

Esther Valero Tena

Estudio preliminar para el diseño
de una herramienta de análisis de
imágenes de resonancia
magnética mediante inteligencia
artificial, para la evaluación de la
médula ósea en Enfermedad de
Gaucher

Director/es

Giraldo Castellano, Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

ESTUDIO PRELIMINAR PARA EL DISEÑO DE UNA HERRAMIENTA DE ANÁLISIS DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL, PARA LA EVALUACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA EN ENFERMEDAD DE GAUCHER

Autor

Esther Valero Tena

Director/es

Giraldo Castellano, Pilar

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024



Universidad
Zaragoza

1542

Tesis Doctoral

ESTUDIO PRELIMINAR PARA EL DISEÑO DE UNA HERRAMIENTA DE ANALISIS DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNETICA MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL, PARA LA EVALUACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA EN ENFERMEDAD DE GAUCHER

Autora

Esther Valero Tena

Directora

Dra. Pilar Giraldo Castellano

Facultad de Medicina
2024



Universidad
Zaragoza

La **Dra. Pilar Giraldo Castellano**, presidenta de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG) y presidenta del Grupo de Estudio de Enfermedades de Depósito Lisosomal de la SEHH (GEEDL)

HACEN CONSTAR:

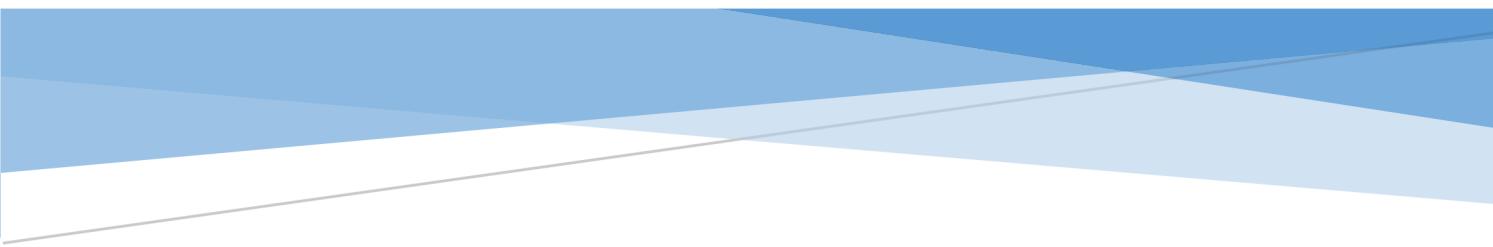
Que la Tesis Doctoral titulada **“Estudio preliminar para el diseño de una herramienta de análisis de imágenes de resonancia magnética mediante inteligencia artificial, para la evaluación de la médula ósea en Enfermedad de Gaucher”**, ha sido realizada bajo su dirección y tutela, y que esta se ajusta al plan de investigación propuesto y reúne, a su juicio, las condiciones requeridas para optar al Grado de Doctor.

Zaragoza, 2 enero 2024

Fdo.: Pilar Giraldo Castellano

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Jul;12(7):3717-3724. doi: 10.21037/qims-21-1191
- Valero-Tena E, Roca-Espiau M, Verdú-Díaz J, Diaz-Manera J, Andrade-Campos M, Giraldo P. Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 12;10:1098472. doi: 10.3389/fmed.2023.1098472.



ÍNDICE

ÍNDICE:

ÍNDICE:	5
Relación de tablas:	7
Relación de Figuras	8
RESUMEN:	10
1. INTRODUCCIÓN:	18
1.1. ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL:.....	18
1.2. ENFERMEDAD DE GAUCHER	25
Concepto.....	25
Historia.....	26
Gen de la GBA	30
Tipos de la enfermedad de Gaucher:.....	32
1.3. AFECTACION OSEA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER:	36
Factores derivados del acúmulo celular:	39
Factores derivados de fenómenos vasculares:.....	40
Factores proteicos y metabólicos:	41
Disminución de la densidad mineral ósea	41
Fisiopatología de la osteoporosis en la Enfermedad de Gaucher	44
1.4. BIOMARCADORES:	49
Otros biomarcadores estudiados en EG	52
1.5. UTILIDAD DE TECNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA AFECTACION OSEA.....	57
Estudio del hueso cortical y trabecular.....	57
Estudio de la médula ósea: resonancia magnética (RM)	61
Resumen de los medios diagnósticos en afectación ósea de la enfermedad de Gaucher	70
1.6. INTELIGENCIA ARTIFICIAL:.....	73
La IA y las enfermedades minoritarias	75
Radiómica.	76
2. HIPÓTESIS:	80
3. OBJETIVOS:	82
4. PACIENTES Y MÉTODOS:	84
4.1. PACIENTES DE ESTUDIO.....	84
Diseño y selección de pacientes	84
Consideraciones éticas.....	84
Variables y características clínicas de los pacientes	85
Metodología para el diagnóstico	87
Análisis genético	87

4.2. METODOLOGÍA	89
Diseño.....	89
Análisis Estadístico	89
Técnicas de inteligencia artificial	103
5. RESULTADOS.....	105
5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	105
5.2. ANÁLISIS GENÉTICO	109
5.3. BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER	111
5.4. ANALISIS DE DATOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS.....	112
5.5. ESTUDIOS DE CORRELACION	113
5.6. MODELOS PREDICTIVOS DE ENFERMEDADES ASOCIADAS	115
5.7. ESTUDIO DE LA MEDULA OSEA POR RESONANCIA MAGNETICA.....	117
5.8. ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA.....	122
5.9. MODELOS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL	124
5.10. MODELOS PREDICTIVOS DE COMPLICACIONES OSEAS TIPO RANDOM FOREST ..	125
6. DISCUSIÓN.....	135
6.1. OBJETIVO 1	135
6.2. OBJETIVO 2	137
6.3. OBJETIVO 3	138
6.4. OBJETIVO 4	141
7. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO	145
8. CONCLUSIONES.....	148
9. ANEXOS:	151
Anexo 1: Modelo consentimiento informado.....	151
Anexo 2: Informe dictamen favorable CEICA.....	157
Anexo 3: Informe favorable comité ético FEETEG	158
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:	162

Relación de tablas:

TABLA 1: EDL ESFINGOLIPIDOSIS, GLUCOGENÓSIS Y DEFECTO DE HIDROLASAS ÁCIDAS.	20
TABLA 2 EDL DE LAS MUCOPLISACARIDOSIS.	22
TABLA 3. EDL DE LAS GLUCOPROTEINOSIS. LIPOFUSCINOSIS.....	23
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS MEDULARES SEGÚN EL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	66
TABLA 5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES	84
TABLA 6. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.	86
TABLA 7. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	106
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS	108
TABLA 9. VARIEDADES GENÉTICAS IDENTIFICADAS EN EL GEN GBA1	109
TABLA 10. GENOTIPOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	110
TABLA 11. BIOMARCADORES.....	111
TABLA 12. ENFERMEDAD ÓSEA.....	115
TABLA 13. NUEVAS CRISIS ÓSEAS EN TES	115
TABLA 14. ESPLENECTOMÍA	115
TABLA 15. CARACTERÍSTICAS GENERALES BÁSICAS DE LOS PACIENTES EN SEGUIMIENTO	118

Relación de Figuras

FIGURA 1. LA ESTRUCTURA OBTENIDA POR RAYOS X DE LA GLUCOCEREBROSIDASA	25
FIGURA 2. TESIS MÉDICA DE PHILIPPE CHARLES ERNEST GAUCHER DONDE SE DESCRIBIÓ POR PRIMERA VEZ A UN PACIENTE CON ESTA ENFERMEDAD	26
FIGURA 3. VÍA METABÓLICA DEL GLUCOCEREBRÓSIDO.	27
FIGURA 4. CELULAS DE GAUCHER. IMÁGENES CEDIDAS POR FEETEG.	32
FIGURA 5. ALGUNAS DE LAS MANIFESTACIONES ÓSEAS. A) DEFORMIDAD EN MATRAZ DE ERLENMEYER. B) EL FÉMUR DERECHO SE OBSERVA UN INFARTO ÓSEO. C) ADELGAZAMIENTO CORTICAL Y DIVERSAS LESIONES OSTELÍTICAS.....	37
FIGURA 6. INTERACCIÓN ENTRE LOS OSTEOBLASTOS Y LOS OSTEOCLASTOS DURANTE EL REMODELADO ÓSEO ...	43
FIGURA 7. DIFERENTES SCORES PARA VALORAR GRAVEDAD EG	72
FIGURA 8. DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER ACTUALIZADOS A DICIEMBRE	88
FIGURA 9. INFORME ESTRUCTURADO DE RM DE MÉDULA ÓSEA	92
FIGURA 10. PARÁMETROS PARA EL CÁLCULO DEL S-MRI POR LA DRA ROCA	101
FIGURA 11. CORRELACIONES ENTRE VARIABLES NUMÉRICAS Y VARIABLES CATEGÓRICAS	112
FIGURA 12. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES NUMÉRICAS Y ENFERMEDAD ÓSEA HISTOGRAMAS: A CORRELACIÓN ENTRE EL SCORE S-MRI, CONCENTRACIÓN DE IgA Y EDAD DE COMIENZO DEL ERT Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD ÓSEA. B EN EL SEGUIMIENTO. CORRELACIÓN ENTRE EL SCORE S-MRI, CONCENTRA	113
FIGURA 13. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES NUMÉRICAS Y EL DESARROLLO DE NEOPLASIA O ENFERMEDAD DE PARKINSON. HISTOGRAMAS: A CORRELACIÓN ENTRE EL INCREMENTO DE CONCENTRACIÓN DE IgG, TIEMPO DE RETRASO ENTRE DIAGNÓSTICO DE EG Y COMIENZO DEL ERT CON EL DESARROLLO DE NEOP.	114
FIGURA 14. ALGORITMO DE ÁRBOL DE DECISIÓN RELACIONADO CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD ÓSEA	116
FIGURA 15. S-MRI SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS Y GRUPOS DE EDAD	117
FIGURA 16. LA MEDIANA DE S-MRI AL INICIO DEL ESTUDIO DISTRIBUIDO POR SEXOS.....	119
FIGURA 17. SEGUIMIENTO DE S-MRI	120
FIGURA 18. PATRÓN INFILTRACIÓN MEDULA ÓSEA A NIVEL DE COLUMNA LUMBAR, PELVIS Y FEMURES.	120
FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN RELACIÓN AL GENOTIPO DE LOS PACIENTES ..	123
FIGURA 20. LA APLICACIÓN DE MODELOS DE TÉCNICAS DE RANDOM FOREST.....	125



RESUMEN

RESUMEN:

La enfermedad de Gaucher (EG) es la esfingolipidosis más común entre las enfermedades lisosomales de depósito, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por la deficiencia de la enzima β -glucocerebrosidasa ácida (GluCer) debido a variantes en el gen GBA. Aunque se considera una enfermedad rara en la población general, es la más prevalente entre las enfermedades lisosomales, con una incidencia que varía entre 1:70,000 y 1:100,000 habitantes. La población judía Asquenazí tiene un riesgo significativamente mayor, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 350-450 individuos. El gen GBA, ubicado en el cromosoma 1q21-31 y con una longitud de 6,78 kilobases, comprende 11 exones que codifican una proteína de 563 aa y 10 intrones. En 1989, Horowitz et al describieron la secuencia completa del gen y su pseudogen, que se encuentra a 16 kb del extremo 3' del gen GBA y comparte una homología del 96%. Se han identificado más de 400 variantes en GBA que afectan la actividad catalítica de la GluCer, contribuyendo a la patogénesis de la EG. En algunos casos, variantes en el gen de la prosaposina, que codifica la proteína saposina C (Sap C), han sido asociadas con formas graves de la EG al eliminar completamente la actividad enzimática.

Las variantes en el gen GBA se pueden clasificar en dos grupos: aquellas originadas por eventos de recombinación genética con su pseudogen (presentes en pacientes con EG y alelos recombinantes) y las derivadas de cambios puntuales como transiciones, transversiones, delecciones o inserciones. Las mutaciones que causan delecciones, inserciones o cambios de codón de aminoácidos producen una gran disminución de la actividad GluCer. En algunos casos, la sustitución de un aminoácido activa anormalmente la saposina C o los fosfolípidos, como en la variante c.1226A>G (N370S). Las cuatro mutaciones en el gen GBA asociadas a EG más frecuentes en todas las poblaciones estudiadas son: c.1226A>G (N370S), c.1448 T > G (L444P), 854GG y c.115 + 1 G > A(IVS2+1G>A) en los pacientes de origen Ashkenazi, las mutaciones c.1226A>G (N370S) y 84GG representan el 73 y el 11% respectivamente de los alelos mutados. En España, c.1226A>G (N370S) es la más común (aproximadamente 45%), seguida por c.1448 T>G (L444P) (23%). El genotipo c.1226A>G (N370S)/c.1448 T>G (L444P) constituye el 0,9% de las frecuencias alélicas en la población española.

La EG presenta tres subtipos clínicos: la EG tipo I (OMIM#230800), forma no neuropática; la EG tipo II (OMIM#230900):, forma neuropática infantil que es la forma más grave y rara de la enfermedad y que causa la muerte en los primeros años de vida; y la EG tipo III (OMIM# 231000), que es la forma neuropática crónica que afecta a menos del 10% de los pacientes

La EG tipo 1 (OMIM#230800) es la más frecuente y se caracteriza por manifestaciones viscerales, hematológicas y esqueléticas. Los síntomas más frecuentes son el cansancio, el dolor óseo y el sangrado, así como hepatosplenomegalia, citopenias especialmente trombocitopenia. La médula ósea es la segunda estructura más afectada, aunque la razón por la cual es una ubicación preferida en algunos pacientes y no en otros sigue siendo desconocida. Las células de Gaucher infiltran la médula ósea en grupos irregularmente distribuidos, con fibrosis pericelular en forma de fibras de reticulina, lo que contribuye y condiciona el desplazamiento del tejido hematopoyético resultando en citopenias periféricas, como anemia, trombocitopenia y en menor proporción leucopenia. Este acúmulo celular en la médula ósea provoca remodelación en la estructura ósea con deformidades y complicaciones intraesponjosas vasculares graves.

Los biomarcadores clásicos de la EG tales como la actividad Quitotriosidasa, la citoquina CCL18/PARC y la Glucosilosfingosina son útiles tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento para detectar complicaciones y evaluar la estabilidad en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no abarcan todos los aspectos de la enfermedad, ya que no distinguen los tipos, no indican daño neurológico ni predicen complicaciones esqueléticas.

Nuestro estudio se centra en las manifestaciones esqueléticas de la EG, que son a menudo los primeros síntomas de la enfermedad. Pueden limitarse a un fallo en el remodelado óseo (deformidad en forma de matraz Erlenmeyer), pero también puede manifestarse como dolor intenso localizado (crisis óseas) o complicaciones como infartos medulares, fracturas vertebrales, osteonecrosis de las cabezas femoral y humeral. La enfermedad esquelética es compleja y también se puede manifestar como dolor óseo crónico, osteopenia, osteoporosis, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas y retraso en el crecimiento en niños. La patología ósea es la responsable de las complicaciones más debilitantes y potencialmente irreversibles, puesto que afectan a la calidad de vida a largo plazo.

La fisiopatología de la enfermedad ósea es compleja y se produce por la combinación de varios factores. Por un lado, factores derivados del acumulo celular intramedular que producen una remodelación inadecuada del hueso. Esto genera deformidades óseas (como la alteración en matraz de Erlenmeyer), osteopenia y osteoporosis, fracturas óseas. La situación de inflamación crónica que provoca la EG influye en el desequilibrio de las citocinas que remodelan el hueso y que son mediadores en la inflamación, a la vez que provocan cambios en la resorción ósea. El desequilibrio de las interleucinas (IL) 1, 6, 7, 11 y 17 y el factor de necrosis tumoral (TNF) como estimulantes de la actividad osteoclástica, y las interleucinas 4 y 10, así como el interferón γ (IFN-γ), como inhibidores de esta, sin duda son factores que deben tenerse en cuenta en la

génesis de la fragilidad ósea. Por otro lado existen factores derivados de fenómenos vasculares debido al compromiso de la microcirculación intraósea y a posibles sustancias vasopresoras locales liberadas, produciendo cuadros dolorosos agudos (crisis óseas), osteonecrosis o necrosis avascular.

Para evaluar la enfermedad ósea, los métodos más adecuados son la Resonancia Magnética (RM) y la Densitometría. La RM puede detectar diferentes patrones de alteraciones de señal en la médula ósea, de carácter difuso o focal. Los cambios a nivel medular los podemos clasificar en: Reversión, donde aparece infiltración de la médula ósea por células hematopoyéticas normales, situación inversa a la que se ve en el esqueleto fisiológicamente normal en maduración. Edema, que es el aumento del agua intersticial en la médula grasa o hematopoyética. Isquemia, se produce muerte celular, ósea y medular. Infiltración, que se produce proliferación de celular. Deplección, aparece una reducción de células hematopoyéticas en la médula roja.

Además, contamos con métodos de valoración semicualitativos que se basan en escalas de puntuación a partir del análisis de las alteraciones de la señal de la RM. Estas escalas nos permiten definir el estado de la enfermedad, su severidad y valorar la respuesta al tratamiento. El S-MRI es una escala validada que define una puntuación según el patrón RM en cada localización (cuerpos vertebrales, pelvis y fémures) y la existencia o no de complicaciones asociadas (necrosis, infartos, crisis óseas y aplastamientos vertebrales) es sensible y específica para definir el pronóstico de la enfermedad ósea y clasificarla en estadios avanzados.

La inteligencia artificial (IA) está desempeñando un papel fundamental en la atención médica moderna y ofrece un potencial significativo para abordar enfermedades minoritarias. Gracias a los avances tecnológicos, los algoritmos de IA pueden analizar extensos conjuntos de datos clínicos, genéticos e imágenes para identificar patrones que sugieran la presencia de enfermedades raras. La capacidad de procesamiento rápido de la IA puede llevar a diagnósticos más tempranos, especialmente crucial en el caso de enfermedades minoritarias donde la detección precoz mejora los resultados. Los modelos de IA también pueden prever la progresión de estas enfermedades utilizando datos evolutivos a lo largo del tiempo, lo que facilita la personalización del tratamiento y la anticipación de posibles complicaciones. La identificación de factores de riesgo específicos para cada paciente mediante IA puede contribuir a estrategias de prevención y gestión más efectivas.

Hipótesis

Los métodos de Inteligencia Artificial permiten integrar análisis de imágenes junto con parámetros biológicos, clínicos, genéticos y moleculares, para crear modelos que mejoren la percepción y valoración del grado de afectación del paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1. En este estudio se pretende establecer las bases preliminares que permitan el desarrollo de una herramienta innovadora basada en métodos de radiómica, para la valoración de la medula ósea por Resonancia Magnética en pacientes incluidos en el Registro Español de Enfermedad de Gaucher.

Objetivos

Objetivo 1: Analizar en una cohorte de pacientes españoles diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1, las manifestaciones clínico-analíticas, genéticas, biomarcadores y otras pruebas diagnósticas relacionadas con la afectación de la médula ósea.

Objetivo 2: Determinar la correlación entre los marcadores clínico-biológicos y las técnicas de imagen en la valoración de la enfermedad ósea.

Objetivo 3: Analizar la distribución de los diferentes patrones de infiltración medular, según localización, sexo y respuesta al tratamiento.

Objetivo 4: Elaborar distintos modelos predictivos en función de los hallazgos obtenidos para el aprendizaje de la herramienta de inteligencia artificial, para facilitar el desarrollo de una aplicación basada en la radiómica.

Pacientes y métodos

Para alcanzar estos objetivos, el trabajo se desarrolló en diferentes fases: El conjunto de datos para este análisis incluyó a todos los pacientes con EG registrados en el Registro Español de la Enfermedad de Gaucher (REEG), activo desde 1993 hasta la actualidad. El REEG contiene un total de 436 pacientes registrados. Para realizar esta primera fase del estudio se consideraron un total de 358 que disponían de datos completos, excluyendo a los pacientes con el tipo 2 de la enfermedad. Se registraron las características demográficas, clínica, analíticas y de imagen en el momento del diagnóstico y recogidos durante un periodo de seguimiento de 5 a 25 años.

Se realizó un análisis de correlaciones entre variables numéricas, entre variables categóricas y entre ambas para obtener los posibles factores relacionados y analizar el carácter predictivo de los mismos mediante árboles de decisión.

Después de completar este análisis, nos propusimos profundizar en la evaluación del grado de afectación ósea, considerando las variables que mostraron una mayor relación con dicho grado y sus complicaciones. Con este fin, fue necesario unificar el contenido de los informes de las imágenes de resonancia magnética de médula ósea, utilizando el diseño previamente elaborado como un informe estructurado. Este enfoque proporciona un modelo organizado y coherente que facilita la valoración detallada de la afectación ósea y sus implicaciones.

En una segunda fase de nuestro estudio, se revisaron las imágenes almacenadas de un total 441 exploraciones de RM de médula ósea realizadas desde abril de 1995 hasta mayo de 2022, correspondientes a 131 pacientes diagnosticados de EG. Se siguió el protocolo del Grupo Español de Enfermedad de Gaucher y aplicando el informe estructurado. Para evaluar la evolución de la afectación ósea a lo largo del tiempo, los estudios se dividieron en cuatro grupos. En el primer grupo (grupo A) se incluyeron los estudios realizados en el momento del diagnóstico o antes de iniciar el tratamiento (línea de base). En el segundo grupo se incluyeron los estudios realizados entre el 1º y el 4º año de seguimiento (grupo B). El tercer grupo incluyó estudios realizados entre el 5º y el 9º año de seguimiento (grupo C), y el cuarto grupo incluyó estudios realizados después de 10 años o más de seguimiento (grupo D). Después de preparar la base de datos, se aplicaron técnicas de inteligencia artificial. Entre los múltiples modelos de prueba de random forest, se seleccionaron y entrenaron tres de ellos para identificar las características predictoras del riesgo de complicaciones óseas. Las complicaciones óseas se definieron por la presencia de eventos isquémicos intraóseos, como crisis óseas, infartos, necrosis avascular y fracturas, durante el seguimiento. El modelo A incluyó todas las variables previamente identificadas como significativas en un estudio anterior de nuestro grupo con la misma población, el modelo B consideró la aplicación del tratamiento, y el modelo C no tuvo en cuenta la puntuación obtenida en el estudio de RM.

Resultados y Discusión

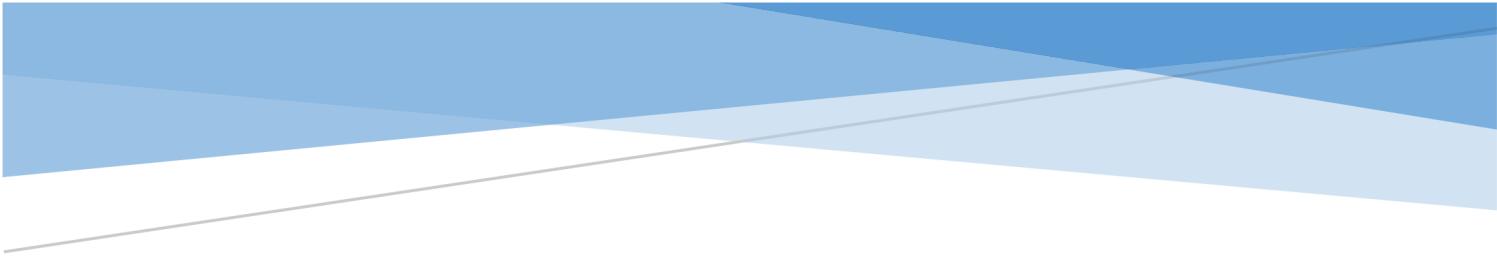
En la primera fase del estudio, se incluyeron un total de 358 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que disponían de datos completos. La edad media era de 48,2 años (35;62). 168 mujeres y 190 varones. La edad media al diagnóstico era 27,1(10;41). Solamente 3 pacientes tenían historia familiar de consanguinidad. 38 pacientes habían fallecido en el momento del estudio. La mediana de supervivencia global era de 59,4 años, siendo de 63,7 años en mujeres y 55,9 en varones. Los estudios de correlación entre variables cuantitativas y cualitativas realizados en esta fase en relación con la gravedad de la enfermedad ósea tanto al diagnóstico como en el seguimiento revelan que la progresión de la afectación ósea y sus complicaciones correlaciona significativamente con el valor del score S-MRI, la concentración de IgA y la edad de comienzo del tratamiento enzimático sustitutivo. En el análisis durante el seguimiento también se encuentra significancia estadística con el score S- MRI, la concentración de IgA y la edad de comienzo tratamiento enzimático sustitutivo y presencia de nuevas crisis óseas. Correlación significativa entre variables numéricas y el desarrollo de neoplasia o enfermedad de Parkinson. Correlación entre el desarrollo de neoplasia y las variables de incremento de concentración de IgG, el tiempo de retraso entre diagnóstico de EG y comienzo del tratamiento enzimático sustitutivo. Correlación significativa entre el desarrollo de enfermedad de Parkinson y las variables incremento de ferritina y la edad al diagnóstico de EG. Con los datos obtenidos se construyeron algoritmos de random forest eligiendo el relacionado con el desarrollo de enfermedad ósea, el modelo demostró para la predicción de complicaciones óseas, que una infiltración de médula ósea superior a 2,5 puntos en el Score (S-MRI) junto con un retraso en el inicio del TES por encima de 9,5 años de edad eran las dos características que marcaban el desarrollo de enfermedad ósea. En la segunda fase del estudio la evaluación retrospectiva de todos los estudios de RM realizados en el momento del diagnóstico o previos al tratamiento y en el curso del seguimiento desde abril de 1995 hasta mayo de 2022. La evaluación se realizó aplicando el informe estructurado de médula ósea de forma ciega por un mismo experto radiólogo cuantificando la infiltración en columna lumbar, pelvis y fémures, según la intensidad de señal en T1 y T2 WI.

Se incluyeron un total de 441 exploraciones de médula ósea en 131 pacientes (62 mujeres y 69 varones) diagnosticados de EG. En el momento de la primera RM, la mediana global de S-MRI era de 8,4 puntos, siendo significativamente superior ($p < 0,001$) en los pacientes varones [9,10 (IC del 95%: 0-25)] que en las mujeres [7,71 (IC del 95%: 0-24)], y en el seguimiento la reducción de la infiltración fue del 20,8 % en los varones tras 10 años de tratamiento, mientras que en las mujeres se alcanzó una reducción del 39,0 % antes (5-9 años). Globalmente la reducción máxima

de la infiltración en médula ósea se produce entre los 5 y 9 años de tratamiento, los estudios posteriores mostraron estabilidad, lo que coincide con las observaciones de otros grupos. En nuestro estudio el grado de infiltración de la medula y las complicaciones óseas en relación con el genotipo muestra diferencias significativas en los pacientes heterocigotos para c.1226A>G con otra variante diferente de c. c.1448T>C y con otros diferentes genotipos con respecto a los homocigotos c.1226A>G (N370S/N370S) o heterocigotos c.1226A>G /c.1448T>C (N370S/L444P), (p = 0,017). También en relación a la pérdida de densidad mineral ósea los pacientes homocigotos para c.1226A>G (N370S) tenían grado significativamente menor de pérdida de DMO en comparación con el resto de subgrupos genéticos (p = 0,003). La aplicación de los modelos de bosque aleatorio, volvían a poner de manifiesto lo observado en el estudio inicial las características más importantes en el modelo A, que incluía todas las variables fueron el S-MRI, la edad en el momento del primer tratamiento y el tratamiento utilizado, así como la intensidad de la infiltración en columna vertebral.

En resumen, la formación consistente en la interpretación de imágenes y la uniformidad en la descripción por parte de los radiólogos son fundamentales para una evaluación precisa de procesos que afectan a la médula ósea. En este contexto, la ayuda de herramientas de inteligencia artificial puede mitigar la variabilidad interobservadores, siendo un objetivo alcanzable mediante la aplicación de plantillas de informe estructurado en los estudios de resonancia magnética de médula ósea. En nuestro estudio, esta medida simple mejoró la estandarización y calidad de los informes radiológicos, facilitando la comparación, y abogamos por la integración de estos datos en sistemas de aprendizaje automático.

En este sentido, queremos focalizar todos nuestros esfuerzos en la integración de factores que contribuyan a comprender y identificar los mecanismos subyacentes que confieren mayor gravedad en la enfermedad de Gaucher, permitiendo así un seguimiento y tratamiento más individualizado. Para ello hemos trabajado y dedicado los esfuerzos en la preparación, organización y dirección de todos los datos y conocimientos con el objetivo de desarrollar una herramienta de inteligencia artificial, que, con el entrenamiento adecuado, permita definir tipos de afectación e integrar los diversos factores ómicos, facilitando a los médicos la identificación de señales de alarma y, en última instancia, brindar a los pacientes la mejor atención y calidad de vida posibles.



INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL:

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL), son alteraciones hereditarias del metabolismo glucolipídico que están determinadas genéticamente por alteraciones en la secuencia de aminoácidos (aa) de diferentes genes que corresponden mayoritariamente a la codificación de enzimas o transportadores que intervienen en el metabolismo de diferentes compuestos. La consecuencia es la incapacidad para degradar moléculas complejas por defecto funcional en distintas enzimas. La prevalencia general varía entre 1/1.500 a 1/7.000 nacidos vivos (sumando todas las enfermedades del grupo). Desde el punto de vista epidemiológico afecta a todos los grupos étnicos género por igual, excepto en los casos en que la condición está ligada al cromosoma X. Las manifestaciones clínicas dependen del defecto enzimático y de la expresión diferencial en órganos y sistemas. La intensidad es variable, generalmente se descubren en la niñez o adolescencia, acortando la expectativa de vida y provocando grados variables de discapacidad en las personas afectadas (1)(2).

El proceso de degradación tiene lugar en los lisosomas que son orgánulos citoplasmáticos rodeados de una membrana que están situados en el interior de la célula y contienen más de 60 diferentes enzimas que tienen la función de degradar numerosos tipos de polímeros, tanto proteínas como ácidos nucleicos, lípidos o polisacáridos (2).

Las variantes en los genes que codifican estas enzimas son el origen de las EDL. Al alterarse la degradación de los polímeros biológicos, estos se acumulen afectando así al funcionamiento y muerte celular.

Dependiendo del efecto bioquímico y del complejo que se acumule en los lisosomas, se pueden distinguir las siguientes entidades (3)(4):

- 1) **Esfingolipidosis:** esta alterada la vía del metabolismo de los esfingolípidos (5), en este grupo según la enzima disfuncional se incluyen la enfermedad de Gaucher (EG), enfermedad de Niemann–Pick, recientemente denominada como déficit de esfingomielinasa (ASMD), enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, enfermedad

- de Tay Sachs, gangliosidosis, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Sandhoff y enfermedad de Krabbe.
- 2) **Mucopolisacaridosis** (MPS), se involucran hasta 11 diferentes enzimas, las más frecuentes (6): tipo 1 síndromes de Hurler, Scheie, tipo 2 Hunter y Danon, tipo3 Sanfilippo, tipo 4 Morquio, tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy, tipo 7 Sly.
 - 3) **Enfermedades por depósito de glucógeno:** glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe (7).
 - 4) **Glucoproteinosis:** sialidosis o mucolipidosis I, fucosidosis, manosidosis, galactosialidosis, aspartilglucosaminuria, y enfermedad de Schindler (8).
 - 5) **Lipofuscinosis:** grupo de trastornos neurodegenerativos raros, asociados a la formación de depósitos endo-lisosomales tóxicos, que difieren según el gen mutado, clasificándose numéricamente desde CLN 1 hasta CLN 14 (9).
 - 6) **Defectos en el procesamiento y transporte de las hidrolasas ácidas:** déficit de lipasa ácida, mucolipidosis II y III (10).

El tipo de herencia es autosómica recesiva excepto para la enfermedad de Fabry, la mucopolisacaridosis tipo 2, enfermedad de Danon que están ligadas al cromosoma X (4).

Este grupo de enfermedades en conjunto afectan a un individuo de cada 5.000 ó 7.000 (1:5.000 ó 1:7.000), lo que supone de 200 a 300 casos para una población de 1.000.000 de habitantes (5). Se consideran dentro del grupo de enfermedades raras ya que afectan a menos de 1 de cada 5.000 personas.

En el área de la reumatología los trastornos musculoesqueléticos hereditarios producidos por enfermedades monogénicas como son las EDLs, son poco frecuentes en la práctica clínica diaria pero los reumatólogos deben conocer sus características clínicas y radiológicas para facilitar diagnóstico y poder realizar un adecuado asesoramiento (11)(12).

En las siguientes tablas: Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3, se resumen las diferentes EDL ya descritas anteriormente, así como la enzima que está afectada y el fenotipo que presenta.

Tabla 1: EDL esfingolipidosis, glucogenosis y defecto de hidrolasas ácidas.

EDL	TIPOS	ENZIMA DEFICIENTE	GEN	FENOTIPO
Esfingolipidosis	Gaucher	β -glucocerebrosidasa	<i>GBA</i>	Visceral, ósea, neurológica.
	ASMD	Esfingomielinasa	<i>SMDP</i>	Visceral, pulmonar, neurológica
	Fabry	α -galactosidasa	<i>GLA</i>	Cardiaca, renal, vascular, intestinal, cutánea,ocular
	Farber	Ceramidasa ácida	<i>ASAHI</i>	Nódulos subcutáneos/Artritis/Afectación laríngea.
	Tay-Sachs	Hexosaminidasa A	<i>HEXA</i>	Lipidosis neuronal.
	Gangliosidosis	β -galactosidasa	<i>GLB1</i>	Lipidosis neuronal por mucopolisacaridosis.
	Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	<i>ARSA</i>	Leucodistrofia.
	Sandhoff	β -hexosaminidasa A/B	<i>HEXA</i>	Lipidosis neuronal.
	Krabbe	Galactocerebrosidasa	<i>GALC</i>	Leucodistrofia.

Glucogenosis	Pompe	Glucosil Transferasa α	GAA	Hipotonía grave, dificultades para tragar y amamantar, cardiomiopatía hipertrófica y hepatomegalia progresiva.	
	Danon	LAMP-2	<i>LAMP-2</i>	Debilitamiento de los músculos cardiaco y esquelético y discapacidad intelectual.	
Defecto hidrolasas ácidas	Déficit lipasa ácida/Wolman	Lipasa ácida lisosomal	<i>LIPA</i>	Hepatopatía crónica y enfermedad cardiovascular prematura.	
	Mucolipidosis II	Uridin difosfato	<i>GNPTAB</i>	Retraso en el crecimiento, anomalías esqueléticas, Dismorfismo facial, piel endurecida, retraso en el desarrollo y cardiomegalia.	
	Mucolipidosis III	Polidistrofia pseudo-Hurler	<i>GNPTG</i>	Similar al síndrome de Hurler.	

