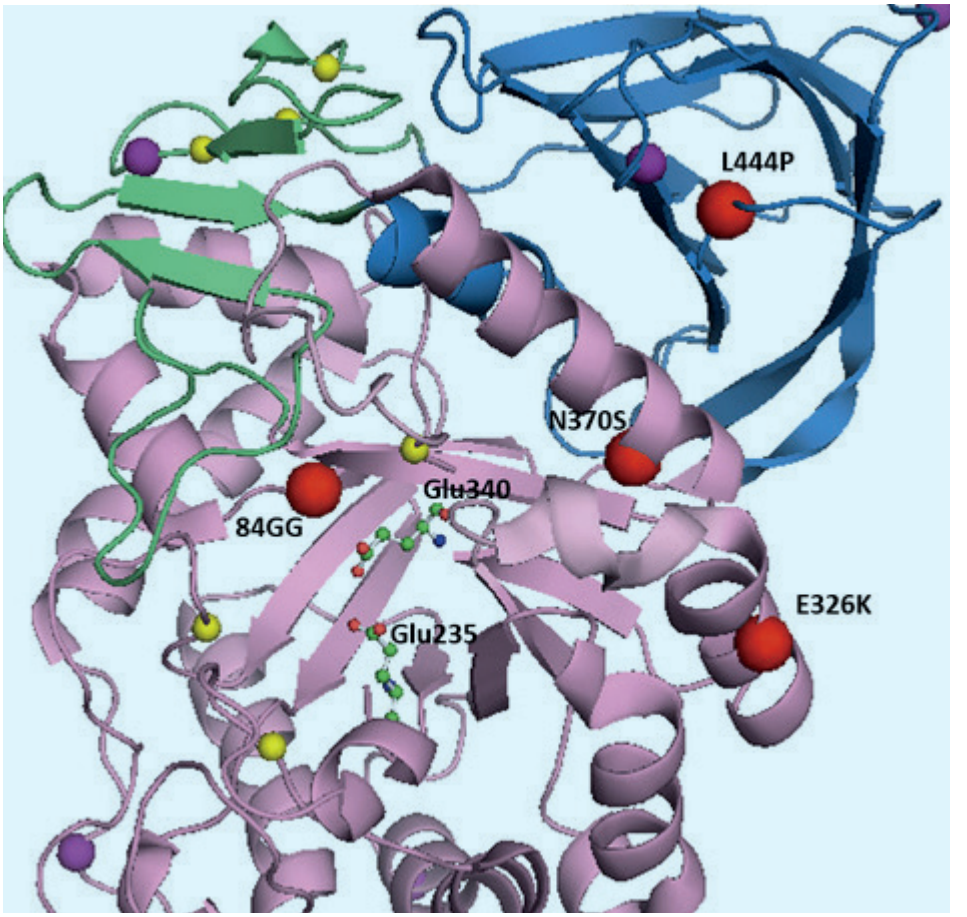
Las publicaciones que evalúan y discuten la necesidad de estándares de calidad en los informes radiológicos datan de la década de 1980 (5). El objetivo de estas primeras publicaciones era definir los criterios de calidad para los informes radiológicos, muchas de ellas erán solo consideraciones teóricas para el uso de terminología lo mas uniforme posible en los informes de texto libre (6).

En el 2007 el Colegio Americano de Radiología (ACR) fue una de las primeras sociedades pioneras en publicar los resultados de un consenso pidiendo informes más estructurados. Al mismo tiempo la Sociedad Radiológica de América del Norte (RSNA) desarrolló y publicó RadLex, para estandarizar los términos utilizados en los informes radiológicos (7,8). Unos años después diferentes sociedades internacionales han promovido el desarrollo de plantillas estandarizadas permitiendo la integración y presentación de forma lógica de la información, para facilitar la clasificación de las diferentes patologías incrementando la calidad de los informes radiológicos (9, 10).

Se ha demostrado que el uso de plantillas de informes estructurados basadas en criterios definidos produce una mejora relevante en la calidad con datos siendo más completos y precisos sobre todo en patología oncológica pero también en diferentes estudios como la radiografía simple de tórax, la RM de hombro, la angiografía pulmonar y la RM en la esclerosis múltiple (11-15). Existen sistemas de informes estructurados similares con módulos texto con terminología especializada ya integrados por los fabricantes de diferentes sistemas informáticos, por ejemplo, BI-RADS, TI-RADS, LI-RADS y en los últimos meses el CO-RADS en la infección COVID-19 (16, 17).

El estudio radiológico de la medula ósea es complejo por muchas razones, entre ellas por la presencia de múltiples patrones y el cambio evolutivo tanto con la edad como a lo largo de la enfermedad, dificulta la interpretación. La creación de informes radiológicos estructurados para el estudio de la medula ósea es de gran relevancia para poder unificar términos y dar una valoración lo más objetiva posible.

Presentamos a través de la revista *en-LISOS*, el modelo de informe estructurado para RM de Médula Osea que hemos aplicado en la Enfermedad de Gaucher, (Figura 1), creado por nuestro grupo y utilizado desde 2020, y que esta validado por la Sociedad Española de Radiología Musculoesquelética (SERME).



Animamos a su uso y difusión entre la comunidad médica involucrada en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Enfermedad de Gaucher y afectación ósea (18).

Referencias

1.- Boland GW, Duszak R Jr ey al. Structured reporting and communication. J Am Coll Radiol 2014; 12:1286–1288

2.- Sarwar A, et al. Metrics for Radiologists in the Era of Value-based Health Care Delivery. Radiographics. 2015;35:866-76.

3.- Kahn CE Jr et al. From guidelines to practice: how reporting templates promote the use of radiology practice guidelines. J Am Coll Radiol. 2013;10:268-273.

4.- Messiou C, Hillengass J, Delorme S, et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology 2019;291:5-13.

5.- Clinger NJ, Hunter TB, Hillman BJ et al. Radiology reporting: attitudes of referring physicians. Radiology 1988; 169: 825–826

6.- Hall FM et al. Language of the radiology report: primer for residents and wayward radiologists. American Journal of Roentgenology 2000; 175: 1239–1242

7.- Dunnick NR, Langlotz CP. The radiology report of the future: a summary of the 2007 Intersociety Conference. 2008: 626–629

8.- Rubin DL. Creating and curating a terminology for radiology: ontology modeling and analysis. J Digit Imaging 2008; 21: 355 –362

9.- Morgan TA, Helibrun ME, Kahn CE Jr. Reporting Initiative of the Radiological Society of North America: Progress and New Directions. Radiology 2014; 273: 642–645 https://www.rsna.org/Reporting_Initiative.aspx

10.- European Society of Radiology (ESR). Good practice for radiological reporting. Guidelines from the European Society of Radiology (ESR). Insights Imaging 2011; 2: 93–96

11.- Flusberg M, Ganeles J, Ekinci T et al. Impact of a Structured Report Template on the Quality of CT and MRI Reports for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis. Journal of the American College of Radiology 2017; 14: 1206–1211

12.- Marcovici PA, Taylor GA et al. Journal Club: Structured radiology reports are more complete and more effective than unstructured reports. American Journal of Roentgenology 2014; 203: 1265–1271

13.- Gassenmaier S, Armbruster M, Haasters F et al. Structured reporting of MRI of the shoulder – improvement of report quality? Eur Radiol 2017; 3: 35

14.- Sabel BO, Plum JL, et al. Structured reporting of CT examinations in acute pulmonary embolism. J Cardiovasc Comput Tomogr 2017; 11: 188–195

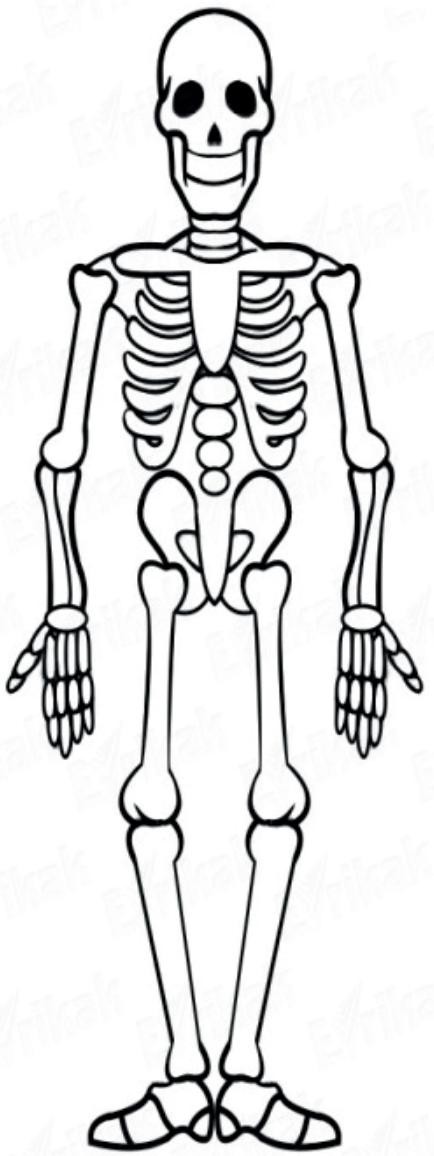
15.- Dickerson E, Davenport MS, Syed F et al. Effect of Template Reporting of Brain MRIs for Multiple Sclerosis on Report Thoroughness and Neurologist- Rated Quality: Results of a Prospective Quality Improvement Project. J Am Coll Radiol 2017; 14: 371–379

16.- Segrelles JD, Medina R, Blanquer I et al. Increasing the Efficiency on Producing Radiology Reports for Breast Cancer Diagnosis by Means of Structured Reports. A Comparative Study. Methods Inf Med 2017; 56: 248–260

17.- Rubin GD et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. Radiology. 2020; 296: 172-180

18.-Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Eloa MJI, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders Quant Imaging Med Surg 2022 | https://dx.doi.org/10.21037/qims-21-119

INFORME DE VALORACIÓN DE MÉDULA ÓSEA POR RESONANCIA MAGNÉTICA



RM DE MÉDULA ÓSEA

IDENTIFICACIÓN:

FECHA:

EQUIPO/Secuencias:

TRATAMIENTO:

Fecha inicio:

RM de CONTROL:

RM por nueva clínica:

INFILTRACIÓN	COLUMNA VERTEBRAL	PELVIS	FÉMURES	Total
Homogénea				
No homogénea				
Difuso				
Moteado				
Reticular				
No infiltración				

COMPLICACIONES	Localizaciones	Total
Fracturas		
Infartos		
Crisis Óseas		
Edema		
Hemorragia		
Gaucheromas		
Necrósis avascular		
Artropatía		

Localizar en esqueleto y hacer suma según S-MRI score

ACLARAMIENTO	SI	NO
Columna vertebral		
Pelvis		
Fémures		

Cálculo del S-MRI

PATRÓN	Score
No infiltración (N)	0
Infiltración homogénea (H)	4
Infiltración NO homogénea	
- Reticular (NHR)	1
- Moteada (NHM)	2
- Difusa (NHD)	3
Complicaciones (Infartos, necrosis, fracturas, prótesis)	4

Máximo score 20

Roca M, Mota J, Alfonso P et al. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. Eur J Radiol 2007; 62:132-137

COMENTARIOS AL ARTÍCULO

"Enfermedad de Gaucher neuronopática: Más allá de la disfunción lisosomal"

Pilar Giraldo Castellano

Fundación Española Estudio y Terapeútica Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales. FEETEG

C/ Carrera del Sábado 4, local. 50006, Zaragoza. España
giraldocastellano@gmail.com

Recientemente se ha publicado este interesante artículo de revisión dedicado a la fisiopatología de la afectación neurológica en la enfermedad de Gaucher, por parte de investigadores de distintos departamentos de la Universidad Pontificia Católica de Santiago de Chile.

Las complicaciones neurológicas de los diferentes tipos de la enfermedad de Gaucher(EG) plantean muchas incógnitas y los mecanismos fisiopatológicos por los que se desarrolla la afectación del sistema nervioso suponen un desafío ya que hay muchos aspectos por descubrir. Hay diferentes líneas de investigación en las formas neurológicas de la EG pero la diversidad clínica y el escaso número de afectados, influyen en que los avances por el momento no sean muy precisos.

En el trabajo de Arévalo NB et al se intenta reunir y actualizar los conocimientos desarrollados en la fisiopatología de las variantes neurológicas a través de modelos celulares y animales, que reproducen los mecanismos disfuncionales que acontecen en una población limitada de pacientes con EG, pero de gran importancia ya que originan problemas graves de salud y carecen de tratamientos eficaces.

Los autores centran la revisión en la recopilación de pruebas relativas a la disfunción que se produce en otras organelas intracelulares diferentes del lisosoma, revisando las vías de señalización mas importantes para descubrir mecanismos patológicos y posibles nuevas dianas terapéuticas, para ello utilizan 124 referencias de artículos relevantes en los que sustentan la revisión.

El acúmulo, en las neuronas de otros lípidos como la glucosilesfingosina, además de la glucosilceramida y el colesterol, en los sujetos deficientes en β-glucocerebrosidasa (β-GC), productos altamente tóxicos para estas células lo que conduce a la neuroinflamación, al acumulo de α-sinucleína y a la muerte neuronal.

El tipo 2 de la enfermedad de Gaucher (EG2) (OMIM #230900), es la forma mas grave y letal de la enfermedad, en ella se presenta el mayor acúmulo de glucosilceramida en las neuronas, el mayor grado de neuroinflamación y la más rápida destrucción neuronal. En los modelos celulares iPSC/GD se demuestra que la pérdida de actividad de la β-GC y la acumulación de glucosilceramida desencadenan una disfunción lisosomal que afecta también a la funcionalidad de otras organelas, debido en parte a las alteraciones en las vías de señalización.

El tipo 3 de la enfermedad de Gaucher (EG3) (OMIM #231000) es una forma con afectación neurológica mas tardía y de evolución lenta y crónica con amplia diversidad de manifestaciones clínicas que establecen hasta tres diferentes subtipos que varian desde la disfución oculomotora aislada hasta epilepsia mioclónica y deterioro cognitivo en los casos mas afectados y otras variantes que presentan asociada deformación esquelética (cifosis, pectum carinatum) o calcificaciones valvulares cardiacas y opacidad corneal.

El tipo 1 de la enfermedad de Gaucher (EG1) (OMIM #230800), es la forma mas frecuente y en principio no presenta manifestaciones neurológicas, pero actualmente conocemos la mayor incidencia de neuropatía periférica en estos pacientes y el desarrollo de enfermedad de Parkinson no solo en los afectos sino en portadores de una variante monoalélica en el gen *GBA1*, lo que constituye el mayor factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Los autores hacen notar la controversia de que en el cerebro de pacientes con EG y enfermedad de Parkinson se evidencia acúmulo de α-synucleina mientras que no se detecta en el cerebro de pacientes con EG2.

