

## GEN *GBA1*, ENFERMEDAD DE GAUCHER, ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN

Actualizado en mayo de 2024 por Blga. Alejandra Vera  
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

**Código del Examen** : 2722

**Nombres del Examen** : Estudio genético molecular de enfermedad de Gaucher  
Secuenciación completa del gen *GBA1*

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

**Preparación del Paciente** : No requiere

**Muestra Requerida** : ■ Sangre total  
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 1 mL de sangre

**NOTA:** Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 223548515

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

**Condiciones de Envío al Laboratorio** : \*Dentro de Santiago y en el día  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

\*Desde fuera de Santiago  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

\*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

**Método Utilizado**<sup>1,2</sup> : Amplificación selectiva del gen *GBA1* y secuenciación bidireccional de todos los exones y regiones de unión exon/intron. Las secuencias obtenidas son comparadas con las secuencias de referencia MANE SELECT del gen *GBA1*.  
Secuencia de referencia codificante: NM\_000157.4  
Secuencia de referencia proteína: NP\_000148.2

**Valores de Referencia** : No aplica.

**Valor de Alerta** : No aplica.

**Parámetros de Desempeño**<sup>3</sup> : Con la secuenciación completa del gen *GBA1*, en aproximadamente el 99% de los casos afectados por la enfermedad de Gaucher (GD) se encuentran las variantes patogénicas responsables (mutaciones). Sin embargo, en el porcentaje restante, es probable que dichos individuos tengan un diagnóstico de GD y no se detecte la variante patogénica responsable con esta metodología, debido que la naturaleza de la mutación puede ser una delección genómica grande o mutaciones presentes en la región promotora del gen.  
Por lo tanto, la ausencia de mutaciones en el gen *GBA1* no elimina del todo la posibilidad de ser portador, así como tampoco elimina el diagnóstico de Gaucher

en el caso que se identifique solo una mutación en el paciente. Por lo mismo en los casos de estudio de portación es imprescindible primero identificar la mutación responsable en el caso índice de la familia.

Limitaciones de la metodología de estudio

- Deleciones y duplicaciones no son detectadas. Tampoco alteraciones en región promotora del gen.
- En algunos casos la variante patogénica observada pudiera ser de significado desconocido (VUS) y no estar descrita. En estos casos es importante hacer estudios de segregación de la variante en la familia, sobretodo en otros casos afectados si es posible para determinar patogenicidad.
- Aunque es muy poco probable, existe la posibilidad que el paciente presente polimorfismos raros en el DNA que afecten el resultado, produciendo falsos negativos o falso positivos. Por lo tanto, si los resultados no coinciden con las observaciones clínicas, puede ser necesario realizar análisis adicionales.
- En el caso de individuos con trasplantes de medula de un donante alogénico, va a haber interferencia en los resultados del análisis genético-molecular.

Los resultados de este estudio siempre deberían ser interpretados en el contexto de los hallazgos clínicos, historia familiar y otros exámenes clínicos y de laboratorio. Frente a resultados con alteraciones, se recomienda buscar consejo genético.

**Información Clínica<sup>1-3</sup>**

: La enfermedad de Gaucher (GD) es un error congénito del metabolismo de los esfingolípidos de herencia autosómica recesiva de baja frecuencia de presentación en la población. Esta enfermedad es producida por un déficit de la enzima beta-glucosidasa (participante en la degradación lisosomal de los glucolípidos), codificada en el gen *GBA1* (1q21). La actividad reducida o ausente de esta enzima resulta en la acumulación de su sustrato en los lisosomas (glusilceramida), lo que interfiere con la función celular normal. Las manifestaciones principales son hepatoesplenomegalia y trombocitopenia y compromiso óseo. Existen tres tipos principales de la enfermedad de Gaucher:  
 Tipo 1: no-neuropática (tipo más frecuente)  
 Tipo 2: neuropática aguda  
 Tipo 3: neuropática sub-aguda o crónica  
 Además existes 2 subtipos de presentación de GD: una forma congénita severa perinatal asociada a hidrops fetal no inmune y una forma cardiovascular que se presenta con calcificaciones de las válvulas mitral y aortica, esplenomegalia leve y opacidades corneales. La enfermedad de Gaucher presenta una amplia variabilidad clínica, incluso dentro de una misma familia. Hasta la fecha se han descrito más de 250 variantes patogénicas en el gen *GBA* causantes de Gaucher. Dos variantes son las más frecuentes presentando una alta prevalencia en la mayoría de las poblaciones independiente de etnia (Tabla1).

Nomenclatura tradicional	Nomenclatura HGVS	
	DNA codificante	Proteína
N370S	c.1226A>G	p.Asn409Ser
L444P	c.1448T>C	p.Leu483Pro

Tabla 1: variantes patogénicas más frecuentes en GD

Para el diagnóstico de Gaucher, se recomienda realizar la medición de actividad

de la enzima beta-glucosidasa en leucocitos de sangre periférica (BGL), previo al estudio genético molecular del gen *GBA1*.

#### Interpretación de resultados

Todas las variantes detectadas son evaluadas de acuerdo a las recomendaciones del ACMG. Las variantes se clasifican basándose en bibliografía publicada, bases de datos y en el caso de las VUS con programas predictivos in silico. Se reportan todas las variantes con relevancia clínica y VUS, con su correspondiente clasificación de patogenicidad y significancia asociada al fenotipo clínico.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR.

#### Referencias

1. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al: ACMG recommendations for standards of interpretation and reporting of sequence variations: revisions 2007. *Genet Med* 2008;10(4):294-300
2. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chales G: Gaucher disease. *Joint Bone Spine* 2008;75(2):116-124
3. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, et al: Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (*GBA*). *Hum Mutat* 2008;29(5):567-583
4. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294.