Tabla 2 EDL de las mucopolisacaridos.

EDL	TIPOS	ENZIMA DEFICIENTE	GEN	FENOTIPO
MPS	Hurler/Sch eie	α -1-Iduronidasa	<i>IDUA</i>	Anomalías esqueléticas, deterioro cognitivo, enfermedad cardíaca, problemas respiratorios, hígado y bazo agrandados, rasgos faciales característicos y esperanza de vida reducida
	Hunter	Iduronato sulfatasa	2- <i>IDS</i>	Rasgos faciales toscos, talla baja, afectación cardiorrespiratoria y anomalías esqueléticas
	San Filippo A/B/C/D	Heparán sulfato sulfatasa/N.Ac. α .D. Glucosaminidasa/ α -glucosaminidasa/N-acetiltransferasa/N. Ac.Glucosamina-6-sulfatasa	<i>MPSIII A</i>	Deterioro mental y alteraciones del comportamiento (hiperquinesia, agresividad) y un dismorfismo muy leve
	Morquio A/B	Galactosa-6-sulfatasa/ α -galactosidasa	<i>TRPV4</i>	Epífisis displásica, estatura baja de aparición en la infancia, cuello corto, manos y pies cortos y regordetes, escoliosis, pelvis anormal, osteoporosis y osteoraritis
	Sly	β -D-glucuronidasa	<i>GUSB</i>	Hepatomegalia, alteraciones neurológicas, retraso mental y baja estatura
	Maroteaux -Lamy	Arilsulfatasa B	<i>ARSB</i>	Trastornos óseos múltiples, talla baja y defectos de visión por opacidad de la córnea

Tabla 3. EDL de las glucoproteinosis. Lipofuscinosis

EDL	TIPOS	ENZIMA DEFICIENTE	GEN	FENOTIPO
Glucoproteinosis	Sialidosis	N-acetil α -neuraminidasa	<i>NEU1</i>	Anomalías de la marcha, pérdida visual progresiva, manchas maculares bilaterales, mioclonías, cara tosca, visceromegalia, disostosis múltiple y retraso del desarrollo.
	Fucosidosis	α -L-fucosidasa	<i>FUCA1</i>	Dismorfia facial, disostosis múltiple, hepatomegalia moderada, retraso mental severo, sordera, y de acuerdo a la edad, angioqueratomas.
	Manosidosis	α -manosidasa	<i>MAN2B1</i>	Inmunodeficiencia, anomalías esqueléticas, discapacidad auditiva, trastorno progresivo de las funciones mentales y del habla y, con frecuencia, periodos de psicosis.
	Galactosialidosis	Neuraminidasa/ β -galactosidasa	<i>CTSA</i>	Edema, ascitis, hepatosplenomegalia, trastornos neurológicos, fallo renal, dismorfismo facial y trastornos esqueléticos y oftalmológicos.
	Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	<i>AGU</i>	Afecta al intelecto a las habilidades cognitivas, al crecimiento y a la personalidad.
	Schindler	N-acetil- α -D-galactosaminidasa	<i>NAGA</i>	Distrofia neuroaxonal de aparición infantil, angioqueratoma corporal difuso y afectación mínima del sistema nervioso, déficit intelectual y disfunción neurológica.

EDL	TIPOS	ENZIMA DEFICIENTE	GEN	FENOTIPO
Lipofuscinosis	CLN1/CLN2	Palmitoltioesterasa/Tripeptil Peptidasa	<i>PPT1</i>	Problemas de visión, miocardio, ataxia, deterioro cognitivo, espasticidad, Parkinson.
	CLN3		<i>CLN3</i>	Perdida de visión rápidamente progresiva
	CLN4	DNA J homólogo	<i>DNAJC5</i>	Ataxia, demencia, convulsiones, mioclonias
	CLN5/CLN6	CLN5/CLN6	<i>CLN5/CLN6</i>	Pérdida visual progresiva, ataxia, retraso psicomotor
	CLN7/CLN8	Superfamilia desconocida	<i>MFSD8/CLN8</i>	Pérdida de visión, convulsiones
	CLN9	Regulador dihidroceramida sintasa	<i>CLN9A</i>	Pérdida de visión, convulsiones, ataxia.
	CLN10	Catepsina D	<i>CLN10</i>	Insuficiencia cardiaca, microencefalía, dificultad respiratoria
	CLN11	Granulina	<i>GRN8</i>	Pérdida de visión, convulsiones, ataxia
	CLN12 (Kufor-Rakeb)	ATPasa	<i>ATP13A2A</i>	Deterioro cognitivo, problemas de movimiento
	CLN13	Catepsina F	<i>CTSF</i>	Deterioro cognitivo, demencia, convulsiones
	CLN14	BTB/POZ	<i>KCTD7</i>	Epilepsia mioclónica, ataxia

Tabla 3 (continuación): EDL de la glucoproteinosis. Lipofuscinosis

1.2. ENFERMEDAD DE GAUCHER

Concepto

La enfermedad de Gaucher (EG) (OMIM#606463) es la esfingolipidosis más frecuente dentro de las EDL, de herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la anomalía en el metabolismo de degradación de los glucocerebrósidos causada por la disminución en la actividad de la enzima hidrolasa lisosomal β - glucocerebrosidasa (GC, EC 3.2.1.45), (GluCer) consecuencia de variantes en la secuencia del gen que la codifica *GBA* (13).

La EG es considerada una enfermedad rara en la población general y pertenece al grupo de las EDL, siendo la más frecuente de las mismas con una prevalencia aproximada de 1:70.000-1:100.000 habitantes (14). Otros autores sugieren que la incidencia en la población es de 1:40.000-1:86.000 habitantes (15). La incidencia de la EG al nacer en la población general (incluidos datos de América del Norte, Asia, Europa, África y Australasia) oscila entre 0,39 a 5,80 por 100.000; los individuos de origen judío asquenazí tienen un riesgo considerablemente mayor de padecerla, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 350-450 (222-286 por 100.000) (16).

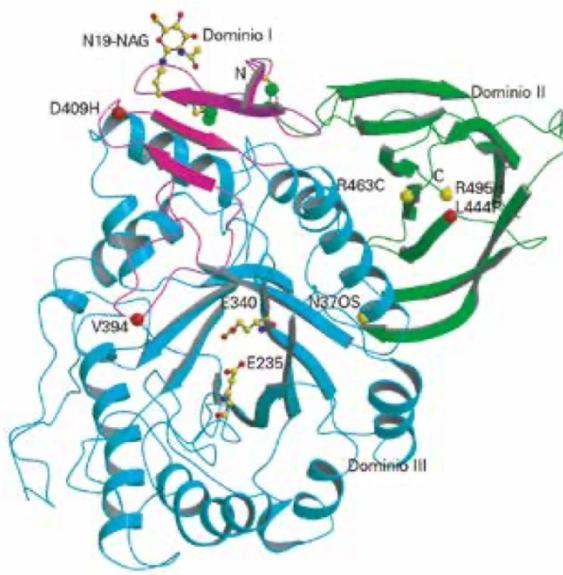


Figura 1. La estructura obtenida por rayos X de la glucocerebrosidasa (17)

Historia

La EG fue descrita por primera vez por el médico francés Philippe Charles Ernest Gaucher (1854 – 1918) en su tesis doctoral titulada “De l’epithélioma primitif de la râte; hypertrophie de la râte sans leucémie (1882)”, en donde relataba la autopsia de una mujer de 32 años con esplenomegalia (18), la primera descripción se interpretó como un tumor del bazo con infiltración del parénquima por grandes células espumosas. Esta observación clínica, posteriormente se atribuyó junto con los síntomas característicos, como hepatosplenomegalia, citopenias y lesiones óseas, que fueron reconocidos como la enfermedad genética que lleva su nombre (19).

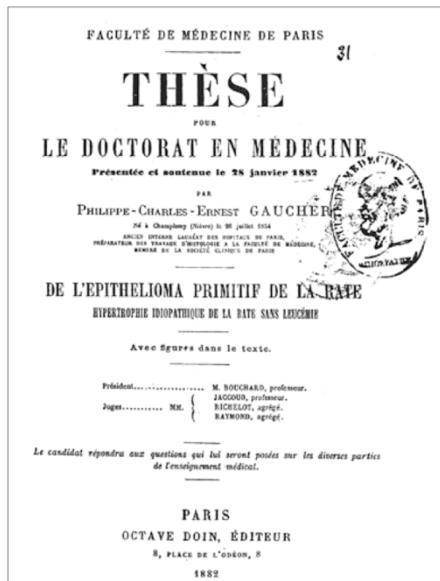


Figura 2. Tesis médica de Philippe Charles Ernest Gaucher donde se describió por primera vez a un paciente con esta enfermedad (18).

En 1905, fue Brill quien le puso el nombre de EG, cuando hizo el primer diagnóstico premortem de un paciente con este trastorno. Posteriormente se descubrieron las características metabólicas y la naturaleza grasa del material, glucocerebrósido, almacenado en las células esplénicas grandes y espumosas (20). En 1907 Marchand observó la presencia de un material de tipo hialino en la llamada esplenomegalia idiopática de la EG tipo 1 (21), y sugirió que la deposición de ciertas sustancias no identificadas existentes en las células del sistema mononuclear-fagocítico sería el origen de todo el proceso atendiendo a la naturaleza metabólica

de la EG. En 1916 Mandelbaum y Downey sugirieron sobre la naturaleza lipídica del material acumulado en las células (22). Progresivamente se fue avanzando en el conocimiento identificando nuevos pacientes y subvariedades clínicas. En 1924, se concreta por primera vez que las células de gran tamaño que se visualizan en la biopsia o el aspirado medular de los pacientes almacenan material glucolipídico, concretamente un esfingolípido, intuyendo entonces que el problema posiblemente fuera provocado por una anomalía en el metabolismo celular (23). En 1927, Oberling y Woringer reconocieron una forma infantil de la enfermedad que afectaba al SNC, posteriormente reconocida como forma neuronopática aguda de la EG tipo 2 (24). En 1934, el compuesto aislado por Lieb en 1924 fue identificado por el médico francés Aghion como glucocerebrósido (23). En 1956, estudiando tejido cerebral y del cordón espinal, se llegó a la conclusión de que el principal componente de dicho tejido es un galactocerebrósido, y que con elevada probabilidad las células de Gaucher eran consecuencia de un acúmulo por fallo en el metabolismo de los carbohidratos, hipótesis que fue descartada tras la demostración de normalidad en el test de tolerancia a galactosa, quedando relegado el defecto al componente lipídico. El estudio de cortes histológicos de tejido esplénico en pacientes afectados, comparado con los de sujetos normales marcados con glucosa-C14 o galactosa-C14, demostró que los pacientes podían incorporar glucocerebrósido y galactocerebrósido, deduciendo por tanto que el defecto no está en el proceso anabólico, sino en el catabólico (25).

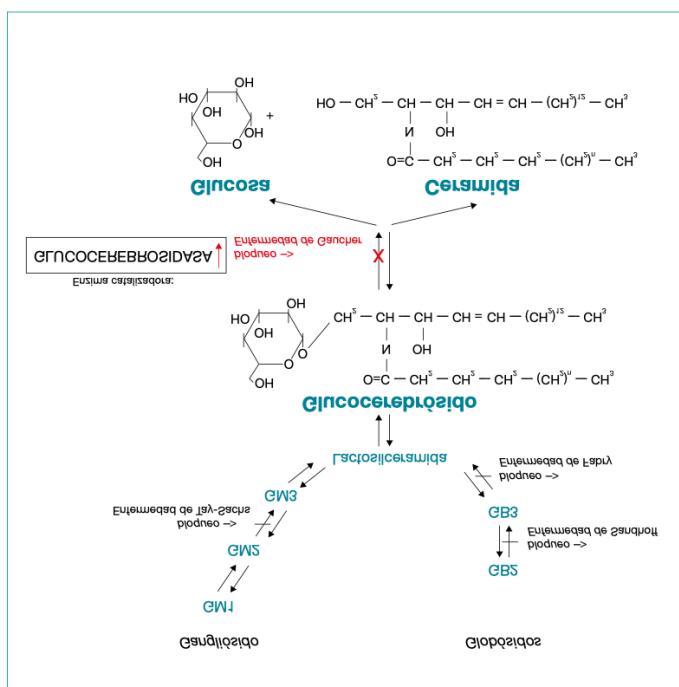


Figura 3. Vía metabólica del glucocerebrósido (25).

En 1964, Groen sugería la herencia autosómica dominante (26), pero los estudios poblacionales de Fried y Hsia et al. establecieron la herencia autosómica recesiva de los tipos 1 y 3 de la EG (27)(28). Estudios moleculares y genéticos posteriores identificaron las mutaciones más comunes que producen la EG. En 1965 las investigaciones del grupo de Brady en el NIH (USA) consiguieron identificar la enzima β -glucocerebrosidasa y determinan por primera vez su actividad en tejidos, demostrando ausencia o gran disminución de actividad de esta enzima en los pacientes con EG (29). En 1968, Weinreb et al. establecieron la localización lisosomal de la enzima GluCer, incluyendo así a la EG en la familia de las EDL (30). En 1971, Ho y O'Brien encontraron un activador de la enzima de bajo peso molecular, que se demostró que era de gran importancia en la actividad enzimática de la GluCer, la saposina C (31). En 1974, Brady et al. publican por primera vez los resultados de un estudio llevado a cabo con dos pacientes en el que demostraron datos sobre cómo la infusión intravenosa de GluCer obtenida de placas humanas podía reducir la cantidad de glucocerebrosido almacenado (32). En 1977, De Duve describe por primera vez los orgánulos intracitoplasmáticos como los lisosomas en los cuales se almacenan las enzimas lisosomales (33). Sin embargo, tras los primeros intentos realizados al respecto el éxito no fue el esperado debido a que probablemente no se había desarrollado un método para vehicular la enzima al interior de los lisosomas de los macrófagos (34). En 1978, se desarrolló el proceso de exposición de manos que son fijadas en el receptor glicoproteico de los macrófagos facilitando la incorporación intracelular del enzima sustitutivo y facilitando el desarrollo del tratamiento específico mediante sustitución enzimática dirigida a los macrófagos (32). En 1981-1988, Shafit-Zagardo et al. localizaron el gen que codifica la GluCer, en el cromosoma 1, locus 1q21 (35). Entre los años 1984 y 1988, fueron clonados y caracterizados el ADN codificante del gen *GBA*, el gen estructural y un pseudogen no procesado (36)(37)(38)(39). La primera mutación sin sentido se identificó en 1987, y demostró ser frecuente en las variantes neuronopáticas (40). En 1991, fue obtenida a partir de placenta humana una enzima Alglucerasa (Ceredase®. Lab. Genzyme) aprobada por la U.S. Food and Drug Administratión (FDA) como medicamento huérfano en ese año para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Los trabajos llevados a cabo por Barton y Brady entre otros investigadores avalaron la eficacia del tratamiento con enzima exógena en pacientes con EG, constituyendo la primera terapia de reemplazo enzimático (TRE). La enzima obtenida fue modificada de tal manera que se alteran los azúcares terminales de las cadenas de oligosacáridos para convertirlos en manosas, que son específicamente reconocidas por los receptores de carbohidratos de la membrana plasmática de los macrófagos (41). En 1994, mediante ingeniería genética, se obtuvo la enzima Imiglucerasa, a partir del cultivo de células de ovario de hámster chino CHO, Chinese Hamster Ovarium, (Cerezyme®. Lab. Genzyme), que fue aprobada por la FDA en este año y analizada su

eficacia por distintos investigadores quienes observaron cómo revertían las citopenias, se reducían las organomegalías y disminuía la infiltración en la médula ósea (42)(43). Por otra parte, los efectos beneficiosos experimentados por los pacientes tratados se ponen de manifiesto en diversos estudios que evalúan la calidad de vida (44)(45)(46)(47).

En el año 2000, se desarrolla un tratamiento alternativo denominado terapia por reducción de sustrato (TRS), que consiste en disminuir la síntesis de glucosilceramida inhibiendo a la enzima glucosilceramida sintasa con lo que se reduce la formación de sustrato; miglustat fue el primer tratamiento de administración oral derivado de un azúcar que ha demostrado en más de 15 años de experiencia su eficacia para controlar los síntomas de los pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad (48). Miglustat es aprobado en Europa en 2002 y en US en 2003 para el tratamiento de pacientes adultos con el tipo 1 de la EG leve o moderada que no sea susceptible de TRE (Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals). En 2010, se obtiene la enzima Velaglucerasa (VPRIV®, Shire®) mediante cultivo de fibroblastos humanos, cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la natural y comercializada durante este año después de los resultados positivos obtenidos en los estudios pivotales (49). En 2011-2012, se obtiene una tercera enzima a partir de células transgénicas de la zanahoria, la taliglucerasa alfa (Uplyso®, Elelyso®, Protalix/Pfizer) autorizada para su administración en US, Brasil, Israel, México, Australia y otros países de Latino-América en 2012 (50). En 2013, se encuentran en desarrollo otras aproximaciones terapéuticas como la GC oral PRX-112, a partir de la enzima obtenida por ingeniería genética en células vegetales (51)(52). En 2014, se ha desarrollado un nuevo inhibidor de sustrato oral, fármaco análogo de la ceramida: eliglustat tartrato (Cerdelga® Sanofi Genzyme corp.) autorizado recientemente por las agencias reguladoras de US y UE., para el tratamiento de los pacientes adultos con EG de tipo 1. Los ensayos clínicos realizados avalan la eficacia y seguridad del fármaco y los estudios postautorización en la práctica clínica habitual (53). En la actualidad se encuentra en fase de ensayos clínicos la terapia génica tanto ex-vivo como in-vivo, con el objetivo de obtener un tratamiento curativo y evitar las complicaciones más graves de la enfermedad (neurológicas y óseas) (54).

Por otra parte, no hay que olvidar que los pacientes afectos de EG pueden padecer otras enfermedades comunes entre la población, como hipertensión arterial (HTA), diabetes y depresión. Sin embargo, hay entidades que están relacionadas con la propia enfermedad y cuya incidencia en este grupo es superior a la de la población general, como la colelitiasis, la enfermedad de Párkinson y las neoplasias, sobre todo de origen hematológico (54)(55)(56).

Gen de la GBA

El gen *GBA* se encuentra localizado en el cromosoma 1q21-31, con una longitud de 6,78 kilobases (kb). Se compone de 11 exones, que codifican para una proteína de 563 aa y 10 intrones (39).

En el año 1989, Horowitz y colaboradores describieron por primera vez la secuencia completa del gen y de su pseudogen (39). A 16 kb del extremo 3' del gen *GBA* se encuentra su pseudogen, de 5,8 kb el cual posee una homología del 96% con el gen estructural.

Se conocen más de 400 variantes en *GBA* que reducen total o parcialmente la actividad catalítica de la GluCer, o bien que disminuyen su estabilidad (57). La EG, en algunos casos puntuales, es ocasionada por variantes en el gen de la prosaposina, que codifica la proteína saposina C (Sap C, sphingolipid activator protein), que es un cofactor requerido para el óptimo funcionamiento de la GluCer, y cuya ausencia elimina completamente la actividad de la enzima por lo que estos casos se manifiestan como formas graves de la EG (58)(59).

La saposina C es una de las cuatro proteínas homólogas derivadas de la escisión secuencial del precursor de la proteína, la prosaposina. Es un activador esencial de la GluCer, enzima deficiente en la EG. La variabilidad fenotípica observada ha llevado a una búsqueda de modificadores de la enfermedad que pueden alterar el fenotipo de la EG. El gen de la *PSAP* que codifica para la prosaposina C es el principal candidato modificador para la EG. En humanos, la deficiencia de saposina C, debido a las mutaciones en el gen *PSAP*, dan como resultado un fenotipo similar al de la enfermedad de Gaucher a pesar de la actividad normal in vitro de la GluCer. La deficiencia de saposina C, también ha demostrado que modifica el fenotipo en un modelo de ratón con la EG (59).

Las variantes en *GBA* se pueden clasificar en dos grupos: las producidas por un evento en la recombinación entre el gen y el pseudogen (suelen encontrarse en pacientes con la EG que tienen alelos no funcionales denominados alelos recombinantes (Rec)) y las que se producen como cambios mínimos como transiciones, transversiones, delecciones o inserciones de un solo nucleótido. Si la variante es una delección o inserción, un cambio de codón de aa por uno de parada, o en algunos casos, una variante de splicing, dará lugar a una menor cantidad de la enzima GluCer. Los alelos con este tipo de mutaciones son denominados nulos. En algún caso se produce una sustitución de un aa por otro, produciéndose una activación anormal por parte de la saposina C o por los fosfolípidos, como en el caso de la variante c.1226A>G (N370S).

Actualmente está demostrado que la frecuencia de los pacientes con EG y los portadores heterocigotos que desarrollaron la enfermedad de Párkinson (EP) es superior a la de la población general. Este hecho sugiere que variantes en el gen *GBA* están involucradas en el origen de la EP. Las proteínas mutantes dan lugar a niveles aumentados de α – sinucleína. Entre las variantes del gen asociadas con la EP, la rs2230288 (E326K) es un polimorfismo que modifica *GBA* y se describe como de las más prevalentes en los pacientes con EP. Esta variante, en la EG suele formar parte de un alelo doble mutante, generalmente con la variante c.1448 T > G (L444P). Análisis estructurales han revelado que ambos residuos (E326K y L444P) interactúan con la saposina C y, probablemente, también con la α – sinucleína. Esto podría explicar el papel antagonista de estas dos proteínas con el gen *GBA1* (60).

Las cuatro mutaciones en el gen *GBA* asociadas con la EG, con una frecuencia elevada en todas las poblaciones estudiadas, son: c.1226A>G (N370S), c.1448 T > G (L444P), 854GG y c.115 + 1 G > A(IVS2+1G>A) en los pacientes de origen Ashkenazi, las mutaciones c.1226A>G (N370S) y 84GG representan el 73 y el 11% respectivamente de los alelos mutados (61) (62).

Los análisis de variantes en el gen *GBA1* asociadas con la EG llevados a cabo en pacientes españoles indican que la mutación c.1226A>G (N370S) es la más frecuente, con un porcentaje aproximado del 45%, siendo éste, intermedio entre las poblaciones judía y no judía. La segunda variante más frecuente en España es la c.1448 T > G (L444P)(23%), siendo el genotipo c.1226A>G (N370S)/c.1448 T > G (L444P), el más frecuente en población española, constituyendo el 0,9% de las frecuencias alélicas en la población española (63).

Otras variantes presentes en nuestro país, con considerable frecuencia son: c.1246G>A(G377S), c.1342G > C(D409H) y ciertos alelos de recombinación (63) (64).

Tipos de la enfermedad de Gaucher:

Aunque en las EDL, actualmente la tendencia es considerar que expresan un fenotipo continuo en relación con la velocidad de acúmulo y a la cantidad acumulada, oscilando la sintomatología desde pacientes con manifestaciones graves y de comienzo precoz hasta aquellos que tienen un depósito lento y pueden pasar inadvertidos debido a las escasas manifestaciones clínicas. En el plano académico seguimos describiendo los diferentes fenotipos clasificados en subtipos para facilitar la comprensión.

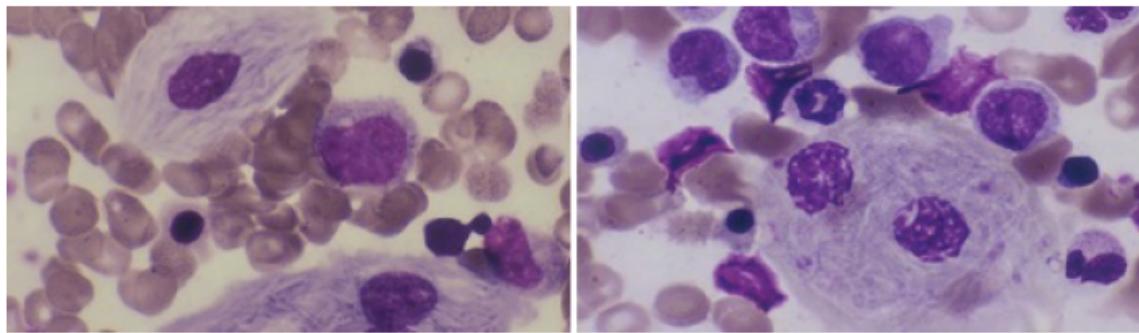


Figura 4. Celulas de Gaucher. Imágenes cedidas por FEETEG.

• **Tipo 1 (OMIM#230800):** esta variante de la EG es la más frecuente y se caracteriza por manifestaciones viscerales, hematológicas y esqueléticas como infartos óseos, necrosis aséptica del hueso y osteoporosis o fracturas. Los síntomas más frecuentes son el cansancio, el dolor óseo y el sangrado, y los signos hepatosplenomegalia, citopenias especialmente trombocitopenia (65). Este tipo, supone más del 90% de los casos en Europa y US.

Tradicionalmente este tipo se ha caracterizado por la ausencia de afectación neurológica, pero hoy día conocemos que presentan una incidencia superior a la población general de neuropatías periféricas y mayor incidencia de enfermedad de Parkinson (66). También como complicación se pueden producir aplastamientos o fracturas que desencadenan complicaciones neurológicas por compresión sobre la médula espinal. También pueden ser secundarias a mieloma múltiple u osteomielitis asociadas a la EG. Estas alteraciones se presentan con una frecuencia que oscila, según las series, entre el 7 y el 17% de los casos (67)(68).

Los pacientes con EG tipo 1, suelen aquejar síntomas del sistema nervioso periférico con relativa frecuencia (67)(69). Hasta el 73% de los pacientes descritos por Pastores et al., presentaban temblor, debilidad muscular, calambres o ciática y, especialmente, parestesias en las extremidades inferiores. El estudio clínico y electrofisiológico también demuestran la mayor incidencia de polineuropatía en este tipo de pacientes (70). La incidencia de polineuropatía en la población general se ha estimado entre 0,09%-1,3%. En el mayor estudio realizado en una cohorte de EG no sometida a tratamiento (o únicamente con TRE), la prevalencia fue del 10,7%, observándose que el curso clínico de la EG era en estos casos, más leve (71).

También hay comorbilidades que pueden llegar predisponer a desarrollar neuropatías periféricas, incluyendo gammapatía monoclonal, diabetes y el déficit de vitamina B12 (70)(71)(72)(73)(74).

La médula ósea es la segunda estructura orgánica más afectada en la EG tipo 1, desconociéndose por qué es una localización predilecta en algunos pacientes y sin embargo en otros no hay indicadores de acúmulo en el esqueleto. Las células de Gaucher infiltran la médula ósea en grupos irregularmente distribuidos con fibrosis pericelular en forma de fibras de reticulina, lo que en ocasiones condiciona la dificultad para la realización del aspirado y contribuye a la presencia de anemia, trombocitopenia y leucopenia. El acúmulo de células de Gaucher en médula ósea provoca remodelación en la estructura del hueso con deformidad y complicaciones intraesponjosas vasculares graves, condiciona el desplazamiento del tejido hematopoyético, originando citopenias periféricas que pueden ser acusadas y cuadros hemorrágicos graves derivados principalmente de la trombocitopenia (75). También pueden producirse deficiencias de alguno de los factores plasmáticos de la coagulación que contribuyen a la aparición de equimosis y sangrado ante mínimos traumatismos (76).

• **Tipo 2 o neuronopática aguda (OMIM#230900):** es sin duda la forma más grave de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas están presentes desde el nacimiento e incluso en la época fetal, así como las visceromegalias. La tasa de mortalidad es muy elevada en los primeros meses de vida y la mayoría de los pacientes fallecen antes de los 2 años de edad por complicaciones como la bronconeumonía recurrente, ya que no responden a ningún tipo de tratamiento (77)(78).

Clinicamente se caracteriza por la dificultad para alimentarse por disfagia, espasmo laríngeo y estrabismo por lesión oculomotora (existe compromiso de los centros motores bulbares). La aparición de convulsiones es frecuente y, el deterioro cerebral es rápidamente progresivo, el

paciente presenta desnutrición y, en los estadios finales, opistótonos, retroreflexión cefálica, espasticidad y trismus (por involucración piramidal), llegando a la cuadriparexia espástica (79).

Las visceromegalias son muy importantes y llegan a abarcar casi todo el abdomen; los pacientes desarrollan hepatopatía crónica con insuficiencia hepática y sus consecuencias. Así también, el hiperesplenismo crónico ocasiona, por un lado, trombocitopenia grave, que es causa de sangrados e inmunodeficiencia secundaria. Hay retraso del crecimiento hasta el 78% de los casos (80).

Se ha descrito para este tipo de presentación una forma fatal, con evolución fulminante después del parto con ictiosis cutánea e hidrops fetal (81).

Además de las alteraciones neurológicas, el aumento continuo del cociente GluCer/ceramida ocasiona hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica y paraqueratosis con ausencia de la capa granular, piel colodion. Además, hay acúmulo masivo de células de Gaucher en los alveolos y capilares pulmonares, que originan fibrosis e hipertensión arterial pulmonar (81).

- **Tipo 3 o neuronopática subaguda (OMIM# 231000):** inicialmente fue reportada en Suecia en la provincia de Norrbotten. Se refiere a una variante intermedia entre los tipos 1 y 2. Se presenta con una incidencia estimada de 1:200.000 habitantes. Puede iniciarse en la infancia, en la niñez o en el adulto joven, 30% (82).

Aquí se incluyen todas las formas de presentación con afección neurológica que no están en la forma de tipo 2 o aguda. Presenta por esto una gran variabilidad clínica en el momento de su presentación y en la gravedad de su cuadro clínico, con progresión lenta. La variante causante más frecuente es c.1448 T > G (L444P) (83)(84). Cuando se presenta en homocigosis, las manifestaciones sistémicas son graves, pero sólo la mitad de estos pacientes tiene manifestaciones neurológicas.

Generalmente los pacientes presentan hepatosplenomegalia, anemia, trombocitopenia, y alteraciones esqueléticas, confundiéndose inicialmente con el tipo 1 de la enfermedad. La apraxia oculomotora horizontal es un signo muy precoz de la afectación neurológica que siempre hay que explorar, otras manifestaciones como la parálisis supranuclear, crisis convulsivas mioclónicas, retraso en el crecimiento y pobre ganancia de peso. Otros pueden presentar alteraciones pulmonares, hipertensión pulmonar, cirrosis hepática con varices esofágicas y retraso psicomotor (85)(86).

A su vez la EG Tipo 3 se subclasifican en tres subtipos:

- **Tipo 3A:** corresponde al fenotipo observado en la forma norrbottian: tiene un debut tardío (infancia, adolescencia), con moderada afectación visceral y alteraciones neurológicas lentamente progresivas, pero presentan una deformidad característica de la caja torácica con cifosis y pectum carinatum que no se modifica con el tratamiento. La evolución es lenta y progresiva con demencia y ataxia (83).
- **Tipo 3B:** de inicio precoz con escasas manifestaciones neurológicas como: oftalmoplejía, parálisis supranuclear horizontal, epilepsia, ataxia, espasticidad y deterioro intelectual; además de manifestaciones viscerales predominantemente progresivas y agudas, con hipertensión portal y pulmonar. Fallecen hacia la tercera década de la vida (82).
- **Tipo 3C:** con presentación precoz. Hay parálisis oculomotora aislada, además de lesión visceral. Característicamente presentan valvulopatía mitral y/o aórtica por calcificación de las válvulas, sobre todo en pacientes con la variante c.1342G > C(D409H) en homocigosis (87).

El tratamiento para la EG tipo 3 revierte las manifestaciones viscerales fuera del SNC, ya que el tamaño de la enzima administrada no permite atravesar la barrera hematoencefálica (88)(89)(90). Sin embargo, en los pacientes tratados precozmente se observa un enlentecimiento en la progresión de las manifestaciones neurológicas.

En este caso, la utilización del tratamiento con reductores de sustrato o chaperonas puede ser necesaria para coadyuvar en el manejo (91)(92); sobre todo en los casos con las variantes c.1448 T > G (L444P) o la c.1342G > C(D409H) en homocigosis. Los pacientes con otro tipo de variantes tienen rápidamente degeneración neurológica, sobre todo aquellas con aparición de epilepsia mioclónica (93)(94).

1.3. AFECTACION OSEA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER:

Las manifestaciones osteo-articulares se encuentran a menudo entre los primeros síntomas de la enfermedad. Pueden limitarse a un fallo en el remodelado óseo (deformidad en forma de matraz Erlenmeyer), pero también puede manifestarse como dolor intenso localizado (crisis óseas) o complicaciones como infartos medulares, fracturas vertebrales, osteonecrosis de las cabezas femoral y humeral (95)(96)(97). La enfermedad esquelética es compleja y también se puede manifestar como dolor óseo crónico, osteopenia, osteoporosis, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas y retraso en el crecimiento en niños (98)(99).

Las manifestaciones esqueléticas de la EG originan las complicaciones más debilitantes, potencialmente irreversibles e incapacitantes a largo plazo comprometiendo la calidad de vida (45)(46)(100)(101)(102)(103). La gran mayoría de los pacientes con EG presentan evidencia de manifestaciones esqueléticas en los métodos de diagnóstico por imagen a pesar de que se encuentren asintomáticos (104). Se estima que hasta el 94% de los pacientes adultos presentan evidencia radiológica de algún grado de afectación esquelética (105). De hecho, una gran mayoría de los pacientes con EG de tipo 1 presentan síntomas de enfermedad ósea en el momento del diagnóstico o muestran evidencia radiológica de esta (106). En el momento del diagnóstico, el dolor óseo está presente en el 50% de pacientes, la infiltración de la médula ósea en el 82%, la deformidad en matraz de Erlenmeyer en el 60%, la osteonecrosis en el 30% y la disminución de la densidad mineral ósea local y generalizada en el 49 y el 36%, respectivamente (63)(107)(108). En el caso de los pacientes en edad pediátrica, el 81% presenta evidencia radiológica de enfermedad ósea. Los síntomas y signos incluyen deformidad en matraz de Erlenmeyer (49%), infiltración de la médula ósea (38%), retraso del crecimiento (34%), dolor óseo agudo o crónico (27%), osteopenia generalizada (20%) y crisis óseas (9%) (81)(108).

- **Deformidad en matraz de Erlenmeyer:** es una anomalía que normalmente se evidencia en la parte distal del fémur, pero en algunas ocasiones también se puede observar en las regiones metafisarias de otros huesos tubulares, en particular, en la tibia proximal (Figura A). Esta anomalía resulta de la alteración del remodelado óseo de dentro de la metáfisis y el adelgazamiento cortical anormal debido a la infiltración de las células Gaucher en la médula ósea). No se correlaciona con la severidad de la enfermedad ósea (81).