El lisosoma es una organela dinámica. Su actividad repercute en la función de otras organelas intracelulares a través de vías de señalización; se desencadena un aumento en la liberación de calcio (Ca2+) desde el retículo endoplásmico activando la vía de degradación asociada a esta estructura (ERAD). El acúmulo de colesterol interrumpe el tráfico intracelular e intensifica la acumulación secundaria de otros lípidos lo que daña con rapidez a la neurona.

En el articulo se detallan las diferentes líneas celulares utilizadas como modelos de EG neurológica por ejemplo : iPSC-derived midbrain dopaminergic neurons, obtenidas a través de cultivo de fibroblastos, líneas celulares humanas U87GBA1−/− , THP-1GBA1−/− obtenidas por metodología CRISPR. Y los modelos animales knock-out diseñados en ratón, zebrafish, Drosophila melanogaster para los estudios con acumulación o no en tejido cerebral.

Las vías de señalización analizadas en estos modelos incluyen:

El factor de transcripción (TFEB) responsable de inducir la expresión de varios genes relacionados con la biogénesis lisosomal y la autofagia, se muestra sobre expresado en línea celular y marcadores de apoptosis involucrados en la necrosis celular como las proteínas RIPK1 y RIPK3 que se encuentran incrementadas en modelo de ratón. Tambien se ha descrito la activación de la tirosin kinasa c-Abl y su interacción con la vía RIPK1/RIPK3/MLKL, lo que sugiere un papel importante de c-Abl en la neuroinflamación de la EG al regular la señalización de RIPK3.

Aunque la disfunción lisosomal es el eje central de la fisiopatología de las formas neurológicas de la EG, el lisosoma es una organela dinámica. Sus funciones repercuten en la función de otras estructuras intracelulares por las vías de señalización y a través de los receptores de membrana (MCS) que regulan la morfología, los procesos de fusión-fisión, la distribución y la función de otras organelas

Se observa de forma llamativa, en las neuronas afectadas por el déficit de β-GC y que son LIMP2-positivas una distribución perinuclear masificada de lisosomas maduros, de mayor tamaño cargados también de colesterol y que tienen un pH mas elevado. La causa de esta distribución alterada no está clara. Posiblemente, estén relacionadas con la distribución ya que LIMP2 es responsable del tráfico de β-GC a los lisosomas, también la localización de los lisosomas depende del grado de maduración, y los lisosomas inmaduros se distribuyen preferentemente en la periferia del citoplasma, mientras que los maduros son más abundantes en la región perinuclear.

Las alteraciones paralelas del retículo endoplásmico:

El retículo endoplásmico es la primera estructura en donde la β-GC transita, se pliega y madura. El estrés del retículo endoplásmico, da lugar a la sobreactivación de la degradación de proteínas asociada al retículo endoplásmico (ERAD) lo que afecta al plegamiento de la β-GC. Esta alteración se ha demostrado en varios modelos celulares de EG neurológica. Se producen cambios en la estructura terciaria de la enzima y un mal plegamiento. También se ha observado en el modelo de D. melanogaster, que la expresión de la mutante de β-GC conduce a defectos en el neurodesarrollo del ojo y a la activación de la señalización de mal plegamiento de la proteína.

El estrés del retículo endoplásmico puede estar mediado por la desregulación de la homeostasis del calcio y contribuye a la muerte neuronal.

Autofagosoma:

Los fallos tempranos y tardíos de la autofagia se producen mayoritariamente en la EG neurológica.

Varios estudios demuestran el aumento de los marcadores de autofagia, como las formas lipídicas de LC3, LC3-II y SQSTM1/p62 en modelos de EG neurológica. El incremento se atribuye mas al defecto en el flujo de autofagia, más que a consecuencia de un aumento de la biogénesis de los autofagosomas. Por ejemplo, se ha propuesto que la acumulación de glucosilceramida conduce a una disminución directa de la fusión autofagosoma/lisosoma y, en consecuencia, defectos en la eliminación de autofagosomas y la acumulación de proteínas. Se ha observado un aumento de los niveles de estas proteínas en ratones con la mutación L444P en *GBA1* en heterocigosis, apoyando la hipótesis de que una actividad β-GC deficiente conduce a defectos autofágicos.

Varios estudios, muestran que una reducción de β-GC promueve la agregación y estabilidad de α-synucleina. Sin embargo, los mecanismos por los que la deficiencia de β-GC promueve la agregación de α-synucleina son controvertidos. Algunos autores sugieren que la acumulación de glucosilceramida por sí misma podría inducir la formación de intermediarios oligoméricos solubles, influyendo así en la formación de la α- synucleina. Sin embargo, otros sugieren que una β-GC insuficiente o mutada podría promover la formación de estos agregados.

El daño mitocondrial es una característica de la EG neuropática:

La alteración de la homeostasis mitocondrial y sus consecuencias están ampliamente descritas en otras enfermedades lisosomales neurodegenerativas.

En la enfermedad de Gaucher, algunos estudios muestran una alteración de la morfología mitocondrial, la disminución de los receptores de membrana, mitocondrias fragmentadas, niveles reducidos en la producción de ATP y aumento de la producción de radicales libres. Sugiere que las alteraciones mitocondriales son efectos secundarios de la disfunción de las organelas y a la degradación las mitocondrias a través de la autofagia. Hasta ahora se desconoce si la disfunción mitocondrial es una consecuencia directa de la disfunción lisosomal o si contribuyen otros eventos celulares.

Aunque el lisosoma, el retículo endoplásmico y las mitocondrias son las principales organelas estudiadas en la fisiopatología de las formas neurológicas de EG, otras estructuras celulares también podrían estar involucradas y desempeñar un papel fundamental. En fibroblastos con la variante N370S en *GBA1*, las alteraciones del aparato de Golgi muestran una estructura fragmentada, dispersa en pequeños elementos. En comparación con las células de control, los mutantes heterocigotos *GBA1* tienen cisternas más cortas y pequeñas.

Del mismo modo, los exosomas han ganado una mayor atención ya que participan en la comunicación y la señalización celular de forma bidireccional en sanos y pacientes. En el plasma de los pacientes con EG se observan exosomas grandes y de varias morfologías en comparación con los controles sanos.

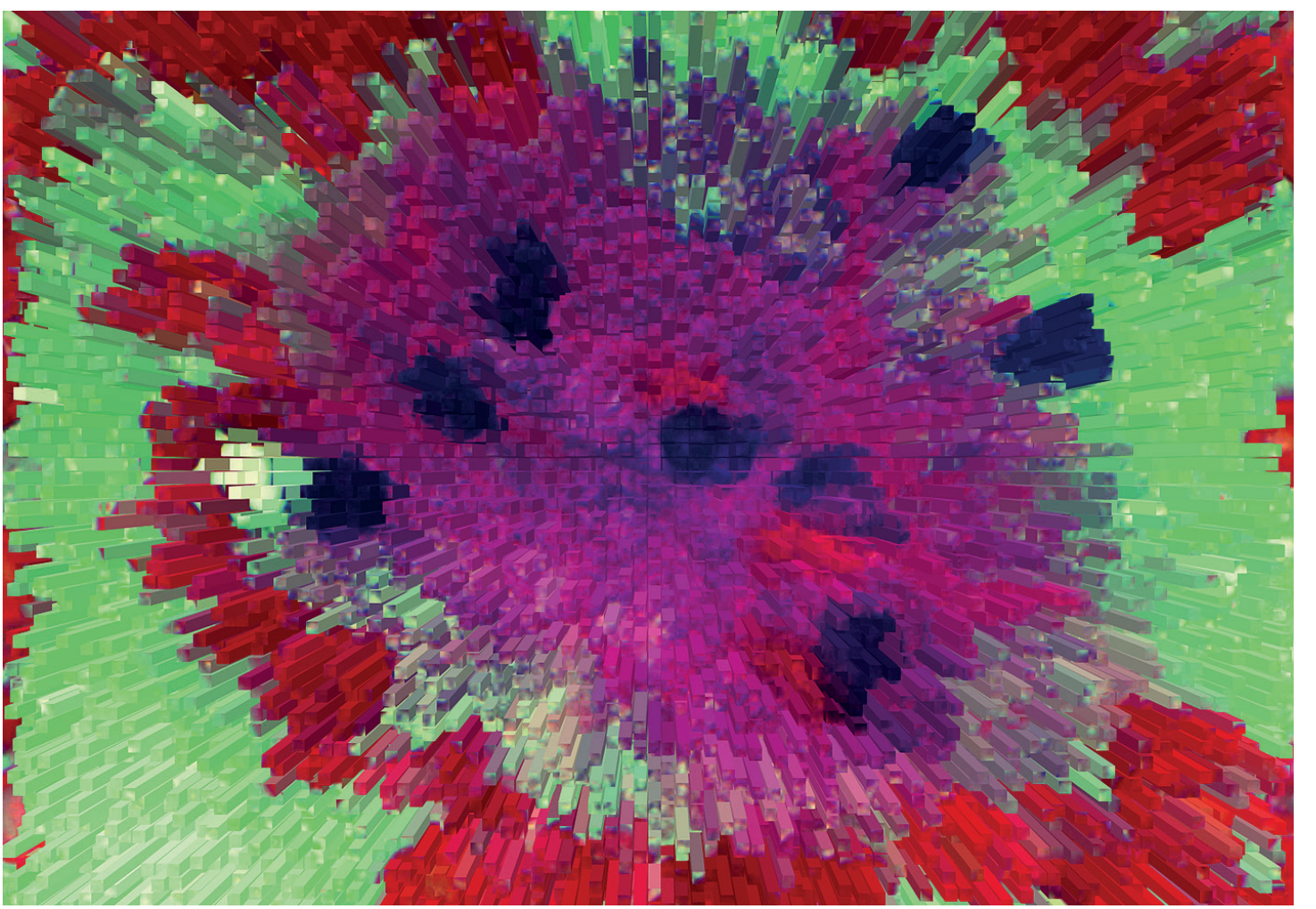
Algunos de estos exosomas son electrónicamente densos y tienen una mayor intensidad de fluorescencia de los marcadores de exosomas CD9 y CD81 que los controles. En este sentido, se ha demostrado que la inhibición de β-GC aumenta el número de exosomas cerebrales y de exosomas asociados a α-synucleina en un modelo de ratón con sobreexpresión de α-synucleina.

Aunque se requieren más estudios para establecer el papel de los exosomas en la patología de la EG pueden tener un papel relevante como transportador de basura para limpiar o transportar moléculas de señal que pueden contribuir o disminuir el entorno patológico.

En resumen, la complejidad de los procesos y la variabilidad de las manifestaciones clínicas no es fácil de desenmarañar, se requiere seguir profundizando en las vias de investigación e identificar nuevas dianas que permitan evitar el devastador daño neurológico que supone la disfunción de β-glucosidasa.

Referencia

Arévalo NB, Lamaizon CM, Cavieres VA, Burgos PV, Álvarez AR, Yañez MJ, Zanlungo S. Neuronopathic Gaucher disease: Beyond lysosomal dysfunction. Front Mol Neurosci. 2022 Aug 3;15:934820. doi: 10.3389/fnmol.2022.934820.



¿EL CRIBADO NEONATAL PARA CUANDO?

Domingo González-Lamuño

Universidad de Cantabria-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España
Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)
gonzaleld@unican.es

Resumen

En España, la perspectiva futura relativa a los programas de cribado neonatal, es seguir avanzando tanto en la armonización de los programas establecidos en las diferentes autonomías, como en la evaluación coste/efectividad para la inclusión en la cartera obligatoria de nuevas enfermedades candidatas. Algunas enfermedades de depósito lisosomal para las que se dispone de tratamientos efectivos, como son la enfermedad de Pompe, la mucopolisacaridosis tipo I y tipo II, junto a otras enfermedades metabólicas-genéticas, podrían ser candidatas a incorporarse a los programas de cribado a corto plazo. Tras años de experiencia acumulada en diferentes regiones del mundo, y contando con datos derivados de estudios piloto realizados en nuestro país, que demuestran la viabilidad de su inclusión en los programas universales de cribado neonatal, consideramos que los informes de recomendaciones deberían ser reevaluados.

NEONATAL SCREENING FOR WHEN?

Abstract

In Spain, the future perspective regarding neonatal screening programs is to continue advancing both in the harmonization of the programs established in the different autonomies, and in the cost/effectiveness evaluation for the inclusion of new candidate diseases in the mandatory portfolio. Some lysosomal storage diseases (LSD), for which effective treatments are available, such as Pompe disease, type I and type II mucopolysaccharidosis, along with other metabolic-genetic diseases, could be candidates for inclusion in short-term screening programs. After years of accumulated experience in different regions of the world, and with data derived from pilot studies carried out in our country, which demonstrate the viability of its inclusion in universal neonatal screening programs, we believe that the recommendations should be re-evaluated.

Introducción

Las diferentes enfermedades de almacenamiento lisosomal (en inglés lisosomal storage diseases, LSD) son causadas por una deficiencia de alguna de las hidrolasas ácidas lisosomales. En general son enfermedades devastadoras desde el momento en el que aparecen los primeros síntomas, debido al daño irreversible en células y tejidos como el músculo esquelético y cardiaco en el caso enfermedad de Pompe, huesos y cartílago en algunos tipos de mucopolisacaridosis (MPS), riñones, ojos y pulmones, pero sobre todo el sistema nervioso en la mayoría de los tipos de LSD denominados neuropáticos. Es por ello que se haya propuesto la necesidad de un tratamiento temprano, al menos de aquellas LSD potencialmente tratables (1).

Además de los múltiples ensayos clínicos basados en terapias genéticas y que previsiblemente serán aplicables en la clínica en pocos años, hoy en día, varias de estas LSD pueden tratarse de forma efectiva con terapias de reemplazo enzimático (ERT), chaperonas farmacológicas, terapias de reducción de sustrato o trasplante de células madre hematopoyéticas (2).

Diferentes estudios han demostrado que en recién nacidos, la detección de LSD en muestras de sangre en papel es posible y los tiempos de respuesta permiten un inicio temprano del tratamiento. Desde el punto de vista técnico, para optimizar el procedimiento es necesario disponer de una plataforma que permita detectar varias LSD simultáneamente. Hoy en día, existen dos métodos principales para realizar estos estudios denominados “ensayos multiplex”, el método fluorométrico microfluídico digital y el método de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) (3, 4). Los ensayos iniciales de detección de LSD para las enfermedades de Pompe y Fabry se realizaron utilizando sustratos de fluorescencia, con poco potencial para un desarrollo de ensayo múltiple. El cambio a ensayos basados en MS/MS permite el cribado simultaneo para varias enfermedades, como son la enfermedad de Pompe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y MPS I, MPS II, MPS 3B, MPS 4A y MPS 6. Este método de detección múltiple ha sido validado en diferentes estudios piloto realizados en gotas de sangre seca de recién nacidos (5-8).