- **Osteopenia y osteoporosis:** es la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) que incrementa el riesgo de fracturas.

- **Lesiones osteolíticas:** son perforaciones óseas que se producen debido a la destrucción ósea (Figura C). Se podría explicar por la activación de los osteoclastos y la liberación de catepsina K por parte de éstos (108). La catepsina K es una colagenasa que se expresa de forma específica en los osteoclastos y es esencial para la degradación de la matriz de colágeno.

- **Infarto óseo, crisis óseas y osteomielitis:** los infartos óseos (Figura B) se pueden producir por la alteración de la vascularización como la trombosis, la infiltración de las células Gaucher en la médula ósea y los posibles procesos inflamatorios adicionales. Pueden ser asintomáticos o producir episodios de dolor agudo acompañado de fiebre, incremento del número de leucocitos y de la tasa de sedimentación eritrocitaria, dando lugar a las crisis óseas que, esporádicamente, pueden desencadenar una osteomielitis aséptica.

- **Osteonecrosis:** se cree que es una consecuencia secundaria a la isquemia a causa del infarto óseo crónico.

- **Osteosclerosis:** puede ocurrir debido a un remodelado incorrecto después del infarto óseo, con engrosamiento del hueso, aumento de su densidad y posible disminución del espacio medular. Suele ir acompañada de dolor.



Figura 5. Algunas de las manifestaciones óseas. A) Deformidad en matraz de Erlenmeyer. B) El fémur derecho se observa un infarto óseo. C) Adelgazamiento cortical y diversas lesiones ostelíticas (95).

Las complicaciones óseas graves suelen ocurrir en pacientes jóvenes, pero a cualquier edad pueden aparecer osteonecrosis, lesiones líticas y fracturas patológicas. Por su parte, la osteopenia ocurre de manera similar en niños pequeños, adolescentes y adultos (109)(110), y se ha confirmado a partir de datos de la historia natural de la enfermedad que se desarrolla desde la infancia (105). En una publicación de datos de población pediátrica estratificados en función del grado de alerta diagnóstica (antes y después del desarrollo de un algoritmo diagnóstico específico) se observó que los niños con afectación ósea más grave correspondían a los diagnosticados a una edad más tardía. En esta cohorte, un porcentaje elevado de pacientes había reportado dolor óseo, crisis óseas o necrosis avascular; aunque no se correlacionó la presentación de los síntomas óseos con el retraso diagnóstico, se observó que mostraron un riesgo relativo 1,7 veces mayor de presentar complicaciones óseas (111). En la actualidad, se reconocen cada vez más patrones de afectación ósea en la EG tipo 1; por ello se han modificado las guías de monitorización y de decisión terapéutica, y se recomienda una evaluación correcta de la enfermedad esquelética para evitar catalogar erróneamente a los pacientes de EG leve basándose únicamente en los síntomas viscerales o hematológicos, a pesar de que pueden presentar alteraciones esqueléticas silentes, pero al mismo tiempo devastadoras (112)(113) . Sin embargo, pese a las recomendaciones, un estudio realizado en España ha demostrado que se debería mejorar el control de las manifestaciones óseas de la enfermedad en el seguimiento habitual de los pacientes con EG tipo1 (111). Sería necesario desarrollar un modelo predictivo que ayude a evaluar el riesgo de complicaciones esqueléticas dado su prevalencia creciente en algunos pacientes, como los que presentan la mutación c.1226A>G (N370S) en heterocigosis. Sorprendentemente, algunos modelos predictivos han identificado que las complicaciones esqueléticas son independientes de la gravedad de las manifestaciones viscerales, el nivel de los biomarcadores o, incluso, el genotipo, y que el único factor de riesgo de fracturas depende de la densidad mineral ósea de la columna lumbar (OR=5,55) (110). Asimismo, la esplenectomía confiere un riesgo dos veces mayor para la necrosis avascular en comparación con pacientes con EG y bazo intacto (114). A pesar de que las nuevas tecnologías favorecen el diagnóstico de las alteraciones óseas, es necesario incluirlas en el abordaje y seguimiento de la EG. Ello permitiría individualizar el plan terapéutico más conveniente y prevenir las complicaciones óseas que tan negativamente impactan en la calidad de vida de los pacientes (115).

La fisiopatología de la enfermedad ósea es compleja. El hueso es una estructura viva en la que se producen cambios constantes por un proceso dinámico de construcción-destrucción fisiológica y por la influencia de otros factores sobre el metabolismo óseo (hormonales, dietéticos, carenciales y metabólicos) (116).

En la afectación ósea en la EG se produce la combinación de varios factores, algunos de ellos conocidos y otros desconocidos que contribuyen a las alteraciones que se detectan en los pacientes afectados (75)(95)(96).

Factores derivados del acúmulo celular:

Como consecuencia del acúmulo celular, en el interior de la médula ósea se produce ocupación de los compartimentos medulares más ricos en celularidad, como son los cuerpos vertebrales, la pelvis y las zonas proximales de los huesos largos, en el adulto (117)(118). Esta infiltración es visible y cuantificable por técnicas de resonancia magnética. La infiltración produce una remodelación inadecuada del hueso cuando el individuo está en período de crecimiento debido al espacio físico que ocupan las células de Gaucher, lo que origina la deformación en forma de matraz de Erlenmeyer bilateral y simétrica. Esta alteración morfológica es muy frecuente, se produce en los extremos distales de los fémures y proximales de las tibias, aparece en el 80% de los pacientes y, aunque es característica, no es patognomónica de la enfermedad (119).

La influencia que tiene el acúmulo celular sobre la estructura ósea produce adelgazamiento de la cortical y pérdida de trabéculas, lo que provoca osteopenia generalizada ya en las primeras décadas de la vida, que favorece la fragilidad ósea y, como consecuencia, aplastamientos vertebrales y fracturas. Los estudios de la masa ósea demuestran desmineralización generalizada en los pacientes con EG (96)(97)(109)(120). En ocasiones se visualizan fenómenos de osteólisis y, en general, la osteopenia y la osteoporosis son visibles (99)(121).

La situación de inflamación crónica que provoca la EG influye en el desequilibrio de las citocinas que remodelan el hueso y que son mediadores en la inflamación, a la vez que provocan cambios en la resorción ósea. El desequilibrio de las interleucinas (IL) 1, 6, 7, 11 y 17 y el factor de necrosis tumoral (TNF) como estimulantes de la actividad osteoclástica, y las interleucinas 4 y 10, así como el interferón y (IFN- γ), como inhibidores de esta, sin duda son factores que deben tenerse en cuenta en la génesis de la fragilidad ósea (122)(123)(124)(125). En una mayoría de pacientes con osteopenia, la administración de inhibidores de la resorción puede mejorar la calidad de la estructura ósea y evitar, en parte, la aparición de complicaciones (126).

Factores derivados de fenómenos vasculares:

La obstrucción vascular de carácter agudo aparece en pacientes con EG en más del 40% de los casos. No se conoce muy bien su patogénesis, se especula sobre la obstrucción provocada por el acúmulo celular o el material glucolipídico no degradado, pero no puede subestimarse si existe liberación de sustancias vasopresoras locales que favorezcan un vasoespasmo intraóseo. La consecuencia es la aparición de un cuadro doloroso agudo conocido como «crisis ósea», que aparece con mayor frecuencia en los huesos largos, pero que también puede aparecer en la pelvis o en los pequeños huesos del tarso. La consecuencia es la producción de osteonecrosis o necrosis avascular por infarto crónico del hueso debido al compromiso de la microcirculación intraósea con isquemia localizada y obstrucción (106)(127).

Las crisis óseas pueden aparecer tanto en adultos como en niños, aunque son más frecuentes en los períodos de crecimiento y continúan apareciendo a pesar de la exposición prolongada a la terapia enzimática sustitutiva (TES), lo que constituye uno de los problemas no resueltos de la enfermedad aunque se ha reducido considerablemente la incidencia (107)(108). Entre el 30 y el 40% de los pacientes con EG ha presentado una crisis ósea a lo largo de su vida. Estas se caracterizan por fiebre y dolor intenso generalmente en huesos largos provocado por isquemia de la médula ósea, y suelen aparecer con mayor frecuencia en la infancia y en estructuras como cabeza femoral, humeral o extremo distal del fémur (128). También se puede producir osteoesclerosis asociada con infartos óseos como consecuencia de la calcificación distrófica de la médula ósea necrótica (129).

Factores proteicos y metabólicos:

En la génesis de la enfermedad ósea, además de la propia infiltración celular, se especula sobre la liberación de citocinas, como la IL-6, el TNF o las hidrolasas procedentes del macrófago activado. Todas ellas son proteínas que contribuyen a la resorción osteoclástica (123)(124)(125) y el desequilibrio en su producción produce defectos en la estructura ósea, lo que provoca deformaciones que producen fracturas y alteración de la estructura ósea, y requieren en estos casos actuaciones quirúrgicas de tipo ortopédico que generan estancias hospitalarias prolongadas y programas adicionales de rehabilitación. Para prevenir estas secuelas, es prioritario realizar una valoración precoz de la enfermedad ósea mediante técnicas de diagnóstico por la imagen que pueden proporcionar información sobre la infiltración medular a fin de evitar y prevenir lesiones irreversibles. En este sentido, técnicas de diagnóstico por la imagen más sensibles, como la resonancia magnética, la densitometría ósea de energía dual o la gammagrafía con radionucleótidos, proporcionan información precisa sobre la cuantía de la infiltración de la médula ósea, las características y extensión de necrosis óseas y las posibles alteraciones mecánicas que comprometen la afectación esquelética. Asimismo, son de utilidad para monitorizar la respuesta de la enfermedad ósea al tratamiento (113).

Disminución de la densidad mineral ósea

La disminución de la densidad ósea ya sea en forma de osteopenia o de osteoporosis, es la complicación musculoesquelética más frecuente en la enfermedad de Gaucher (95).

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una baja masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura del hueso. Esto condiciona un aumento de la fragilidad ósea y por lo tanto un incremento de la probabilidad de sufrir una fractura. La osteoporosis primaria es una enfermedad involutiva del propio hueso propio del envejecimiento. La osteoporosis secundaria se produce en determinadas condiciones patológicas, uso de medicaciones y hábitos que disminuyen la densidad mineral ósea y aumentan el riesgo de fractura oseteoporótica de forma independiente de la edad. Por lo tanto, la osteoporosis producida en la enfermedad de Gaucher se trata de una osteoporosis secundaria (130).

El tejido óseo se considera una forma especializada de tejido conjuntivo, caracterizado por su rigidez y su resistencia, tanto en la tracción como a la compresión. La parte externa del hueso es tejido compacto, hueso cortical, que predomina en los huesos largos de las extremidades. El interior del hueso está ocupado por un entramado de tabiques que se orientan en las líneas de fuerza, hueso esponjoso o trabecular, que predomina en el esqueleto axial (vertebras y pelvis) y en diáfisis de huesos largos. En el hueso esponjoso también se aloja la medula ósea que es un elemento muy importante en el estudio de la enfermedad de Gaucher.

El hueso está compuesto por diferentes células y por matriz extracelular mineralizada(130).

Las principales células del tejido óseo son:

- Los osteoblastos que derivan de las células osteoprogenitoras, están presentes en la superficie del periostio y en medula ósea. Son células formadoras de matriz ósea, contienen fosfatasa alcalina y producen colágeno tipo 1. También se encargan de producir las moléculas reguladoras del proceso de remodelado óseo, como son: la osetocalcina, osteopontina, el RANK-Ligando y la osteoprotegerina entre otras.
- Los osteocitos son células que proceden de los osteoblastos, cuando estos acaban rodeados de matriz ósea mineralizada, son células con prolongaciones citoplasmáticas que interconectan con los osteoblastos y los osteocitos cercanos. Se encargan de mantener la matriz ósea.
- Los osteoclastos que proceden de las células precursoras monocitomacrfágicas, son células multinucleadas cuya función es destruir el tejido óseo viejo o dañado, liberando enzimas lisosomales que digieren la matriz ósea. En su membrana expresan el receptor RANK.

La matriz ósea extracelular está formada por fibras de colágeno tipo I, proteoglicanos, fosfato cárlico y depósitos minerales que se denominan osteoide (131)

El tejido óseo es un tejido dinámico que está en constante remodelación, con la finalidad de evitar la acumulación de microfracturas de fatiga y adaptarse a las necesidades mecánicas de cada momento y mantener la homeostasis del calcio.

Existen múltiples factores reguladores del remodelado óseo. Uno de los mecanismos locales de regulación que mejor conocemos es el sistema RANK/RANK-L/Osteoprotegerina (132).

El proceso se inicia cuando los osteocitos detectan la necesidad de renovación ósea, inicialmente estimulan a los osteoblastos para producir RANK-L. El RANK-L se une al receptor RANK, que se

expresa en la superficie de los osteoclastos, activandolos y de esta manera se inicia la resorción ósea en pequeñas áreas localizadas. Durante la resorción ósea, los osteoclastos producen diversas moléculas (el TGF-beta, las proteínas Wnt...) que estimula a los osteoblastos que reparan el tejido destruido, creando nueva matriz ósea (133).

La osteoprotegerina es producida por los osteocitos y los osteoblastos. Tiene una función protectora del tejido óseo, porque actúan como “receptor señuelo” del RANK-L, evitando la unión con el receptor RANK de los osteoclastos y por lo tanto inhibiendo su activación y de esta manera frenando el inicio de la resorción ósea (133)(134).

Existen otros muchos factores reguladores del remodelado óseo. Factores hormonales como la calcitonina, la paratohormona, la vitamina D, estrógenos, glucocorticoides. Factores nutricionales. Factores proinflamatorios. Factores mecánicos, el ejercicio físico o la inmovilidad. Por lo tanto, las distintas enfermedades óseas pueden ser originadas por factores genéticos, metabólicos u hormonales (135).

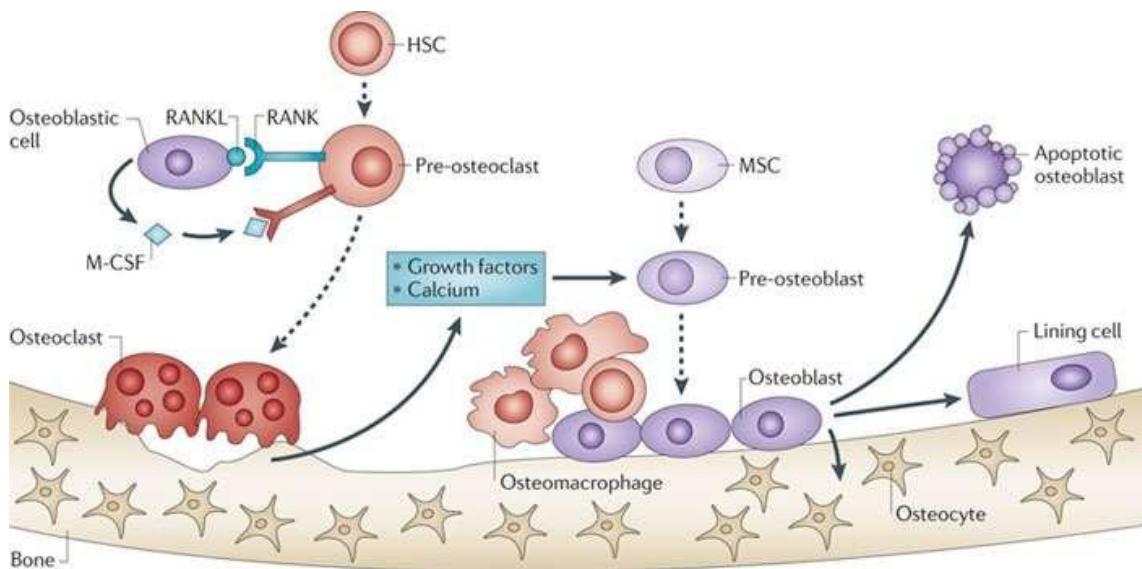


Figura 6. Interacción entre los osteoblastos y los osteoclastos durante el remodelado óseo (136)

Fisiopatología de la osteoporosis en la Enfermedad de Gaucher

En la enfermedad de Gaucher se produce una alteración en la formación y resorción ósea, que se traduce en una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fracturas. El mecanismo de fisiopatológico de la osteoporosis en la enfermedad de Gaucher es complejo. Se ha demostrado que el acumulo de células de Gaucher a nivel de la medula ósea producen cambios que afectan a la vascularización del hueso, aumentando la presión intramedular (137).

Además del componente mecánico, la acumulación de células a nivel intramedular produce un estado proinflamatorio, con presencia de citoquinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6) que están implicadas en el aumento de la resorción ósea induciendo un aumento en la activación de osteoclastos y una mayor expresión del RANK-L en la superficie de estos y también son capaces de inhibir la diferenciación de osteoblastos con la consecuente reducción de hueso mediante la inhibición de depósito de matriz mineral ósea (123)(125)(138).

Diagnóstico y evaluación de la osteoporosis

Las fracturas por fragilidad son una causa importante de discapacidad física y además se asocian a un aumento de la mortalidad. Es importante diagnosticar la osteoporosis lo antes posible, puesto que la existencia de una masa ósea baja es por sí misma asintomática.

Una adecuada estrategia diagnóstica de los pacientes con enfermedad de Gaucher debe ir enfocada a realizar una valoración integral de todos aquellos factores de riesgo de osteoporosis (103).

Se debe realizar una anamnesis completa incidiendo en antecedentes familiares y personales, historia previa de fracturas propias y en familiares de primer grado, hábitos tóxicos: tabaco y alcohol, ingesta dietética de calcio, tratamientos osteopenizantes, antecedentes de caídas y sus factores predisponentes para estas. En la exploración física debe determinarse posibles deformidades esqueléticas (cifosis dorsal, disminución de la distancia costoilácea) o perdida de altura (130).

Las pruebas de laboratorio nos ayudan a valorar la presencia de procesos asociados y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades o situaciones que cursan con baja masa ósea. Se aconseja determinar hemograma, función renal, metabolismo fosfocalcico, vitamina D, paratohormona, hormonas tiroideas, proteínas totales, hormonas sexuales, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina. No se recomienda la determinación sistemática de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, ya que no se ha demostrado su utilidad en la predicción del riesgo de fractura, no obstante, en los casos en que se decida iniciar un tratamiento farmacológico pueden ser útiles para evaluar su eficacia. En la práctica clínica, se determina en suero, como marcador de formación principalmente el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y como marcador de resorción el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX). En orina podemos medir como marcador de resorción el telopéptido aminoterminal del colágeno I (NTX) (130).

Podemos realizar diferentes pruebas de imagen con el objetivo de identificar posibles fracturas óseas no diagnosticadas previamente y poder valorar el grado de infiltración medular con la resonancia.

En todos los pacientes con enfermedad de Gaucher, se aconseja evaluar el riesgo de fractura y la realización de densitometría ósea al inicio y posteriormente de forma anual para valorar la ganancia o pérdida de masa ósea, al menos hasta la normalización de la densitometría (139).

La densitometría ósea es una prueba no invasiva que permite la medición de la densidad mineral ósea en determinadas localizaciones (columna lumbar y fémur y en ocasiones tercio distal del radio). Se utiliza la técnica de absorciometría radiológica de doble energía (DXA) como método de medición de referencia y por tanto para el diagnóstico y monitorización de la osteoporosis.

En 1994, la OMS recomendó una definición clínica de osteoporosis basada en mediciones de la DMO en unidades de desviación estándar (DE) que continúan vigentes actualmente. Se establece el diagnóstico de osteoporosis cuando el paciente presenta una T-score inferior a -2'5 DE, osteopenia una T-score entre -1 y -2'5 DE y normal cuando hay un T-score mayor a -1 DE. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda usar el índice T-score en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años y el Z-score en mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años (130)(140).

En los últimos años la información de la densitometría ósea ha sido complementada por el Trabecular Bone Score (TBS) que permite estimar la microarquitectura ósea de la zona analizada. Estudios recientes determinan que puede ayudar a predecir el riesgo de fractura de forma

independiente. La combinación de DMO y TBS permite estratificar de forma más precisa el riesgo de fractura de los pacientes (140)(141).

Para ayudarnos en la valoración del riesgo de fractura se han desarrollado diferentes herramientas de medición del riesgo de fractura, uno de los más populares es la escala FRAX que calcula la probabilidad de presentar una fractura mayor y fractura de cadera en los siguientes 10 años. Esta escala tiene sus limitaciones porque no tiene en cuenta el número de fracturas previas, dosis de fármacos osteopenizantes, no tiene en cuenta la densitometría de columna lumbar ni el riesgo de caídas (124)(141).

Tratamiento de la osteoporosis

En el tratamiento de la osteoporosis de la enfermedad de Gaucher, es prioritario iniciar el tratamiento específico de la enfermedad de Gaucher lo antes posible para disminuir la infiltración medular y mejorar la densidad mineral ósea (97)(142).

Tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis es importante reducir los factores de riesgo, prevenir las caídas y recomendar una nutrición optima. Estas medidas generales son importantes y forman parte de la base de todo tratamiento frente a la osteoporosis (143).

Se debe recomendar el abandono del hábito tabáquico, evitarse el consumo excesivo de alcohol o de café, disminuir la cantidad de sal en la comida, practicar de forma regular ejercicio físico y mantener una dieta rica en calcio, vitamina D y proteínas (130).

En cuanto a las medidas dietéticas, se recomienda una ingesta diaria de Calcio entre 1000 y 1200 mg (en algún caso se recomienda que sean 1500 mg) y de Vitamina D 800 UI, que procedan en su mayor parte de los alimentos de la dieta, sino se puede alcanzar las dosis necesarias diarias a través de la dieta estaría indicado suplementarlo a través de preparados farmacológicos (130).

En pacientes con enfermedad de Gaucher que presentan osteoporosis, está recomendado asociar tratamiento con fármacos antiosteoporóticos, además de las medidas generales. El tratamiento en la edad pediátrica debe individualizarse, hacer un uso prudente y realizar un seguimiento muy estrecho para evitar posibles efectos secundarios, hay menos evidencia en el uso de estos fármacos en edad pediátrica (97)(103).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis se clasifican según su efecto sobre el remodelado óseo en antirresortivos y osteoformadores. Entre los antirresortivos se encuentran (130):

- Los bifosfonatos son los fármacos más utilizados y son de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. Son análogos sintéticos de la hidroxiapatita que se unen a la matriz ósea y posteriormente son ingeridos por osteoclastos. Este grupo farmacológico ha demostrado una reducción del riesgo de fractura de cadera en un 50% y entre un 40-70% del riesgo de fractura vertebral. La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales es pequeña. En España disponemos para administración por vía oral: alendronato, ibandronato, risedronato y por vía endovenosa el ácido zoledronico y el pamidronato. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentra la irritación gastrointestinal, insuficiencia renal, fracturas femorales atípicas y osteonecrosis mandibular. Las contraindicaciones para el empleo de bifosfonatos son, aclaramiento de creatinina inferior a 35 mL/min, niveles séricos bajos de vitamina D por el riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática y pacientes con enfermedad esofágica. En pacientes con enfermedad de Gaucher hay evidencias de mejoría en la densidad mineral ósea cuando se asocian bifosfonatos (144).
- Denosumab es un anticuerpo humano que inhibe el receptor activador del RANK-L, es la primera terapia biológica aprobada para el tratamiento de la osteoporosis. En España está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y en varones con alto riesgo de fractura, así como para el tratamiento de la perdida ósea asociada a la supresión hormonal en el cáncer de próstata. La dosis aprobada para el tratamiento es de 60 mg, vía subcutánea cada seis meses. Es una alternativa para los pacientes que no pueden usar la vía oral o en pacientes con la función renal comprometida. Antes de comenzar con el tratamiento se deben corregir los déficits de calcio y vitamina D por el riesgo de sufrir hipocalcemia sintomática y asegurarse un correcto aporte durante todo el tratamiento (145).
- Moduladores selectivos de receptores estrogénicos son fármacos con efectos agonistas o antagonistas de los tejidos diana de los estrógenos. Actúan como antagonistas estrogénicos en la mama y el sistema nervioso central y como agonistas en el hueso. Se ha demostrado que reducen el riesgo de fractura vertebrals, pero no reducen el riesgo de fracturas de cadera (130)
-

Dentro del tratamiento osteoformador podemos utilizar diferentes tratamientos:

- Teriparatida es el fragmento aminoterminal de la hormona paratiroides, biológicamente idéntico al fragmento humano. Se consigue una mejora de la microarquitectura ósea, con un aumento del grosor y conectividad de las trabéculas y un aumento del grosor cortical. Se recomienda el empleo de teriparatida para el tratamiento de pacientes con riesgo de fractura vertebral elevado. También se propone el empleo de teriparatida para aquellas pacientes con DMO muy baja (T-Score por debajo de -4 DE) sin fracturas. Puede observarse hipercalcemia, por lo general leve, asintomática y transitoria. Es prudente medir los niveles séricos de calcio, vitamina D y paratohormona. Está contraindicado su uso en pacientes con hiperparatiroidismo y si existe un mayor riesgo de sufrir un tumor óseo (145).
- Anticuerpos monoclonales antiesclerostina, han demostrado en los ensayos clínicos que aumentan de forma efectiva la masa ósea. Romosozumab inicialmente se aprobó su uso en Europa, pero se ha retrasado su comercialización por presentar un aumento del riesgo cardiovascular en datos obtenidos del ensayo con alendronato. Otra molécula, Blosozumab, también se están evaluando la seguridad cardiovascular (146).

1.4. BIOMARCADORES:

Los biomarcadores son herramientas útiles para ayudar en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades. Según la FDA, los biomarcadores se definen como elementos mensurables que pueden utilizarse como indicadores en procesos biológicos normales y patológicos, o en respuesta a una exposición o a intervenciones terapéuticas. Las características moleculares, histológicas, radiográficas o fisiológicas son algunos de esos biomarcadores. El término biomarcador en general, se aplica actualmente a los marcadores moleculares que definen un estado biológico específico (147). Teniendo en cuenta estos factores, el biomarcador "ideal" debería cumplir los criterios de susceptibilidad/riesgo, ser fiable y poder utilizarse para el diagnóstico, el seguimiento, el pronóstico, la predicción y la respuesta farmacodinámica.

La enfermedad de Gaucher dispone de varios marcadores biológicos que han demostrado utilidad tanto en el diagnóstico porque ofrecen información objetiva sobre la situación de la enfermedad como en el seguimiento constituyendo alarmas que sirven para detectar complicaciones e informan de la estabilidad en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no cumplen con todos los aspectos de la enfermedad, no son indicadores de daño neurológico, no son predictores de complicaciones esqueléticas, así que sigue la búsqueda del biomarcador ideal más fiable y preciso, más sensible, fácil de determinar y de bajo coste (148).

Desde 1994, la quitotriosidasa (ChT) es conocida como un biomarcador en las EDL, pertenece a la familia de las quitinasas que son enzimas cuya función principal es catalizar la hidrólisis de los enlaces glicosídicos de los polímeros de quitina. Se han identificado más de 18 quitinasas diferentes en mamíferos (149). En general, están implicadas en diversas enfermedades que implican una disfunción inmunitaria o están relacionadas con un entorno inflamatorio. ChT ha sido el primer y más utilizado biomarcador en pacientes con EG (150). Este biomarcador lo produce el macrófago y su actividad aparece extraordinariamente elevada en la EG y refleja la presencia y la cantidad de células de Gaucher, por lo que se ha utilizado también en el cribado (151). Desde su descripción hasta la actualidad, se han realizado numerosos estudios sobre la eficacia y limitaciones que tiene como biomarcador. Una de sus características es que la actividad aparece aumentada en plasma en diferentes procesos inflamatorios crónicos que implican macrófagos activados, como aterosclerosis, cardiopatía isquémica, paludismo, cáncer, β-talasemia mayor o neoplasias mieloproliferativas, y otras enfermedades lisosomales aunque en estas entidades no alcanza los niveles elevados que se encuentran en la EG (152)(153).

La Cht es una enzima secretada por los macrófagos activados y aparece en niveles elevados en plasma en pacientes afectos de enfermedades lisosomales. Su función en humanos es desconocida, pero puede jugar un papel en la degradación de patógenos que contengan quitina ya que en el mundo animal y vegetal degrada la quitina (154). El gen de la Cht, CHIT1, se localiza en el cromosoma 1q32.1. El interés clínico de la Cht es considerable debido a que su actividad enzimática se encuentra aumentada entre 300 y 600 veces en el plasma de pacientes con EG (150)(155). No hay evidencia de que los niveles más altos de Cht estén asociados con una sintomatología más grave en los pacientes con EG (156).

El problema que plantea es que el 6% de la población caucásica presenta una actividad de nula en debido a los alelos nulos que codifica el gen. Varios estudios realizados en más de 600 sujetos, han sido llevados a cabo para el gen *CHIT1*, que codifica para la enzima e identifica las variantes nulas o pseudodeficientes como los cambios NP_003456: p.Glu74Lys, p.Gly102Ser, p.Gly354Arg, p.Ala442Val, o varios alelos complejos (por ejemplo, la eliminación de 4 pb a través del límite exón/intrón-10, etc.) (157). Sin embargo, el alelo más destacado es el NM_003465: c.1049_1072 dup24 (158)(159). Cuando esta duplicación está presente en homocigosis, los sujetos muestran ausencia total de la actividad Cht y por tanto no es útil como biomarcador. En la población caucásica, aproximadamente el 6% son homocigotos y de 30-40% heterocigotos para este alelo (160). Por tanto, la interpretación de las fluctuaciones en los niveles de Cht debe individualizarse de acuerdo con el genotipo de esos alelos *CHIT1*.

Glucoesfingosina (Lyso-Gb1): se trata de una forma desacetilada de la glucosilceramida, fue descrita por primera vez en 1982 por Nilsson y Svennerholm (161), quienes demostraron que ésta se encontraba sobreexpresada en el cerebro y cerebelo de pacientes con EG de tipo neurológico. Su concentración en el plasma es 200 veces mayor para las muestras control de los sujetos afectados por EG tipo 1 en comparación con los controles (162). Los niveles de Lyso-Gb1 parecen estar relacionados con el genotipo de GBA, siendo más altos en pacientes con mutaciones graves. Este marcador es altamente específico de la EG, muestra niveles elevados en personas afectadas y normales en portadoras, así como también sirve para el diagnóstico de otras EDL como la enfermedad de Krabbe, cuando se aplica un método cromatográfico adecuado (162). Este marcador muestra un amplio rango de valores normales/patológicos debido a la variabilidad metodológica (163)(164)(165). En algunos estudios relacionados con la respuesta a la terapia, se puede observar que la cantidad de este biomarcador en plasma disminuye rápidamente una vez que se inicia la TRE. Su interrupción provoca un aumento significativo que es detectado antes de las 3 semanas de la interrupción más que en las 10 semanas en la actividad Cht (166).

El acúmulo de glucosilceramida y su lisolípido desacilado, glucoesfingosina que se produce en la EG es tóxico para las células y está implicado en la desregulación inmune y la enfermedad esquelética. Sin embargo, la concentración en plasma de glucoesfingosina no resulta útil como biomarcador de enfermedad ósea en la EG, ni con el fenotipo clínico (166).

CCL18/PARC: es una citoquina producida por los linfocitos T y monocitos descrito por primera vez por Boot et al. en 2004 como un péptido que se detectó por primera vez en plasma en sujetos con EG. Al comparar los perfiles de espectros de masas (SELDI-TOF), se encontraron diferencias significativas entre individuos sanos y entre los afectados por la EG, siendo estos niveles casi 30 veces más altos en estos últimos. Así mismo, verificaron que los niveles disminuyeron durante el tratamiento, correlacionando esta reducción con la observada en la actividad de la Cht (167). Esta citoquina se cuantifica mediante métodos de inmunocuantificación en plasma y puede ser un biomarcador alternativo a la Cht cuando esta enzima no se encuentra detectable. Se puede establecer que existe una correlación entre la concentración de CCL18/PARC y la actividad Cht, pero hay que tener en cuenta que también es marcador de inflamación y se encuentra incrementada en otras enfermedades como: la aterosclerosis, la hepatitis C activa, la neumonitis, la hipersensibilidad alérgica, la sepsis, el carcinoma de ovario, la artritis reumatoide, en la NPD, la B-talasemia y otras, pudiendo existir superposición entre ellas (168). El gen CCL18/PARC se localiza en el cromosoma 17q12, se compone de 3 exones y 2 intrones, pero, a diferencia de otras quimioquinas, incluye 2 pseudoexones (exones que no aparecen en el péptido final) en el primer intrón (169). Este gen codifica una proteína, la CCL18, que se compone de 89 aa, con 20 aa de señalización de secuencia en el N-terminal, los cuales están anclados en el retículo endoplasmático dentro de una proteína madura de 69 aa (170). Se ha especulado que la CCL18 juega un papel en el reclutamiento de linfocitos B y T hacia las células presentadoras de antígenos (171)(172). La CCL18 no es exclusiva de la EG, sino que también se han descrito niveles anormalmente elevados en otras enfermedades como arterosclerosis, hepatitis B, artritis reumatoide, sarcoidosis o Niemann-Pick (173)(174)(175). CCL18 se emplea en la monitorización de los tratamientos, especialmente en aquellos pacientes en los que la QT no pueda ser valorada (176).

Otros biomarcadores estudiados en EG

CHI3L1 o YKL-40 carece de actividad quitinasa, a pesar de ser una glicoproteína de mamífero que une polímeros de quitina. Este marcador proinflamatorio aumenta en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y diferentes procesos reumáticos, sarcoidosis pulmonar, entre otras (149)(177). CHI3L1 se une al receptor $\alpha 2$ de la interleucina-13 (IL-13) y ejerce su función biológica activando la proteína quinasa B/AKT activada por mitógenos corriente abajo. La señalización Wnt/ β -catenina (178) es capaz de suprimir la secreción de metaloproteasas de matriz e IL-8 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la IL-1 tanto en fibroblastos de piel humana como en condrocitos articulares. Jian et al. (177) proponen en su estudio que CHI3L1 es una molécula descendente novedosa con potencial para ser utilizada como biomarcador para el cribado de la EG y el examen de los efectos terapéuticos de nuevos fármacos para la EG. El hecho de que estos marcadores sean sensibles durante los procesos inflamatorios puede tener el valor añadido de orientar sobre el estado inflamatorio subyacente en EDLs.