Por tanto, el avance tecnológico que permitió introducir a partir del año 2000, la técnica de MS/MS para la detección de enfermedades metabólicas congénitas supuso en Comunidades como Galicia, un enorme avance que debe ser considerado a la hora de tomar decisiones relativas al cribado. Sin embargo, el primer paso hacia la armonización de los programas de cribado neonatal por parte del Ministerio de Sanidad de España aconteció en julio de 2013, con la aprobación de la cartera común básica de servicios asistenciales y que estableció como obligatorio el cribado neonatal de siete enfermedades endocrino-metabólicas, entre ellas el hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística o anemia falciforme. Además de estas enfermedades obligatorias, cada programa puede ampliar libremente el número de enfermedades cribadas a través de su cartera complementaria, por lo que el rango de enfermedades oficialmente cribadas en los diferentes programas españoles oscila en la actualidad entre 7 y 32 (9).

La inclusión de una nueva enfermedad metabólica en los programas de detección, lleva parejo una serie de informes técnicos y de viabilidad económica. El estudio de viabilidad económica para incorporar el cribado neonatal de LSD realizado en España es del año 2011, y recoge que existe validez analítica mediante técnicas de MS/MS en muestras de gota de sangre en papel, que son necesarios estudios prospectivos para estimar sensibilidad, especificad y valores predictivos, y que el impacto económico de incorporar este cribado supone una inversión de medio millón de EUR por año para todo el Estado. Con todo ello, el informe concluye que el beneficio en términos de salud es incierto (10).

Entre los diferentes programas de cribado neonatal autonómicos que existen en España, únicamente en la Comunidad de Navarra se incluye alguna de las LSD. Fuera de España, los programas de cribado metabólico ampliado del recién nacido incluyen diferentes LSD; en algunos países existe un consenso nacional que incluye la detección de algunas LSD, mientras que en Europa existe cierto grado de discrepancia entre diferentes regiones. En Italia se incluyen cuatro enfermedades lisosomales para todo el territorio; en Holanda en 2021 se incluyó una única enfermedad lisosomal (MPS-1); y en países como Alemania, existen programas piloto de diferentes enfermedades (11).

En España, a nivel Ministerial la perspectiva futura es seguir avanzando tanto en la armonización de los programas establecidos en las diferentes autonomías, como en la evaluación coste/efectividad para la inclusión en la cartera obligatoria de nuevas enfermedades candidatas. En febrero de 2022 la cartera básica se amplió en cuatro enfermedades más (deficiencia de biotinidasa, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria clásica e hiperplasia suprarrenal congénita) y su detección tendrá que incorporarse en todos los programas en el plazo de un año como máximo desde su publicación. Otras enfermedades raras, como la inmunodeficiencia combinada grave o la atrofia muscular espinal, ya han iniciado el proceso de evaluación. Algunas enfermedades de depósito lisosomal como la enfermedad de Pompe, la mucopolisacaridosis tipo I y tipo II, junto a otras enfermedades metabólicas-genéticas (galactosemia, adre-

noleucodistrofia ligada al cromosoma X, déficit cerebral de creatina, o distrofia muscular de Duchenne, entre otras), podrían ser candidatas a corto o medio plazo. Tras 10 años de experiencia acumulada en diferentes regiones del mundo, y con la incorporación de nuevos datos derivados de estudios piloto, como el realizado en Galicia, que demuestran la viabilidad de su inclusión en los programas universales de cribado neonatal en España (12), consideramos que el informe de recomendaciones realizado en España debería ser reevaluado y modificado.

¿Cuál es el motivo para que las LSD no están incluidas en algunos programas ampliados?

Los motivos fundamentales se basan en que los programas de cribado dependen de Salud Pública,y que para introducir una enfermedad en un programa de cribado, no solo se tienen en cuenta aspectos técnicos de la sensibilidad o especificidad de la prueba de detección de la enfermedad, sino también aspectos relativos a la historia natural de la enfermedad, a la edad en la que se manifiesta, y de la efectividad y el momento en el que está indicado iniciar un posible tratamiento.

Si el cribado se va a realizar sobre una LSD que va a debutar clínicamente en la edad adulta, la cuestión más relevante es cómo se manejan los futuros pacientes desde el momento del diagnóstico hasta que aparecen los primeros síntomas. Por otro lado, hay que identificar al responsable del seguimiento de las personas que dan un resultado positivo en el cribado pero en los que no es posible anticipar cuándo manifestarán la enfermedad. Por tanto, los mayores problemas derivan de la diferenciación de sujetos que bien pueden estar enfermos, o ya son personas que requieren un tratamiento. También es determinante conocer de forma anticipada en qué grado y cuándo van a aparecer los síntomas de la enfermedad. Estos aspectos son motivo de debate en muchos países de Europa para algunas LSD, aunque para algunas de estas enfermedades como la enfermedad de Pompe o la mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS-1) ya disponemos de evidencia suficiente para recomendar su incorporación a los programas de cribado del recién nacido (13).

Aunque todavía quedan algunos años para empezar a tratar muchos pacientes con LSD y otras enfermedades genéticas con terapias génicas, en la actualidad disponemos de tratamientos de reemplazo enzimático y de inhibición de sustrato que son efectivos para formas graves de algunas de estas enfermedades. Es por tanto necesario que se incluyan al menos la enfermedad de Pompe y la MPS-1 dentro de los programas de cribado neonatal, tal y como ya se hace en países como EEUU, Italia y Holanda, para poder aplicar de forma precoz los nuevos tratamientos disponibles (14).

¿Cuál es la incidencia de estas enfermedades en la actualidad en España?

Para estimar la incidencia o prevalencia de enfermedades raras, en ausencia de registros derivados de los programas de cribado neonatal, tenemos que utilizar los resultados de los cribados universales de poblaciones similares a la nuestra. Evidentemente, cuando hablamos de enfermedades lisosomales y utilizamos los resultados de estudios asiáticos, la incidencia puede diferir de forma significativa; hablamos de que estudios en algunas poblaciones de Taiwán arrojan una incidencia global de un enfermo LSD por cada 3.000 recién nacidos. En los programas de cribado del estado de Nueva York, EEUU, también encontramos datos de incidencia similares, probablemente derivados del efecto fundador de genes de origen israelita, población con una alta incidencia de una de las enfermedades lisosomales más comunes como es la enfermedad de Gaucher.

Si utilizamos los resultados de los registros más recientes de Italia, que ya no incluyen resultados previos en los que sobrestimaban la incidencia de trastornos como la enfermedad de Fabry, estimamos que uno de cada 4.000-5.000 recién nacidos está afecto de una de las cuatro LSD más comunes (15).

La más frecuente de estos trastornos es la enfermedad de Fabry, que afecta a uno de cada 10.000 recién nacidos. Para las enfermedades de Gaucher y de Pompe la incidencia estimada sería de 1 de cada 20.000 recién nacidos y para la MPS tipo I la incidencia se sitúa en 1 de cada 40.000 recién nacidos. En cuanto a la ASMD, probablemente la incidencia sea cinco veces menos frecuente que la de la enfermedad de Gaucher. Podría estimarse por tanto en un caso por cada 100.000 o 150.000 recién nacidos. En su conjunto, la incidencia para todas las enfermedades lisosomales en nuestro entorno se situaría por tanto en uno de cada 4.000 recién nacidos.

¿Qué opciones existen cuando las enfermedades no tienen tratamiento?

Cuando la enfermedad LSD no dispone de tratamiento de reemplazamiento enzimático o de inhibición del sustrato, puede tratarse desde el punto de vista médico en relación a los problemas asociados. Esto implica adaptación del estilo de vida, actividad física, la nutrición, etc. Aspectos que a veces no se tienen en cuenta y pueden modificar enormemente la calidad de vida y la esperanza de vida de estos pacientes.

Aunque se han iniciado diferentes ensayos clínicos basados en terapia génica en humanos que están obteniendo resultados iniciales esperanzadores, cuando hacemos referencia a que algunas de estas enfermedades no son tratables, hacemos referencia a que no son tratables desde el punto de vista del cambio o sustitución del gen defectuoso; del aporte del enzima deficiente o de la inhibición del sustrato que va a derivar en metabolitos tóxicos. De hecho, existen evidencias de que muchos de los problemas derivados de las LSD son procesos inflamatorios crónicos (16).

La aproximación adecuada de esos problemas inflamatorios puede mejorar enormemente la calidad de vida del paciente, esto implica un adecuado manejo del dolor y de aspectos ligados a los problemas ortopédicos asociados.

Lógicamente, los síntomas clínicos asociados que pueden aparecer, como dolor e inflamación, deben ser tratados. Pero hay muchísimos aspectos que deben manejarse en los pacientes con enfermedades lisosomales que afectan a órganos y sistemas diferentes

como el sistema nervioso, riñón, corazón y aparato cardiovascular, hueso y articulaciones, piel, oído, vista, etc.

Son enfermedades tan complejas cuyo abordaje terapéutico no pueden ser simplificado hasta el punto de pensar que un tratamiento de reemplazo enzimático soluciona absolutamente la vida del paciente. Deben incluirse terapias específicas de rehabilitación y fisioterapia, tratamientos nutricionales, analgesia, medicación para impedir el deterioro de la función renal y el deterioro cardiaco. Todo ello independientemente de que sea posible suministrar el enzima deficiente o inhibir el sustrato.

Los programas de seguimiento clínico deben adaptarse a los problemas que pueden aparecer, especialmente aquellos ligados al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento. En la aproximación al paciente deben considerarse aspectos derivados del estado inflamatorio, especialmente los relativos al metabolismo del hueso, y los trastornos de órganos y sistemas (p.ej. Sistema cardiovascular, que, de alguna forma, se deterioran de manera diferente en estos pacientes.

Otro tema que debe ser considerado es que con las nuevas terapias los pacientes sobreviven a la edad infantil, y previsiblemente en la edad adulta manifestarán problemas que hasta ahora no se detectaban. Es decir, un paciente con determinadas enfermedades previamente consideradas incompatibles con la vida, cuando alcance la edad adulta va a manifestar problemas que ni siquiera habíamos sospechado.

Por tanto, tenemos todo un reto por delante: diagnosticar antes de que se produzcan daños irreversibles, idealmente en el periodo prenatal o en el momento del nacimiento; tratar precozmente incluso antes de nacer y establecer terapias de reemplazamiento celular, terapias avanzadas, inhibición de sustrato, terapias enzimáticas y terapia génica. Todos estos avances terapeuticos dependen de la implantación de programas de detección universales que además garanticen la equidad a la hora de disponer de un diagnóstico precoz. De forma paralela es imprescindible adaptar nuestra capacidad de seguimiento clínico a la hora de identificar otros problemas que previsiblemente van a aparecer y a los que hasta ahora no nos habíamos enfrentado.

Referencias

1. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: From pathophysiology to therapy. Annu Rev Med. 2015; 66:471–486.

2. Boustany RM. Lysosomal storage diseases—The horizon expands. Nat Rev Neurol. 2013; 9:583–598.

3. Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC, Giugliani R. Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. Clin Chim Acta. 2006; 372:98–102.

4. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: Enzymatic diagnosis in DBS on filter paper. Clin Chim Acta. 2001; 308:195–196.

5. Wang D, Eadala B, Sadilek M, Chamoles NA, Turecek F, Scott CR, Gelb MH. Tandem mass spectrometric analysis of DBS for screening of mucopolysaccharidosis I in newborns. Clin Chem. 2005; 51:898–900.

6. Chennamaneni NK, Kumar AB, Barcenas M, Spáčil Z, Scott CR, Tureček F, Gelb MH. Improved reagents for newborn screening of mucopolysaccharidosis types I, II, and VI by tandem mass spectrometry. Anal Chem. 2014; 86:4508–4514.

7. Kumar AB, Masi S, Ghomashchi F, Chennamaneni NK, Ito M, Scott CR, Turecek F, Gelb MH, Spacil Z. Tandem mass spectrometry has a larger analytical range than fluorescence assays of lysosomal enzymes: Application to newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses types II, IVa, and VI. Clin Chem. 2015; 61:1363–1371.

8. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, Schermer MJ, Kantola J, Boyce A, Turecek F, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. Mol Genet Metab. 2016; 118:304–309.

9. González-Lamuño Leguina D, Bóveda Fontán MD, Bueno Delgado M, Gort Mas L, Unceta Suárez M, Morales Conejo M. El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. Perspectiva desde la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) [The metabolic newborn screening as a healthcare model of the precision medicine. Perspective from the Spanish Association for the Study of Congenital Errors of Metabolism (AECOM).]. Rev Esp Salud Publica. 2021 Jan 26;95:e202101021.

10. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA de cribado de enfermedades lisomales: 2011-11.Ministerio de Sanidad y Consumo, año 2011.

11. Scarpa M, Bonham JR, Dionisi-Vici C, Prevot J, Pergent M, Meyts I, Mahlaoui N, Schielen PCJI. Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe. Lancet Reg Health Eur. 2022 Jan 28;13:100311. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100311.

12. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez JV, Lopez-Suarez OE, Couce ML, Fernández-Lorenzo JR. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. Eur J Pediatr. 2017 Aug;176(8):1075-1081.

13. Chiang, S.-C.; Hwu,W.-L.; Lee, N.-C.; Hsu, L.-W.; Chien, Y.-H. Algorithm for Pompe disease newborn screening: Results from the Taiwan screening program.Mol. Genet. Metab. 2012, 106, 281–286.

14. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. Int J Neonatal Screen. 2021 Mar 5;7(1):15.

15. Burlina A.B., Polo G., Salviati L., et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. J. Inherit. Metab. Dis. 2018;41:209–219.

16. Rawnsley DR, Diwan A. Lysosome impairment as a trigger for inflammation in obesity: The proof is in the fat. EBioMedicine. 2020 Jun;56:102824.

LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA. ENFERMEDAD DE BATTEN

Beatriz Escuder Azuara[1] , Sonia Roca Esteve[2] , Raquel Salomón Cambero[3]

[1]Coordinadora de estudios clínicos de FEETEG
[2]Estudiante de Biotecnología
[3]Estudiante de Biotecnología

bea.escuderazuara@gmail.com, soniare1999@gmail.com, raquel.salomon@outlook.es

Resumen

La lipofuscinosis neuronal ceroidea (CLN) o enfermedad de Batten es un grupo de trastornos neurodegenerativos raros, asociados con la formación de depósitos endo-lisosomales tóxicos, que difieren según el gen mutado, clasificándose numéricamente desde CLN 1 hasta CLN 14.

El Dr. Otto Christian Stengel publicó en 1826 la primera descripción clínica, pero fue ignorado en gran medida por la comunidad científica hasta la década de los 1950.

La gravedad de la enfermedad varía entre los distintos tipos, llegando algunos de ellos a un desenlace fatal a corto plazo. Presentan síntomas generales de pérdida de visión, deterioro cognitivo, convulsiones, deterioro muscular y demencia. Para su diagnóstico se recurre al estudio a través de microscopía electrónica, pruebas enzimáticas, resonancias magnéticas y exámenes genéticos.