Los pacientes que padecen EG viven con el temor de desarrollar complicaciones osteoarticulares. Encontrar biomarcadores que puedan predecir la aparición de complicaciones óseas es de gran interés. Esto ayudaría a detectar el riesgo de que aparezcan, permitiéndonos tomar decisiones terapéuticas adecuadas, como la dosis a administrar y mantener con terapia enzimática sustitutiva (TES) o el cambio o no a tratamiento oral. Los estudios dirigidos a la búsqueda de estos marcadores es posible que sean satisfactorios (172)(179). Otro objetivo deseable es encontrar un buen marcador/predictor del desarrollo de complicaciones como los cálculos biliares, la aparición de neoplasias o la enfermedad de Parkinson como complicaciones más frecuentes relacionadas con la EG (128).

La ferritina ha sido otro de los biomarcadores utilizados en el seguimiento de la EG, cuando no se ha dispuesto de otras opciones. La ferritina es una proteína que se une al hierro en los tejidos, almacenándolo en una forma biológicamente disponible para procesos celulares vitales como la protección de proteínas, lípidos y ADN frente a su potencial toxicidad. La homeostasis del hierro está controlada por un péptido circulante, la hepcidina, cuya producción en el hígado está influida por las citoquinas inflamatorias (180). La acumulación de glucosilceramida en los macrófagos induce una respuesta inflamatoria que produce una desregulación en el reciclaje del hierro y en la liberación de citoquinas. Los datos recogidos en el Registro Español de EG revelan que hasta el 60% de los pacientes con EG1 presentan hiperferritinemia (63), que ha sido asociada

por algunos autores con la gravedad de esta enfermedad (181). La hiperferritinemia revierte con la TRE sin que se haya establecido ninguna relación entre ésta y las mutaciones en el gen de la hemocromatosis. Se ha especulado que el fallo de los mecanismos de control del hierro contribuye al desarrollo de algunas condiciones patológicas como la inflamación, la neurodegeneración, el trastorno metabólico y el cáncer, condiciones que ocurren frecuentemente en la EG.

En algunos estudios se ha observado una reducción de la concentración sérica de ferritina tras meses en TRE (182)(183). Aunque la hiperferritinemia ocurre en la mayoría de los pacientes con EG1, su valor como biomarcador de la enfermedad, a diferencia del ChT y el CCL18/PARC, es secundario, sólo se encuentra en asociación con la gravedad de la enfermedad y el aumento de algunas citocinas. Stein et al. estudiaron la correlación entre ChT, CCL18/PARC y ferritina, encontrando que ChT y CCL18/PARC eran claramente superiores como biomarcadores de EG a la ferritina (184).

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) presenta una concentración elevada en el plasma de los pacientes con EG en comparación con los valores de los controles. La ECA es una proteína de membrana implicada en la homeostasis de la presión arterial, cuyos sitios activos se dirigen a los espacios extracelulares; su presencia en el plasma procede del endotelio. En sujetos sanos, los niveles circulantes suelen ser muy bajos, con un rango de variación considerable entre individuos. El aumento de ECA en el suero de pacientes con EG se describió por primera vez hace unos 40 años y se considera que es producida en exceso por las células de Gaucher. Sin embargo, este biomarcador no es específico, por lo que también aparece aumentado cuando se padecen otras enfermedades, como sarcoidosis u otro proceso inflamatorio. No obstante, se produce un solapamiento entre los pacientes con EG y los controles (185).

La afectación ósea es frecuente en los tipos 1 y 3 de EG, comprometiendo la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. Por ello, sería de gran importancia disponer de marcadores específicos para predecir esta afectación. A pesar de disponer de numerosos biomarcadores relacionados tanto con los osteoclastos (marcadores de resorción ósea) como con los osteoblastos (marcadores de formación ósea), no se han realizado grandes avances en la determinación de su especificidad en la EG. La fosfatasa alcalina ósea, que está relacionada con la mineralización ósea, la osteocalcina, la principal proteína de la matriz ósea no colágena cuya concentración está sujeta al ritmo circadiano, y los péptidos de procolágeno, fueron liberados al torrente sanguíneo tras la secreción de procolágeno por los osteoblastos (186).

La actividad del marcador isoenzima 5b de la fosfatasa ácida (TRAP5b) durante la resorción ósea, que desempeña un papel crítico en la degradación del colágeno de tipo I por el osteoclasto, fue hallada en niveles elevados por primera vez por Tuchman en 1959 en pacientes con EG. Éste llegó a la conclusión de que el aumento de la fosfatasa ácida en suero, a diferencia de la fosfatasa ácida de origen prostático o eritrocitario, que no es inhibida por el L-tartrato, el formaldehído o los iones de cobre, podía considerarse un biomarcador sospechoso de EG (187). La elevación de la actividad de TRAP5b se produce en los tres subtipos de EG. Sin embargo, también se encuentra en niveles elevados en el plasma de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick, osteopetrosis y mieloma múltiple, entre otros.

Los marcadores del metabolismo óseo son complejos y su concentración depende de múltiples factores: el periodo de ayuno, el ritmo circadiano, la fase del ciclo menstrual, el reposo-ejercicio, la dieta, la estación del año, la ingesta de fármacos y los hábitos. Esto crea una gran variabilidad biológica, por lo que su uso en la práctica clínica es bastante controvertido y no se recomienda su uso durante el seguimiento de pacientes en ERT (186).

Se han encontrado niveles elevados de IL-1 β , del receptor antagonista de la IL-1, de IL-6, de TNF α y del receptor soluble de la IL-2 (188), un aumento de 2 a 5 veces del antígeno activador de la diferenciación monocitaria de los macrófagos (CD14) y de 2 a 8 veces del factor estimulante de la formación de colonias de macrófagos (M-CSF) (189). Los estudios realizados en una cohorte de 83 pacientes con GD1 en comparación con los controles han revelado un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias IL-4, 1- α y 1- β proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) y TNF α , así como la reducción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 e IL-13 (125).

Los estudios realizados en un modelo de ratón con la forma neurológica de la EG muestran altos niveles de expresión de ARNm hasta 30 veces en las citocinas proinflamatorias IL-1 β , TNF α , receptor 1 de TNF y M-CSF en la materia gris del tejido cerebral (190), y el aumento es mayor cuando la enfermedad progresó. Del mismo modo, se observó que las citocinas CCL2/MCP-1, CCL3/MIP1 α y CCL5/RANTES, que regulan la infiltración de células inmunitarias y el cruce de la barrera hematoencefálica, eran entre 120 y 400 veces mayores. El TNF α , es una citoquina producida por los macrófagos, necesaria para la expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento de leucocitos donde se produce la inflamación. Interviene en varios procesos fisiológicos y patológicos, como la resorción ósea.

Existe una contradicción entre los resultados publicados previamente sobre su expresión en el plasma de pacientes con EG, probablemente debido al número limitado de pacientes que mostraron diferencias significativas de expresión entre las muestras de pacientes y controles (167)(180) en contraste con el estudio de Altarescu et al. en 25 pacientes con EG1, 4 con EG2 y 1 con EG3 demostraron un aumento significativo de la concentración plasmática de TNF α (191) sin embargo los niveles más altos de TNF α correspondieron a pacientes con formas neuronopáticas. Se ha indicado que el TNF α cambia la expresión de los canales iónicos y los potenciales de membrana de los oligodendrocitos *in vitro*, produce la rotura de la mielina y la necrosis de los oligodendrocitos. Estos autores analizaron la variación de los niveles de TNF α durante la TRE, observando una disminución de los niveles de TNF α , tanto más pronunciada cuanto mayor era la concentración antes del inicio del tratamiento. Esto apoya la idea de que existe una relación causal entre la enfermedad y la secreción de esta citoquina. Estudios posteriores han analizado la relación entre los niveles de TNF α y el genotipo de los pacientes para el polimorfismo NG_007462.1: g.4682G>A (rs1800629), localizado en la región promotora del gen del TNF, encontrando diferencias significativas entre los niveles séricos de TNF α entre los pacientes homocigotos para dicho polimorfismo (A/A). Los valores más bajos corresponden a éstos y a los heterocigotos (A/G), que presentan los valores de expresión más elevados (191). De todos estos datos se concluyó que la variabilidad genética en TNF α podría estar asociada a la severidad en la EG, de manera que la presencia de un solo alelo mutado se asociaría a mayor severidad de la enfermedad. Sin embargo, no se correlaciona con la actividad ChT, siempre limitada por el pequeño número de pacientes analizados.

La IL-6 es un regulador paracrino del crecimiento de células plasmáticas en la médula ósea. También se han detectado niveles elevados en el suero de pacientes con EG (125). Los niveles de IL-6 están muy aumentados en pacientes con mieloma múltiple. Esta neoplasia es más frecuente en pacientes con EG. Dicha citocina induce la maduración de las células B, el crecimiento de los linfocitos T y la respuesta hepática para los reactantes de fase aguda, por lo que se ha sugerido que puede desempeñar un papel importante en la expresión de la EG y su asociación con el mieloma múltiple. Además, es un potente modulador de la resorción ósea, por lo que su aumento en el plasma de los pacientes con EG podría estar relacionado con el desarrollo de la enfermedad ósea. La actividad β -hexosaminidasa es elevada (especialmente la isoforma B) en la mayoría de los pacientes que padecen EG, con un valor medio de aproximadamente el doble de su concentración normal. Sus valores disminuyen durante la TRE, alcanzando niveles normales en algunos casos tras unos meses en tratamiento. Asimismo, se ha descrito un aumento de los niveles de α -manosidasa, β -glucuronidasa, N-acetilglucosaminidasa

y en algunos casos -aunque sea ligeramente- de β -galactosidasa. Aunque se desconoce la razón de esta descompensación de otras hidrolasas lisosomales. Es posible que se trate de procesos compensatorios que intentan eliminar el exceso de glucocerebrósido acumulado, siendo secretado por las células de Gaucher u otras células activadas (189). Recientemente se ha identificado un nuevo regulador de la DG a través de la unión directa a la glucocerebrosidasa. La progranulina (PGRN) es un factor de crecimiento con múltiples funciones, entre ellas promover la proliferación celular, estimular la cicatrización de heridas y facilitar la entrega de la glucocerebrosidasa al lisosoma (185).

Las mutaciones del gen *GRN* (MIM*138945) están muy presentes en los pacientes con EG, en los que los niveles séricos de PGRN están significativamente reducidos. El análisis de los niveles séricos de ChT, PGRN y CHI3L1 ha demostrado que los niveles de PGRN se correlacionan positivamente con los de CHI3L1 y ChT en pacientes con EG (192).

1.5. UTILIDAD DE LAS TECNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA AFECTACION OSEA

El hueso es un órgano dinámico, con un componente mineralizado, cortical y trabecular, y un tejido celular o médula ósea, especializado en la fabricación y distribución de células sanguíneas que se ocupan de la oxigenación tisular, inmunidad y defensa de primera línea y hemostáticos (193). La adecuada valoración de sus componentes se realiza gracias a medios de diagnóstico que nos permiten observar el componente mineralizado y el contenido celular.

Estudio del hueso cortical y trabecular

Radiología simple: La radiología simple es el método más simple y sencillo para el análisis del hueso cortical y trabecular. Permite detectar fenómenos de reabsorción cortical endóstica por procesos de localización intramedular, así como las características del hueso cortical. El hueso trabecular aparece con distribución definida en cada región y la radiografía simple permite valorar si existe adelgazamiento o focos osteolíticos correspondientes a la destrucción trabecular, lo que se conoce como «patrón permeativo». La afectación de trabéculas óseas siempre es reflejo de lo que ocurre a nivel medular, bien por proliferación o depósito celular ocupante de espacio, bien por liberación de sustancias que propician la destrucción trabecular. Los fenómenos inversos de aposición o esclerosis ósea se deben a la producción de hueso o fenómenos osteoblásticos, de carácter neoformativo o reparador, o bien a depósito cálcico sobre hueso muerto tras fenómenos isquémicos, observado en las imágenes de infarto generalmente a nivel metafisario de huesos largos, como expresión de las alteraciones metabólicas a nivel medular (193).

La valoración del hueso cortical y subcondral en las superficies articulares propicia el estudio de las artropatías degenerativas derivadas y asociadas con las enfermedades de depósito lisosomal. El estudio de las alteraciones óseas requiere un primer análisis mediante radiografía simple, que se complementa posteriormente con métodos diagnósticos que permiten cuantificar la densidad mineral ósea (DMO) o valorar la calidad de las trabéculas óseas (194).

Métodos no invasivos:

Existen diferentes métodos no invasivos para determinar la DMO. Densitometría ósea de energía dual (DEXA) La DEXA permite hacer mediciones del esqueleto axial. La OMS adaptó en 1994 la definición densitométrica de osteoporosis, basándose en este tipo de medición. El aparato de densitometría está compuesto por una fuente de rayos X, que se encuentra enfrente de un sistema detector único o múltiple; el paciente se sitúa entre ellos. El tubo de rayos X emite fotones con dos energías diferentes y la medición de la atenuación del haz producida por los tejidos en cada una de estas dos energías permite establecer las densidades de los dos tipos de tejidos atravesados (hueso y partes blandas). El cálculo de la radiación absorbida por el tejido óseo y los tejidos blandos permite conocer el contenido mineral de los huesos estudiados (195).

La determinación de la masa ósea por ultrasonidos tiene principios físicos diferentes a la determinación por DEXA. En la DEXA se calcula cuál es la cantidad de radiación absorbida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora. Ella depende solamente de la cantidad de tejido mineral presente en el hueso, pero no de la ultraestructura del hueso.

- [Densitometría por ultrasonidos:](#)

La densitometría por ultrasonidos mide la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora, y la velocidad de transmisión. Este sistema no mide realmente la cantidad de calcio que tiene el hueso, sino la capacidad del hueso para transmitir energía mecánica (196).

El hueso sano tiene que ser capaz de transmitir energía mecánica sin deteriorarse. Cuanto mejor sea la estructura trabecular del hueso, mayor será la capacidad para transmitir fuerzas. De manera elemental puede explicarse que la densitometría por ultrasonidos golpea al hueso y observa cómo se transmite.

Los ultrasonidos se usan desde 1984, pero hasta las últimas décadas no se ha difundido su utilización en densitometría. Esta técnica se basa en la emisión de ondas de alta frecuencia desde un transductor, su paso a través de un hueso periférico, donde la amplitud y la velocidad de onda se modifican, y la recogida de la onda resultante por un segundo transductor (197).

El calcáneo ha sido la localización más utilizada para esta exploración ya que tiene una composición trabecular en el 95% y se trata de un hueso plano y simétrico, que permite la localización precisa y exacta en medidas repetidas. Puede utilizarse una técnica en agua, con la región de exploración sumergida en agua y los transductores a ambos lados de la cubeta, o la técnica seca, utilizando un gel sobre el cual se aplican los transductores. Los resultados de la densitometría pueden expresarse como valores absolutos o relativos, comparados con los valores de referencia.

En la DEXA, los resultados de las determinaciones de DMO se expresan en densidad de área (g/cm²), que se define como la masa ósea mineral por unidad de área. La DMO no proporciona información sobre la calidad ósea. En los ultrasonidos, la información se ofrece en forma de modificación de la velocidad del haz del sonido (SOS, velocity or speed of sound), attenuación del haz (BUA, broadband ultrasound attenuation) o una combinación de ambas en forma de índice de calidad (índice de rigidez; SI, stiffness index; índice cuantitativo de ultrasonidos; QUI, quantitative ultrasound index), o velocidad del sonido dependiente de la amplitud (Ad-SOS, amplitude dependent speed of sound). Como resultados relativos se utilizan las puntuaciones T y Z. La puntuación T (T-score o índice T) se obtiene tras la comparación de la medición obtenida respecto al valor medio máximo que se alcanza en el momento de mayor madurez del esqueleto (pico de masa ósea), utilizando como unidades el número de desviaciones estándar (DE) que lo separan del valor de referencia.

Los valores de la población de referencia muestran una dispersión natural, de la cual se toma su magnitud mediante la determinación de la desviación estándar. La puntuación T es la diferencia en número de DE respecto al valor del pico de masa ósea. Cuando la comparación se establece con el valor de población de referencia, sexo y edad similar al paciente, se denomina puntuación Z. De la misma forma, se utiliza como unidad la DE del pico de masa ósea de la población de referencia. Estos criterios se establecieron a partir del estudio NHANES III (198). Se consideran dos niveles de DMO con fines diagnósticos, según la OMS: osteoporosis (valor de la DMO de 2,5 DE o más por debajo de la media del adulto joven del mismo sexo [T<-2,5]) y osteopenia (valor de la DMO entre 1 y 2,5 DE por debajo de la media del adulto joven del mismo sexo [T<-1 y >-2,5]).

El valor T con frecuencia varía dependiendo de la localización ya que la pérdida ósea no es uniforme en todo el esqueleto, aunque es mayor en el hueso trabecular que en el cortical. El hueso trabecular, que solo representa el 20% de la masa ósea del esqueleto, justifica el 80% de su metabolismo debido a su mayor vascularización, superficie y proximidad con la médula ósea.

Se considera que el hueso trabecular es 10 veces más activo metabólicamente que el componente cortical. En el niño, a diferencia del adulto, la puntuación Z proporciona información sobre el crecimiento y desarrollo óseo ya que compara los resultados con los de niños sanos de la misma edad, sexo y raza.

- **Sonoelastografía:**

Los ultrasonidos son también la base de la sonoelastografía. Es una novedad su inclusión en la valoración de la elasticidad tendinosa y en las inserciones óseas en pacientes afectados por EG y afectación ósea conocida. Como complemento a la ecografía, muestra las propiedades físicas de los tejidos y permite valorar los cambios de su elasticidad provocados por las diferentes lesiones. Se realiza en tiempo real, sobre una lesión o área seleccionada con el transductor ecográfico. La compresión sobre la lesión (amplitud) y su comparación respecto al tejido periférico «sano» aparecen representados en una escala de colores de azul a rojo. Permite valorar los tendones con morfología y distribución fibrilar conservada, que presentan, no obstante, alteraciones en su resistencia a la deformación y a las sobrecargas mecánicas. Esto añade una valoración funcional al estudio de diagnóstico por la imagen. Como valor añadido, su correlación con la resonancia magnética (RM) aumenta la fiabilidad en el diagnóstico y mejora su pronóstico evolutivo, valorando tanto la recuperación de señal en la imagen de RM, como la recuperación de elasticidad en elastografía (199).

- **Gammagrafía ósea y tomografía computarizada:**

La gammagrafía ósea y la tomografía computarizada contribuyen, en ocasiones, a valorar el hueso cortical y medular. La gammagrafía ósea con difosfonato de tecnecio como radionúclido es útil en la detección de infartos agudos⁸. La gammagrafía con tecnecio 99-sulfuro coloidal (99m-TcSc) es un radionúclido en forma de trazador utilizado para valorar la distribución de las células del sistema reticuloendotelial en hígado, bazo y médula ósea. Si existen fenómenos de fibrosis, necrosis y disminución del flujo vascular, consigue que el radionúclido permanezca en los vasos (200). Tomografía computarizada La tomografía computarizada (TC) puede utilizarse en la valoración de la cortical ósea en caso de reacción perióstica y en estudio de extensión

extraesquelética de un depósito celular. Tomografía computarizada cuantitativa La TC cuantitativa o QCT (quantitative computed tomography) es un tomógrafo sofisticado que permite medir la densidad ósea en el compartimento de hueso trabecular, lo que permite el análisis específico de la pérdida ósea trabecular. Requiere un modelo y un software específicos, con uso de energía individual o dual (201).

Estudio de la médula ósea: resonancia magnética (RM)

La RM es el procedimiento capaz de reflejar el equilibrio entre el componente graso y hematopoyético medular al visualizar los cambios que se producen dentro de la cavidad ósea. El principio de la RM está basado en la propiedad de orientación en un campo magnético que algunos núcleos atómicos poseen y en la emisión de una señal cuando son sometidos a una onda electromagnética de frecuencia apropiada. El fundamento de esta técnica es el envío de una señal sonora sobre un objeto imantado, que desarrolla las fases de imantación macroscópica de ese objeto u órgano, perturbación de su estado de equilibrio debido a la señal sonora y recogida de la señal de RM o de retorno al estado de equilibrio o relajación, con posterior localización de la señal y formación de la imagen (202). La creación de una imantación macroscópica se produce por la acción de un campo magnético exterior que provoca la imantación de los núcleos atómicos de los diferentes tejidos del organismo. Se utiliza una bobina recorrida por una corriente tras situarse el paciente en su centro, sometido a un campo magnético paralelo al eje de su cuerpo. Bajo su efecto, los protones se orientan y giran con una frecuencia de rotación o frecuencia de Larmor que depende de la naturaleza del núcleo y de la intensidad del campo (203). La señal sonora que perturba el estado de equilibrio de la imantación y permite obtener el fenómeno de resonancia es una onda denominada impulsión. La señal de retorno al equilibrio o relajación es la señal de RM. El fenómeno de relajación caracteriza los tiempos T1 y T2.

El factor esencial para la imagen es que los valores de los tiempos T1 y T2 dependen de las propiedades fisicoquímicas del medio y cada tejido está caracterizado por un T1 y T2 determinado. El principio de formación de la imagen es la división del objeto que se debe analizar en volúmenes elementales denominados voxels. La onda de radiofrecuencia surgida de la bobina emisora representa la señal del conjunto de protones del cuerpo situado en la bobina, aunque es necesario conocer la señal emitida por cada microvolumen o voxel del órgano estudiado. La base de la localización estriba en la identificación mediante análisis matemático

de los diferentes puntos del órgano del cual proceden las señales captadas. Esto se realiza mediante transformación de Fourier (204). La imagen numérica está formada por una matriz, en la cual cada elemento o píxel representa el resultado de una medida de señal en un vóxel estudiado. La medida de la señal del vóxel queda traducida en una escala de grises. Un sistema informático dirige el conjunto de operaciones, lo que permite la manipulación de las imágenes obtenidas y el estudio de la morfología y comportamiento de cada porción del órgano que se debe estudiar.

Técnicas de imagen de la RM para el estudio de la médula ósea:

Tipos de secuencias utilizadas Secuencias con eco de espín T1 y T2 (SE T1 y SE T2). Constan de una impulsión a 90 seguida de una de 180 con un intervalo de tiempo entre dos impulsiones. Son, generalmente, la base del examen. Secuencias con eco de gradiente (T*). Su impulsión inicial es menor de 90. En algunos casos mejoran la caracterización de componentes tisulares como agua o vasos. Con ángulos de báscula superiores a 60 y TR y TE cortos, el contraste depende fundamentalmente de T1 y con ángulos inferiores a 25 y TE largo, de T2. Por ello ángulos de 20 a 25° normalmente utilizados muestran una secuencia ponderada en T2 y ángulos de 70 a 90°, una ponderación en T1 (205). El inconveniente de estas secuencias es el aumento de artefactos producidos por clips metálicos y material protésico debido a la susceptibilidad magnética en relación con las secuencias en eco de espín. Secuencias de supresión grasa. Las secuencias en eco de espín con supresión de grasa en T2 aumentan el contraste respecto al T2 convencional. Con eco de gradiente con supresión grasa en T1 se consigue una alta sensibilidad, aunque baja especificidad. La secuencia STIR suma un efecto de supresión de grasa y una eliminación de artefacto por desplazamiento químico. Muestra un contraste entre tejido sano y patológico superior al de la T2 convencional (205)(206).

Secuencias con eco de espín rápido en T2. Son secuencias rápidas, a las cuales puede añadirse un efecto de supresión de grasa, aunque son más sensibles a los artefactos de movimiento, de origen vascular y de falta de homogeneidad de supresión de grasa. Los cortes sagitales y coronales muestran las relaciones entre partes blandas y el hueso, mientras que los axiales permiten apreciar la relación entre masas musculares, hueso, vasos y nervios (205).

Comportamiento de la médula normal en la RM:

Los componentes óseos que contribuyen en la señal medular de imagen de RM son: grasa, agua y, en menor medida, matriz ósea mineralizada. Con eco de espín en T1, la médula grasa presenta una señal análoga a la grasa subcutánea. Su señal es intermedia con eco de espín en T2 y alta con eco de espín rápido en T2. La médula roja o médula hematopoyética presenta señal intermedia con eco de espín en T1 más baja que la médula grasa, pero generalmente más alta que el músculo o los discos intervertebrales. Con eco de espín en T2 y eco de espín rápido, la médula hematopoyética presenta también una señal menor que la médula grasa, pero la diferencia entre médula grasa y hematopoyética es menos llamativa que con eco de espín en T1. La señal de médula grasa puede anularse mediante secuencias de supresión de grasa. Con supresión de grasa, eco de espín rápido en T2 y STIR, la señal de médula roja será, por tanto, superior a la de médula grasa (207).

La captación de gadolinio es poco llamativa en el adulto, pero en niños puede observarse en ocasiones captación en médula ósea vertebral. Con eco de gradiente, la señal depende de las características de la secuencia ya que las imágenes pueden obtenerse eligiendo un tiempo de eco (TE), en el cual las fases de grasa y agua sean paralelas u opuestas (in phase, and out of phase) debido a su diferencia en frecuencia de resonancia (chemical shift). También la señal puede variar en función de la cantidad de trabéculas óseas. La médula ósea ocupa aproximadamente el 85% del hueso y representa el 5% del peso corporal con una distribución diferente de sus componentes en su porción hematopoyética (40% de grasa, 40% de agua y 20% de proteínas) y su porción grasa o amarilla (80% de grasa, 15 % de agua y 5% de proteínas). En el niño, la distribución es diferente a la del adulto, pues hay mayor contenido de tejido hematopoyético, que ocupa la mayor parte de los huesos, y gradualmente es sustituido por grasa. El proceso de conversión medular del niño al adulto produce un desplazamiento de la médula hematopoyética al esqueleto axial y a la parte proximal del fémur, lo que es un proceso fisiológico y dinámico (206)(208). La médula roja es progresivamente sustituida por médula grasa y aumenta la proporción de células adiposas en ella. Este proceso explica los cambios relacionados con la edad en la distribución de médula roja y determina también la distribución de muchas lesiones medulares (208).

La conversión medular comienza en las falanges terminales antes del nacimiento y prosigue en dirección centrípeta hacia la porción proximal. En cada hueso, la conversión comienza alrededor de los vasos diafisarios. En los lactantes, los huesos osificados tienen médula roja. Tan pronto

como las epífisis comienzan a osificarse, aparece en ellos médula grasa. De 1 a 10 años, la médula grasa ocupa la mayor parte de las regiones diafisarias de extremidades superiores e inferiores y cráneo. De 10 a 20 años, la señal de médula grasa predomina en las extremidades, aunque queda médula roja residual en metáfisis de fémur y húmero. A los 25 años se alcanza el patrón de RM de médula adulta, se observa señal de médula roja en el esqueleto axial, esternón, costillas y fémur, y húmero proximal. Las epífisis están separadas de las diáfisis por una banda de baja señal en T1 correspondiente al cartílago de crecimiento, y persiste una fina línea residual cuando este se cierra (209)(210).

En cada hueso individual, la médula roja predomina en metáfisis, parte superior e inferior de cuerpos vertebrales y periferia de huesos planos. En el adulto, la mitad de la cavidad medular, especialmente en el esqueleto apendicular, está ocupada por médula grasa. La otra mitad de espacio medular es médula hematopoyética, que ocupa el esqueleto axial y la porción proximal de extremidades. También en el adulto, las epífisis contienen exclusivamente médula grasa. Sin embargo, en la RM pueden observarse cabeza femoral y humeral, y áreas de señal intermedia en T1, en localización subcondral, que corresponden a restos de médula roja (211).

Según el sexo, puede observarse persistencia de médula roja en el fémur proximal hasta los 55 años en mujeres, mientras que en el varón el desplazamiento y reemplazo por médula grasa se termina sobre los 35 años. La médula experimenta variaciones en su composición grasa y hematopoyética como parte de un fenómeno fisiológico de transformación y en dependencia de los requerimientos celulares, lo que produce los diferentes patrones fisiológicos de señal de RM (212). Las técnicas de imagen de RM cuantitativa (quantitative MR techniques) muestran también detalladamente las variaciones en la composición de médula ósea según el sexo. La fracción de agua/grasa de la médula ósea lumbar decrece hacia los 25 años y después permanece estable. En la mujer, el declive se produce después de los 60 años. El hecho de que la mujer posea mayor fracción de agua/ grasa y mayor superficie de fémur proximal que contiene médula roja proporciona mayor reserva hematopoyética en su vida adulta.

La distribución de la médula roja en huesos individuales es generalmente simétrica. En los cuerpos vertebrales, el aspecto simétrico se confirma en los cortes coronales o con la comparación con las vértebras adyacentes. En la pelvis, la médula roja predomina cerca de las articulaciones sacroilíacas y en las zonas yuxtaorticales de palas ilíacas (213).

La sensibilidad de la RM para la detección de los cambios de intensidad de señal medular depende también de factores técnicos y de características propias de una región anatómica determinada. Las secuencias con eco de espín en T1 son las que más se aproximan y reflejan el contenido medular y su equilibrio de grasa/agua, y son superiores a las secuencias SE T2 o rápida en T2. Es conveniente en estos casos una supresión de grasa en T2 o un análisis de secuencia que se compare con T1 ya que los islotes de grasa medular pueden simular lesiones (214). Rápida en T2 y STIR tienen gran aceptación en estudios medulares ya que las lesiones aparecen hiperintensas sobre un fondo de hiposeñal medular. STIR y SE T1 tras el contraste y supresión de grasa muestran un idéntico comportamiento en la detección de alteraciones en médula ósea (215). Las imágenes con eco de gradiente obtenidas en tiempos de eco en que los protones de grasa y agua están en la misma fase o en fases opuestas también permiten la detección sutil de cambios en el equilibrio de grasa/fracción no grasa (216). Las imágenes de valoración de agua-grasa por técnicas de RM cuantitativa presentan el inconveniente de que en algunos pacientes la proporción de grasa medular permanece dentro de los límites para su edad aunque exista infiltración, también en pacientes con obesidad, anorexia nerviosa y diabetes de tipo 2, lo que en algunos casos representa una limitación (216).

La columna vertebral tiene alta proporción de médula hematopoyética en el adulto y la pelvis contiene un tercio de la médula roja en adultos. En alteraciones medulares de carácter crónico existe una sincronía entre los cambios en la composición medular vertebral y la distribución femoral, lo que se observa cuando decrece la proporción de grasa vertebral, una expansión de médula no grasa en fémures (217). La médula ósea es un órgano dinámico, con un amplio espectro de apariencias, donde las secuencias en T1 muestran de manera sencilla el equilibrio de grasa/no grasa. En áreas de predominio de médula grasa, las secuencias en T1 son suficientes para la detección de las lesiones. Comprender los cambios que se producen a nivel medular es la mejor forma de interpretar su comportamiento en RM.

La RM puede detectar una amplia gama de alteraciones de señal en la médula ósea, de carácter difuso o focal, lo que puede depender de diferentes etiologías (218).

Se ha intentado establecer una clasificación de alteraciones medulares en cuanto a sus mecanismos fisiopatológicos, tras considerar 5 apartados:

- 1.- Reconversion o infiltración de médula grasa por células hematopoyéticas normales.
- 2.- Edema de médula ósea o incremento del agua intersticial en la médula roja o grasa.
- 3.- Isquemia de médula ósea, lo que condiciona la muerte de células óseas o medulares.
- 4.- Infiltración o remplazo, en el cual la invasión del espacio medular se debe a células neoplásicas o inflamatorias
- 5.- Depleción mieloide o disminución de células hematopoyéticas en la médula.

Tabla 4. Clasificación de los cambios medulares según el mecanismo fisiopatológico

RECONVERSIÓN	Infiltración de la médula ósea por células hematopoyéticas normales, situación inversa a la que se ve en el esqueleto fisiológicamente normal en maduración
EDEMA	Aumento del agua intersticial en la médula grasa o hematopoyética
ISQUEMIA	Muerte celular, ósea y medular
INFILTRACIÓN	Proliferación de células inflamatorias, de depósito o neoplásicas
DEPLECIÓN	Reducción de células hematopoyéticas en la médula roja

Para el estudio posterior del diagnóstico por la imagen en la enfermedad ósea, es importante comprender los mecanismos de afectación medular involucrados en la EG, que son edema, isquemia e infiltración medular (218)(219).

Edema:

El edema medular consiste en un aumento del agua intersticial en la médula grasa o hematopoyética. El aspecto en la RM del edema es disminución de señal en T1 comparable al aumento de señal en T2. Las alteraciones suelen estar limitadas a una región, sin ningún patrón determinado. Parece que el grado de alteración de señal depende del acúmulo de agua (220).

Isquemia medular:

La isquemia medular tiene predilección por las regiones donde predomina la médula grasa³⁴. La isquemia de médula desemboca en osteonecrosis subarticular o en infarto óseo metafisodiasfisario. Tras la isquemia inicial, se produce un equilibrio entre muerte celular y respuesta reparadora. La médula grasa es más susceptible que la hematopoyética a los fenómenos isquémicos debido a sus diferencias en la anatomía vascular. En la médula hematopoyética, el compartimento vascular posee una amplia red de sinusoides o senos tapizados por células endoteliales. En la médula grasa, los capilares son escasos (220).

Los elementos más vulnerables a la isquemia son las células hematopoyéticas, que mueren en las primeras 6-12 horas. Osteocitos, osteoblastos y osteoclastos, mueren a las 48 horas. Las células grasas son las más resistentes, pues sobreviven 2-5 días a la agresión. La respuesta reparativa comienza en el tejido viable adyacente a la zona isquémica, con fenómenos de inflamación e hiperemia, que generan una interfase reactiva que contiene también tejido de granulación y tejido fibroblástico. La progresiva reabsorción de trabéculas óseas en la interfase estimula la actividad osteoblástica del hueso esponjoso adyacente. Si la reabsorción provoca pérdida del soporte estructural en la superficie articular, se producen fracturas de trabéculas subcondrales, lo que provoca un colapso articular y la consecutiva artropatía degenerativa. Parece que los cambios de señal en la RM comienzan con la muerte de las células grasas. La alteración de señal depende de la sustitución de la señal medular grasa, el acúmulo de restos celulares, tejido de granulación y fibrosis (219). El patrón RM, que puede ser variable, refleja los cambios histológicos. En el estadio 1, la RM presenta una zona de edema hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, mal definido y análogo al que se observa en casos de osteoporosis transitoria. La radiografía simple es normal. En el estadio 2 se observa en T1 un área central hipointensa, isointensa o hiperintensa, rodeada externamente por la interfase reactiva que comporta un anillo de baja intensidad de señal. En T2, este anillo presenta una doble línea, la más interna hiperintensa y otra más externa, hipointensa y correspondiente a la formación osteoblástica. La doble línea está presente en el 80% de los pacientes y, aunque no es patognomónica, es altamente sugestiva de necrosis. En este estadio, la radiografía puede presentar una desmineralización inespecífica. En el estadio 3 aparece la semiluna subcondral en la radiografía simple, que refleja una fractura subcondral. La RM muestra la fractura con hiperintensidad lineal en T2. Al progresar la enfermedad hacia el estadio 4, la RM va mostrando los signos degenerativos asociados. Existe una clasificación de la RM basada en la intensidad de señal central en T1 y T2³⁵. La clase A presenta alta señal en T1 e intermedia en T2, análoga a

«grasa». La clase B muestra alta señal en T1 y T2, análoga a «sangre». La clase C muestra baja señal en T1 y alta en T2, análoga a «líquido». La clase D presenta baja señal en T1 y T2, análoga a «tejido fibroso». La importancia de esta clasificación se basa en su correlación clínica, ya que sigue un patrón cronológico en que la clase A es el estadio más precoz y la D, el más avanzado. La sensibilidad de la radiología simple en estadios precoces de la enfermedad se sitúa por debajo del 41%. La TC es menos sensible que la gammagrafía ósea, pero la sensibilidad de la RM para detectar estadios precoces se acerca al 100% y es el procedimiento de elección con radiografía normal o dudosa^{36,37}. Antes de la aparición de la RM, el 90% de las lesiones se diagnosticaban en fase tardía al visualizar una línea subcondral en la radiografía simple. Hoy día, la RM es la técnica de elección cuando la radiografía es normal o existe un alto grado de sospecha (fig.). Los infartos óseos corresponden a focos de necrosis de localización intramedular. Presentan un halo de baja señal en T1 y T2, similar a las necrosis donde se delimita el hueso sano del necrótico. También aparecen como focos hipointensos que muestran los depósitos de hueso esclerótico observados en la radiografía simple. En los casos de infarto óseo metafisodiasfisario, la zona isquémica presenta baja señal en T1 y alta en T2 en fase aguda en relación con edema o licuefacción. En fase crónica se observa baja señal en todas las secuencias en relación con fibrosis (220).