Aunque no existe tratamiento específico para CLN, la terapia de reemplazo enzimático, la terapia génica, la terapia con células madre y el tratamiento farmacológico se encuentran en estudio clínico. Concretamente, la terapia génica y el tratamiento con trehalosa y miglustat se están evaluando actualmente como terapia candidata para el tratamiento de CLN 6.

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS. BATTEN DISEASE.

Abstract

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCL) or Batten disease involves a group of rare neurodegenerative disorders. These are genetic disorders associated with the formation of toxic endo-lysosomal storage, differing in the mutated gene and are numerically classified from NCL 1 to NCL 14.

Dr. Otto Christian Stengel published the first clinical description in 1826, but was largely ignored by the scientific community until the 1950s

The severity of the disease differs between the different types, some of them leading to death in very short time intervals. The general symptoms are: vision loss, cognitive impairment, seizures, muscle deterioration and dementia. Diagnosis is made through electron microscopy, enzyme tests, magnetic resonance imaging, and genetic testing.

Although there is no specific treatment for NCL, different treatments are being studied, such as enzyme replacement therapy, gene therapy, stem cell therapy and drug administration. Specifically for NCL 6, two treatment alternatives are being studied, which are gene therapy and drug delivery. The combination of trehalose and miglustat plays a very important role in the treatment of NCL 6.

Palabras clave: Lipofuscinosis, Batten, CLN, enfermedad neurodegenerativa.

Introducción

Las lipofuscionosis neuronales ceroideas son trastornos neurodegenerativos graves caracterizados por la acumulación de lipopigmentos ceroides autofluorescentes en la mayor parte de las células neuronales y originados en mutaciones de genes que codifican proteínas solubles y transmembrana, localizadas en el retículo endoplásmico o en los orgánulos endosómicos lisosomales. Se han descrito más de 400 variantes en 13 genes (1, 2).

La localización subcelular preferente de las proteínas CLN se encuentra principalmente en los lisosomas, aunque CLN 6 y CLN 8 están presentes en el retículo endoplásmico (Fig.1)

Las CLN fueron originalmente clasificadas de acuerdo a la primera aparición de los síntomas: Forma infantil, etapa tardía infantil, forma juvenil y forma del adulto. Actualmente, la clasificación atiende a las variantes en 14 genes diferentes. Todas ellas siguen un patrón de herencia autosómica recesiva, a excepción de la CLN 4 que es autosómica dominante (2).

A pesar de ser un grupo genéticamente heterogéneo, todas comparten características histopatológicas y clínicas comunes. Los rasgos más repetidos incluyen la degeneración de células nerviosas, principalmente en la corteza cerebral y cerebelosa, y acumulación de lipopigmentos ceroides autofluorescentes, en tejidos neuronales y periféricos. La retinopatía que desencadena ceguera, mioclonía, ataxia, coreoatetosis, alteraciones del sueño, epilepsia, demencia y muerte prematura son los hallazgos clínicos más comunes (2, 3).

Estas entidades, están consideradas como enfermedades de depósito lisosomal, los lipopigmentos ceroides se acumulan en los lisosomas y la mayor parte de las proteínas características de las CLNs están presentes en los mismos. Sin embargo, la acumulación no es de un sustrato específico de la enfermedad, sino la subunidad c de la ATP sintasa mitocondrial o el esfingolípido activador de las proteínas A y D (4).

Son enfermedades de muy baja frecuencia (ultrararas), la incidencia estimada es de 1 de cada 1.000.000 de nacimientos.

Clasificación

En la tabla 1 se detallan los diferentes tipos descritos de la enfermedad con los genes

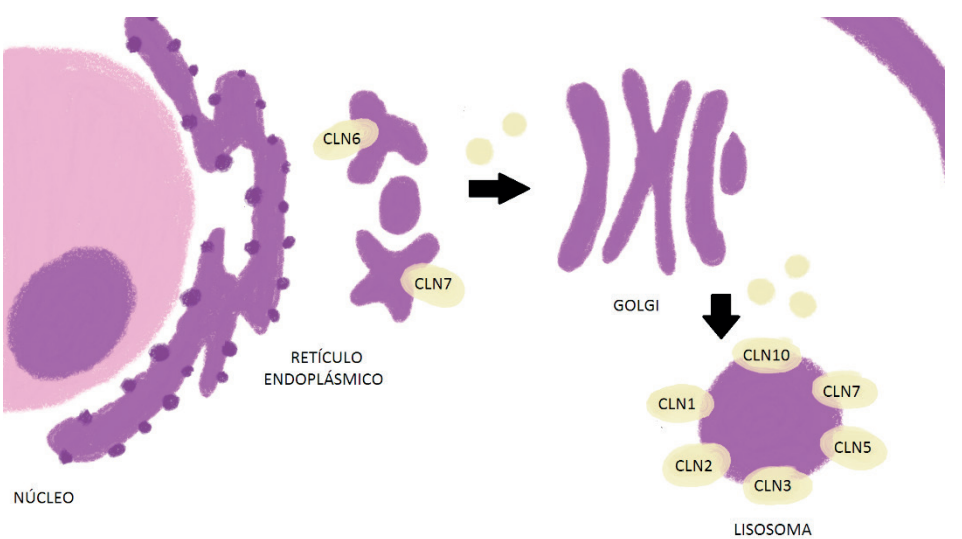


Figura 1. Localización subcelular preferente de las proteínas CLN.

LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA

Clasificación

TIPO	MUTACIÓN EN EL GEN...	PROTEÍNA Y FUNCIÓN	EDAD DE INICIO DE APARICIÓN DE SÍNTOMAS	SÍNTOMAS	OTROS
CLN 1	*PPT1 (CLN1)*	Proteína Palmitoil Tioesterasa 1. Eliminación de ácidos grasos	infantil, juvenil y adulta	Problemas de visión y de miocardio, ataxia, deterioro cognitivo, Párkinson, espasticidad	Muerte prematura
CLN 2	*TPPT1 (CLN2)*	Tripeptidil Peptidasa 1. Descomposición de péptidos.	Infantil tardía	Pérdida de visión, ataxia, convulsiones, parálisis, retraso del desarrollo, epilepsia refractaria	Pérdida de visión menos obvia en las otras variantes
CLN 3	*CLN3*	CLN3. Desconocida	Juvenil	Pérdida de visión, convulsiones, Párkinson, convulsiones, disartria, deterioro cognitivo	Pérdida de visión rápidamente progresiva
CLN 4	*DNAJC5 (CLN4)*	DnaJ homólogo. Reciclaje de proteínas que se encargan de transmitir impulsos nerviosos	Adulta	Ataxia, demencia, convulsiones, mioclono	Única autosómica dominante. No hay pérdida de visión
CLN 5	*CLN5*	CLN5. Digerir y reciclar diferentes tipos de moléculas	Infantil tardía	Pérdida visual, ataxia, epilepsia, deterioro cognitivo	Variante finlandesa
CLN 6	*CLN6*	CLN6. Procesamiento y transporte de proteínas al lisosoma	Infantil, infantil tardía y juvenil	Pérdida visual, ataxia, convulsiones, retraso en el desarrollo motor	Rápida progresión
CLN 7	*MFSD8 (CLN7)*	Superfamilia facilitadora principal. Desconocida	Infantil tardía	Pérdida de visión, convulsiones, demencia, mioclono	Variante turca
CLN 8	*CLN8*	CLN 8. Desconocida	Infantil tardía	Forma 1: pérdida de visión, convulsiones, deterioro motor	Forma 2: deterioro motor y cognitivo. NO pérdida de visión
CLN 9	*CLN9*	Regulador de dihidroceramida sintasa	Juvenil	Pérdida de visión, convulsiones, ataxia, atrofia cerebral	
CLN 10	*CLN10*	Catepsina D de la proteasa aspártica lisosomal (CTSD)	Perinatal	Insuficiencia cardíaca, microencefalia, dificultad respiratoria	Supervivencia de días
CLN 11	*GRN (CLN11)*	Granulina	Adulta	Pérdida de visión, convulsiones, ataxia, deterioro cognitivo	Mutaciones en una sola copia del gen dan lugar a la Enfermedad Demencia frontotemporal
CLN 12	*ATP13A2 (CLN12)*	ATPasa. Transpote de cationes inorgánicos y otras sustancias	Juvenil	Problemas de movimiento y deterioro cognitivo	Causan el síndrome de Kufor-Rakeb
CLN 13	*CTSF (CLN13)*	Catepsina F	Adulta	Deterioro cognitivo, demencia, convulsiones	Muerte prematura
CLN 14	*KCTD7 (CLN14)*	BTB/POZ	Infantil	Epilepsia mioclónica, ataxia	

Tabla 1: Clasificación de lipofuscinosis neuronal ceroidea.

involucrados y la proteína que codifican, la edad de aparición y los síntomas principales. Por rangos de edad se clasifican en infantil (6 meses – 24 meses), infantil tardía (2-4 años), juvenil (4-10 años) y adulta (más de 15 años) (2,5).

En general se conocen con el nombre de enfermedad de Batten, aunque originalmente se refería este término específicamente a la forma juvenil pero se ha generalizado para describir todas las formas de CLN.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo es el resultado del análisis genético en el que se identifiquen las variantes correspondientes en los genes responsables de cada uno de los tipos de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial se establece generalmente con enfermedades mitocondriales y con otras lisosomales como la enfermedad de Niemann-Pick C, con la que comparten síntomas.

Para el diagnóstico se han utilizado análisis enzimático de palmitoil tioesterasa 1, tripeptidil-peptidasa 1 y catepsina D y biopsia de piel para identificar por microscopia electrónica la presencia de acumulo de lipopigmentos ceroides autofluorescentes en los lisosomas. Sin embargo, el único diagnóstico definitivo es el resultado del análisis genético molecular identificando variantes en los genes relacionados con la enfermedad (6).

Para cualquiera de los tipos descritos, los principales hallazgos clínicos que llevan al diagnóstico son:

- La acumulación de depósitos de material autofluorescente como signo distintivo de las formas de enfermedad de Batten, fácilmente observable en la exploración ocular mediante fundoscopia en la mayoría de los casos. Con el transcurso de la enfermedad, los depósitos aumentan, el grosor de la retina se reduce y aparecen bandas circulares de diferentes tonos rosas y naranjas en el nervio óptico y en la retina en la región posterior del ojo.

- Los potenciales evocados visuales y el electrorretinograma reflejan anomalías en el centro de procesamiento visual del cerebro.

- Presencia de linfocitos vacuolados en sangre periférica (Figura 2).

- Detección de niveles elevados de dolicoles en sangre y orina.

- Observación de depósitos de lipofuscina ceroide en células de la piel mediante microscopía electrónica.

. Signos reveladores de convulsiones en registros de electroencefalograma.

- Cambios en la apariencia del cerebro observadas en imágenes de Resonancia magnética y tomografía computarizada.

- Es frecuente la dificultad para la detección de algunos de los anteriores signos; por ejemplo, los linfocitos vacuolados y los dolicoles pueden presentarse en niveles demasiado bajos para ser detectables en muestras de sangre u orina.

Tratamiento general de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea

Sin tratamiento, los pacientes afectos de lipofuscinosis neuronal ceroidea sufren pérdidas de visión, discapacidad mental, incremento en la frecuencia de convulsiones y deterioro progresivo de las habilidades motoras. Que, finalmente, conduce a la necesidad de cuidados ininterrumpidos y una muerte prematura.

Aunque, se encuentran en marcha investigaciones en tratamientos para la prevención y terapia para la mayor parte de los tipos de enfermedad de Batten, todavía no se dispone de opción terapéutica para todos ellos.

Únicamente para la variante CLN 2 producida por variantes en el gen que codifica a la tripeptidil peptidasa 1 (*TPPT1*), una enzima lisosomal soluble, dispone de una terapia de sustitución enzimática (cerliponasa alfa) que ha sido aprobada por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la enfermedad CLN 2 (7).

Se han ensayado posibles tratamientos modificadores de la enfermedad en estudios clínicos, pero ninguno de ellos han resultado eficaces y no han sido aprobado por las agencias reguladoras.

La opción disponible actualmente está basada en el tratamiento de síntomas, dependiente del tipo de CLN y del paciente. Tratamientos anticonvulsivantes para la reducción o control de convulsiones, fármacos para tratar la ansiedad, depresión, parkinsonismo y espasticidad.

La fisioterapia y la terapia ocupacional pueden servir de ayuda para la conservación de las funciones y bienestar mientras sea posible. Y la adaptación de la alimentación a los inconvenientes derivados de la dificultad de deglución que a menudo se presenta.

Existen recomendaciones de aporte de Selenio, vitamina E, lamotrigina y carbamazepina basadas en su beneficio frente a daños celulares causados por radicales libres y en el control de crisis epilépticas.

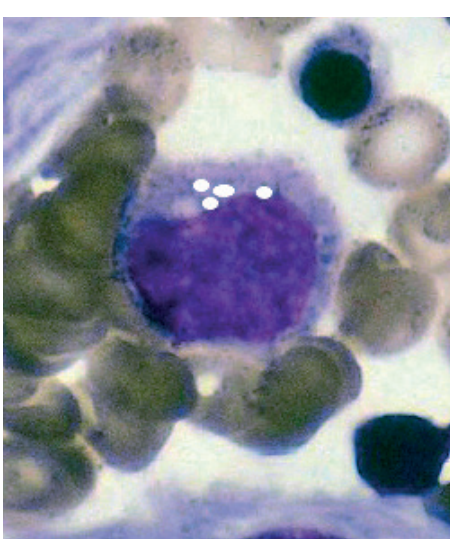


Figura 2. Sangre periférica. Imagen microscópica de linfocito vacuolado. MGG 100X

Los avances recientes en la terapia génica, la terapia génica de la retina, pequeñas moléculas que cruzan la barrera hematoencefálica y la extracción y administración de células madre, junto con una comprensión más avanzada de la biología lisosomal, el tráfico celular y la función mitocondrial, contribuyen a la lista de terapias emergentes para tratar CLN 3.

En el caso de la CLN 6, la terapia génica, actualmente en ensayo clínico fase I/II en el National Children´s Hospital (Columbus, OH, U.S.A.), a través de inyección de virus adenoasociado, scAAV9, por vía intratecal, trata de conservar habilidades y coodinación motora, a la vez que intenta reducir neuropatologías (8). Se ha conseguido demostrar que la administración de fármacos como la flupirtina, retigabina, minociclina mejora la visión y reducen la apoptosis como tratamientos paliativos.

También se encuentra en estudio la combinación de trehalosa con miglustat. La trehalosa, disacárido natural con capacidad de reducir acumulación de residuos celulares característicos de enfermedades de depósito lisosomal (9). Y miglustat, pequeña molécula de iminoazucar que actúa como inhibidor oral de glucosilceramida sintasa y previene la acumulación de gangliósidos dañinos, además inhibe la actividad de la trehalasa intestinal, incrementando así la exposición a trehalosa (10, 11).