Infiltración:

La medula ósea puede sufrir transformaciones de carácter neoplásico producidas por la proliferación incontrolada de alguna o de todas las líneas celulares, o por el acúmulo de las células incapaces de autodestruirse por bloqueo del mecanismo fisiológico de muerte celular. En otras ocasiones, el acúmulo se debe a defectos genéticos que afectan al metabolismo lisosomal, lo que produce acúmulo de células incapaces de eliminar determinados metabolitos, como sucede en la enfermedad de Gaucher. Moulopoulos propone una clasificación de la infiltración medular basada en 3 patrones de RM que reflejan diferentes tipos de infiltración histológica de la médula ósea (221). El patrón focal muestra áreas de médula anormal y se observa con frecuencia en metástasis. En T1, las lesiones focales son hipointensas respecto a la médula grasa y ligeramente hipointensas o isointensas respecto a la médula roja. En T2, las imágenes son hiperintensas y muestran captación de gadolinio en T1 con contraste, en mayor o menor grado, dependiendo del grado de vascularización. STIR y T2 con supresión grasa aumentan el contraste entre la lesión focal y la médula sana (218).

El patrón difuso muestra un total reemplazo medular por el proceso y aparecen los discos intervertebrales isointensos a la infiltración medular. A veces, en individuos jóvenes puede ser difícil de diferenciar en T1 de la médula hematopoyética normal. En T2, las imágenes del patrón difuso muestran intensidad de señal variable. Tras la administración de contraste, existe captación de gadolinio y los discos intervertebrales aparecen más oscuros que la médula afectada. El tercer patrón consignado es el denominado «variegado» y consiste en un patrón con innumerables focos de pequeño tamaño y señal alterada, rodeados de médula sana. Estos focos, son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, con captación de contraste intravenoso. Mediante la terminología de patrones desarrollada por el Grupo Español para estudio de la EG se puede apreciar más finamente los cambios en la afectación ósea intramedular. La afectación medular se divide en homogénea, cuando la sustitución de la señal medular es completa, y no homogénea, cuando existe médula preservada, con grados de distribución de carácter reticular, moteado y difuso, de menor a mayor. En otros casos se valora la afectación focal, así como el resto de los hallazgos morfológicos derivados de la existencia de complicaciones óseas o no. La infiltración medular y la desmineralización ósea es causa de fracturas y aplastamientos vertebrales, con repercusión, en ocasiones, sobre el canal medular. La aparición de vértebras planas de localización toracolumbar se debe a necrosis y se observan, asimismo, fracturas por compresión, con ensanchamiento secundario del espacio discal (218).

Se han descrito 3 tipos de fracturas por compresión: rectangular, central y con acuñamiento anterior. En las fracturas por compresión central puede observarse bien una transición abrupta con periferia normal o un aspecto bicóncavo, y observarse herniación del núcleo pulposo discal en todos los casos. En algunas patologías, las fracturas y aplastamientos vertebrales son frecuentes y en los estudios RM se necesitan secuencias especiales que ayuden a diferenciar si se trata de lesión benigna o maligna. Además, los criterios basados en pérdida total o preservación de la señal grasa en T1, así como la distribución y configuración de la afectación medular en caso de pérdida parcial, permiten una diferenciación en el 94% de casos. La repercusión de las fracturas vertebrales sobre el canal medular, espacios subaracnoideos y epidural se valora correctamente en la RM mediante las diferentes orientaciones de corte. La infiltración medular puede provocar fracturas patológicas en cualquier localización esquelética susceptibles de sustitución protésica, donde la RM permitirá, asimismo, valorar el límite de la infiltración medular para realizar el anclaje correspondiente (220).

Resumen de los medios diagnósticos en afectación ósea de la enfermedad de Gaucher

Métodos cualitativos

- Radiografía simple Valora los fenómenos de osteopenia, osteoesclerosis, necrosis, fallos de remodelación ósea y reabsorción endóstica.
- Resonancia magnética Basándose en las diferentes intensidades de señal fisiológica de la médula grasa y hematopoyética, y en su distribución según edades, puede detectar la infiltración celular en forma de reducción de señal en SE T1 y T2; la progresión centrífuga de la enfermedad, con epífisis preservadas en casos leves, y los patrones o modelos de infiltración y la detección de crisis óseas, infartos y necrosis, en estadios precoces. Nuevas técnicas basadas en espectroscopia de resonancia magnética aplicadas a distinguir fracciones de grasa de la médula ósea en pacientes pediátricos (219)(220)(221).
- Gammagrafía ($99m$ Tc-MDP y $99m$ Tc-HMPAO) De menor especificidad que la RM, contribuye, en determinados casos, al diagnóstico diferencial entre crisis óseas y osteomielitis (222).

Métodos cuantitativos:

- **RM QCSI** (Quantitative Chemical Shift Imaging): Mediante modificación de la técnica de Dixon, cuantifica el contenido graso de la médula ósea con las diferentes frecuencias de resonancia del agua y de la grasa. Se realiza en columna lumbar mediante cortes de RM coronales y software adecuado. La fracción grasa lumbar se representa mediante escala de colores. La infiltración produce una disminución de la fracción grasa en pacientes con EG (223).
- **Densitometría ósea de energía dual (DEXA):** Cuantifica la densidad mineral. Es una técnica ampliamente usada en pacientes con osteoporosis. El cálculo de la radiación absorbida por el tejido óseo y tejidos blandos permite conocer con exactitud el contenido mineral de los huesos explorados. Las mediciones se realizan en fémur y columna lumbar, y pueden ser variables en la EG en función de la infiltración medular (224).

- **Densitometría por ultrasonidos:** Mide la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora, y la velocidad de transmisión. Este sistema no mide realmente la cantidad de calcio que tiene el hueso, sino la capacidad del hueso para transmitir energía mecánica (225).

- **TC cuantitativa:** Esta técnica permite diferenciar el hueso trabecular del cortical. Cuantifica el hueso trabecular medido en g/cm³. La pérdida de hueso trabecular puede ser un mejor indicador de la osteopenia que la pérdida generalizada. La posibilidad de reconstrucción en 3D permite obtener una densidad mineral volumétrica y apreciar las modificaciones trabeculares en la respuesta al tratamiento. Un paso más en la RM cuantitativa, que con resolución de 80-150 micrones, permitirá en el futuro analizar el número de trabéculas, su orientación y grosor. Esto es importante en pacientes con igual DEXA, pero diferentes índices estructurales (grosor y conexión trabecular). El reto del futuro es el desarrollo tecnológico que permita el conocimiento no invasivo de la microarquitectura trabecular ósea (226).

Métodos semicualitativos

Están basados en el análisis de las alteraciones de señal de la RM y semiología radiológica simple en relación con el número de sitios anatómicos afectados. El sistema de puntuación utilizado sirve para definir el estadio de la enfermedad:

- Rosenthal Staging System y Düsseldorf Gaucher Store (utilizan extremidades inferiores) (227).
- Clasificación Radiológica de Hermann (228).
- Clasificación MRI de Terk (228).
- Puntuaciones BMB y S-MRI en columna vertebral, pelvis y fémures. Todos estos métodos permiten valorar la respuesta a la terapia, en forma de aclaración medular, o la desaparición de los fenómenos de edema en crisis óseas. Al estudiar a pacientes en tratamiento, se aprecia que la médula ósea recupera el aspecto y la señal de la médula grasa fisiológica (219)(229).

Conviene recordar que un tercio de los pacientes afectados por EG no muestra cambios radiológicos en la radiografía simple a pesar de la infiltración medular. Por ello, la RM es el único método que permite valorar la infiltración medular (229)(230).

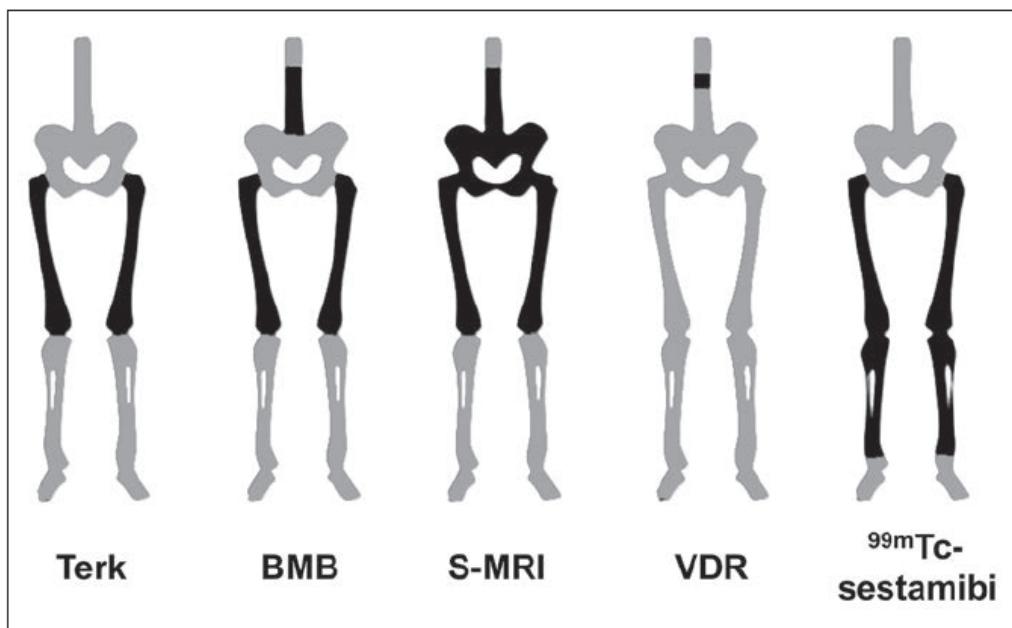


Figura 7. Diferentes Scores para valorar gravedad EG (230)

1.6. INTELIGENCIA ARTIFICIAL:

La inteligencia artificial (IA) ha revolucionado muchos campos, y la medicina no es una excepción. En la actualidad, la IA desempeña un papel crucial en el avance y desarrollo de la medicina moderna. Su capacidad para procesar grandes cantidades de datos y extraer información relevante ha llevado a mejoras significativas en el diagnóstico médico, tratamiento y predicción de enfermedades. La importancia de la IA en la medicina radica en su capacidad para analizar datos clínicos complejos, identificar patrones ocultos e incluso predecir resultados médicos (231).

La inteligencia artificial (IA), desarrollada desde 1956, es un campo de la informática que, mediante sistemas complejos, permite a las máquinas aprender de la experiencia, imitando las capacidades de la mente humana. Es capaz de procesar y manipular una gran cantidad de datos y extraer correlaciones entre ellos de un modo que el cerebro humano no reconocería (232).

De esta manera se espera acercarse a la meta de una medicina dirigida a cada individuo, consiguiendo un sistema sanitario más efectivo y eficiente, enfocado a la prevención y precisión.

La medicina de precisión es una nueva aproximación para el tratamiento y prevención de enfermedades que toma en cuenta la variabilidad individual del genoma, el ambiente y el estilo de vida de cada persona (233). De este modo, se puede estudiar con mayor certeza el tratamiento o prueba diagnóstica que puede estar más indicada en un paciente en concreto.

Para ello, se utilizan algoritmos de aprendizaje basados en IA, que pueden mejorar con el tiempo de forma autónoma mediante el uso iterativo de datos. Con el apoyo del desarrollo informático y tecnológico recientes, han aparecido técnicas que han mejorado nuestro conocimiento, como el Machine Learning y el Deep Learning, que consiguen que los ordenadores aprendan de la experiencia. La información que se puede obtener gracias a estas nuevas herramientas está posibilitando el desarrollo de sistemas de apoyo a la decisión clínica precisos, eficaces y eficientes (232)(233).

En el ámbito de la medicina, la IA se basa en el uso de modelos de aprendizaje automático para mejorar los conocimientos y los resultados de salud. Permite crear algoritmos capaces de aprender y hacer predicciones en función de los datos que utilizan. Según el tipo de aprendizaje podemos diferenciar el aprendizaje estadístico supervisado, este tipo de algoritmo se utiliza cuando se conocen datos previos y se sabe el tipo de resultado que se quiere obtener. Se pueden realizar predicciones en base a los datos previamente introducidos en el sistema, mediante un proceso de entrenamiento con la información extraída de la comparación de los resultados obtenidos por el algoritmo con los esperados en el histórico. Así, se optimiza una función de

pérdida sobre una variable dependiente observada (exógena). Mediante la prueba de distintos algoritmos, se pueden determinar los mejores resultados de salida (output) que se relacionen con las entradas (input), de manera más cercana a la media de los resultados. Entre las técnicas más relevantes se incluyen la regresión logística, métodos Bayesianos, árboles de decisión, análisis discriminante, máquina de apoyo de vectores y redes neuronales (233).

Encontramos otro tipo de aprendizaje que es el aprendizaje estadístico no supervisado, en este caso, es el propio algoritmo el que tiene que detectar patrones en los datos para el aprendizaje, ya que el sistema no dispone de datos previos etiquetados ni resultados esperables. Este tipo de algoritmos deben extraer las características de forma autónoma para poder clasificar los datos (234).

También podemos diferenciar el aprendizaje mixto, se emplean en casos en los que el etiquetaje o codificación es demasiado compleja o costosa, lo que hace muy difícil que se complete. Se engloban en esta categoría los modelos semiestructurados o de aprendizaje por refuerzo (modelización del sistema mediante análisis iterativos en que aprende por ensayo y error). El uso más común de estos modelos de aprendizaje mixto en la práctica se da en situaciones de alta complejidad, donde se suele aplicar secuencialmente algún modelo de aprendizaje no supervisado. Con ello, se trata de reducir la dimensionalidad y sintetizar la información disponible, de cara a seleccionar las características más relevantes; luego se aplican modelos supervisados para incrementar la eficiencia de la predicción o clasificación requerida como solución al problema a tratar (233)(234).

Para conseguir inteligencia artificial, los métodos de Machine Learning (ML) emplean sistemas que pueden encontrar patrones en los datos y aprender mediante la experiencia para mejorar el proceso. Se usa el atributo “inteligencia”, precisamente porque toma datos mediante los que entrena y así puede clasificar nuevos datos basándose en lo que ha entrenado. De este modo, mediante el uso de ML podemos realizar predicciones (232).

En el desarrollo de algoritmos de ML son necesarias una fase de entrenamiento y otra de validación. Para la fase de entrenamiento, se emplean características, que son las propiedades de la información que trata de aprender. Estas características establecen dimensiones en las que se puede definir la información. En el caso de un paciente, las características incluyen información demográfica (edad, género, etc.), historia de la enfermedad, datos clínicos (exploración física, pruebas complementarias) u otros resultados de interés de la enfermedad, como respuesta al fármaco o supervivencia del paciente (232). El primer paso emplea algoritmos de selección de características para identificar qué características contribuye más a la predicción o clasificación. Este proceso se llama selección de características. El hecho de añadir más dimensiones ayuda a que se diferencien los datos, de manera que el sistema puede clasificarlos

con mayor precisión. En todo este sistema complejo de análisis tiene mucha importancia que los datos tengan una calidad optima y que la recopilación y clasificación de estos sea lo más estricta posible. Si se trabaja con demasiadas dimensiones puede ocurrir el “ajuste excesivo” o sobreajuste, en el cual un sobre-entrenamiento del algoritmo de aprendizaje con un conjunto de datos en particular, dificulta la generalización con nuevas muestras y empeora sus resultados (234). Es decir, el algoritmo está tan preparado para la muestra que no puede extrapolar sus conclusiones en otros datos, apareciendo un problema de validez externa

Una vez seleccionadas las características y elegido el algoritmo, es necesario que se disponga de datos de entrenamiento y datos de evaluación del modelo, los cuales conviene que sean de fuentes diferentes para estudiar la reproducibilidad de los resultados del algoritmo en otro entorno (233). El desarrollo de algoritmos y otras aplicaciones impulsadas por IA se utilizan para mejorar la práctica clínica, conseguir una mejor aproximación a la toma de decisiones por parte de los clínicos y mejorar el desarrollo de la investigación científica (234).

La IA y las enfermedades minoritarias

La IA se está convirtiendo rápidamente en una parte integral de la atención médica moderna gracias a los avances tecnológicos tiene un potencial significativo en el abordaje de enfermedades minoritarias (235). Los algoritmos de IA pueden analizar grandes cantidades de datos clínicos, genéticos y de imágenes para identificar patrones que podrían indicar la presencia de una enfermedad minoritaria. La capacidad de la IA para procesar información rápidamente podría llevar a diagnósticos más tempranos, lo que es crucial en el caso de enfermedades raras donde la detección temprana a menudo conduce a mejores resultados (236).

Los modelos de IA pueden prever la progresión de enfermedades minoritarias basándose en datos longitudinales evolutivos. Esto ayuda a personalizar el tratamiento y a anticipar complicaciones. La identificación de factores de riesgo específicos para cada paciente puede contribuir a estrategias preventivas y de gestión más efectivas. La IA puede analizar perfiles genéticos y otros datos analíticos y moleculares, para personalizar tratamientos específicos para cada paciente, lo que es especialmente relevante en enfermedades minoritarias donde las características genéticas pueden variar considerablemente de un individuo a otro (237)(238).

El desarrollo y creación de herramientas de IA pueden proporcionar información muy valiosa a los profesionales de la salud durante el proceso de toma de decisiones clínicas. Es capaz de analizar un conjunto más amplio de datos biomédicos y analizar las imágenes médicas obtenidas por diferentes técnicas sobre todo en el campo del radiodiagnóstico (tomografía computarizada, resonancia magnética, rayos X) y poder mejorar el proceso diagnóstico y la toma de decisiones clínicas (237).

Además, la IA puede analizar grandes cantidades de datos de investigación, identificando conexiones y patrones que podrían haber pasado desapercibidos. Esto puede acelerar la investigación sobre enfermedades minoritarias (236)(239). Cobra gran relevancia en el ámbito de los ensayos clínicos donde se está utilizando para optimizar y mejorar el trabajo, ayudando a la búsqueda de datos clínicos más relevantes de pacientes y también para mejorar el desarrollo y el diseño de moléculas farmacológicas (237). En este punto, hay pocas dudas de que la IA se convertirá en una parte central de los sistemas de salud digitales que dan forma y respaldan la medicina moderna (240).

Radiómica

La radiómica es una ciencia ómica complementaria a la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica o la epigenómica, entre otras. La radiómica colabora en el análisis de la expresión de las propiedades tisulares a partir de las imágenes médicas, contribuyendo a generar una mayor evidencia de las particularidades individuales y a explicar las diferencias entre sujetos en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión (241)(242).

La radiómica emplea softwares basados en algoritmos matemáticos para analizar los píxeles de objetos definidos en las imágenes médicas y así extraer datos o patrones de datos cuantitativos imperceptibles para el ojo humano (241). El empleo de imágenes médicas es habitual en la práctica clínica, entre las más utilizadas se incluyen la Radiografía, la Ecografía o Ultrasonido (US), la Tomografía Computarizada (TC), la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (243).

Estas técnicas permiten obtener imágenes en diversas localizaciones del cuerpo, con el propósito de identificar, caracterizar y clasificar diversas lesiones, contribuyendo así al diagnóstico no invasivo de múltiples patologías. Gracias a los avances tecnológicos en la imagen médica, es posible determinar de manera específica la localización y la extensión de las lesiones, lo que ayuda a realizar diagnósticos y planificar el tratamiento (244).

A pesar de los notables avances en la resolución de las imágenes médicas, aún existen datos que no son discernibles a simple vista en estas imágenes y que pueden ser relevantes para la toma de decisiones clínicas. En este sentido, la imagen computacional y la radiómica emplean métodos de análisis computacional y herramientas informáticas para extraer esta información "oculta", contribuyendo así al desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión mediante la complementación de la información obtenida de las imágenes médicas (245).

Tradicionalmente, el término "imagen computacional" se ha empleado para diferenciar las imágenes digitales de las analógicas. En la actualidad el concepto es mucho más amplio. Las imágenes computacionales son aquellas que se obtienen como resultado de armonizar las imágenes médicas (p. ej. mejorar el contraste, reducir artefactos, normalizar la señal y la resolución) y analizar sus parámetros mediante la aplicación de técnicas y herramientas de procesamiento de datos (246). En este entorno, la radiómica estudia, empleando algoritmos computacionales, parámetros cuantitativos en cualquiera de las modalidades de imagen médica (RM, TC, PET, US) para detectar y medir diversas características inapreciables a la observación directa del ojo humano, las llamadas "características radiómicas". De esta manera, la radiómica permite identificar propiedades en las imágenes computacionales de todos los tejidos de manera no invasiva y asociarlas a estados fisiológicos concretos (247).

Una ventaja fundamental de la radiómica respecto a otras técnicas es que posibilita estudiar los cambios a lo largo del tiempo en las características radiómicas, empleando para ello imágenes seriadas en distintos instantes temporales de la evolución clínica de un paciente. Un ejemplo de ello sería el estudio de un tumor antes y tras la administración de un fármaco. Por lo tanto, la información derivada de los estudios de radiómica puede servir para comprender y caracterizar mejor los órganos y tejidos, así como, para establecer relaciones entre las características radiómicas y condiciones fisiológicas concretas (241). En este sentido, las características que se han relacionado estrechamente con un fenotipo concreto se denominan biomarcadores radiómico. Estos biomarcadores pretenden informar de la predisposición, presencia o pronóstico de enfermedades, y se pueden emplear como herramientas de apoyo para la toma

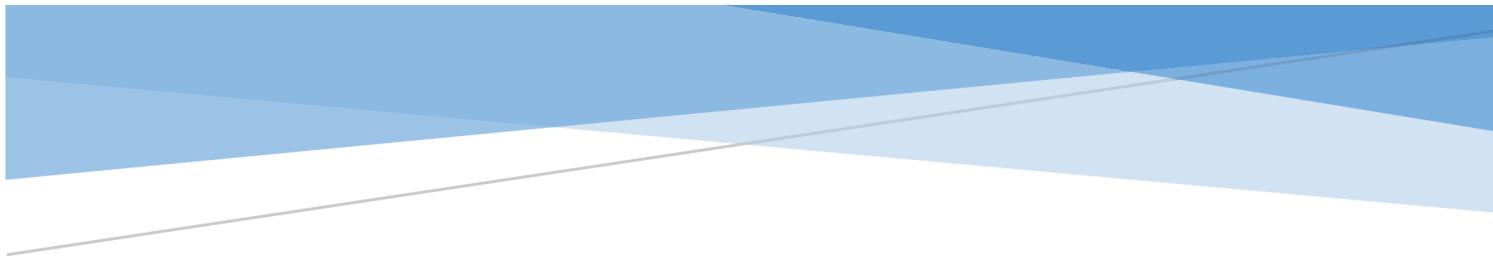
de decisiones clínicas basadas en evidencia a través de la creación de modelos clínicos descriptivos y predictivos con la intención final de guiar el mejor abordaje terapéutico (244).

La radiómica es un enfoque emergente en el ámbito del diagnóstico por imágenes que se centra en la extracción y el análisis de datos cuantitativos a partir de imágenes médicas. A diferencia de la interpretación subjetiva tradicional de las imágenes por parte de los radiólogos, la radiómica utiliza herramientas computacionales para extraer características cuantitativas y texturales de las imágenes médicas que no son perceptibles a simple vista. Se basa en la idea de que las imágenes médicas contienen una gran cantidad de información que puede utilizarse para caracterizar la heterogeneidad de los tejidos y lesiones. Estas características incluyen patrones de textura, formas, intensidades y otras propiedades que pueden no ser evidentes para un observador humano, pero que pueden tener relevancia clínica (248).

Al aplicar técnicas de análisis de imágenes, aprendizaje automático y estadísticas a estas características extraídas, la radiómica busca identificar patrones y correlaciones que puedan tener importancia diagnóstica, pronóstica o predictiva. Esto puede ser especialmente útil en la personalización de tratamientos, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la predicción de resultados clínicos (249).

La radiómica se ha aplicado en diversas áreas de la medicina, incluyendo la oncología, donde se ha utilizado para caracterizar tumores, predecir la respuesta al tratamiento y evaluar la progresión de la enfermedad. Además, esta aproximación también se ha explorado en otras especialidades médicas (250).

Es importante destacar que la radiómica es un campo en evolución, y su aplicación clínica aún está en desarrollo. Se requiere más investigación y validación clínica para comprender completamente su utilidad y establecer su papel en la toma de decisiones clínicas (251).



HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS:

Los métodos de Inteligencia Artificial permiten integrar análisis de imágenes junto con parámetros biológicos, clínicos, genéticos y moleculares, para crear modelos que mejoren la percepción y valoración del grado de afectación del paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1.

En este estudio se pretende establecer las bases preliminares que permitan el desarrollo de una herramienta innovadora basada en métodos de radiómica, para la valoración de la medula ósea por Resonancia Magnética en pacientes incluidos en el Registro Español de Enfermedad de Gaucher.



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS:

- **Objetivo 1:** Analizar en una cohorte de pacientes españoles diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1, las manifestaciones clínico-analíticas, genéticas, biomarcadores y otras pruebas diagnósticas relacionadas con la afectación de la médula ósea.
- **Objetivo 2:** Determinar la correlación entre los marcadores clínico-biológicos y las técnicas de imagen en la valoración de la enfermedad ósea.
- **Objetivo 3:** Analizar la distribución de los diferentes patrones de infiltración medular, según localización, sexo y respuesta al tratamiento.
- **Objetivo 4:** Elaborar distintos modelos predictivos en función de los hallazgos obtenidos para el aprendizaje de la herramienta de inteligencia artificial, para facilitar el desarrollo de una aplicación basada en la radiómica.



PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS:

4.1. PACIENTES DE ESTUDIO

Diseño y selección de pacientes

Para realizar el estudio se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de EG Tipo 1 registrados en el Registro Español de la Enfermedad de Gaucher (REEG), activo desde 1993 hasta la actualidad.

Se ha incluido un total de 358 que disponían de datos completos, excluyendo también a los pacientes con el tipo 2 y 3 de la enfermedad.

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Diagnóstico de certeza de EG Tipo 1	Diagnóstico EG Tipo 2 y 3
Datos completos	Datos incompletos
Firmado consentimiento informado	No firmado consentimiento informado
Incluidos en el REEG	No incluidos en el REEG

Consideraciones éticas

En el REEG se incluyen los datos demográficos y clínicos de todos los pacientes de EG remitidos por sus médicos y recogidos en una tabla de datos Excel creada para ese fin, lo que permitió su posterior análisis estadístico. Las bases de datos empleadas en el trabajo están correctamente codificadas, encriptadas y custodiadas por los investigadores, garantizando el anonimato.

Todos los pacientes tienen firmado el consentimiento informado para que sus datos totalmente anonimizados siguiendo la normativa europea establecida puedan ser utilizados en investigación, todo ello de conformidad con la Declaración de Helsinki de 1963, revisada en

octubre de 2013, y con el Reglamento europeo 2016/679 relativo a la protección de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Del mismo modo, las muestras biológicas de los pacientes incluidos en el registro quedan depositadas en el Biobanco de Aragón, previamente firmado el consentimiento informado al efecto. Además, se solicitó y se obtuvo la aprobación por los comités éticos de CEICA (anexo 2) y a la FEETEG (anexo 3)

Variables y características clínicas de los pacientes

Se registraron las siguientes características demográficas en el momento del diagnóstico de cada: Fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, etnia, país de origen y estado (vivo/muerto). Las características clínicas de la EG en el momento del diagnóstico incluían: edad en el momento del diagnóstico; tamaño hepático y esplénico, esplenectomía; analíticos: recuento de células sanguíneas, ferritina, gammaglobulina y niveles de inmunoglobulinas; Biomarcadores: actividad quitotriosidasa (ChT), concentraciones de CCL18/PARC y glucosilsfingosina (GluSph), nivel de vitamina B12, concentración de hierro, ferritina sérica, colesterol, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aspartato transaminasa (AST), alanino transaminasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa ácida, bilirrubina; examen de médula ósea por RM utilizando el S-MRI para clasificar el grado de afectación ósea, índice de puntuación de gravedad (DS3 score); genotipo GBA1, edad de inicio del tratamiento, tipo de terapia (terapia de sustitución enzimática (TSE) o terapia de reducción del sustrato (TRS) o ninguna terapia), nuevas crisis óseas o sustitución articular, desarrollo de neoplasias o EP, recogidos durante un periodo de seguimiento de 5 a 25 años. En la tabla 6 se detallan todas las variables recogidas

Tabla 6. Descripción de las variables incluidas en las características generales de los pacientes incluidos.

DEMOGRÁFICAS	
Genero	M: 168/V190:
Edad media en años (Q1;Q3)	M:50,8 (38,5;65,0), V:45,8 (32,7;59,2)
Edad media al diagnóstico en años (Q1;Q3)	M: 28,3(13;41), V:26,0 (7;41,2)s
Consanguinidad	Si/No
Historia familiar de Enfermedad de Parkinson	Si/No
Fallecimiento	Si/No
Supervivencia	M:63,7(56:73), V:55,9(41,5,76,2)
DATOS CLÍNICOS	
Estratificación según escala GD-DS3	Leve (%)M: 31,2; V: 33,4 Moderado (%)M: 15,6; V: 17,0 Grave (%)M: 3,9; V: 8,0
Esplenectomía	Si/No M:33 V:32 ND: 43
Volumen hepático	MN
Volumen esplénico	MN
Historia previa de crisis óseas	Nº(%)
DATOS DE IMAGEN	
Resonancia magnética de médula ósea score S-MRI	M: 7,7 (2,12); V: 7,4 (2,12):
Densidad Mineral ósea DEXA	Z score T score
DATOS ANALÍTICOS	
Hemoglobina	g/dL(extremos)
Leucocitos	$\times 10^9/L$ (extremos)
Plaquetas	$\times 10^9/L$ (extremos)
Concentración de vitamina B12	pg/mL(extremos)
Concentración de hierro sérico	mg/dL(extremos)
Colesterol	mg/dL(extremos)
Trigliceridos	mg/dL(extremos)
Colesterol HDL	mg/dL(extremos)
Colesterol LDL	mg/dL(extremos)
AST/ALT	UI(extremos)
GGT	UI(extremos)
Bilirrubina	mg/dL(extremos)
Gammapatía Monoclonal	Si/No
Gammapatía Polyclonal	Si/No
IgG	mg/dL(extremos)
IgA	mg/dL(extremos)
IgM	mg/dL(extremos)
DIAGNÓSTICO	
Actividad GBA1	nmol/mL/h
Genotipo GBA1	NM_000157

BIOMARCADORES	
Quitotriosidasa ChT	nmol/mL/h
Genotipo <i>CHIT1</i> NM_0003465	Homocigoto Heterocigoto N
CCL18/PARC	ng/mL
Glucosilesfingosina Gb1 GluSph	ng/mL
Ferritina	mcg/L
SEGUIMIENTO	(5-25 años)
Edad al comienzo del tratamiento	Años (extremos)
Años acumulados de tratamiento	Media (extremos)
Tipo de tratamiento	ERT SRT N
Nuevas crisis óseas	Si/No
Colocación de prótesis articular	Si/No
Neoplasia	Si/No
Enfermedad de Parkinson	Si/No
Otras comorbilidades*	Si/No

*Colelitiasis, DM, HTA, enfermedad autoinmune

Metodología para el diagnóstico

El diagnóstico de la EG se estableció mediante la demostración de una actividad glucocerebrosidasa baja en leucocitos o fibroblastos (252). Los pacientes se diagnosticaron y clasificaron como EG de tipo 1, 2 o 3, según sus síntomas neurológicos, todos los pacientes fueron evaluados por un neurólogo.

Análisis genético

El análisis genético ha incluido la secuenciación completa del gen *GBA1* en todos los pacientes para identificar las variantes bi-alélicas. Para amplificar los segmentos del gen funcional en pacientes con alelos mutantes desconocidos se emplearon reacciones de PCR de cadena larga y PCR anidada o PCR utilizando cebadores específicos del gen. Los productos de amplificación se sometieron a secuenciación del ADN para detectar nuevas mutaciones. En los pacientes con doble heterocigosis, la fase se estableció mediante el genotipado de los progenitores, si se disponía del material. Para excluir la delección de 55 pb en el exón 9, todos los pacientes de SGDR que eran homocigotos para la mutación N370S fueron reanalizados como se describió

previamente (39). Además, para identificar la verdadera homocigosis L444P o reordenamientos que implicaran L444P, se secuenciaron dos fragmentos de 250 y 223 pb que comprenden el exón 9 y 10 respectivamente en pacientes del REEG que eran aparentemente homocigotos para L444P, para confirmar que no se estaba analizando el material genético del pseudogen.

La distribución de los pacientes por comunidades autónomas y los casos registrados anualmente se presentan en la Figura 8



Figura 8. Datos del Registro Español de Enfermedad de Gaucher actualizados a diciembre 2022.