Discusión

Las funciones de las proteínas CLN y los mecanismos de la enfermedad no son todavía completamente conocidos, por lo que es imprescindible profundizar más en los mecanismos fisiopatológicos, realizar análisis de expresión de genes mutados en pacientes con estos trastornos combinados con descripción detallada de fenotipo clínico para relacionar la asociación de las mutaciones con el inicio de la progresión de la enfermedad.

Los modelos animales han proporcionado datos valiosos sobre la patología característica de CLN y han revelado que la activación temprana de las células de la glia, precede a la pérdida de neuronas en el sistema tálamocortical. Los modelos de ratón también se están utilizando de manera eficiente para la evaluación de estrategias terapéuticas.

Las herramientas generadas en genómica han facilitado el análisis conjunto de los genes involucrados en los distintos tipos de CLN, aportando características que definen entidades diferenciadas en su expresión y evolución.

Estos progresos en la caracterización individualizada de los afectados por diferentes tipos de enfermedad posibilitan la búsqueda y desarrollo de terapias efectivas, sin que por el momento se disponga de muchas alternativas ni tratamientos realmente eficaces.

Además de la luz que arrojaría dicha información, un mayor conocimiento de los mecanismos revelaría la verdadera medida en que las diferentes formas son similares o distintas entre sí.

Estos avances en la comprensión de la enfermedad confiamos que impulsen la investigación y el desarrollo de tratamientos basados en los mecanismos fisiopatológicos y en una mejor expectativa y calidad de vida en estos pacientes.

Referencias

1. Mole SE, Williams RE. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. GeneReviews. August 1, 2013; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/.

2. Del Socorro PPM. Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea. Publicia; 2014; https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13607/lipofuscinosis-neuronal-ceroidea#ref_9561

3. INSERM US14 -- TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Orphanet: Ceroidolipofuscinosis neuronal. Orpha.net. [citado el 2 de abril de 2022]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=216&lng=ES

4. Jalanko A, Braulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Biochim Biophys Acta. 2009;1793(4):697–709. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488908003996

5. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, Pietrafusa N, Pepi C, Calabrese C, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis: Potential for targeted therapy. Drugs. 2021;81(1):101–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01440-7

6. Rosenberg, J. B., Chen, A., Kaminsky, S. M., Crystal, R. G., & Sondhi, D. Advances in the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis. Expert Opinion on Orphan Drugs 2019; 7(11):473–500. https://doi.org/10.1080/21678707.2019.1684258

7. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. Drugs. 2017;77(11):1247-1249.

8. Holler CJ, Taylor G, McEachin ZT, Deng Q, Watkins WJ, Hudson K, et al. Trehalose upregulates progranulin expression in human and mouse models of GRN haploinsufficiency: a novel therapeutic lead to treat frontotemporal dementia. Mol Neurodegener. 2016;11(1):46. http://dx.doi.org/10.1186/s13024-016-0114-3

9. Trehalose in Subjects With Neuronal Ceroid Lipofuscinoses - Full Text View - ClinicalTrials.Gov. (n.d.). Clinicaltrials.Gov. Retrieved April 26, 2022, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04808297

10. Miglustat: Neuropathy: case report. Reactions Weekly. 2017; 1656(1): 324–324. https://doi.org/10.1007/s40278-017-31653-5

11. Fischetto R, Palladino V, Mancardi MM, Giacomini T, Palladino S, Gaeta A, et al. Substrate reduction therapy with Miglustat in pediatric patients with GM1 type 2 gangliosidosis delays neurological involvement: A multicenter experience. Mol Genet Genomic Med. 2020;8(10):e1371

XII CONGRESO LATINOAMERICANO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y PESQUISA NEONATAL (SLEIMPN)

“En la era de las omicas”

Leticia Belmont Martínez

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz. Subdirección de Medicina Experimental. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. México

leticia.belmont@gmail.com

El Congreso de Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal (SLEIMPN) 2022, se llevó a cabo en Punta Cana, República Dominicana, después de un gran desafío debido al diferimiento como consecuencia de la pandemia el virus SARS-Cov-2, mejor conocido como COVID 19. La SLEIMPN se encuentra verdaderamente comprometida con la difusión de temas de vanguardia para toda la comunidad latinoamericana y, como todas las sociedades internacionales ha enfrentado diversas situaciones como consecuencia de la pandemia, y al igual que todas ha mantenido el compromiso y labor, manteniendo actividades virtuales tratando de llegar a cada uno de los integrantes y a todo el personal médico interesado en esta área. Evidentemente experimentamos un giro radical que ha generado múltiples comunicaciones científicas de los diferentes aspectos de los pacientes con EIM, en el entorno del COVID-19, debido a la preocupación del impacto en generar pautas de control y seguimiento, diagnósticos nuevos, pesquisa neonatal, aspectos educativos, sociales, psicológicos, vacunación, consulta virtual, seguimiento a distancia y una lista muy larga de muchos otros temas de interés.

La era de las omicas, como tema central de este congreso resulta interesante en un evento de participación no solo de profesionales latinoamericanos dedicados a los errores innatos del metabolismo (EIM) y pesquisa neonatal (PN), sino de diferentes países que asistieron y participaron activamente. Se presentaron 157 trabajos libres, de los cuales 28 se presentaron de forma oral, 14 de EIM y 14 de PN, los resúmenes se encuentran publicados en un suplemento especial de la revista Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening (JIEMS Supplement with SLEIMPN 2022 Abtracts).

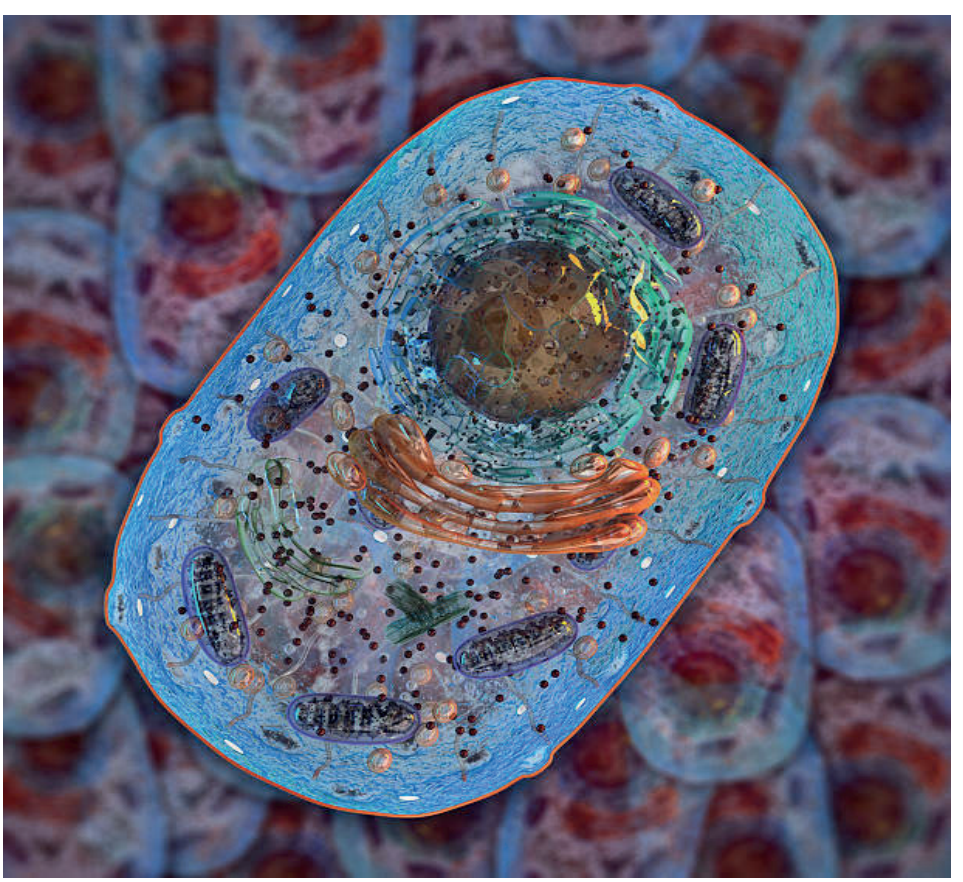
Se contemplaron dos cursos precongreso, uno de nutrición y otro de pesquisa neonatal. En el de nutrición se consideraron los defectos de beta oxidación de ácidos grasos por Deborah Marsden (EE.UU.), uso de dieta cetogénica en errores innatos del metabolismo: en quien, como y cuanto a cargo de Soraia Poloni (Brasil) comentando la utilidad que ha demostrado más allá de las crisis convulsivas de difícil control, Mantención del estado nutricional normal en los EIM: prevención de desnutrición y malnutrición por Lizbeth López (México), quien nos compartió un análisis situacional en torno a la malnutrición, desde la desnutrición hasta el sobrepeso y obesidad a la que se enfrentan los médicos y nutriólogos, además del EIM a tratar y el desafío que representa, éste tema fue complementado por Ida Schwartz (Brasil), que abordó el tema de adherencia al tratamiento dietoterapéutico en los EIM, siendo problema que impacta considerablemente. Y complementado este taller se incluyeron aspectos clínicos y tratamiento en defectos del ciclo de la urea (UCD) por Marshall Summar (EE.UU.), Diagnóstico y tratamiento en enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (MSUD) Florencia Salazar (Chile), así como guías de manejo MSUD y DCU, Se ilustro a través de un caso clínico de forma dinámica por Carolina Souza (Brasil) / Valerie Hamilton (Chile) el manejo de hiperamonemia contemplando el tratamiento médico con las opciones en el mercado (benzoato de sodio, fenilbutirato, ácido carglúmico y las indicaciones de hemofiltración, la importancia de la intervención oportuna en la fase aguda, evitando edema cerebral, y considerando los métodos para destoxificar como la diálisis/hemodiálisis y el manejo nutricional. En todos los casos de hiperamonemia se deben considerar las situaciones especiales como las vacunas y aplicarlas cuando el paciente tenga control metabólico, y en caso de cirugía o estrés fisiológico, evitar el ayuno, brindar un buen aporte de glucosa, contemplar y adecuar el tratamiento de emergencia. En el caso de paciente con MSDU Marcela Vela y Lizbeth López (México), sugieren que en caso de emergencia el objetivo es aportar 150mg/kg/día, colocar sonda nasogástrica para aporte enteral y asegurar la nutrición, alimento médico libre de aminoácidos ramificados (120-150%) y, proporcionar no sólo el aporte de proteína recomendado para la edad, sino que también reemplace las fuentes de proteína intacta eliminadas para restringir los aminoácidos ramificados.

En el taller de PN, inició con La ruta de la Pesquisa Neonatal Veronica Wiley (Australia), también se abordó la Pesquisa Neonatal analizada desde la Salud Pública: especificidad, sensibilidad, PPV, importancia de las definiciones y la población a pesquisar por Enzo Ranieri (Australia), Como seleccionar un panel apropiado de enfermedades a pesquisar a cargo Marcela Vela (México), Como optimizar y monitorear los resultados de la Pesquisa Neoanatal: desde la recolección de muestras hasta la confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento por Tania Marini (Brasil), camino ya conocido pero siempre con miras a mejorar. Consideraciones para la correcta selección de métodos de medida y algoritmos de interpretación en programas en vías de desarrollo por Raquel Yahyaoui (España), Definición de Valores de Corte: una variable crítica para la confiabilidad del sistema de detección a cargo de Gustavo Borrajo (Argentina), con apreciaciones muy valiosas que ayudan a un adecuada interpretación y las Variables Preanalíticas y Analíticas que pueden afectar la confiabilidad de los resultados de la Pesquisa Neonatal por Ernesto González (Cuba).

La conferencia inaugural a estuvo a cargo de Belén Pérez de España, con el título Tamiz Neonatal Genómico: el nuevo paradigma del futuro?, comentó que el tamiz neonatal (TN) es un ejemplo de precisión, prevención y medicina personalizada, la meta es encontrar niños enfermos entre los niños sanos, con resultados rápidos y precisos para iniciar terapia de forma rápida, seguimiento personalizado y terapia dirigida, prevenir el daño irreversible a otros órganos e identificar nuevos desordenes genéticos tratables. Mencionó que el TN para EIM está asociado con los avances tecnológicos. La primera revolución inicia en 1961 con un test/una enfermedad que surge con la aportación del Dr. Roberth Guthrie con la detección de PKU, en España F.Mayor y Magdalena Ugarte iniciaron el tamiz neonatal para PKU. La segunda revolución empieza en la década de 1990 un test/cientos de genes, esto se logra con MS/MS, y en España en el año 2000 en Galicia se inició el tamiz ampliado. La tercera revolución se da 2010 con el NGS un test/miles de

genes. Belén Pérez enfatiza la importancia de la segunda gota después del MS/MS para estudio genético, más de 130 genes diferentes causan desordenes detectados en NBS, y la segunda gota para secuenciación de exoma o genoma. En la nueva era de la NGS la primera gota es para secuenciación de ADN, para identificar variantes patogénicas y la segunda gota es para estudios bioquímicos o enzimáticos. Sin embargo, la secuenciación genómica para tamiz neonatal no puede reemplazar a los programas de tamiz neonatal existentes. La correlación genotipo/fenotipo no directa y, una combinación de datos bioquímicos y genómicos pueden ayudar a un diagnóstico más preciso. Actualmente en España cuentan con un estudio piloto de NBS genético con acciones precisas antes y después del nacimiento para evaluar y mejorar. Los beneficios de combinas NGS con MS/MS son evidentes, sobre todo para EIM que no se pueden identificar bioquímicamente. Y en la nueva era, hay que seleccionar la tecnología, seleccionar los genes y priorizar las variantes.

En cuanto a las omicas en el laboratorio de enfermedades metabólicas hereditarias Antonia Ribes (España) nos habló de los Nuevos métodos ómicos en el laboratorio de errores innatos del metabolismo, del genotipo al fenotipo tenemos la metabolómica (metabolitos), proteómica (proteínas), transcriptómica (mRNA) y genómica (DNA). Los métodos en éstas ómicas se encaminan a la identificación de marcadores diagnósticos, identificación de nuevas enfermedades y a la interpretación de variantes de significado incierto. La ómica es un neologismo proveniente del inglés que en biología molecular se utiliza como sufijo para referirse al estudio de la totalidad o del conjunto de algo. A pesar de que durante muchos años se creyó que las enfermedades eran exclusivamente debidas a mutaciones/variantes patógenas en los genes, hoy se sabe que conocer solo el genoma no nos proporciona la información completa de lo que está sucediendo en un organismo, es decir, es difícil predecir el fenotipo solo a partir del genotipo, las proteínas son las que regulan todas las funciones celulares y son las que ejecutan todas las actividades dictadas por los genes. Los genes distintos se expresan en diferentes tipos de células, lo que significa que es necesario identificar incluso el conjunto básico de proteínas que se producen en una célula. Los niveles de expresión proteica no son predecibles por los niveles de mRNA. El proteoma es un estado dinámico que refleja en cada momento el metabolismo celular, mientras que el genoma de un individuo permanece constante a lo largo de su vida, el proteoma es cambiante según la edad, condición, tipo celular, etc. Se puede afirmar que el proteoma es varias órdenes de magnitud más complicado que el genoma mencionó. María Luz Couce (España) cuando habló de la Importancia de la proteómica en el estudio de los errores innatos del metabolismo, enfatizando que las proteínas son partes vitales de los organismos vivos, con muchas funciones, y el proteoma es el conjunto completo de proteínas que un organismo o sistema produce o modifica. Nos compartió una excelente clasificación de los tipos de proteoma: proteómica funcional, proteómica estructural, perfiles de expresión proteica y modificaciones post-traslacioinales. Comentó que en ésta interesante área los tipos de estudios proteómicos aun podemos disponer de los cualitativos que son aquellos que nos informan de la expresión o no de una determinada proteína o conjunto proteico (presencia/ausencia), pero la LC-MSMS y la electroforesis bidimensional + MALDI-TOF , permiten separar la mezcla compleja de péptidos, después de digerir las proteínas con tripsina en fase líquida y la salida está acoplada a una MSMS de forma que todo lo que entra se identifica y así tenemos la visión completa de la proteoma. La proteómica tiene dos líneas claras en



ls aplicación a la biomedicina y en los EIM, la primera está orientada la identificación de marcadores de diagnóstico, pronóstico o respuesta a tratamiento y compara la expresión proteica de los tejidos normales y enfermos para identificar proteínas que se expresen de forma aberrante que puedan representar nuevos marcadores; y la segunda línea va dirigida al desarrollo de herramientas que permitan el análisis simultáneo de proteínas identificados como marcadores proteicos, lo cual es muy interesante tomando en cuenta que en el ser humano están presentes aproximadamente 10,000 proteínas. Es importante considerar que el análisis genético llega al diagnóstico en un 35% y surge una brecha de diagnóstico debido a las limitaciones en la priorización e interpretación de las variantes detectadas. Si se revisa la utilidad de complementos de los datos genéticos con datos transcriptómicos y se brinda una perspectiva para la introducción de la proteómica en el diagnóstico. (J Inherit Metab Dis.2020;43:25-35). Nos compartió un ejemplo de la proteómica en la búsqueda de biomarcadores en MPSIVA, y comentó que dentro de los avances en la investigación y tratamiento de los EIM actualmente se han desarrollado varias líneas de investigación en varias terapias como avances la terapia de reemplazo enzimático, terapia génica, terapias basadas en tecnología de ARN, terapia de chaperonas farmacológicas, edición génica (Zinc-fingers, CRISPR Cas9), y nanotecnología, esto general que también exista un desarrollo de la capacidad diagnóstica y de seguimiento para llegar a un diagnóstico más rápido y preciso. En las terapias de reemplazo enzimatico hay limitaciones que se deben atender como la producción de anticuerpos, bajas concentraciones en otros órganos, la biodistribución y la necesidad de mantener mas tiempo niveles plasmáticos adecuados.

Otro tema interesante y complejo es el estudio de las enfermedades mitocondriales conferencia impartida por Tamas Kozicz (EE. UU.) y hablo de las perspectivas, en donde el cerebro es uno de los órganos más afectados en las enfermedades mitocondriales. Afirmó que nosotros no podemos extraer humanamente neuronas humanas vivas, pero nosotros podemos extraer células somáticas como los fibroblastos y nosotros podemos reprogramarlos para inducir células madre pluripotentes, esta es una propuesta de modelo humano novedoso para las enfermedades neurológicas. Ëste modelo de reprogramación de fibroblastos por transfección retroviral se puede consultar en Cell Rep.2020 Apr 21;31(3):107538. Concluyó que el daño de la función mitocondrial más las abundantes mitocondrias alteradas en la función de los axones y sinapsis, reducen las mitocondrias y la densidad sináptica, reducen la actividad neuronal, reducen la actividad y organización de la red neuronal.

Complementando ésta participación José Abdenur (EE.UU), con Actualización en enfermedades mitocondriales ilustró los síndromes de agotamiento de DNA mitocondrial en hígado, músculo, oído, cerebro, nervios periféricos intestino y riñón. Los efectos del ácido aminolevulínico y citrato ferroso de sodio en los fibroblastos de individuos con diferentes enfermedades mitocondriales demostrando un incremento en el consumo de oxígeno, niveles de ATP y número de copias mitocondriales después de tratamiento. Mencionó que en el conocimientos de las enfermedades mitocondriales primero hay que

demostrar la expresión de la enfermedad en fibroblastos ya que se presenta disminución de mRNA, disminución del consumo de oxígeno, aumento del ácido láctico y la fragmentación mitocondrial. Mejorar los tratamientos que puedan mejorar el fenotipo, como el tratamiento con ALA/Fe++ que aumenta el consumo de oxígeno, disminuye el ácido láctico y mejora el estado antioxidante. Generar células madre potenciales para reprogramación favorezcan la diferenciación neuronal y demostrar la expresión de la enfermedad en células neuronales,

En la conferencia "Mas allá de la terapia de reemplazo enzimático en Lisosomales" a cargo de Antonio Gonzalez-Meneses (España), explicó que actualmente se cuenta con enzimas mejoradas en el tratamiento enzimático sustitutivo. Como ejemplo en la enfermedad de Pompe mencionó a las enzimas de segunda generación: Avalglucosidasa alfa (FDA 2021), Cipaglucosidasa alfa para usar combinado con Miglustat y VAL-1221 doble absorción músculo (M6P) y citoplasma muscular (ENT2). Otro ejemplo mencionado fue Caballos de Troya en MPSII Pabinafusp Alfa, proteína de fusión se transferrina-iduronato-2-sulfatasa, se administra i.v., y gracias al receptor de transferrina penetra a SNC. (Mol Ther.2021 Feb 3;29(2):671-679). Pabinafusp alfa en ensayo 2-3 cuenta con un estudio multicéntrico en el cual se incluyeron 28 varones con MPSII, el objetivo primario fue la eficacia de Pabinofusp alfa para cruzar la barrera hematoencefálica, previamente la fase ½ mostró pase a la BHE y descenso de GAGs cerebrales. (Mol Ther 2019.27:456-464). También comentó ejemplos de tratamiento combinado de enzimas y chaperonas como es el caso de Migalastat y Agalsidasa, cuyo uso combinado demostró aumento de la actividad plasmática de alfa galactosidasa de 1.2 -5.1 veces frente a la enzima sola en 22 de los 23 pacientes incluidos. (PLoS One.2015 Aug7;10(8):e0134341). Además, el uso combinado de Venglustat e Imiglucerasa en adultos con enfermedad de Gaucher tipo 3, en 13 participantes la disminución de lyso GL-1 en plasma y LCR (70%), es un estudio multicéntrico de 260 semanas, aún activo. (Mol Gen Metabol volume 126, issue 2, February 2019 page S131).

Otro tratamiento combinado es ambroxol con enzima en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3, 25 mg/kg/día, ha demostrado mejoras neurológicas parciales como mejoría en la ataxia. Mol Genet Metab Rep.2019. May 17;20:100476). Actualmente la terapia génica ha tenido grandes avances sobre órganos diana como el cerebro con adenovirus recombinantes asociados y se han identificado serotipos específicos (AAV9, AAVrh10, AAVrh8) que pueden atravesar directamente la BHE y llegar al SNC tras la administración i.v. Otra terapia relevante es Transpher A y Transpher B para pacientes con MPS IIIA y MPS IIIB, se encuentran en fase I-II, bien tolerado hasta el momento, (Int J Mol Sci, 2021 Sep;22(17):9200. También con la terapia génica ex vivo combinada con trasplante de médula ósea en pacientes con MPS I, las células sanas tienen la capacidad de corregir defectos enzimáticos de células enfermas, con un lentivirus y mejora la cantidad de enzima disponible. Concluyó mencionado que los tratamientos de las enfermedades lisosomales se encuentran en avance permanente, existen múltiples enfoques para tratar diferentes enfermedades como las enzimas nuevas o mejoradas, tratamientos combinados, terapia génica y trasplantes de médula ósea mejorados, y que es preciso un diagnóstico precoz para aprovechar el potencial de curación o mejoría en nuevas terapias.

Dentro de los avances en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con acidurias orgánicas, María Luz Couce (España), con un enfoque en la acidemia propiónica (AP), sin dejar de mencionar a la acidemia metilmalónica y la isovalérica, para ubicar el entorno bioquímicos de las acidurias orgánicas, enfatizó que lo que se ha visto más recientemente en los pacientes con AP es la búsqueda de nuevos marcadores en muestras de papel filtro, el comportamiento de los aminoácidos en las descompensaciones metabólicas agudas, y si debemos de modificar el tratamiento de base de los pacientes con AP y si debemos de emplear suplementos para normalizar los niveles ce CoQ10. Se recalcó la importancia de C3 elevado como biomarcador, y siguiendo el algoritmo de decisiones los ácidos orgánicos en orina. Entre los marcadores de segundo nivel para AP y AMM además del aumento de C3/C2 propionilcarnitina/acetilcarnitina, hay que destacar el aumento de la C17 heptadecanoilcarnitina como marcador de las alteraciones en el metabolismo de los defectos del propionato en el tamiz neonatal. Conocer lo que acontece en los episodios de descompensación aguda es un tema de gran interés. En un estudio prospectivo observacional de dos años y medio se realizó la caracterización del perfil de aminoácidos plasmáticos durante episodios de descompensación aguda, se analizaron 19 aminogramas en 10 pacientes con AP comparando los datos obtenidos durante la estabilidad con 40 episodios de descompensación metabólica aguda, reportándose cetosis ++ en 22 episodios de descompensación e hiperamonemia > 60µmol/L en 18 episodios de descompensación. (Amino acids 2022;30 doi 10.1007/s00726-022-03128-6), en 10 de los pacientes AP se aumentaron los niveles de los tres aminoácidos ramificados en descompensación con respecto al basal por el aumento del catabolismo. La síntesis de glicina/alanina (Gln/Ala) se realiza en el músculo esquelético a partir de los aminoácidos ramificados y utiliza glutamano/acetoglutarato como compañeros de transaminación y sustratos anapleróticos para el ciclo de krebs, tanto la baja disponibilidad de α-cetogltarato como el desajuste de los aminoácidos ramificados podrían ser los responsables de la disminución de la Gln(Ala durante la descompensación. El acúmulo de proponil-CoA intracelular da lugar a la inhibición de la enzima NAGS y se convierte en N-propionilglutamato que es un inhibidor competitivo de la carbamoilfosfato sintetasa, deficiencia secundaria del ciclo de la urea e hiperamonemia. Otro aspecto relevante es la disfunción de los neurotransmisores y la posible neurotoxicidad añadida durante la descompensación. La fenilalanina/tirosina interviene en la síntesis de dopamina y catecolaminas, mientras que el triptófano está implicado en la síntesis de serotonina, Es posible que éste desequilibrio en los niveles de los distintos aminoácidos, y por lo tanto en su paso a SNC pueda favorecer o empeorar los síntomas neurológicos de los pacientes con AP. Las alteraciones en los aminoácidos que se producen en las descompensaciones metabólicas agudas favorecen anaplerosis deficiente y falla energética por la disminución de Gln/Ala, la disfunción del ciclo de la urea es secundaria a la disminución de Gln y consecuentemente hay neurotoxicidad añadida. Probablemente se deba modificar el tratamiento de pacientes con AP, aumentar ingesta de proteínas naturales y disminuir la ingesta de leucina. El control y seguimiento con la cuantificación de aminoácidos es útil para corregir las deficiencias y mantener un equilibrio, tomando en cuenta los aspectos nutricionales y dietéticos. Hay que considerar el desbalance de los aminoácidos y del componente nutricional en la aparición de anemia grave en pacientes con AP en periodos de estabilidad metabólica. La disfunción mitocondrial también se ha relacionado con la aparición de complicaciones crónicas. Se sugiere suplementar aminoácidos del ciclo de la urea (citrulina, arginina), suplementar a largo plazo con CoQ10, aumentar la ingesta de proteínas naturales, disminuír la ingesta de leucina y llevar un control bioquímico remoto en AP en EIM.

PRIMER SIMPOSIO DEL "INTERNATIONAL WORKING GROUP OF GAUCHER DISEASE-IWGGD"

Andrea Dardis, PhD

Coordinadora Regional Centro Enfermedades Raras
Hospital Universitario "Santa María de la Misericordia". Udine. Italia
andrea.dardis@asufc.sanita.fvg.it

El IWGGD nace como consecuencia de la voluntad de los miembros del "European Working Group of Gaucher Disease- EWGGD", fundado en el 1993, de promover la participación al grupo de países no europeos. La decisión de transformar el EWGGD en una organización global fue votada durante la Asamblea general de miembros del EWGGD que se llevó a cabo, en formato virtual, el 7 de abril del 2021.

El EWGGD en sus orígenes y actualmente el IWGGD fueron instituidos con la misión de promover la investigación clínica y básica en el ámbito de la enfermedad de Gaucher, con el propósito final de mejorar la vida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Desde 1994 se han organizado simposios bianuales con el objetivo de promover la presentación y discusión de trabajos científicos no publicados en el ámbito de la enfermedad de Gaucher. No obstante, en tales simposios han participado un número limitado de representantes de la industria farmacéutica, el EWGGD (y actualmente el IWGGD) siempre ha sido una organización independiente con un claro código de prácticas que regulan su colaboración con la industria. Históricamente el grupo se ha caracterizado por mantener una estrecha colaboración con la "International Gaucher Alliance -IGA", una asociación internacional formada por representantes de pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher.

En los últimos tres años, el EWGGD/IWGGD ha organizado una serie de actividades, tales como seminarios, focalizados en diferentes aspectos científicos de la enfermedad y temas éticos. A su vez se constituyó un grupo de jóvenes investigadores con el objetivo de promover la formación y participación de las futuras generaciones. Por último se establecieron una serie de grupos de trabajos focalizados en la elaboración de líneas guía centralizadas en las necesidades de los pacientes y la estandarización de métodos diagnósticos que aseguren un acceso igualitario a un diagnóstico de calidad a todos los pacientes.

En este artículo se recogen los aspectos más relevantes presentados durante el primer simposio del IWGGD que se llevó a cabo con un formato mixto, presencial y en streaming, del 8 al 11 de mayo en Leiden, Holanda.

En el simposio se presentaron 50 comunicaciones orales, 25 posters y 4 conferencias plenarias.

La primera sesión fue organizada en colaboración con IGA y estuvo enteramente dedicada a los representantes de pacientes. Biljana Jovanovic, presidente del consejo administrativo de IGA, asociación presente en 54 países y que está trabajando para establecer su presencia en otros 24, presentó diversos proyectos activos y en particular el GARDIAN, un registro dedicado a la recolección sistemática de datos clínicos de paciente afectados por las formas neurológicas de la enfermedad de Gaucher.