4.2. METODOLOGÍA

Diseño

El estudio se ha realizado en dos fases. En la primera fase se procedió a realizar un preprocesamiento semi-manual de los datos, ya que en ocasiones para una misma variable se tenían datos en distintos formatos e incluso en algún caso existían identificadores de paciente repetidos. A continuación se procedió a un preprocesamiento automático para filtrar y agrupar algunas variables, eliminar duplicados, etc., de modo que la información preprocesada pudiese posteriormente ser analizada de forma apropiada. El volumen de información es reducido (358 registros) y en algunos casos se precisó recabar los datos que faltaban. También fue necesario para esta primera fase del estudio agrupar algunas variables como en “afección ósea”, en lugar de distinguir las distintas afecciones posibles, se agruparon solamente en tres categorías: Sí, No y NA (no disponible). Lo mismo se hizo con el resto de las afecciones.

El primer problema para solventar fue que la base contenía menos de 400 registros, pero un alto número de variables, más de 40. Por tanto, antes de empezar a definir modelos concretos fue necesario realizar un análisis previo para determinar la relevancia de las distintas variables, relaciones entre ellas, etc.

Análisis Estadístico

Para describir las variables cuantitativas se emplearon la media, la mediana, la desviación estándar y el intervalo de confianza para la media.

Se realizó un análisis de correlaciones entre las distintas variables disponibles. Dado que existen dos tipos distintos de variables, numéricas y categóricas, deben ser tratadas de forma distinta. Este análisis fue realizado y forma parte de una publicación preliminar (114).

Para estimar la correlación entre variables numéricas se utiliza el índice de correlación lineal de Pearson (Pearson, 1895) con la medida del p-valor. Para las variables categóricas se utilizó el test χ^2 .

A continuación, se procedió a realizar un estudio de correlación entre las variables categóricas consideradas como posibles complicaciones y cada uno de los posibles indicadores numéricos. Para ello se utilizó el test de Mann-Whitney (Mann, 1947) y fue preciso realizar una normalización estadística para obtener valores comparables entre unos casos y otros.

Una vez finalizado este análisis nos planteamos profundizar en la valoración del grado de afectación ósea en función de las variables que mostraron una mayor relación con el grado de afectación y sus complicaciones. Para ello precisábamos unificar el contenido de los informes de las imágenes de RM de médula ósea para disponer de un modelo de informe estructurado por lo cual utilizamos el diseño que previamente habíamos elaborado como informe estructurado (253) Figura 9

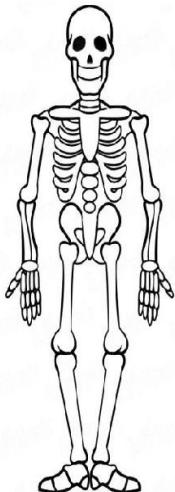
Nuestro grupo ha desarrollado y recientemente publicado un informe estructurado compuesto por ocho elementos fundamentales que se han diseñado específicamente para brindar un valioso apoyo a los radiólogos en el proceso de informar sobre las evaluaciones del protocolo de Resonancia Magnética (RM-S). Este informe estructurado abarca las siguientes categorías detalladas (253):

- Datos Demográficos: Información relevante sobre la edad, género y otros aspectos demográficos del paciente.
- Sospecha Diagnóstica: Detalles sobre la sospecha o motivo que condujo a la realización de la Resonancia Magnética.
- Datos Técnicos: Información técnica esencial relacionada con la adquisición de imágenes y los parámetros utilizados durante el procedimiento.
- Tipo de Examen: Identificación clara del tipo de examen de Resonancia Magnética, diferenciando entre exámenes iniciales y de seguimiento.
- Patrones y Distribución de la Afectación: Descripción detallada de los patrones observados y la distribución de las afectaciones identificadas en las imágenes de Resonancia Magnética.
- Complicaciones y su Localización: Información sobre cualquier complicación identificada durante el procedimiento, junto con la localización específica de estas complicaciones.
- Comentarios Resumidos: Sección destinada a comentarios concisos y relevantes que puedan proporcionar una visión general del caso.

Este informe estructurado ha sido concebido con el objetivo principal de orientar a los radiólogos, proporcionándoles una herramienta efectiva para estandarizar sus informes. La intención es facilitar la comparación entre casos, reducir la variabilidad en la interpretación y mejorar la coherencia en la presentación de resultados. Al adoptar este enfoque estructurado, esperamos contribuir significativamente a la eficiencia y precisión en la interpretación de estudios de Resonancia Magnética, mejorando así la calidad general de la atención médica proporcionada a nuestros pacientes.

A continuación, se aporta el artículo publicado (253) donde se explica la necesidad y se desarrolla la creación de un informe estructurado radiológico de medula ósea.

INFORME DE VALORACION DE MÉDULA ÓSEA POR RESONANCIA MAGNÉTICA



RM DE MÉDULA OSEA

IDENTIFICACIÓN

FECHA

EQUIPO/Secuencias

TRATAMIENTO

Fecha inicio

RM de CONTROL

RM por nueva clínica

INFILTRACION	COLUMNA VERTEBRAL	PELVIS	FEMURES	Total
Homogénea				
No homogénea				
Difuso				
Moteado				
Reticular				
No infiltración				

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

Localizar en esqueleto y hacer suma según S-MRI score

<u>ACLARAMIENTO</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
<u>Columna vertebral</u>		
<u>Pelvis</u>		
<u>Fémures</u>		

SCORE TOTAL

Figura 9. Informe estructurado de RM de médula ósea (253)



Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders

Mercedes Roca-Espiau^{1,2#^}, Esther Valero-Tena^{2,3#^}, María Jose Ereño-Ealo⁴, Pilar Giraldo^{2,5}

¹Diagnostic Radiology, FEETEG, Zaragoza, Spain; ²Spanish Foundation for Gaucher Disease and other Lysosomal Disorders (FEETEG), Zaragoza, Spain; ³Rheumatology Department, MAZ Hospital, Zaragoza, Spain; ⁴Radiodiagnostic Department, Galdakao Hospital, Vizcaya, Spain; ⁵Hematology Department, Quirónsalud Hospital, Zaragoza, Spain

Contributions: (I) Conception and design: P Giraldo, M Roca-Espiau, E Valero-Tena; (II) Administrative support: E Valero-Tena, MJ Ereño-Ealo; (III) Provision of study materials or patients: P Giraldo, M Roca-Espiau; (IV) Collection and assembly of data: M Roca-Espiau, E Valero-Tena, P Giraldo; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Pilar Giraldo, MD, PhD. Spanish Foundation for Gaucher Disease and other Lysosomal Disorders (FEETEG), Carrera del Sabado, 4, 50006 Zaragoza, Spain. Email: giraldochastellano@gmail.com.

Background: 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. The aim of this study is to present a structured report model applicable to BM studies by MRI.

Methods: We have carried out a systematic review following the recommendations of the PRISMA checklist report to explore previous publications applying structured BM MRI reporting. Eligibility criteria: the selection of articles carried out by MeSH thesaurus. Original or review articles of BM pathology assessed by MRI. 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.

Results: We have not found articles that reflect the existence of a structured report of BM examination by MRI. Only one descriptive article has been identified on guidelines for acquisition, interpretation and reporting which refers to a single entity. 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.

Discussion: 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.

[#] ORCID: Pilar Giraldo, 0000-0002-8791-1901; Mercedes Roca-Espiau, 0000-0001-5682-906X; Esther Valero-Tena, 0000-0002-3090-8787; María Jose Ereño-Ealo, 0000-0002-4169-5836.

Keywords: Template report; structured form; magnetic resonance imaging (MRI); bone marrow patterns

Submitted Dec 09, 2021. Accepted for publication Mar 30, 2022.

doi: 10.21037/qims-21-1191

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/qims-21-1191>

Introduction

The bone marrow (BM) is a large organ that has remained hidden from diagnostic imaging; its study is dependent on biopsy puncture, which provides a limited view at the point of collection and does not allow to have an overview of the extent of involvement or the diversity of the pattern distribution (1).

The introduction of magnetic resonance imaging (MRI) as a tool for assessing tissue relaxation has made it possible to differentiate between the BM content. MRI allows the assessment of maturation and different pathophysiological mechanisms of medullary involvement (infiltration, ischemia, aplasia, edema, medullary reconversion), but given the enormous variability in its normality patterns, it requires training and uniformity in the description of its assessment by the radiologist (2).

BM involvement requires a precise and detailed assessment in the MRI report; a structured report allows the descriptive information in both situations in the initial diagnosis and in the follow-up controls to evaluate the response to therapy. This information is an essential part of specifying the staging and evolution of the patient with different hematological diseases, metastases and other entities that affect this organ, as well as lysosomal diseases (2,3).

The radiology report is the main communication tool between radiologists and clinicians and is the most important contribution of the radiologist in assisting in the evaluation of the patient (4,5). There are different types of radiological report, the most important being the free report, or traditional report, and the structured report. The free-text radiology report has a great variability in structure, content and style. It is simple and spontaneous, but sometimes abstract outside the radiological world and difficult to enter into a database for computer handling (6).

Traditionally the radiological report cycle consists of several phases, which can be summarized as (I) acceptance of the request and planning of the examination, (II) performance and quality control, (III) image processing and analysis, (IV) report writing and validation, and (V) transmission of the report and associated images together

with their subsequent archiving (7).

The lack of unified criteria in free radiological reports makes it difficult to compare and transfer data on a day-to-day basis. Technological advances in the last few decades have enabled the digitalization of image archives and various applications have been developed to help to interpret and communicate examination results in a standardized way to produce higher quality structured reports (8).

An example of this are structured reporting systems that include text modules with specialized terminology from different organ systems and allow for risk characterization and stratification through scoring systems in different pathologies, such as, BI-RADS, TI-RADS, LI-RADS, PI-RADS and in recent months the CO-RADS in the COVID-19 disease (9,10).

The aim of this study is to present a structured report model applicable to BM studies by MRI. We present the following article in accordance with the PRISMA reporting checklist (available at <https://qims.amegroups.com/article/view/10.21037/qims-21-1191/rc>) (11).

Methods

A literature search was conducted from the earliest record until October 2021 to identify studies published using the PubMed, EMBAŞE, Science Open, Mendeley and Web of Science.

Eligibility criteria

The inclusion and exclusion criteria are listed in Table 1. The inclusion criteria used for the selection of articles has been carried out by MeSH thesaurus: all published original or review articles, the object of study was BM pathology assessed by MRI and the use of structured radiological reports. Isolated case reports were excluded. Files were selected and narrowed down to those that met the eligibility criteria.

In no case was an article identified that included a structured BM report, so we extended the search to those articles that included systems for assessing BM involvement.

Search strategy

The PubMed, Embase, Science Open, Mendeley and Web of Science databases were electronically searched for relevant papers published up to October 2021, without language limitations. English descriptors were adapted according to the database. The following search strategy were entered into the database, ("radiology structured

reporting" OR "radiology structured form" OR "radiology templates report" OR "radiology information systems") AND ("magnetic resonance imaging") AND ("bone marrow"). Three independent reviewers collected data searching in the databases and read all the summaries included in an excel file independently and then exchanged their evaluations, according the eligibility criteria detailed in *Table 1*.

A secondary manual search of the reference lists of the relevant articles was also carried out. In addition to these database searches, numerous permutations of our search terms (Keywords: bone marrow patterns, MRI, structured reporting, template report, structured form) were entered into Google Scholar and thoroughly searched for any additional articles not found in the database searches. In total, we identified 49,362 studies of which met the eligibility criteria 5,161 (*Figure 1*).

Based on the need for a structured BM report for MRI study and on the experience accumulated over more than 25 years in the evaluation of BM using MRI, a report has been

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
The selection of articles has been carried out by MeSH thesaurus	Isolated case reports
Original or review articles of bone marrow pathology assessed by magnetic resonance imaging	Non-MRI exam included
Structured radiological reports used	Non-bone marrow articles
All articles in any language but with abstract available in English.	

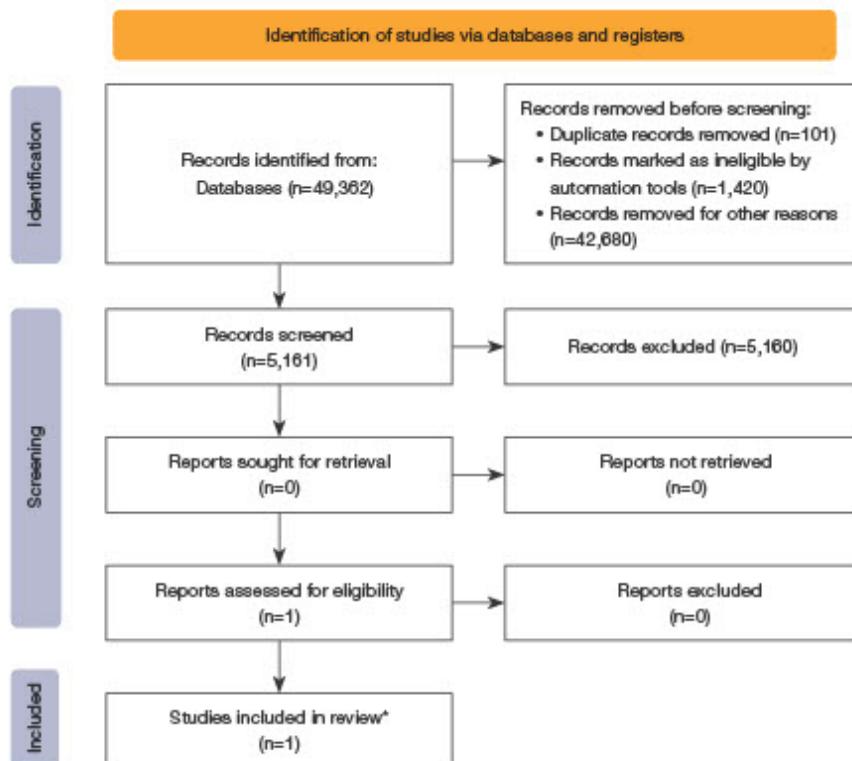


Figure 1 PRISMA flowchart of study selection. *, it is not a structured reporting template because the objective is to establish the extent of disease in a single entity.

Table 2 The preparation of a structured bone marrow report takes into account

(I) Demographic data
(II) Diagnostic suspicion
(III) Technical data
(IV) Initial or control examination
(V) The distribution and patterns of involvement of the BM according to the development and maturation related to the age and sex of the patient
(VI) The existence of complications defined as the phenomena of ischemia, edema, fracture and joint degeneration
(VII) Location
(VIII) Total assessment: diagnostic impression, comparative evolution

prepared taking into account the items reflected in *Table 2*.

Results

These searches returned no articles that reflect the existence of a structured BM report; only one descriptive article has been found on guidelines for acquisition, interpretation and reporting by means of whole-body MRI in Multiple Myeloma (12), which refers to a single entity Multiple Myeloma and the usefulness of MY-RADS for the diagnosis of extension and its therapeutic implication (*Figure 1*). Other articles refer to a semi-quantitative assessment of BM involvement by MRI by entities or by locations, but do not include a semiological description of the patterns of BM involvement required in a radiological report (13-17).

In the report (*Figure S1*), the sections numbered 1-5 corresponding to demographic data, time of study and technical characteristics. The sections 6-8 (*Figure S1*) correspond to the physiological distribution of the BM according to age and sex and the pathological patterns of focal or diffuse distribution described by Moulopoulos *et al.* (2). Section 9 (*Figure S1*) refers to the presence of possible complications secondary to the involvement such as infarcts, fractures, necrosis, secondary arthropathy, etc. Finally, Sections 10,11 (*Figure S1*) summarizes the final diagnosis with the findings detailed above.

Imaging examples of parameters included in the structured MRI bone marrow assessment report are shown in *Figure 2*. The bone areas with the highest hematopoietic richness (lumbar spine, pelvis, femurs) are selected for

the analysis of the infiltration pattern (18). For evaluation of sagittal spinal images, coronal pelvic images and both femurs, the following parameters are used: T1-WI (TR 600 ms TE 20 ms) and T2-WI (TR 2,500 ms TE 80 ms). The slice thickness was 3-5 mm, and the field of view 45 cm. The extension of involvement is reflected in section 7 of the report. Three MRI patterns and apply a point system in each location were defined: normal, 0; non-homogeneous infiltration subtypes reticular, 1; mottled, 2; diffuse, 3; and homogeneous infiltration 4. In addition, the types of complications are detailed, assigning an extra score of 4 for each type. The outline of the skeleton is used to detail the location and specify whether they are single or multiple.

The total sum reflects the overall assessment of the infiltration in the areas studied and the presence of complications is added to this score.

The result has been the creation of a structured radiological report document for the study of bone marrow pathology by MRI. A sample test in Spanish is included on the website of the Spanish Society of Musculoskeletal Radiology (SERME). The model is included as *Figure S1*.

Discussion

Traditionally, the radiology report has been a free text based on personal experience and sub-specialties, characterized by a lack of uniformity in writing. This gives it a wide variability in content and style and makes it difficult to integrate it into databases for subsequent comparison between studies or entities. Currently, the generalization of digital tools and systems in the radiological field has generated the need for a common radiological language applicable to the different organ-systems, which facilitates the sharing of information (19).

The aim of the structured report is to standardize information following a logical orderly protocol to increase the quality of radiological reports and provide better guidance to clinicians for daily clinical practice. In addition, the sharing of a common language between radiologists and between clinicians facilitates the comparison and analysis of data from registries for research purposes (20). Among the many strengths of the structured report is the minimization of errors and omissions in the description of radiological exams (21).

These aspects have long been discussed, with publications evaluating and discussing the need for quality standards in radiological reports dating back to the 1980s (22). The aim of these early publications was to define quality

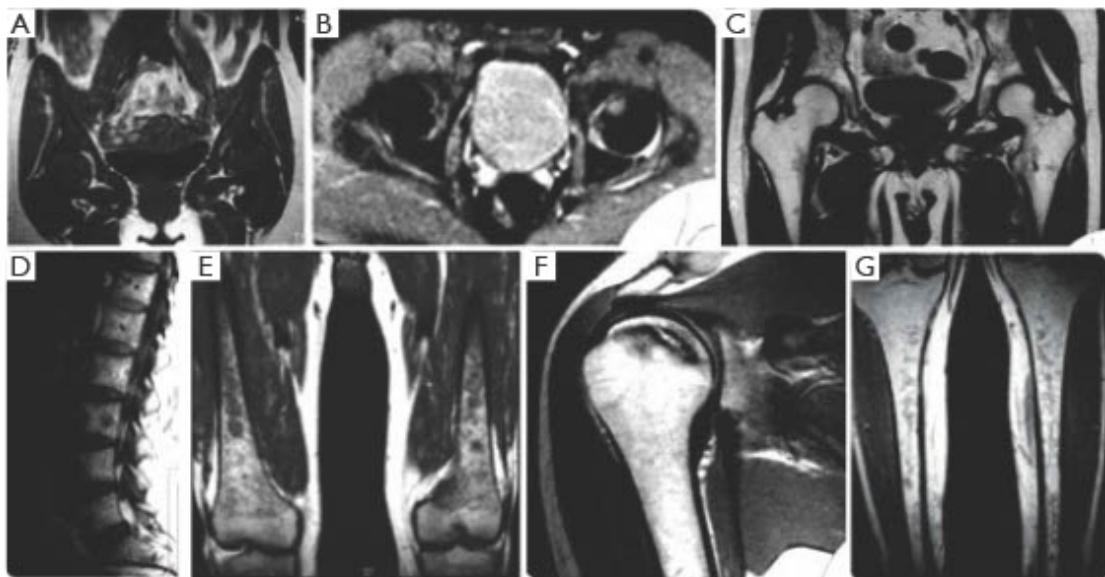


Figure 2 MRI images diversity of infiltration patterns and complications in bone marrow. [The images are provided by Dr. Mercedes Roca and are part of her publications “Magnetic Resonance Imaging of Bone Involvement in Gaucher Disease” ISBN 978-84-945315-7-6 (18) & “Resonancia Magnética en Enfermedades Hematológicas” ISBN 84-7885-275-1) (3). The publication of these books was her own initiative and that the images are of their property and they were not ceded to the publishers who published these books, with whom she had not signed any copyright agreement because the books were not copies for sale.] (A) SE T1 WI Coronal pelvis: Homogeneous pattern. No sign of fatty marrow. (B) SE T2 WI axial hips. Initial ischemic focus on the left femoral head. (C) SE T1WI Coronal hips: small foci of hematopoietic marrow around the lesser trochanter, in pelvis with abundant fatty marrow. (D) SE T1 WI Sagittal lumbar. Low signal infiltrative foci. Melanoma metastasis. (E) SE T1 WI Coronal distal femur. Medullary infiltration as mottled foci with preserved epiphyses. (F) SE T1 WI Coronal T1 shoulder: Bone infarction. Intramedullary ischemic area. (G) SE T1 WI Coronal tibia. Non-homogeneous reticular pattern. MRI, magnetic resonance imaging; SE, spin echo; T1 WI, T1 weighted imaging; T2WI, T2 weighted imaging.

criteria for radiological reports (23). In 2007, the American College of Radiology (ACR) was one of the first major societies to publish the results of a consensus calling for more structured reporting. At the same time, the Radiological Society of North America (RSNA) developed and published RadLex, in order to unify the terms used in radiological reports (24,25). A few years later, different international societies have promoted the development of standardized templates allowing the integration and logical presentation of information, to facilitate the classification of different pathologies and increase the quality of radiological reports (26,27).

To date, we have not found any specific structured radiology report template for bone marrow MRI in the systematic review carried out. We have only identified one article dedicated to a specific bone marrow (Multiple Myeloma) disease with the aim of assessing the extent of the disease, so it is not possible to establish a discussion focused

on the objective of our project, which is the standardization of the radiological report of bone marrow by MRI.

Standardized templates minimize variations in reports and avoid ambiguous terminology (28) and produce a relevant improvement in quality with more complete and accurate data especially in oncological pathology but also in different studies such as plain chest X-ray, shoulder MRI, pulmonary angiography and MRI in multiple sclerosis (29,30).

The report and data systems (RADS) are guidelines for the evaluation and interpretation of disease-oriented imaging studies such as BI-RADS. Recently has been published CO-RADS in COVID-19 disease, which has facilitated the stratification of disease severity and therapeutic management (31,32).

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, avoiding personal styles or existing institutional templates. The standardization of terminology avoids ambiguity in reporting and makes it easier to compare reports with each other. (II) Accurately describe the radiological findings, following a prescribed order with review of a list of questions and answers. (III) Drafting using diagnostic screening tables. (IV) Respect the radiologists' workflow by facilitating the work and not hindering it.

It is essential that radiologists understand the importance and added value of structured information, especially in order to be able to store report data and compare variables more objectively (2).

MRI has proved to be a useful tool for obtaining a global map of the contents of the bone marrow cavity and the applications of the technique to the study of different processes affecting the bone marrow. Assessment is often complex due to the presence of multiple patterns and their evolutionary change with age and disease. MRI allows distinguishing differences and abnormalities in different tissues reflecting the balance between the fat component and medullary hematopoietic cell component, providing a picture of the variations between these components within the bone cavity (33). This provides an answer in daily clinical practice, where situations of uncertainty are generated due to the lack of knowledge of the radiological semiology of the bone marrow, technical limitations in an extensive organ and variability in the maturation of the bone marrow tissue and its pathological affection. This involves both diagnosis and follow-up in the face of differentiated therapeutic approaches.

The creation of structured radiological reports for the study of bone marrow is of great relevance in order to unify terms and provide the most objective assessment possible. Our experience is based on a long history of assessing bone marrow involvement in different hematological entities (see Table S1 with references the articles related our experience in bone marrow MRI) and the previous design of scores for assessing bone marrow infiltration applied mainly to bone involvement in Gaucher disease as a starting point for the preparation of this structured report (16).

We have developed this specific structured report for the assessment of bone marrow involvement which we have applied in a cohort of 430 studies of patients with Gaucher disease. This structured report is applicable to any bone marrow pathology allowing the characterization of the different patterns of marrow infiltration, description and localization of complications and differentiation between

single and multiple lesions.

In general, the elaboration of a structured report template in a specific disease requires that all radiologists and clinicians involved in that pathology can participate in its elaboration in order to address the needs and key points. The final report of this work has been the product of the clinical-radiological collaboration of our working group (GEEDL).

In addition, radiological societies should be involved in the use of these structured reports and encouraged to use them as part of the quality audits in radiology services. A sample test of the report in Spanish is included on the website of the Spanish Society of Musculoskeletal Radiology (SERME) (34).

Conclusions

We present a structured report template for the preparation of bone marrow MRI studies that serves to standardize the information provided by the exam, increasing the quality of radiology reports, and facilitating professional networking and knowledge dissemination in the era of digitalization of medicine.

Acknowledgments

Funding: The Spanish Foundation (FETEG) supported the infrastructure to perform the review and the structured model (No. 21/003).

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the PRISMA reporting checklist. Available at <https://qims.amegroups.com/article/view/10.21037/qims-21-1191/rc>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://qims.amegroups.com/article/view/10.21037/qims-21-1191/coif>). PG reports that this study received grants from Sanofi and honoraria from Takeda for educational events, but all amounts are received for Spanish Foundation to study and therapy of Gaucher disease and other lysosomal disorders to contribute to research activities. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related

to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Hernandez Nieto L. Biopsia de la medula ósea. Perspectiva clínica-patológica. 2º Edición. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Madrid 2017. ISBN: 978-84-697-6855-6.
2. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997;90:2127-47.
3. Giraldo P, Roca M, Rubio-Felix D. Resonancia Magnética en enfermedades hematológicas. Aula Medica Ediciones. Madrid 2001. ISBN: 84-7885-275-1.
4. European Society of Radiology (ESR). ESR paper on structured reporting in radiology. *Insights Imaging* 2018;9:1-7.
5. Nobel JM, van Geel K, Robben SGF. Structured reporting in radiology: a systematic review to explore its potential. *Eur Radiol* 2022;32:2837-54.
6. Nobel JM, Kok EM, Robben SGF. Redefining the structure of structured reporting in radiology. *Insights Imaging* 2020;11:10.
7. Caicedo Montaño CA, Martínez de los Ríos RA, Mantilla Espinosa R, Dávila Valdés CP. How and Why to Migrate to Radiology Structured and Contextualized Report? *Rev. Colomb. Radiol.* 2019; 30: 5194-98
8. Aiello M, Esposito G, Pagliari G, et al. How does DICOM support big data management? Investigating its use in medical imaging community. *Insights Imaging* 2021;12:164.
9. 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;56:248-60.
10. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest* 2020;158:106-16.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;134:178-89.
12. 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.
13. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:802-8.
14. Terk MR, Esplin J, Lee K, et al. MR imaging of patients with type 1 Gaucher's disease: relationship between bone and visceral changes. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:599-604.
15. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A13-24.
16. 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;62:132-7.
17. Poll LW, Cox ML, Godehardt E, et al. Whole body MRI in type I Gaucher patients: evaluation of skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:53-9.
18. Roca-Espiau M. Magnetic Resonance Imaging of Bone Involvement in Gaucher Disease. YOU&US, S.A. Edit. Madrid 2016. ISBN: 978-84-945315-7-6.
19. Ganeshan D, Duong PT, Probyn L, et al. Structured Reporting in Radiology. *Acad Radiol* 2018;25:66-73.
20. Boland GW, Dušzak R Jr. Structured Reporting and Communication. *J Am Coll Radiol* 2015;12:1286-8.
21. Sarwar A, Boland G, Monks A, et al. Metrics for Radiologists in the Era of Value-based Health Care Delivery. *Radiographics* 2015;35:866-76.
22. Clinger NJ, Hunter TB, Hillman BJ. Radiology reporting: attitudes of referring physicians. *Radiology* 1988;169:825-6.
23. Hall FM. Language of the radiology report: primer for residents and wayward radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1239-42.
24. Dunnick NR, Langlotz CP. The radiology report of the future: a summary of the 2007 Intersociety Conference. *J Am Coll Radiol* 2008;5:626-9.
25. Rubin DL. Creating and curating a terminology for radiology: ontology modeling and analysis. *J Digit Imaging* 2008;21:355-62.

26. Morgan TA, Helbren ME, Kahn CE Jr. Reporting initiative of the Radiological Society of North America: progress and new directions. *Radiology* 2014;273:642-5.
27. European Society of Radiology (ESR). Good practice for radiological reporting. Guidelines from the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging* 2011;2:93-6.
28. An JV, Ungdorfer KML, Weinreb JC. BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and Data Systems. *Radiographics* 2019;39:1435-6.
29. 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. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1206-11.
30. Marcovici PA, Taylor GA. Journal Club: Structured radiology reports are more complete and more effective than unstructured reports. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:1265-71.
31. Lieveld AWE, Azzili K, Teunissen BP, et al. Chest CT in COVID-19 at the ED: Validation of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) and CT Severity Score: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Chest* 2021;159:1126-35.
32. Verdú-Díaz J, Alonso-Pérez J, Nuñez-Peralta C, et al. Accuracy of a machine learning muscle MRI-based tool for the diagnosis of muscular dystrophies. *Neurology* 2020;94:e1094-102.
33. Giraldo P, Roca-Espiau M. La resonancia magnética frente a la biopsia medular como método de estudio de la médula ósea en diferentes situaciones. En: *Biopsia de la médula ósea. Perspectiva clínico-patológica*. L Hernández-Nieto Ed. Fundación Española de Hematología y Hemoterapia. Madrid, 2017:187-203.
34. Available online: www.serme.es/wp-content/uploads/2020/11/INFORME-ESTRUCTURADO-MO-Gaucher-1.pdf. Access 11 February 2022.

Cite this article as: Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12(7):3717-3724. doi: 10.21037/qims-21-1191

A continuación, en una segunda fase de nuestro estudio, se revisaron las imágenes almacenadas de un total 441 exploraciones de RM de médula ósea desde abril de 1995 hasta mayo de 2022, correspondientes a 131 pacientes diagnosticados de EG. Siguiendo el protocolo del Grupo Español de Enfermedad de Gaucher y aplicando el informe estructurado (253) para normalizar los informes radiológicos y hallazgos de la RM. En todos los estudios se evaluó la infiltración medular a nivel de columna lumbar, pelvis y fémur, según la intensidad de señal en las secuencias T1 y T2 WI.

Aplicando los valores estimados para cada patrón de infiltración de médula ósea cuantificado por el índice S-MRI (229): homogéneo (H, 4 puntos), difuso no homogéneo (NHD, 3 puntos), moteado no homogéneo (NHM, 2 puntos) o reticular no homogéneo (NHR, 1 punto), y normal o sin infiltración (N,0) (12). También se tuvo en cuenta la existencia de complicaciones (infartos, necrosis, fracturas, artropatía o crisis ósea) (4 puntos).

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

Maximo score 20

Figura 10. Parámetros para el cálculo del S-MRI por la Dra Roca (229)

Todos los estudios fueron reevaluados por el mismo radiólogo experto de forma ciega para garantizar que el modelo de informe estructurado y el análisis se realizaban de la forma más objetiva posible. También se analizó la información recogida en la historia clínica de cada paciente, recopilando datos demográficos, genéticos, clínicos y analíticos; el tipo de tratamiento; y los años acumulados de exposición al tratamiento.

Para evaluar la evolución de la afectación ósea a lo largo del tiempo, los estudios se dividieron en cuatro grupos. En el primer grupo (grupo A) se incluyeron los estudios realizados en el momento del diagnóstico o antes de iniciar el tratamiento (línea de base).

En el segundo grupo se incluyeron los estudios realizados entre el 1º y el 4º año de seguimiento (grupo B). El tercer grupo incluyó estudios realizados entre el 5º y el 9º año de seguimiento (grupo C), y el cuarto grupo incluyó estudios realizados después de 10 años o más de seguimiento (grupo D).

Con los datos obtenidos se realizó un estudio descriptivo, presentando las variables cualitativas como porcentajes. Se presentaron la media y la desviación típica para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal, y la mediana, el rango intercuartílico o el rango entre máximos y mínimos para las que no seguían una distribución normal. Además, se llevó a cabo un análisis de correlación entre variables numéricas mediante el índice de correlación lineal de Pearson, y para las variables categóricas se realizó la prueba χ^2 .

Para el análisis comparativo de los resultados, se utilizó la prueba t de Student para la comparación de muestras independientes en el caso de las variables cuantitativas. Para determinar la idoneidad de esta prueba, se realizó en primer lugar un análisis de la normalidad de las distribuciones.

Técnicas de inteligencia artificial

Todas las variables fueron recogidas en la base de datos. Una vez preparada la base de datos se aplicaron técnicas de inteligencia artificial, utilizando los múltiples modelos de prueba de bosque aleatorio. Se seleccionaron y entrenaron tres para identificar las características que pueden predecir el riesgo de complicaciones óseas.

Las complicaciones óseas se definieron por la presencia de eventos isquémicos intraóseos (crisis óseas, infartos, necrosis avascular y fracturas) durante el seguimiento.

El modelo A incluyó todas las variables que se describieron como significativas en un estudio previamente publicado de nuestro grupo utilizando la misma población (18), el modelo B consideró si se aplicó o no un tratamiento, y el modelo C ignoró la puntuación de la S-MRI.

Los parámetros del modelo se optimizaron mediante una búsqueda en cuadrícula. Como el modelado de bosque aleatorio utiliza bootstrapping, no se utilizó validación cruzada para reducir el tiempo de entrenamiento. El rendimiento del modelo en el conjunto de datos de validación se evaluó mediante la curva ROC, el AUC, la precisión y la puntuación f1. El modelo se creó utilizando el paquete scikit-learn para Python 3.10.4

Los resultados del estudio se aportan en la sección resultados con la publicación efectuada al respecto (114).

Con los datos obtenidos en todo este proceso, nuestro planteamiento es considerar que los métodos de inteligencia artificial y las herramientas de aprendizaje automático pueden ayudar a identificar e interpretar imágenes y patrones que no son visibles o son desconocidos para el observador. Y siguiendo las pautas de la Radiómica integrar las imágenes con los datos clínicos, biológicos y terapéuticos mediante modelos predictivos para obtener una herramienta que pueda predecir el riesgo de complicaciones en la estructura ósea con el afán de estandarizar los datos recogidos y facilitar la gestión clínica y la colaboración académica.



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la fase inicial de la investigación, se incluyeron un total de 358 pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo 1, y que disponían de datos completos incluidos en el registro. Las características generales de estos pacientes se presentan en la Tabla 7, mientras que los principales datos clínico-analíticos se detallan en la Tabla 8.

En relación con los resultados descriptivos de la población estudiada, se observó una edad media de 48,2 años (35;62). De los pacientes incluidos, 168 eran mujeres y 190 eran hombres, con edades medias correspondientes de 50,8 años (38,5;65,0) para mujeres y 45,8 años (32,7;59,2) para los hombres.