Durante la sesión se afrontó como tema principal de discusión el acceso de los pacientes al tratamiento. La discusión, liderada por las presentaciones de Tanya Collins (representante IGA) y la Dra Carla Hollak (Holanda) se focalizó sobre la posible participación de los pacientes en la elección de la terapia a seguir. Con el desarrollo de fármacos biosimilares, estamos en presencia de una mayor competencia entre empresas farmacéuticas que ha llevado a una disminución de los costos del tratamiento. En muchos países, la única opción terapéutica disponible es la más económica, limitando la posibilidad de elección de médicos y pacientes de la terapia más adecuada en cada caso. Se enfatizó que los Gobiernos tengan en cuenta las necesidades clínico-asistenciales de los pacientes más allá o junto a las necesidades económicas y de gestión del presupuesto al momento de tomar decisiones. Se discutió además acerca de la necesidad de reforzar la relación médico-paciente y el acceso a la información sobre las alternativas terapéuticas y los cambios de terapias.

Sin duda, durante la pandemia, tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher como el personal sanitario han tenido que afrontar nuevos desafíos. Este tema fue desarrollado durante la ponencia del Dr. Uri Haniel (Israel) que presentó los resultados de un estudio basado en la experiencia de 19 expertos en la enfermedad de Gaucher que siguen en total 1417 pacientes con esta enfermedad. Además de recomendar la vacunación anti-COVID19 a todos los pacientes con enfermedad de Gaucher, el estudio ha demostrado que los pacientes que contrajeron la infección con COVID 19, presentaron, en su gran mayoría, síntomas leves. Estos datos han llevado a la conclusión que el riesgo y la severidad de la infección con COVID19 en pacientes Gaucher son parangonables a los de la población general.

Por otro lado, la pandemia tuvo un impacto importante en la administración de la terapia enzimática sustitutiva a nivel hospitalario, lo cual ha llevado a IGA en colaboración con IWGGD a investigar la situación de la terapia domiciliaria en diferentes países. No obstante el 85% de los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher prefiere la terapia domiciliaria, esta posibilidad no está disponible en todos los países. Se discutió la necesidad de elaborar líneas guía que faciliten la administración de la terapia a domicilio en modo adecuado y seguro, en particular para promover y facilitar esta modalidad terapéutica en aquellos países donde aún no se encuentra disponible.

La sesión se concluyó con la ponencia de la Dra. Huma Cheema (Pakistán) que ha ilustrado el modelo de gestión de pacientes con enfermedad de Gaucher en Pakistán, donde las enfermedades genéticas son la tercera causa de muerte despues de las enfermedades infecciosas y la desnutrición. En este país el 50% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tiene menos de 20 años y la mayor parte presentan la enfermedad de Gaucher tipo 3. En los últimos años se han llevado a cabo campañas de concientización e información a través de los medios, focalizadas en particular en los problemas de la consanguineidad que ya no es más un tema tabú. Actualmente, se está trabajando en la creación de un centro de diagnóstico y en programas de capacitación para profesionales de la salud. Siguen siendo demasiados los desafíos que deben afrontar los países con bajos recursos económicos en particular en lo que respecta a programas de prevención, soporte económico a las familias, la posibilidad de trasladarse hacia los centros de tratamiento y seguimiento así como el acceso al tratamiento y diagnóstico prenatal.

La segunda sesión se focalizó en los aspectos bioquímicos y genéticos de la enfermedad de Gaucher.

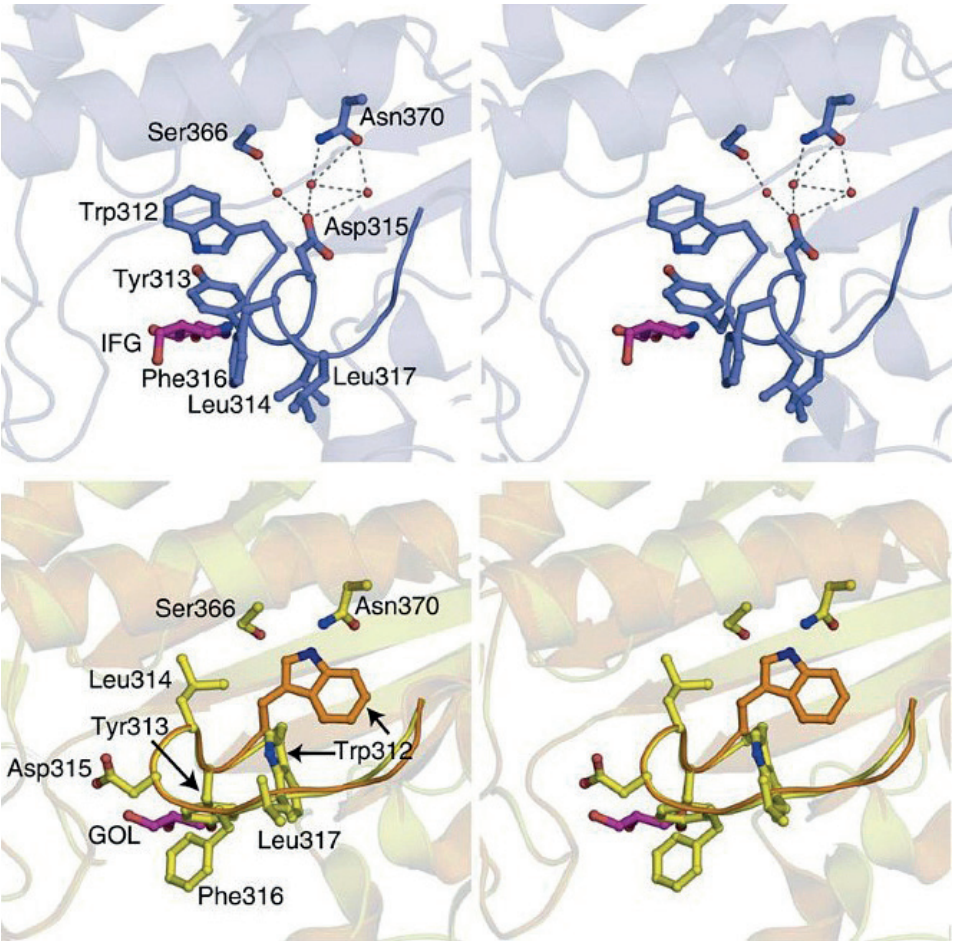
Dos presentaciones, una del grupo de Jerusalén -Israel y la otra del grupo de la Antwer University-Bélgica, respectivamente, ilustraron la utilidad de la determinación de Glucosilesfingosina (GlcSph) como biomarcador específico y sensible de la enfermedad de Gaucher. Mientras que el grupo belga presentó un nuevo método para la determinación de este biomarcador en muestras de sangre seca en papel de filtro (DBS – Dried Blood Spots), el grupo israelí, mostro los resultados de un programa de screening de la enfermedad de Gaucher que involucró 444 individuos utilizando el análisis de GlcSph como método de cribado. Durante la discusión se enfatizó que, no obstante la posibilidad de realizar test diagnósticos en muestras de DBS sea de gran utilidad, en particular para facilitar el acceso al diagnóstico de pacientes residentes en áreas que no cuentan con centros especializados, resulta absolutamente necesario realizar una validación multicéntrica de la técnica con el fin de determinar la especificidad, sensibilidad y el impacto de las condiciones de transporte y almacenamiento de las muestras sobre la veracidad del resultado. En este sentido, el IWGGD ha establecido un grupo de trabajo específico formado por laboratorios especializados pertenecientes a 10 países y liderado por el Prof. Hans Aerts y el Prof. Marc Berger, que llevarán a cabo esta tarea.

Con respecto a nuevos biomarcadores de la enfermedad ósea un estudio realizado por la Dra. Ivanova y colaboradores (USA) en 36 pacientes con enfermedad de Gaucher y 20 controles, ha mostrado un aumento de los niveles plasmáticos de esclerostina (SOST) en pacientes con dolor óseo e infiltración de la medula ósea, y una correlación entre la relación SOST/DKK-1 y la reducción de la densidad mineral ósea.

El grupo de la Dra. Giraldo de la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG) -Zaragoza presentó los resultados del análisis del perfil de expresión de microRNA (miRNA) en el plasma de 60 pacientes con enfermedad de Gaucher no tratados, clasificados según la gravedad de la sintomatología ósea. El estudio permitió identificar la expresión diferencial de varios miRNAs y en particular un miRNA, probablemente involucrado en la diferenciación osteoblástica, que resulta aumentado en relación con la gravedad de la enfermedad ósea. La Dra. López de Frutos del mismo grupo, presento datos que excluyen la utilidad de la actividad de la enzima lipasa acida como biomarcador de la sintomatología ósea en la enfermedad de Gaucher.

Una de las características de los pacientes con enfermedad de Gaucher es la tendencia al sangrado, clásicamente atribuido a la reducción en el número de plaquetas que presentan la mayoría de estos pacientes. Con respecto a este tema, la Dra. Revel-Vilk (Israel) presentó los resultados de un interesante estudio funcional realizado en muestras de pacientes con enfermedad de Gaucher que sugieren la presencia de un defecto en la desgranulación plaquetaria en estos pacientes.

Finalmente, al cierre de esta sesión el Dr. Mistry (USA) presentó un estudio sobre el rol del déficit de beta glucosidasa y el acumulo de substrato en diversas líneas celulares, mediante la corrección tejido especifico del déficit enzimático en ratones Gba lnl/lnl. Los resultados demuestran un rol fundamental



de la activación de la microglía y de la infiltración periférica con células del sistema inmune en el proceso neurodegenerativo.

La tercera sesión estuvo dedicada a los aspectos clínicos de la enfermedad de Gaucher.

Durante esta sesión se afrontaron diversos temas. La Dra. Aimee Donald (Reino Unido) enfatizó los desafíos en las formas neurologicas de la enfermedad de Gaucher. Los pacientes que presentan estos fenotipos no solo no poseen ninguna alternativa terapéutica, sino que no existen líneas guía para el manejo multidisciplinario de estos pacientes.

El Dr. Mistry presentó una ponencia focalizada en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Gaucher y el déficit de esfingomielinasa, dos enfermedades lisosomales que presentan características clínicas similares. Sin embargo, el estudio presentado enfatizo el rol de la disfunción hepática y las alteraciones del perfil lipoproteico como elementos importantes en el diagnóstico diferencial, en cuanto tales alteraciones son mucho más pronunciadas en pacientes con deficiencia de esfingomielinasa que en pacientes con enfermedad de Gaucher.

Durante esta sesión se presentó un trabajo del grupo de la Dra. Giraldo (España) focalizado en la utilización de la inteligencia artificial como una herramienta útil para la predicción de complicaciones óseas en pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher y la Dra. Tullo (Italia) ilustró los resultados de un estudio clínico en el cual, mediante el uso de la resonancia magnética, se logró determinar la presencia de ciertas alteraciones neurológicas sea de tipo estructural que funcional (memoria, atención, lenguaje, planificación y control motorio) en pacientes con Gaucher tipo 1.

La sesión se concluyó con la ponencia de la Dra. Lalita Ramakrishnan (Reino Unido) sobre el efecto protector de la enfermedad de Gaucher contra la tuberculosis. Los resultados presentados muestran como el modelo murino de enfermedad de Gaucher resulta resistente a la tuberculosis, debido a que los macrófagos deficitarios de la enzima beta glucosidasa poseen una mayor actividad bactericida, probablemente como consecuencia del acumulo de substrato no degradado.

La cuarta sesión estuvo enteramente dedicada a los jóvenes investigadores que presentaron trabajos focalizados fundamentalmente en nuevos modelos celulares y animales de la enfermedad de Gaucher obtenidos mediante técnicas de edición genómica y cultivos tridimensionales, y la capacidad de la enzima beta glucosidasa de hidrolizar diferentes sustratos además de la glucosilceramida.

La quinta sesión, dedicada a la relación entre la presencia de variantes en el gen *GBA1* y el Parkinson inició con las ponencias de la Dra. Ellen Sidransky (USA) y el Dr. Marco Tofoli (Reino Unido) que sintetizaron los principales avances en este campo.

Los trabajos presentados respectivamente por la Dra. Vera Serebryany (Israel) y el Dr. Ricardo Feldman (USA) ilustraron los resultados obtenidos de estudios focalizados en la comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson asociado a mutaciones del gen *GBA1*. Los resultados presentados sugieren un rol protector debido a mutaciones del gen *LRRK2* y un rol de la generación persistente de glucosilesfingsosina por parte de la enzima ceramidasa acida en la cascada patogénica.

Finalmente, la sesión dedicada a las alternativas terapéuticas se focalizó fundamentalmente en los resultados obtenidos en pacientes tratados con terapia de reducción de sustrato (SRT) como es el uso de Eliglustat, y en terapias experimentales dirigidas al tratamiento de las formas neurológicas de la enfermedad de Gaucher.

Las principales novedades con respecto al uso del Eliglustat fueron presentadas por la Dra. Istaiti (Israel) y la Dra. Serrano-Gonzalo (España). En el primer caso, el grupo israelí ilustró la experiencia obtenida luego de 6 meses de tratamiento con Eliglustat de un grupo de 42 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 previamente tratados con enzima recombinante en los cuales se decidió pasar a la terapia oral con Eliglustat a causa de una respuesta subóptima a la enzimática o por la preferencia manifestada por el paciente de pasar a una terapia oral. No obstante, la terapia con Eliglustat se demostró segura y eficaz, 13 paciente suspendieron el tratamiento como consecuencia de eventos adversos leves, en su mayor parte representados por dispepsia. En base a estos resultados los autores concluyen que la terapia es segura si es empleada en pacientes correctamente seleccionados, y que la asociación con inhibidores de la bomba de protones podría disminuir la necesidad de suspender el tratamiento por la presencia de dispepsia.

El grupo de Zaragoza presentó a su vez los resultados de los primeros dos años del proyecto TRAZELGA (GEE-ELI-2017-01), un estudio prospectivo de seguimiento post-autorización del fármaco Eliglustat. Veintinueve pacientes españoles con enfermedad de Gaucher tipo 1, que habían sido tratados previamente con ERT, SRT o terapia combinada, fueron enrolados en el estudio. Los parámetros clínicos están siendo aun evaluados, mientras que luego de 2 años de terapia con Eliglustat se observó una disminución significativa de los niveles de los biomarcadores GluSph y CCL18/PARC.

Con respecto a los enfoques terapéuticos dirigidos al tratamiento de los síntomas neurológicos de la enfermedad, los trabajos presentados se focalizaron en el empleo de Venglustat (un inhibidor de la glucosilceramida sintasa capaz de penetrar la barrera hematoencefálica), en chaperonas moleculares, en una molécula antioxidante (N-acetilcisteína amida (NACA)) y en terapia génica.

El Dr. Batsu (Sanofi-USA), presentó los resultados de un ensayo clínico de fase 2 (NCT02843035/Sanofi) en el cual fue evaluado el efecto de una terapia combinada con Eliglustat y Venglustat en pacientes con Gaucher de tipo 3. Después de un año de tratamiento se observó una reducción significativa de los niveles de glucosilceramida y glucosilesfingosina en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y una mejoría potencial de los síntomas neurológicos. Se presentó además el diseño del estudio de fase 3 LEAP2MONO que prevé el uso de Venglustat como monoterapia en paciente con Gaucher tipo 3.

Las ponencias del Dr. Belloto (Gain Therapeutics, Lugano (Suiza) – Barcelona (España)) y la Dra. Goker-Alpan (USA) se focalizaron sobre la utilización de chaperonas moleculares. En el primer caso se presentaron los resultados del uso de STAR una nueva chaperona no competitiva administrada oralmente y capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Experimentos realizados tanto in vitro, utilizando fibroblastos de pacientes homocigotos para la mutación L444P, como in vivo, utilizando el modelo murino que presenta la misma mutación, han demostrado en ambos casos la capacidad de la molécula de incrementar la actividad de la enzima glucocerebrosidasa. En base a estos datos alentadores, la molécula entrará en breve en fase experimentación clínica. Por su parte, la Dra. Goker-Alpan presentó la identificación de una serie de casos con enfermedad de Gaucher tipo 2, el espectro mutacional de los mismos y la correlación entre la respuesta al tratamiento con la chaperona molecular Ambroxol, analizada en PBMCs y/o fibroblastos, y el efecto clínico. Los resultados obtenidos enfatizan la necesidad de identificar precozmente estos pacientes en cuanto, en algunos casos el tratamiento con Ambroxol u otros potenciales tratamientos actualmente en experimentación como la terapia génica, podrían cambiar el curso de la enfermedad.

Finalmente, fueron presentados los datos preliminares del estudio clínico de fase 1/2 que prevé la evaluación de la seguridad y la exploración de la posible eficacia de la administración de una dosis única del gen humano *GBA1* utilizando el AAV9 como vector (LY3884961) en paciente Gaucher o Parkinson con mutaciones en el gen *GBA1*.

El simposio se cerró con la conferencia del Prof. Zimran que se focalizo en los avances de la comprensión de la enfermedad de Gaucher que se han evidenciado a lo largo de los últimos 30 años de historia de la enfermedad y los desafíos para el futuro.

Durante el simposio los participantes tuvieron la posibilidad de votar los trabajos presentados por jóvenes investigadores más relevantes. Las cuatro presentaciones que obtuvieron mayor número de votos fueron premiadas. Fueron otorgados 3 premios por parte del IWGGD y uno por parte de IGA.

Los trabajos premiados fueron:

- “Study of miRNA expression profiles in Gaucher patients and their relationship with the severity of bone involvement” presentado por la Dra. Serrano-Gonzalo (FEETEG – Zaragoza – España).
- “Monocyte in vitro model of Gaucher disease: Evaluation of the effect of therapies on inflammation and osteoclastogenesis” presentado por el Dr. Ormazabal (Hospital Universitario de Udine, Italia-Universidad de La Plata, Argentina).
- “Investigating structural brain changes in Gaucher disease type 1: A magnetic resonance imaging study” presentado por la Dra. Tullo (Universidad La Sapienza-Roma-Italia).
- “Transglucosylation of glycerols by glucocebrosidase and GBA2: A laboratory finding” presentado por el Dr.Peter (Universiteit Leiden -Holanda).

IWGGD The International Working Group on Gaucher Disease

ASOCIACIÓN CIVIL DE ENFERMOS LISOSOMALES DEL NORDESTE ARGENTINO (ACEL NEA)

Nancy García Sengher

Resistencia, Chaco. Argentina

nanciconfabry@gmail.com

La asociación de pacientes ACEL NEA surge en 2011 a raíz del fallecimiento de Roberto García, quien falleció sin diagnostico en el año 2011. Su sueño era que se encontrara una cura para el mal que lo aquejaba, y no se le diagnosticó. Él pensó que su historia seria de ayuda para otras personas, que padecían de lo mismo, por ello a diario escribió y describió los síntomas y las dolencias de la enfermedad que padecía, a fin de que si a él no llegaba, los demás tengan un diagnóstico temprano y buena o mejor calidad de vida.

Tras su muerte, en el año 2011 nos juntamos pacientes, familiares y amigos, para fundar ACEL NEA (asociación civil de enfermos lisosomales del nordeste argentino). En 2013 obtuvimos la personería jurídica y comenzamos a cumplir el sueño de Roberto García.

Arrancamos con charlas por todo el Nea, y fuera también, fuimos a Goya –Corrientes-Presidencia Roque Sáenz Peña y Reconquista, donde capacitamos a médicos y enfermeros sobre las enfermedades poco frecuentes (EPOF). Para ello contamos principalmente con el apoyo incondicional del Dr. Martin Cedrolla, Medico Neurólogo. Realizamos múltiples charlas, en Corrientes, Chaco, Formosa y Misiones.

Realizamos charla, en la legislatura de Resistencia, a fin de capacitar a nuestros legisladores y toda la comunidad en la necesidad de difundir la prevención y detección temprana de las EPOF.

Llevamos adelante un desfile poco frecuente, donde los/as pacientes- modelos/as mostraban prendas raras y las características de sus patologías.

Llevamos adelante la campaña “Valientes por Fabry”, en todo el Nea, donde contamos con el apoyo del grupo musical Los Alonsitos, que permitieron la difusión de nuestra campaña en sus peñas folklóricas.

Llevamos adelante las jornadas de las EPOF en el Nea, arrancamos firmando un convenio marco con la Facultad de Medicina de la UNNE (Universidad Nacional del Nordeste) para trabajar en forma mancomunada para capacitar a estudiantes de medicina y kinesiología en detección temprana de una EPOF, al día de hoy estamos en tratativas de firmar convenio con otras 2 universidades para seguir capacitando a los estudiantes para que se capaciten y ayuden al diagnóstico temprano de las EPOF. Inauguramos el tercer Congreso Internacional de Discapacidad del Chaco, con el gobernador, dando inicio a la campaña ¨Valientes por Fabry”.

Ante tantas necesidades también surgió ACEL NEA Solidaria, para ayudar a paliar las necesidades tanto de pacientes como instituciones o persona de la comunidad. Por ello bridamos ayuda a escuelas rurales tanto de Machagai, como del impenetrable chaqueño y San Bernardo.

Asistimos a Centros de Salud, servicios de oncología del Hospital Perrando y barrios periféricos.

En febrero de 2017 el filántropo Martin Kraft se suma para ayudarnos a mostrar la importancia del diagnóstico temprano de nuestros chicos para lograr una mejor calidad de vida.

En el año 2017 el nieto de Roberto García viaja a Buenos Aires. Para arriar la bandera junto a los granaderos, en la casa Rosada, para continuar con la difusión de las EPOF.

En 2018 la revista Cima saca una nota difundiendo la labor de ACEL NEA. También en el mismo año ACEL Nea resulta premiada y reconocida para representar a la provincia del Chaco ante la Agencia Nacional de Discapacidad.

Trabajamos codo a codo con el municipio de la ciudad de Corrientes, realizando actividades para hacer visibles las EPOF. En 2020 lanzamos Argentina baila por las EPOF, tuvimos mucha repercusión.

Constantemente realizamos actividades de difusión y concientización para médicos, enfermeros, comunidad, centros de salud, escuelas, y universidades.

Convocamos a la marcha federal del silencio, el día de la discapacidad (3 de diciembre).

Hoy día estamos realizando conversatorios, vía zoom, a los fines de llegar a toda la comunidad, tanto para capacitar como para informar y concientizar acerca del nuevo modo de vida de las personas con EPOF y/o una discapacidad en este contexto de pandemia y aislamiento.-

Somos miembros fundadores de la FECHADISC (Federación Chaqueña por la Discapacidad).

Generamos un espacio de encuentro con la comisión de Salud de la Cámara de diputados de la Nación a fin de adecuar las normas a la convención internacional de los derechos las personas con discapacidad. En febrero del 2021 enterramos una capsula del tiempo denominada “Salud y Derechos” por los 10 años de la sanción de la ley 26.689. También publicamos el libro sobre Enfermedad de Fabry (allí se encuentra la historia de vida de Roberto Reynaldo García) gracias a su visión y empatia, muchas personas lograron diagnósticos tempranos y tienen una mejor calidad de vida, incluidos sus nietos y recuerden “Un minuto de tu tiempo puede salvar vidas”.

ACELNEA

LA LUCHA POR VIAJAR HACIA LA ESPERANZA

Gustavo Bernat Martínez

Castellón. España
https://martaymarialn6.com

Ana y Gustavo son un matrimonio castellonense del cual han nacido dos niñas, Marta, de 10 años, y María, de 8 años. La vida familiar cambió radicalmente el 9 de octubre de 2016. Aquel día, a Marta le comenzaron a temblar las piernas hasta el punto de hacerla caer. Trasladada inmediatamente al hospital, comenzaron las pruebas médicas, que en un primer momento parecían apuntar a una epilepsia. Pero, los sucesivos análisis llevaron al diagnóstico de la enfermedad de Batten (CLN6) pocos meses después, el 26 de abril de 2017. Marta padecía una enfermedad rara,consecuencia de la unión de dos genes dañados en su composición genética, heredados de sus padres. La recomendación del médico fue que intentaran darle una buena vida a su hija porque la enfermedad no tenía curación y el tiempo se agotaba por días. Las disfunciones visuales y psicomotrices no tardaron en aparecer, Marta comenzó a perder facultades y capacidades ya adquiridas con su desarrollo personal.

El doctor, neuropediatra de Marta, anunciaba a Ana y a Gustavo que, al tratarse de una enfermedad hereditaria, había que hacerle las pruebas a María, su hermana. Existía la posibilidad de que también ella padeciera la enfermedad, aunque por su edad, aún no hubiera manifestado los primeros síntomas. Aquel verano de 2017 fue difícil para la familia. Pero, la misión de darle a Marta toda la felicidad posible les hizo resistir a la desesperanza y, tras hacerle a la pequeña de casa las pruebas pertinentes, viajaron juntos a Disneyland Paris, antes de conocer los resultados. María, al igual que Marta, tenía una probabilidad entre cuatro de haber heredado también la combinación de los dos genes defectuosos y, efectivamente, el 31 de agosto, el diagnóstico se confirmó, también, para María. No obstante, en aquella reunión en la que el doctor comunicó la noticia, les informaba de que había localizado en Columbus (EEUU) un equipo de investigadores dedicado a la curación de esta enfermedad mediante terapia génica, Se había superado ya la fase de experimentación animal y comenzaba el ensayo clínico con niños. El doctor ya había iniciado los primeros contactos con aquel equipo y, para la familia, nacía una nueva esperanza.

La enfermedad de Batten es hereditaria y neurodegenerativa. Su denominación científica es la Ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN) y el nombre común que recibe se debe al pediatra británico que la describió en 1903, Frederick Batten. La variante infantil tardía de la enfermedad se produce por la alteración de varios genes, uno de ellos es el CLN6. Se manifiesta, generalmente, entre los 3 y los 8 años, en forma de deterioro progresivo de las funciones mentales y motoras, epilepsia y pérdida de visión. La posibilidad de aplicar terapia génica con el objetivo de corregir el defecto genético era una gran esperanza para frenar la enfermedad pero también éramos conscientes de las dificultades y problemas del procedimiento, esperanzados de que las células con el gen corregido llegaran a implantarse en los ojos y en el cerebro para evitar la pérdida de función de estos tejidos.

A partir de septiembre de 2017, la información y las gestiones empezaron acumularse en la mente y en los quehaceres diarios de Ana y Gustavo, mientras Marta continuaba luchando contra la enfermedad y María sonreía y hacía sonreír a todo el mundo a su alrededor. Durante meses se sucedieron las búsquedas de más información, las traducciones de artículos, noticias y mensajes, los contactos con fundaciones y otros afectados, los correos y videoconferencias, las solicitudes, las pruebas médicas, las gestiones para viajar a Columbus y las esperas, muchas esperas, algunas interminables.

La nueva oportunidad para Marta y María desató la solidaridad de familiares, amigos, conocidos, vecinos y de muchas otras personas que les han acompañado desde entonces. En un principio, la atención y los esfuerzos se centraron en que, tanto Marta como María, pudieran participar en el ensayo clínico del equipo científico norteamericano y pudieran desplazarse y permanecer en Columbus tantas veces y tanto tiempo como fuera necesario. Posteriormente, la causa solidaria se ha orientado, también, a visibilizar la enfermedad y a contribuir, desde Castellón, a la financiación de su investigación.

El 6 de marzo de 2018, la familia se trasladaba por primera vez a Columbus, en el estado de Ohio (EEUU), para visitar el Neurosciences Center of Nationwide Children's Hospital, donde el equipo médico tenía que evaluar si Marta y María eran aptas para participar en el ensayo clínico. Después de tres semanas de incertidumbre, Marta fue aceptada en el programa. Pero, María presentaba unas incompatibilidades médicas que la harían esperar. El 4 de abril del mismo año, Marta era sometida a la tan esperada terapia génica: le transfirieron un virus portador del gen sano que tenía que sustituir la función de su gen deteriorado. Si todo iba bien, la enfermedad de Marta y María tenía que perder, por primera vez, una batalla. Si todo iba bien, el avance de la enfermedad se tendría que ver frenado. No obstante, habría que esperar, como mínimo, un año para comprobar los resultados. Unos 6 meses después de esta intervención, durante la tercera estancia de la familia en Columbus, María fue también aceptada en el ensayo clínico y, en octubre, afrontaba el mismo proceso que había vivido su hermana, Marta.

Durante los años siguientes, la familia ha viajado a Columbus en diversas ocasiones, para realizar las visitas de seguimiento. La causa inicial se ha convertido en una activa ONG, la "Asociación Marta y María CLN6", que sigue trabajando por visibilizar y sensibilizar a la sociedad respecto de esta enfermedad, contactar con otras familias y equipos médicos, recaudar fondos para ayudar a la familia en algunas de sus necesidades asistenciales y contribuir a la financiación de su investigación o terapias alternativas, y así ayudar a mejorar la vida de tantos niños y niñas que padecen esta enfermedad.

En el caso de Marta y María, la terapia génica ha funcionado, en parte, ya que, de momento, ha ralentizado la evolución de la enfermedad. Pero, no la ha parado ni curado. Por ello, se sigue luchando día a día para alcanzar una terapia efectiva.

La mariposa azul y rosa, símbolo de la Asociación Marta y María Batten CLN6, y representación de estas dos pequeñas luchadoras, sigue aleteando en actos de solidaridad diversos con los que se quiere, sobre todo, mejorar sus vidas y ganarle tiempo a la enfermedad para que la ciencia avance y nos ayude a seguir viajando, cada día hacia la esperanza.

Asociación María Marta CLN6

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 ingles. 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 biologicos 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 (Descriptores 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 Helsinski de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical researchinvolving 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