La edad media en el momento del diagnóstico de la enfermedad se situó en 27,1 años (10;41), manteniéndose similar en ambos sexos con valores de 28,3 años (13;41) para mujeres y 26,0 años (7;41,2) para hombres. Se identificó únicamente que 3 pacientes tenían antecedentes familiares de consanguinidad.

En cuanto a la mortalidad, 38 pacientes habían fallecido en el periodo del estudio. La mediana de supervivencia global se estableció en 59,4 años, siendo de 63,7 años en mujeres y 55,9 años en hombres

Tabla 7. Características generales de los pacientes

DATOS DEMOGRAFICOS		
Genero	M: 168/V190:	
Edad media en años (Q1;Q3)	M:50,8 (38,5;65,0), V:45,8 (32,7;59,2)	48,2(35;62)
Edad media al diagnostic en años (Q1;Q3)	M: 28,3(13;41), V:26,0 (7;41,2)	27,1(10;41)
Consanguinidad	Si/No	3/355
Historia familiar de Enfermedad de Parkinson	Si/No	43/100
Fallecimiento	Si/No	38/328
Supervivencia	M:63,7(56:73), V:55,9(41,5,76,2)	59,4(49,5;73,5)
DATOS CLINICOS		
Estratificación según escala GD-DS3	Leve (%)M: 31,2; V: 33,4 Moderado (%)M: 15,6; V: 17,0 Grave (%)M: 3,9; V: 8,0	
Esplenectomía	Si/No M:33 V:32 ND: 43	65 (18,5%)
Volumen hepático	MN	1-3
Volumen esplénico	MN	5-15
Historia previa de crisis óseas	Nº(%)	96 (34,6)
DATOS DE IMAGEN		
Resonancia magnética de médula ósea score S-MRI	M: 7,7 (2,12); V: 7,4 (2,12):	7,5 (2,12)
Densidad Mineral ósea DEXA	Z score T score	
DATOS ANALÍTICOS		
Hemoglobina	g/dL(extremos)	12,1 (4,5-18,5)
Leucocitos	$\times 10^9$ /L(extremos)	6,3(1,4-54,0)
Plaquetas	$\times 10^9$ /L(extremos)	113,5(4,0-410)
Concentración de vitamina B12	pg/mL(extremos)	
Concentración de hierro sérico	mg/dL(extremos)	97,0 (13-1387)
Colesterol	mg/dL(extremos)	147 (47-348)
Trigliceridos	mg/dL(extremos)	140,2 (0-583)
Colesterol HDL	mg/dL(extremos)	37,9 (11-297)
Colesterol LDL	mg/dL(extremos)	86,9 (5-300)
AST/ALT	UI(extremos)	34,7(12-100)/28,1(4-142)
GGT	UI(extremos)	35,8(4-297)
Bilirrubina	mg/dL(extremos)	1,0 (0,1-4,7)
Gammapatía Monoclonal	Si/No	17/341
Gammapatía Policlonal	Si/No	158/200
IgG	mg/dL(extremos)	1296,6(523-2520)
IgA	mg/dL(extremos)	285,8 (22-2108)
IgM	mg/dL(extremos)	218,7 (0,18-939)

DIAGNÓSTICO		
Actividad GBA1	nmol/mL/h	0,8 (0-3,9)
<i>Genotipo GBA1</i>	NM_000157	358
BIOMARCADORES		
Quitotriosidasa ChT	nmol/mL/h	13.604,37 (0-65497)
<i>Genotipo CHIT1 NM_0003465</i>	Homocigoto Heterocigoto N	15 210 141
CCL18/PARC	ng/mL	592,5(35-3895)
Glucosilesfingosina Gb1 GluSph	ng/mL	34,02 (0,88-321,0)
Ferritina	mcg/L	571,7 (14-2811)
Seguimiento	(5-25 años)	
Edad al comienzo del tratamiento	Años (extremos)	30,9 (2-69)
Años acumulados de tratamiento	Media (extremos)	7,4 (1-25)
Tipo de tratamiento	ERT SRT N	237 77 24
Nuevas crisis óseas	Si/No	25/212/
Colocación de prótesis articular	Si/No	20/217
Neoplasia	Si/No	18/243
Enfermedad de Parkinson	Si/No	10/251
Otras comorbilidades*	Si/No	65/196

Tabla 8. Características clínico-analíticas

DATOS CLINICOS		Nº (%)
Escala de gravedad GD-DS3	leve moderado grave	213 (59,33) 102 (28,41) 27 (7,52)
Esplenectomía	S/N	65 (18,10)
Astenia	S/N	270/72 (80)
Dolor difuso	S/N	142 (39,66)
Crisis ósea	S/N	67(18,71)
Hemorragias	S/N	92 (25,69)
Antecedentes familiares de EP		42 (11,69)
DATOS ANALÍTICOS		MEDIA (EXTREMOS)
Hemoglobina	g/dL	12,20 (4,5-15,2) <11,0g/dL (38,60)
Leucocitos	$10^9/L$	6,80 (1,4-13,1) <4,0x10 ⁹ /L (29,80)
Plaquetas	$10^9/L$	113,33(4-410) <140x10 ⁹ /L (83,20)
Sideremia	mg/dL	122,47 (13-1553)
Colesterol	mg/dL	99,22(65-349) <150mg/dL (61,40)
Trigliceridos	mg/dL	136,86 (40-583)
HDL-colesterol	mg/dL	37,79 (11-297)
LDL-colesterol	mg/dL	87,75 (5-300)
AST/ALT	UI	34,94/28,93 (9,2-100/4-142) >40(26,30/22,80)
GGT	UI	39,40 (2,4-297)
Bilirrubina	mg/dL	1,0 (0,11-4,7)
IgG-, IgA-, IgM	mg/dL	1303,43/301,11/229,88

5.2. ANÁLISIS GENÉTICO

Las variantes genéticas identificadas en el gen GBA1 se encuentran detalladas en la Tabla 8, distribuidas de acuerdo con el sistema de nomenclatura de variantes de secuencia propuesto por la Human Genome Variation Society (HGVS) en el año 2000. Se presenta, entre paréntesis, la nomenclatura anterior con el fin de facilitar la comprensión. Este registro detallado se puede consultar en la Tabla 9 y 10

Tabla 9. Variedades genéticas identificadas en el gen GBA1

VARIANTE NM_000157.4 (GBA1)	Nº ALELOS	%
c.1226A<G (N370S)	372	51,9
c.1448T>C (L444P)	181	25,3
c.1342G>C (D409H)	28	3,9
c.361C>T (R120W)	10	1,4
c.1319C>T (P391L)	10	1,4
c.604G>A (G202R)	10	1,4
c.614A>G (Y205C)	8	1,2
c.84dupG (84GG)	6	0,8
c.1604G>A (R496H)	6	0,8
c.1192C>T (R359X)	6	0,8
c.115 + 1G>A (IVS2 + 1)	5	0,7
c.1246G>A (G377S)	5	0,7
c.1234T>C (Y412H)	5	0,7
c.1504C>T (R463C)	4	0,5
c.400A>C(T134P)	4	0,5
c.368T>C (M123T)	3	0,4
W(-4X)	3	0,4
c.1091G>A (S364N)	2	0,3
c.676C>T(R47X)	2	0,3
c.703G>A (V15M)	2	0,3
Inserciones	10	1,4
Recombinaciones	17	2,4
Delecciones	17	2,4

Tabla 10. Genotipos de la población a estudio

GENOTIPO MOLECULAR	TERMINOLOGÍA ANTIGUA	Nº	%
c.1226A<G; c.1226A<G	[N370S]+ [N370S]	47	13,1
c.1448T> C; c.1448T>C	[L444P]+[L444P]	21	5,8
c.1226A<G; c.1448T> C	[N370S]+[L444P]	113	31,6
c.1226A<G; otra variante	[N370S]+[otra]	146	40,8
otra variante:otra variante	[otra]+ [otra]	31	8,6

5.3. BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Al diagnóstico todos los biomarcadores se encontraban elevados, únicamente 7 pacientes presentaban la duplicación de 24 pb en el gen *CHIT1* por lo que la actividad de este biomarcador es 0 y no resulta útil en estos pacientes

En el momento del diagnóstico, se observó un aumento en los niveles de todos los biomarcadores. Sin embargo, solo 7 pacientes presentaban la duplicación de 24 pares de bases en el gen *CHIT1*, por lo que la actividad de este biomarcador es 0 y no resulta útil en estos pacientes. En consecuencia, la utilidad de dicho biomarcador se veía comprometida en estos casos específicos

Tabla 11. Biomarcadores

BIOMARCADOR		
Quitotriosidasa	nmol/mL/h	13.604,37 (67,0-65.497,01)
Genotipo <i>CHIT1</i> NM_0003465	Homozigoto Heterozigoto N	15 (4,5%) 192 151
CCL18/PARC	ng/mL	592,52 (35-3895)
Glucosyfingosina Gb1	ng/mL	34,02 (1,10-321,06)
Ferritina	mcg/L	571,7 (14-2811)

5.4. ANALISIS DE DATOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS

Durante la fase analítica de la investigación, se llevó a cabo un meticuloso examen de correlación entre las variables numéricas y categóricas recopiladas. Este minucioso análisis proporcionó un panorama detallado de las relaciones existentes entre las diversas variables, trascendiendo más allá de las comparaciones en pares para abordar la interconexión global entre ellas.

Como resultado de este análisis (114), se ha generado un gráfico representativo que visualiza de manera integral la naturaleza de estas relaciones complejas (Figura 11). Este gráfico no solo permite la identificación de asociaciones específicas entre variables, sino que también proporciona una visión panorámica, destacando patrones y tendencias que podrían tener implicaciones significativas para la comprensión global del fenómeno en estudio.

La inclusión de esta representación visual en la tesis doctoral contribuye a enriquecer la presentación de resultados y respalda la solidez del análisis estadístico, fortaleciendo así la fundamentación científica de la investigación.

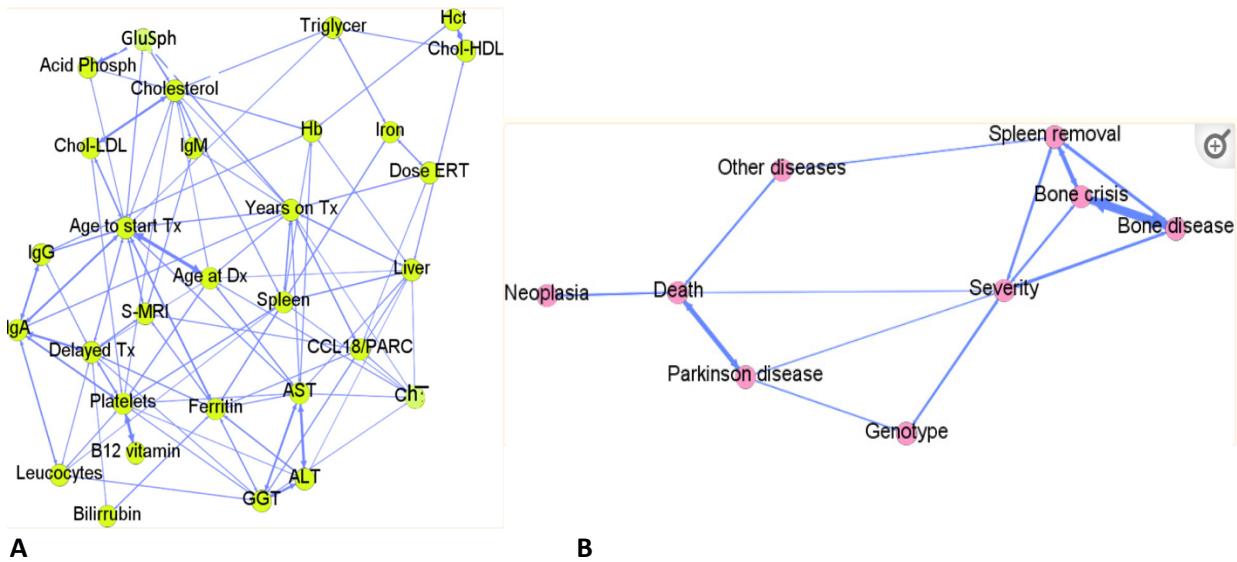


Figura 11. Correlaciones entre variables numéricas (A) y correlaciones entre variables categóricas (B) (114)

5.5. ESTUDIOS DE CORRELACION

La investigación incluyó estudios de correlación entre variables cuantitativas y cualitativas respecto a la gravedad de la enfermedad ósea tanto al momento del diagnóstico como durante el seguimiento con progresión de la afectación ósea y sus complicaciones.

Este análisis riguroso buscó identificar posibles relaciones entre las variables cuantitativas, que proporcionaban mediciones numéricas, y las cualitativas, que categorizaban aspectos cualitativos de la enfermedad ósea. Específicamente, se exploró la conexión entre estas variables y la severidad de la enfermedad ósea en el momento del diagnóstico, así como durante el seguimiento, considerando la evolución y progresión de la afectación ósea y sus posibles complicaciones. Los resultados de los estudios de correlación no solo ofrecen una comprensión más profunda de la relación entre las diferentes características de la enfermedad ósea, sino que también ofrecen información valiosa sobre cómo las variables cuantitativas y cualitativas pueden influir en la gravedad de la enfermedad y su evolución a lo largo del tiempo. Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para la comprensión clínica y el manejo de la enfermedad ósea, proporcionando una base sólida para la toma de decisiones en el ámbito médico.

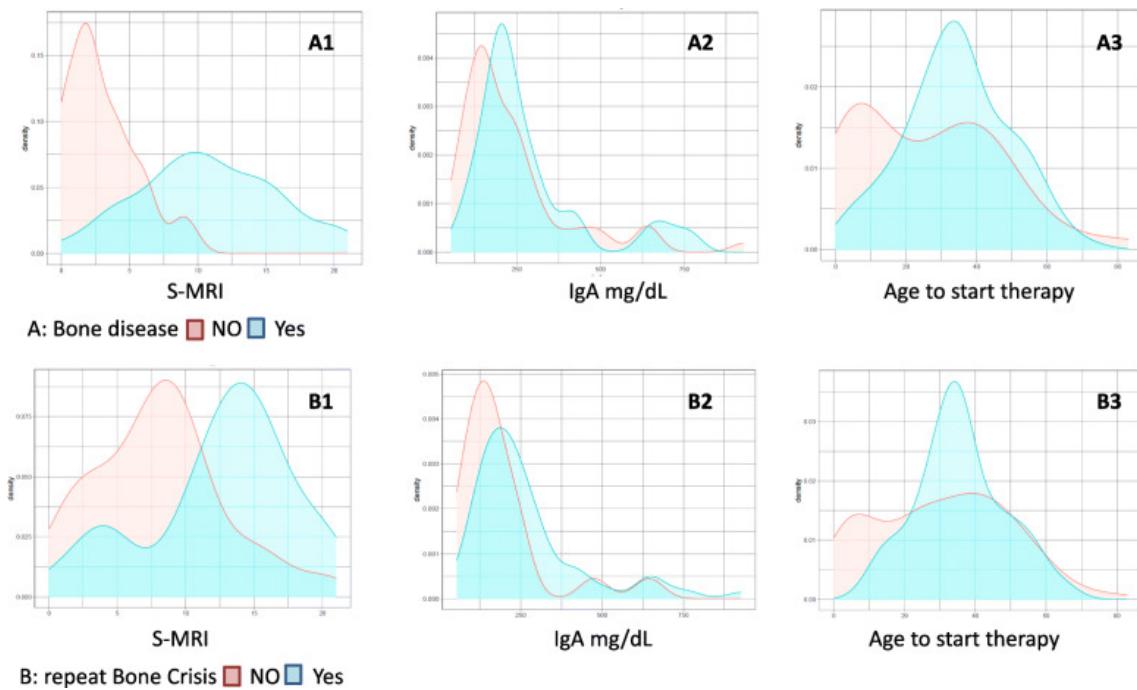


Figura 12. Correlación entre variables numéricas y enfermedad ósea Histogramas: A Correlación entre el score S-MRI, concentración de IgA y edad de comienzo del ERT y gravedad de la enfermedad ósea. B En el seguimiento. Correlación entre el score S-MRI, concentración de IgA y edad de comienzo del ERT y gravedad de la enfermedad ósea.

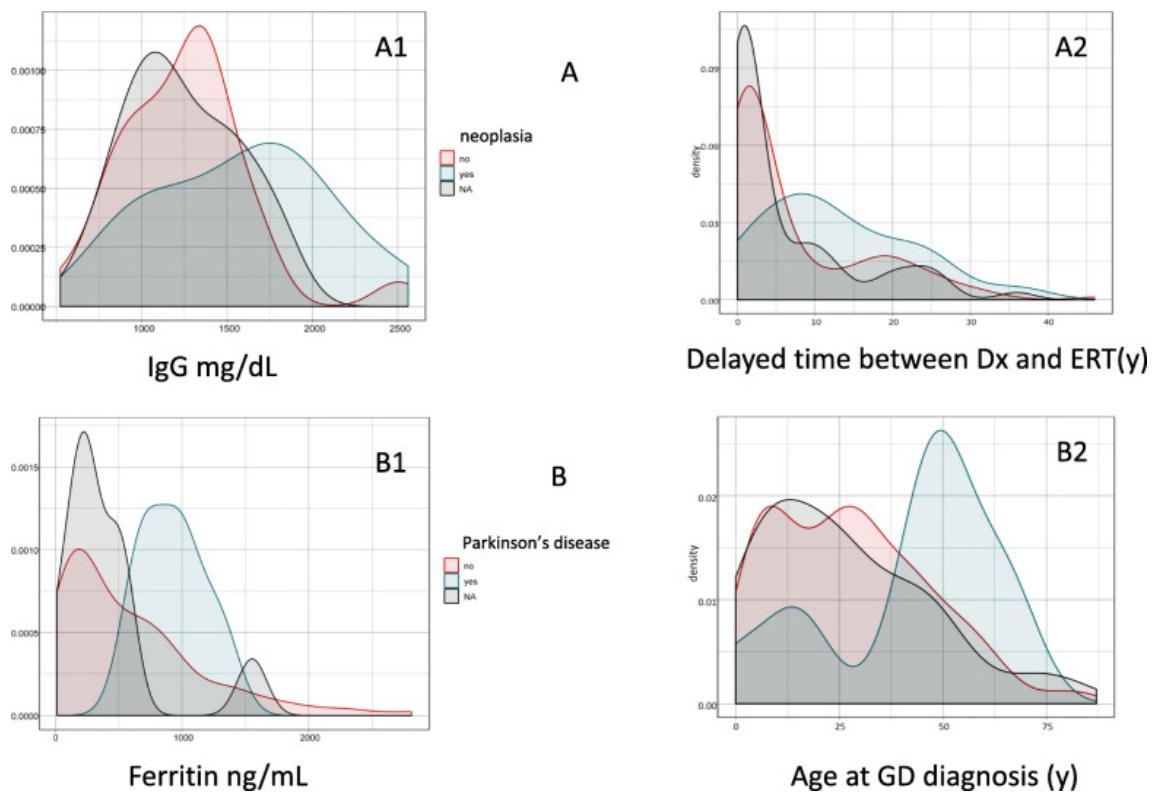


Figura 13. Correlación entre variables numéricas y el desarrollo de neoplasia o enfermedad de Parkinson. Histogramas: A Correlación entre el incremento de concentración de IgG, tiempo de retraso entre diagnóstico de EG y comienzo del ERT con el desarrollo de neoplasias

5.6. MODELOS PREDICTIVOS DE ENFERMEDADES ASOCIADAS

En las siguientes tablas se detallan las variables que presentaban simultáneamente correlación y significación estadística alta en relación con la afectación ósea.

Tabla 12. Enfermedad ósea

VARIABLE	χ^2	p	df	χ^2
Nuevas crisis óseas	31,77	0	1	31,77
Esplenectomía	11,05	0	1	11,05
GD-SD3	19,73	0	2	9,87
Género	3,36	0,07	1	3,36
Genotipo	14,05	0,05	7	2,01

Tabla 13. Nuevas crisis óseas en TES

VARIABLE	χ^2	p	df	χ^2
Sin comorbilidades	31,77	0	1	31,77
Esplenectomía	14,52	0	1	14,52
GD-SD3	16,13	0	2	8,06

Tabla 14. Esplenectomía

VARIABLE	χ^2	p	df	χ^2
Nuevas crisis óseas	14,52	0	1	14,52
Enfermedad ósea	11,05	0	1	11,05
GD-SD3	18,23	0	2	9,11
Otras comorbilidades	4,39	0,04	1	4,39
Neoplasia	3,79	0,05	1	3,79

Con los datos obtenidos se construyeron algoritmos de árboles de decisión, eligiendo el relacionado con el desarrollo de enfermedad ósea y que se muestra en la figura.

La información que aparece en cada paciente para valorar incluye (de arriba hacia abajo): el valor de la variable objetivo asignado por el algoritmo: desarrolla enfermedad ósea: sí/no. la proporción de pacientes en este nodo que tenían (izquierda) / no tenían (derecha) enfermedad ósea. porcentaje de la población total incluida en este nodo. Para la predicción de complicaciones óseas, una infiltración leve de médula ósea de 2,5 puntos según el Score (S-MRI) junto con un retraso en el inicio del TSE por encima de 9,5 años de edad fueron las dos características seleccionadas por el modelo de predicción.

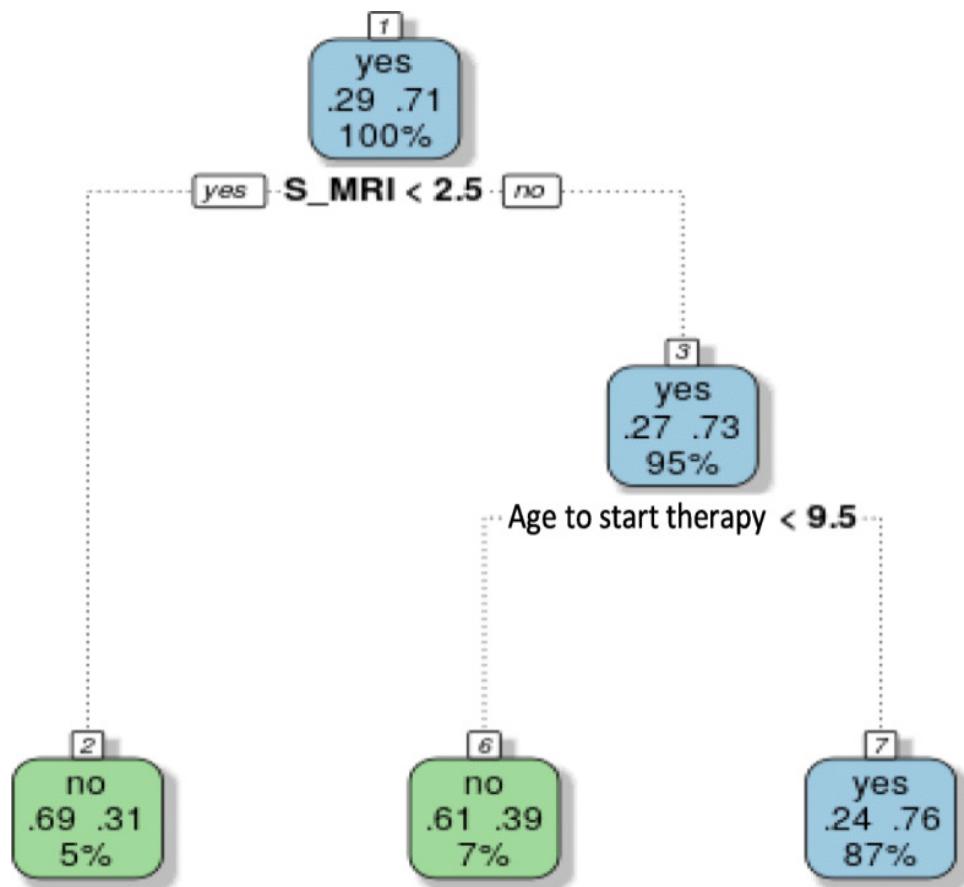


Figura 14. Algoritmo de árbol de decisión relacionado con el desarrollo de enfermedad ósea (114)

5.7. ESTUDIO DE LA MEDULA OSEA POR RESONANCIA MAGNETICA

En un segundo estudio retrospectivo de todos los estudios de RM realizados en el momento del diagnóstico y en el seguimiento en nuestra Unidad de Experiencia en el estudio de la Enfermedad de Gaucher y otras enfermedades lisosomales desde abril de 1995 hasta mayo de 2022. Se incluyeron un total de 441 exploraciones de médula ósea en 131 pacientes (62 mujeres y 69 varones) diagnosticados de EG. Se evaluó de forma ciega por un mismo experto la infiltración en columna lumbar, pelvis y fémur, según la intensidad de señal en T1 y T2 WI, aplicando el informe estructurado de médula ósea que incluye la puntuación del S-MRI en cada estudio de diagnóstico por imagen (254). Las características generales de los pacientes están reflejadas en la tabla 14.

Para evaluar la evolución de la afectación ósea a lo largo del tiempo, los estudios se dividieron en cuatro grupos. En el primer grupo (grupo A) se incluyeron los estudios realizados en el momento del diagnóstico o antes de iniciar el tratamiento (basal). En el segundo grupo se incluyeron los estudios realizados entre el 1º y el 4º año de seguimiento (grupo B). El tercer grupo incluyó estudios realizados entre el 5º y el 9º año de seguimiento (grupo C), y el cuarto grupo incluyó estudios realizados después de 10 años o más de seguimiento (grupo D). Además, se incluyó la información de cada paciente, recopilando datos demográficos, genéticos, clínicos y analíticos; el tipo de tratamiento; y los años acumulados de exposición al tratamiento.

En el momento de la primera RM, la mediana global de S-MRI era de 8,4 (IC 95%: 0-25) (Figura) La mediana de S-MRI al inicio del estudio según los grupos de edad fue de 0-20: 8,78; 21-40: 7,78; 41-60: 7,68; >61: 11,0; la S-MRI según la distribución por sexos y grupos de edad se muestra en la Figura 15.

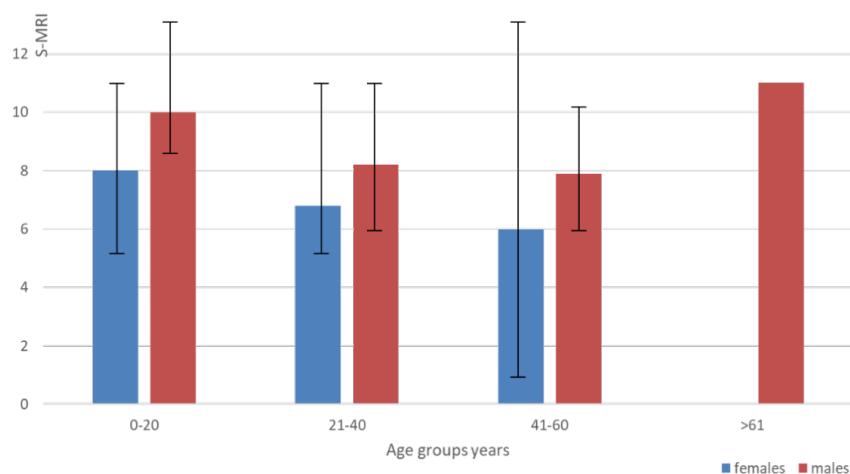


Figura 15. S-MRI según la distribución por sexos y grupos de edad

Tabla 15. Características generales basales de los pacientes en seguimiento

VARIABLES	VARONES (69)	MUJERES (62)	TOTAL (extremos)
Edad media en el momento del estudio (años)	37,49±16,45	44,15±17,47	37,31±16,45 (12-53)
Edad media al Dx (años)	21,78±15,54	26,77±17,19	24,63±15,54 (1-65)
Edad media al comienzo del Tx (años)	30,71±17,17	31,15±18,43	31,00±17,17 (1-47)
Años acumulados de Tx	6,91±6,30	7,81±6,45	7,39(2-18)
S-MRI mediana basal	9,10±6,36	7,71±4,45	8,4 (0-20)
Esplenectomía N(%)	20(28,9)	11(17,4)	31(23,8)
GBA(NM_000157.4) N(%)			
c.1226A<G; c.1226A<G	4(5,8)	9(14,5)	13(10,0)
c.1226A<G;c.1448T>C	22(31,9)	22(35,5)	44(33,6)
c.1226A<G;otra	31(44,9)	26(41,9)	57(43,5)
otra;otra	12(17,4)	5(8,0)	17(12,9)
DXO basal N(%)			
Normal	30(52,6)	36(58)	66(55,5)
Osteopenia	15(26,3)	10(16,1)	25(21,0)
Osteoporosis	12(21,0)	16(25,8)	28(23,5)
Pacientes no tratados N(%)	6(8,7)	11(17,7)	17(13,0)
Pacientes en Tx N(%)	63(91,3)	51(82,2)	114(87,0)

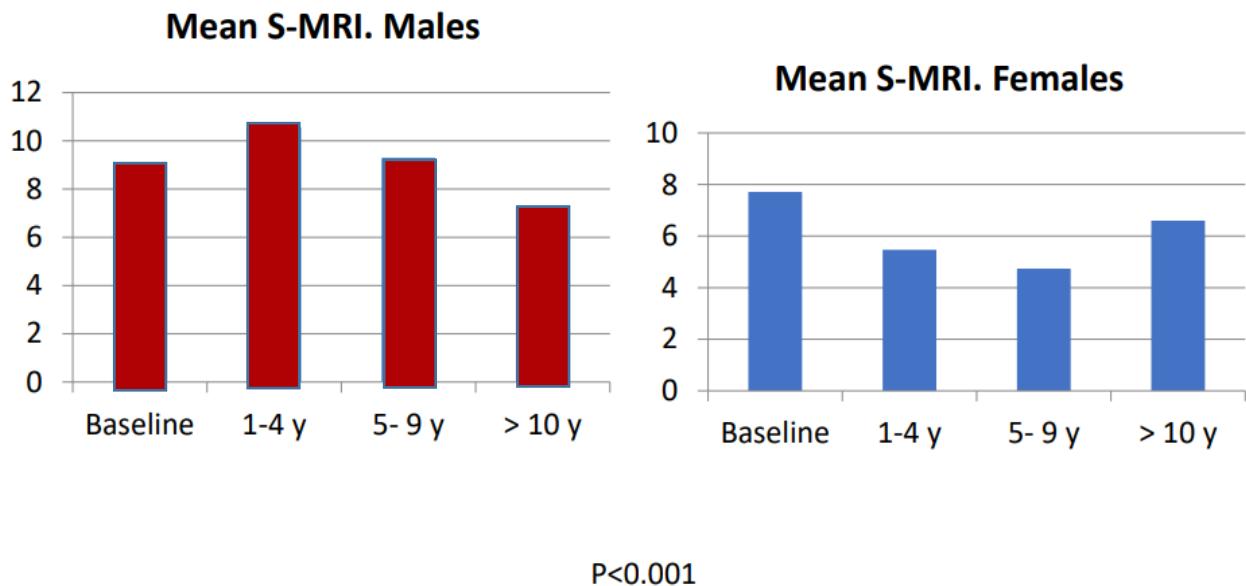


Figura 16. La mediana de S-MRI al inicio del estudio distribuido por sexos.

En cuanto a la distribución por sexos, la mediana de S-MRI al inicio del estudio fue mayor en los pacientes varones [9,10 (IC del 95%: 0-25)] que en las mujeres [7,71 (IC del 95%: 0-24)], y esta diferencia fue significativa ($p < 0,001$) Figura 16.

Durante el seguimiento, la reducción de la infiltración de la médula ósea fue diferente entre hombres y mujeres. En los pacientes varones se observó una reducción del 20,8 % del S-MRI tras 10 años de tratamiento, mientras que las pacientes mujeres alcanzaron una reducción del 39,0 % del S-MRI antes (5-9 años). Figura 16

No se observaron diferencias significativas entre géneros en cuanto a la distribución de genotipos, la edad y el estado del bazo. Globalmente, la reducción máxima se observó tras 5-9 años en tratamiento, y se mantuvo estable tras 10 años de seguimiento. Figura 17

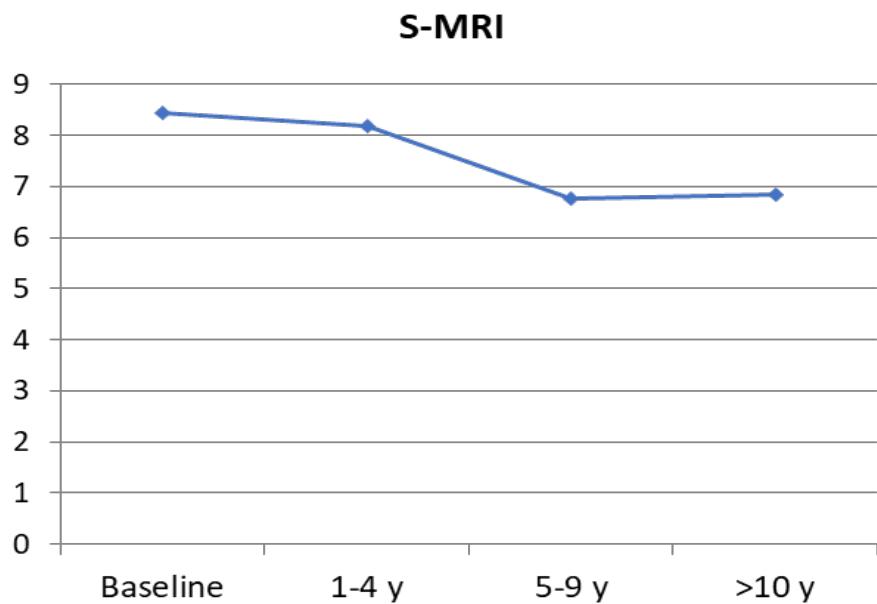
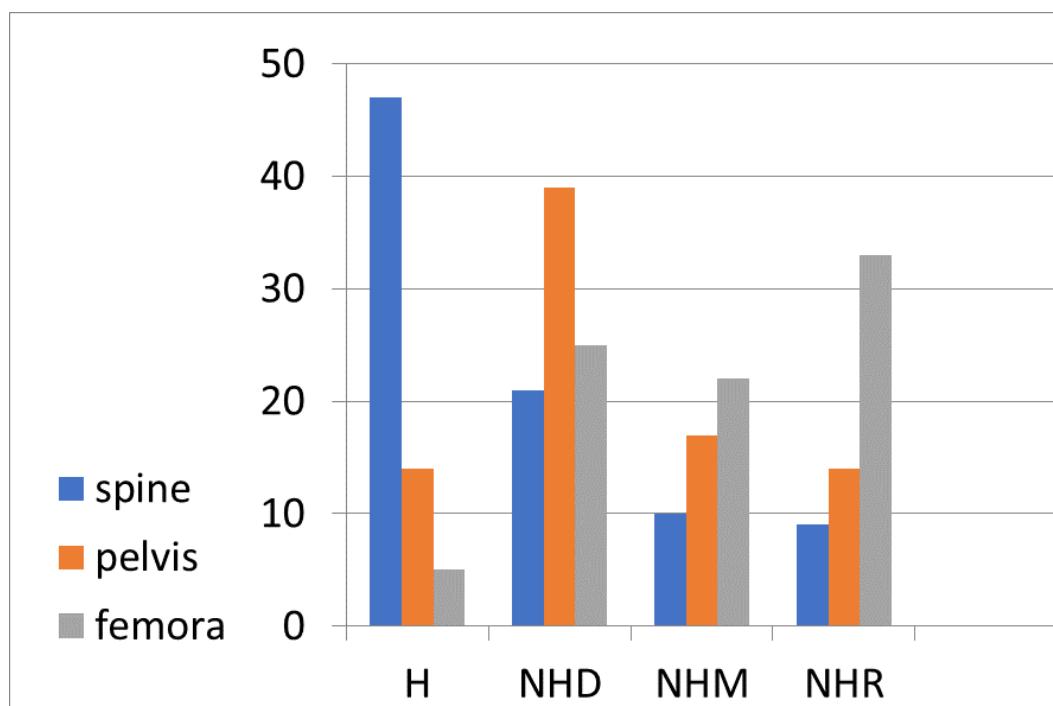


Figura 17. Seguimiento de S-MRI a lo largo de los años



H: Homogéneo; NHD: No-homogéneo difuso; NHM:

No-homogéneo moteado; NHR: No-homogéneo reticular.

Figura 18. Patrón infiltración medula ósea a nivel de columna lumbar, pelvis y femures.

La infiltración de la médula ósea estaba presente en las tres localizaciones en 80 (61,5%) pacientes: 38 (47,5%) eran mujeres y 42 (52,5%) hombres. El patrón de RM fue homogéneo en la columna lumbar en 47 (36,1%) pacientes, en la pelvis en 14 (10,7%) pacientes y en los fémures en 5 (3,8%) pacientes (Fig 18). Al inicio del estudio, 63 pacientes (48,4%) presentaban complicaciones como crisis óseas, fracturas, AVN o infartos

De acuerdo a la distribución por genotipos, los pacientes se clasificaron en homocigotos c.1226A>G (N370S/N370S), heterocigotos c.1226A>G/c.1448T>C (N370S/L444P), heterocigotos c.1226A>G/otra variante, y otras variantes diferentes. El análisis al inicio del estudio del grado de infiltración de la MO y de las complicaciones óseas según el genotipo no mostró diferencias significativas entre los pacientes homocigotos c.1226A>G (N370S/N370S) y heterocigotos para c.1226A>G/c.1448T>C (N370S/L444P), pero se observó diferencias significativas entre los 57 pacientes heterocigotos c.1226A>G/con otra variante diferente y los 17 con variantes diferentes ($p = 0,017$).

En relación con el estado del bazo, la mediana de S-MRI en 31 pacientes esplenectomizados previamente al inicio del estudio fue de 13,16 (IC del 95%: 0-25), significativamente superior a la de los pacientes no esplenectomizados (6,96; IC del 95%: 0-24) ($p < 0,001$). Durante el seguimiento, las diferencias persistieron con una mediana de S-MRI en el grupo D (10 o más años) en pacientes no esplenectomizados de 5,42 (IC 95%: 3,8-6,3) frente a 9,02 (IC 95%: 4,5-12,7) en pacientes esplenectomizados ($p < 0,001$). Los pacientes esplenectomizados también tenían una incidencia significativamente mayor de complicaciones óseas (40,8 frente a 16,0%; $p 0,0001$).

5.8. ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA

La densidad mineral ósea se evaluó en 119 (90,8%) pacientes siguiendo los criterios de la OMS y utilizando la puntuación Z cuando procedía (Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ., 3rd, Khaltaev N. A. reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. (2008) 42:467–75. 60 y.1016/j.bone.2007.11.001).

En el primer estudio, se clasificaron como osteoporosis 28 (23,5%) pacientes, osteopenia en 25 (21,0%) y normal en el resto 66 (55,5%). Se observó una mayor disminución de la DMO en el 74,6% de los pacientes esplenectomizados en comparación con el 43,8% de los pacientes no esplenectomizados ($p < 0,001$).

En el segundo estudio, se han evaluado los datos de densidad mineral ósea de 256 estudios de seguimiento, de los cuales 170 correspondían a pacientes menores de 50 años y 86 a mayores de 51 años. En cuanto al sexo, el 45,0% de los pacientes varones y el 56,4% de las mujeres menores de 50 años presentaron una disminución de la DMO, esta diferencia no fue significativa ($p=0,4$). En el grupo de más de 51 años, hubo una disminución de la densidad mineral ósea del 44,0% en los pacientes varones y del 61,6% en las pacientes mujeres; esta diferencia fue significativa ($p=0,04$). Se observó en el análisis de seguimiento de la DMO en los diferentes períodos de tiempo que en las mujeres se produjo un aumento significativo en la pérdida de DMO a lo largo del periodo de seguimiento del estudio ($p = 0,001$), mientras que no se producían cambios en los pacientes varones. No se ha encontrado relación entre la pérdida de densidad mineral ósea y las complicaciones vasculares intraóseas.

En relación al genotipo de *GBA1*, el subgrupo de los pacientes homocigotos para c.1226A>G (N370S) presentaban una menor de pérdida de DMO en comparación con el resto de los genotipos ($p = 0,003$) (254) Figura 19.

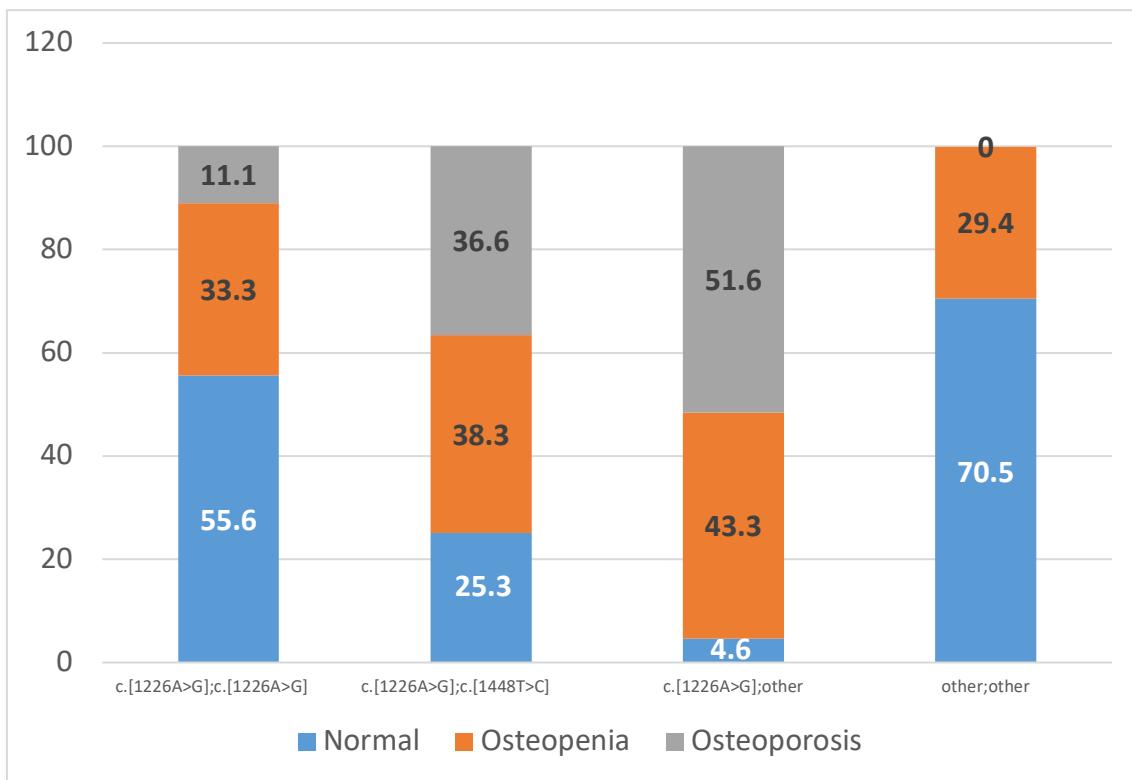


Figura 19. Distribución de la Densidad Mineral ósea en relación al genotipo de los pacientes

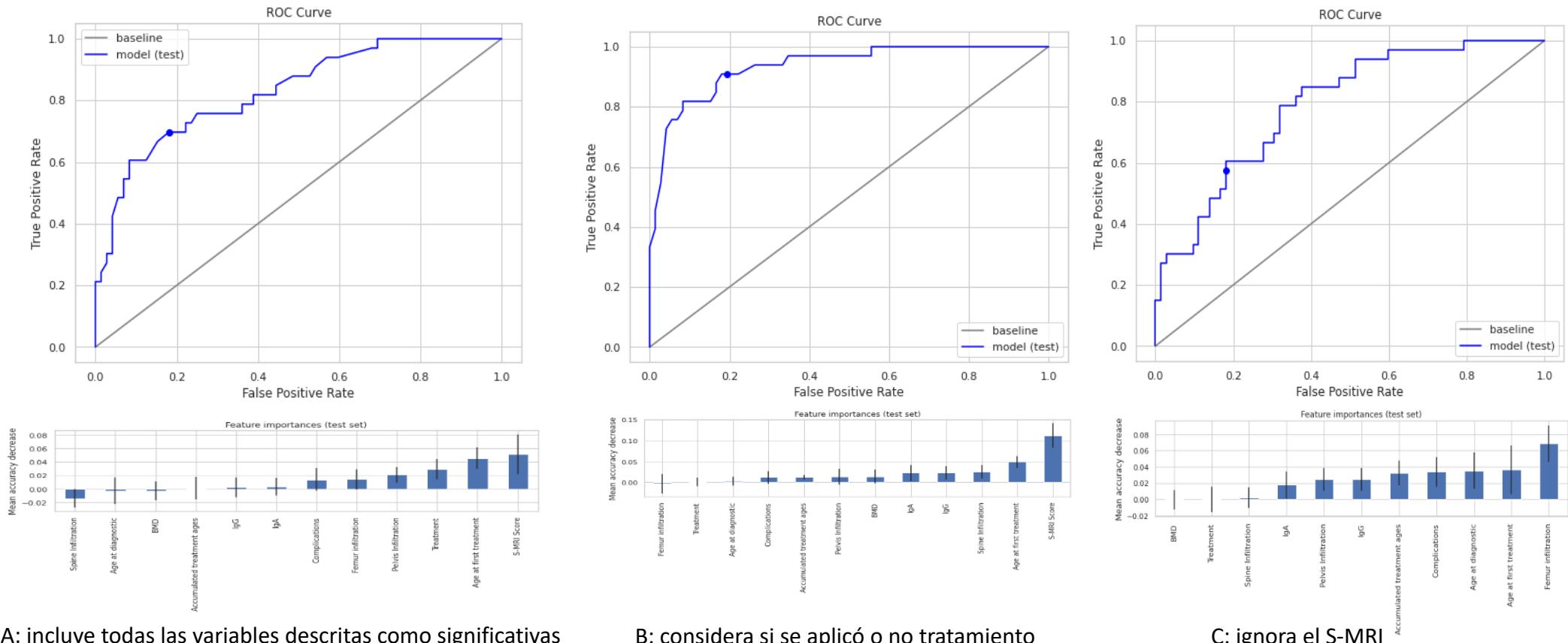
5.9. MODELOS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La aplicación de modelos de técnicas de random forest, en el modelo A que incluía todas las variables el área bajo la curva es del 75,82% con una precisión del 78,10% y una puntuación f1 del 75,18%. Obtuvimos una tasa de verdaderos positivos (TPR) del 69,70% y una tasa de falsos positivos (FPR) del 18,06% con un umbral de límite de decisión de 0,5 (Figura A). Utilizando la disminución media de la precisión como métrica de la importancia de las características, las más importantes para este modelo fueron el S-MRI, la edad en el momento del primer tratamiento y el tratamiento utilizado. El modelo B, tenía en cuenta si se había aplicado o no un tratamiento, alcanzó el área bajo la curva es del 85,73% con una precisión del 83,81% y una puntuación f1 del 87,21%. Se obtuvo una tasa de verdaderos positivos (TPR) del 90,91% y una tasa de falsos positivos (FPR) del 19,44% con un umbral límite de decisión de 0,5 (Figura 3). Utilizando la disminución media de la precisión como métrica de la importancia de las características, las más importantes para este modelo fueron el S-MRI, la edad en el momento del primer tratamiento y la intensidad de la infiltración en la columna vertebral. El modelo C se construyó ignorando la puntuación del S-MRI y tuvo un descenso sustancial de la precisión del 74,29% y una puntuación f1 del 69,92%. Obtuvimos una tasa de verdaderos positivos (TPR) del 57,58% y una tasa de falsos positivos (FPR) del 18,06% con un umbral límite de decisión de 0,5 (Figura C). Utilizando la disminución media de la precisión como métrica de la importancia de las características, las más importantes para este modelo fueron la infiltración del fémur, la edad al primer tratamiento y la edad de diagnóstico.

Se ha adjuntado la publicación del artículo que ha dado origen esta investigación con los resultados obtenidos al aplicar las herramientas de análisis de inteligencia artificial (254).

5.10. MODELOS PREDICTIVOS DE LAS COMPLICACIONES OSEAS TIPO RANDOM FOREST

Figura 20. La aplicación de modelos de técnicas de random forest



A: incluye todas las variables descritas como significativas

B: considera si se aplicó o no tratamiento

C: ignora el S-MRI



OPEN ACCESS

EDITED BY
Peter Mandl,
Medical University of Vienna, AustriaREVIEWED BY
Jeff Szer,
Royal Melbourne Hospital, Australia
Giacomina Brunetti,
University of Bar Ilan Moro, Italy*CORRESPONDENCE
Pilar Giraldo
✉ giraldochastellano@gmail.com

RECEIVED 16 November 2022

ACCEPTED 10 April 2023

PUBLISHED 12 May 2023

CITATION
Valero-Tena E, Roca-Esplau M, Verdú-Díaz J, Diaz-Manera J, Andrade-Campos M and Giraldo P (2023) Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease. *Front. Med.* 10:1098472. doi: 10.3389/fmed.2023.1098472COPYRIGHT
© 2023 Valero-Tena, Roca-Esplau, Verdú-Díaz, Diaz-Manera, Andrade-Campos and Giraldo. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease

Esther Valero-Tena ^{1,2}, Mercedes Roca-Espau ²,
Jose Verdú-Díaz ³, Jordi Diaz-Manera ³,
Marcio Andrade-Campos ^{2,4,5} and Pilar Giraldo ^{2,4*}¹Departamento de Medicina Interna y Reumatología, Hospital MAZ, Zaragoza, Spain, ²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Líosomales (FEETEG), Zaragoza, Spain, ³John Walton Muscular Dystrophy Research Center, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, ⁴Grupo Español de Enfermedades de Depósito Líosomal de la SEHH (GEEDL), Madrid, Spain, ⁵Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Hospital del Mar, IMIM-Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

Gaucher disease (GD) is a genetic lysosomal disorder characterized by high bone marrow (BM) involvement and skeletal complications. The pathophysiology of these complications is not fully elucidated. Magnetic resonance imaging (MRI) is the gold standard to evaluate BM. This study aimed to apply machine-learning techniques in a cohort of Spanish GD patients by a structured bone marrow MRI reporting model at diagnosis and follow-up to predict the evolution of the bone disease. In total, 441 digitalized MRI studies from 131 patients (M: 69, F: 62) were reevaluated by a blinded expert radiologist who applied a structured report template. The studies were classified into categories carried out at different stages as follows: A: baseline; B: between 1 and 4 y of follow-up; C: between 5 and 9 y; and D: after 10 years of follow-up. Demographics, genetics, biomarkers, clinical data, and cumulative years of therapy were included in the model. At the baseline study, the mean age was 37.3 years (1–80), and the median Spanish MRI score (S-MRI) was 8.40 (male patients: 9.10 vs. female patients: 7.71) ($p < 0.001$). BM clearance was faster and deeper in women during follow-up. Genotypes that do not include the c.1226A>G variant have a higher degree of infiltration and complications ($p = 0.017$). A random forest machine-learning model identified that BM infiltration degree, age at the start of therapy, and femur infiltration were the most important factors to predict the risk and severity of the bone disease. In conclusion, a structured bone marrow MRI reporting in GD is useful to standardize the collected data and facilitate clinical management and academic collaboration. Artificial intelligence methods applied to these studies can help to predict bone disease complications.

KEYWORDS

Gaucher disease, bone marrow MRI, bone disease, random forest machine-learning study, predictive factors

Introduction

Type 1 Gaucher disease (GD1) (OMIM#230800) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder due to deficient activity of acid beta-glucocerebrosidase (GBA), which results in intracellular accumulation of glucosylceramide (GluCer) primarily within cells of the mononuclear phagocyte system. GD is caused by variants in the *GBA1* gene. GluCer accumulation is multisystemic mainly in the liver and spleen, with musculoskeletal

involvement being common and leading to complications that compromise normal physical activity (1).

Glycosylphingolipid accumulation in bone marrow compromises normal hematopoietic function, mainly for the platelet series, and cytokine release, and the underlying inflammatory component cause intraosseous ischemic events (1–3). The bone marrow effect in Gaucher disease has been described as infiltration by Gaucher cells in bone marrow (bone marrow burden) and other manifestations, such as the ischemic vascular events and their sequelae, namely bone infarcts (diaphysis), osteonecrosis (joint surface), osteolysis, osteosclerosis, and joint damage (3). In pediatric age groups, growth retardation and altered bone remodeling lead to decreased bone mineral density. Bone manifestations are one of the most serious complications of GD with a prevalence of ~80% (3, 4), and they are associated with physical disability and reduced quality of life (5). The pathophysiology of vascular obstruction is not fully elucidated; recently, immune phenomena and angiogenesis imbalance have been described (6, 7).

The bone marrow is an extensive organ that is difficult to be evaluated by conventional imaging methods; however, magnetic resonance imaging (MRI) has proved to be a useful tool for obtaining a global map of the contents of the medullary cavity. MRI can distinguish differences and abnormalities by visualizing the balance between the fat and the medullary hematopoietic cellular component, providing an image of the variations that occur between these components within the bone cavity (8). The assessment of bone marrow involvement is often complex due to the presence of multiple patterns and the evolutionary change of these over the course of life stages, gender, and disease progression. In addition, the bone marrow is an organ that can be affected by different diseases, such as hematological neoplasms, metastases, or genetic entities, such as lysosomal disorders (9).

In GD, an MRI helps in the assessment of BM infiltration patterns and the detection of complications, such as bone crises, infarcts, necrosis, and fractures. It must be considered that infiltration in GD occurs centrifugally, starting from the spine and spreading to the limbs, while the process of BM infiltration clearance during therapy occurs in the opposite direction, although complications, such as infarcts, avascular necrosis, and vertebral fractures, are irreversible lesions (10).

Some semi-quantitative scales have been described based on the analysis of BM infiltration signal alterations detected as MRI patterns at different locations. Both the bone marrow burden (BMB) (11) and the Spanish MRI (S-MRI) scores are used for initial and therapy response assessment (12, 13). S-MRI is more extensive and includes analysis of bone marrow infiltration in vertebral bodies, pelvis, and femur; also, it quantifies the presence of complications, such as necrosis, infarcts, bone crises, and vertebral fractures (10, 12).

Abbreviations: GD, Gaucher disease; GD1, type 1 Gaucher disease; BM, bone marrow; BMD, bone marrow density; BMB, bone marrow burden; MRI, magnetic resonance Imaging; GBA, beta-glucocerebrosidase gene; GluCer, glucosylceramide; S-MRI, Spanish MRI score; H, homogeneous; NHD, non-homogeneous diffuse; NHM, non-homogeneous mottled; NHR, non-homogeneous reticular.

Nowadays, structured report forms have gained importance among radiologists to standardized reports according to organ and/or diseases (14, 15). MRI is the gold standard for bone marrow assessment; however, interpretation and reporting vary among centers and difficult collaborations. Our group has recently published a structured report based on eight items (demographic data, diagnostic suspicion, technical data, type of exam, initial or control, patterns and involvement distribution, complications and their location, and summarized comments). It has been designed to provide guidance for radiologists when reporting S-MRI protocol assessments to unified criteria, allow comparisons, and decrease interobservers' variability (16).

Machine learning is revolutionizing the way data are analyzed in clinics and is helping to develop digital tools for diagnosis, disease progression prediction, and treatment responses. In the case of rare diseases, where clinicians often have limited clinical experience, these tools can be especially useful to speed the diagnosis and obtain better prognosis assessments and personalized care.

This study aimed to apply a structured bone marrow MRI reporting model in a cohort of Spanish GD patients at diagnosis and follow-up and to use machine-learning techniques to predict the evolution of the bone disease.

Patients and methods

Study design

A retrospective study of MRI scans performed at diagnosis and follow-up in the Unit of Lysosomal Disorders and evaluated by the Spanish Group of GD from April 1995 to May 2022 was conducted. A total of 441 bone marrow MRI examinations (S-MRI protocol) were included from 131 patients diagnosed with GD. Infiltration in the lumbar spine, pelvis, and femora was evaluated, according to the signal intensity on T1 and T2 WI. Progressive values for each MRI pattern were assigned following S-MRI description: homogeneous (H, 4 points), non-homogeneous diffuse (NHD, 3 points), non-homogeneous mottled (NHM, 2 points), or non-homogeneous reticular (NHR, 1 point), and normal or no infiltration (N, 0) (12). The existence of complications (infarcts, necrosis, fractures, arthropathy, or bone crisis) was also taken into account (4 points). We applied the structured bone marrow MRI report in each imaging study (16). The report model and S-MRI description are included in [Supplementary Figure 1](#).

All studies were reevaluated by the same expert radiologist in a blinded fashion to ensure that the structured report model and analysis were conducted as objectively as possible.

We also analyzed the information reported in each patient's clinical record, collecting demographic, genetic, clinical, and analytical data; the type of treatment; and the accumulated years of treatment exposure. The variables analyzed are listed in [Supplementary Table 1](#).

To assess the evolution of bone involvement over time, the studies were divided into four groups. The first group (group A) included studies performed at diagnosis or before starting therapy (baseline). The second group included studies performed between the 1st and 4th year of follow-up (group B). The third group

included studies performed between the 5th and 9th year of follow-up (group C), and the fourth group included studies performed after 10 years or more of follow-up (group D).

As part of the evaluation of bone involvement, bone mineral density was also estimated considering the criteria recommended by the WHO for the diagnosis of osteopenia and osteoporosis. The T-score or Z-score was used accordingly (17). Gender, genotype, spleen status, type of therapy, age at the start of treatment, and accumulated years of treatment in different subgroups were also considered.

Statistical analysis

A descriptive study was carried out, presenting qualitative variables as percentages. Mean and standard deviation were presented for those quantitative variables that followed a normal distribution, and median, interquartile range, or range between maximums and minimums were presented for those that did not follow a normal distribution. In addition, a correlation analysis was undertaken between numerical variables using Pearson's linear correlation index, and for categorical variables, the χ^2 test was performed.

The data were analyzed using the IBM SPSS statistics 27.0 statistical program.

For the comparative analysis of the results, the Student's *t*-test for the comparison of independent samples was used for quantitative variables. To determine the suitability of this test, an analysis of the normality of the distributions was first performed.

Machine learning

From multiple random forest test models, three were selected and trained to identify features that can predict the risk of bone complications. Bone complications were defined by the presence of intraosseous ischemic events (bone crisis, infarcts, avascular necrosis, and fractures) during the follow-up. Model A included all variables that were described as significant in a previously published study from our group using the same population (18), model B considered whether a treatment was applied or not, and model C ignored the S-MRI punctuation score.

The model parameters were optimized using a grid search. As random forest modeling uses bootstrapping, no cross-validation was used to reduce the training time. Model performance on the validation dataset was evaluated using the ROC curve, AUC, accuracy, and f1-score. The model was created using the scikit-learn package for Python 3.10.4 (19).

Results

General characteristics

The cohort included 131 GD patients (62 female patients and 69 male patients) and 310 follow-up bone marrow MRI studies. The general characteristics of the patients are detailed in Table 1.

TABLE 1 General characteristics at baseline.

	Males (n = 69)	Females (n = 62)	Total (n = 131) (range)
Age at baseline (years)	37.49 ± 16.45	44.15 ± 17.47	37.31 (12–53)
Mean age at diagnosis (years)	21.78 ± 15.54	26.77 ± 17.19	24.63 (1–65)
Mean age at the start of therapy (years)	30.71 ± 17.17	31.15 ± 18.43	31.0 (1–47)
Accumulated years on therapy	6.91 ± 6.30	7.81 ± 6.45	7.39 (2–18)
Median S-MRI at baseline	9.10 ± 6.36	7.71 ± 4.65	8.4 (0–20)
Spleen removal n (%)	20 (28.9)	11 (17.4)	31 (23.8)
GRAl(NM_000157.4) GD# n (%)			131
[c.1226A>G]+[c.1226A>G]	4 (5.8)	9 (14.5)	13 (10.0)
[c.1226A>G]+[c.1448T>C]	22 (31.9) ^b	22 (35.5) ^b	44 (33.6)
[c.1226A>G]+[other]	31 (44.9) ^b	26 (41.9) ^b	57 (43.5)
[other]+[other]	12 (17.4)	5 (8.0)	17 (12.9)
BMD at baseline, n (%)			119
normal	30 (52.6)	36 (58.0)	66 (55.5)
osteopenia	15 (26.3)	10 (16.1)	25 (21.0)
osteoporosis	12 (21.0)	16 (25.8)	28 (23.5)
Patients without therapy, n (%)	6 (8.7)	11 (17.7)	17 (13.0)
Patients under therapy*	63 (91.3)	51 (82.2)	114 (87.0)

*c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P).

Mean ± SD; S-MRI, Spanish MRI score; BMD, bone mineral density.

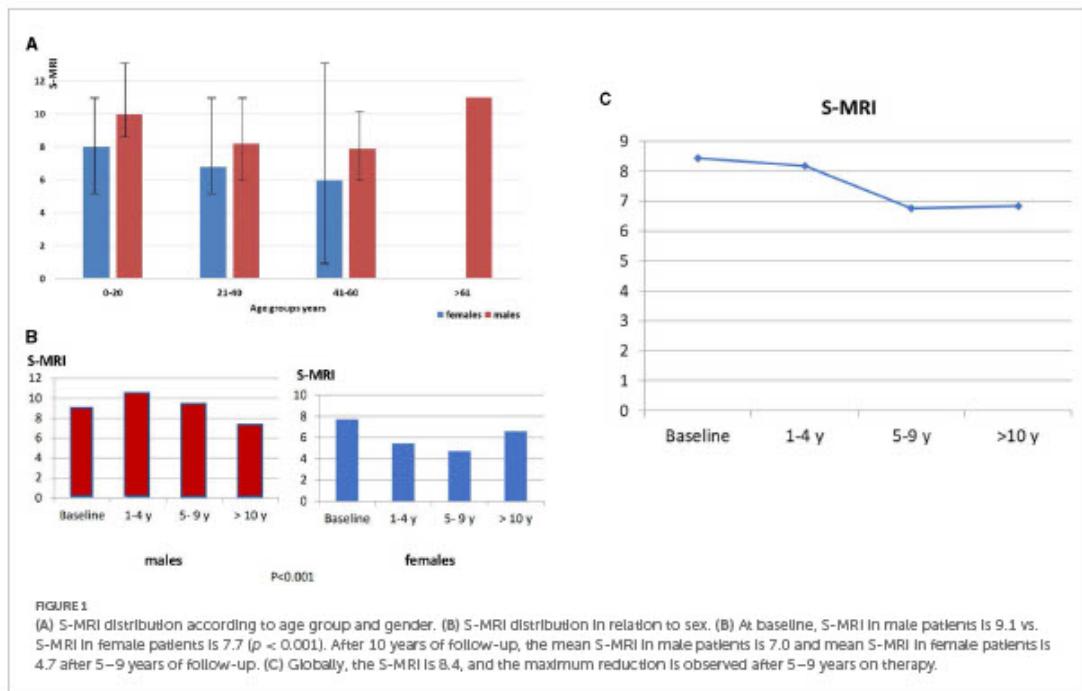
^aNumber of patients exposed to any therapy at any time during follow-up (ERT: 210; miglustat: 49; diglucat: 23).

Bone disease by MRI

At the time of the first MRI, the median S-MRI was 8.4 (95% CI 0–25) (Figure 1C). The median S-MRI at baseline according to age groups was years: 0–20: 8.78; 21–40: 7.78; 41–60: 7.68; >61: 11.0; S-MRI according to gender distribution and age group is shown in Figure 1A.

Regarding gender distribution, the median S-MRI at baseline was higher in male patients [9.10 (95% CI 0–25)] than in female patients [7.71 (95% CI 0–24)], and this difference was significant ($p < 0.001$). During the follow-up, the reduction in bone marrow infiltration was different between men and women. A 20.8 % decrease in S-MRI was observed in male patients after 10 years on therapy, while female patients achieved a 39.0% reduction in S-MRI earlier (5–9 years) (Figure 1B). No significant differences in genotype distribution, age, and spleen status were observed between genders (see Table 1). Globally, the maximum reduction was observed after 5–9 years on therapy, and it remained stable after 10 years of follow-up (Figure 1C).

Bone marrow infiltration in all locations was found in 80 (61.5%) patients: 38 (47.5%) were female patients, and 42 (52.5%) were male patients. The MRI pattern was homogeneous in the



lumbar spine in 47 (36.1%) patients, in the pelvis in 14 (10.7%) patients, and in the femurs in 5 (3.8%) patients (Figure 2A). At baseline, 63 patients (48.4%) showed complications such as bone crisis, fractures, AVN, or infarcts.

According to genotypes, patients were classified into homozygous c.1226A>G (N370S/N370S), heterozygous c.1226A>G/c.1448T>C (N370S/L444P), heterozygous c.1226A>G/other variant, and other different variants (Table 1). The analysis at baseline of the degree of BM infiltration and bone complications according to genotype showed no significant differences between 13 homozygous c.1226A>G (N370S/N370S) and 44 heterozygous c.1226A>G/c.1448T>C (N370S/L444P), but a significant difference between the 57 heterozygous c.1226A>G/other and 17 other/other genotype patients with different variants ($p = 0.017$) was observed (see Supplementary Figure 2).

MRI changes during follow-up

There were 310 follow-up studies of these patients available for evaluation, which were analyzed according to the specified time groups. The patterns reported at baseline in the different locations (S: spine; P: pelvis; and F: femur) are represented with color code in Figure 2A. The changes (%) in the infiltration pattern during follow-up at each site using the same color code according to the groups were A (baseline), B (1–4 years follow-up), C (5–9 years follow-up), and D (10 or more years follow-up) (Figure 2B).

The analysis of changes in infiltration patterns related to the type of treatment was difficult due to the diversity of treatments

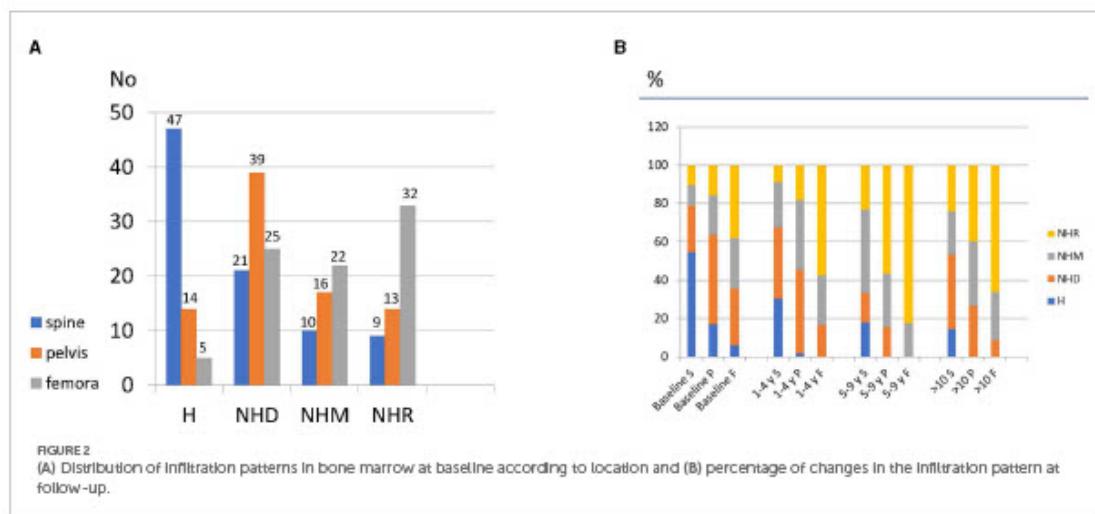
used over time and the diversity of applied doses of enzyme replacement therapy. To obtain some useful information, we classified the patients generically in enzyme replacement therapy (ERT) distributed in their follow-up groups and we differentiated between patients treated with miglustat and those treated with eliglustat (Table 1).

Bone disease and spleen status

The median S-MRI in 31 patients with spleen removal at baseline was 13.16 (95% CI 0–25), which was significantly higher than that in non-splenectomized patients (6.96, 95% CI 0–24) ($p < 0.001$). At follow-up, the differences persisted with a median S-MRI in group D (10 or more years) in non-splenectomized patients of 5.42 (95% CI 3.8–6.3) vs. 9.02 (95% CI 4.5–12.7) in splenectomized patients ($p < 0.001$). Patients with spleen removal also had a significantly higher incidence of bone complications (40.8 vs. 16.0%; $p = 0.0001$). No patients were splenectomized during follow-up.

Bone mineral density

Bone mineral density was evaluated in 119 (90.8%) patients following the WHO criteria using the Tor Z-score when applicable (15). In the first study, osteoporosis was defined in 28 (23.5%), osteopenia in 25 (21.0%), and was normal in the rest (66; 55.5%). A decrease in BMD was observed in 74.6% of splenectomized patients compared to 43.8% of non-splenectomized patients ($p < 0.001$).



Bone mineral density data were available from 256 follow-up studies, of which 170 corresponded to patients under 50 years of age and 86 to those over 51 years old. In terms of gender, 45.0% of male patients and 56.4% of female patients under 50 years presented a decrease in BMD, and this difference was not significant ($p = 0.4$). In the group over 51 years of age, there was a decrease in bone mineral density of 44.0% in male patients and 61.6% in female patients; this difference was significant ($p = 0.04$). Analysis of the follow-up of BMD in the different time periods showed no changes in the male patients, while in female patients there was a significant increase in the loss of BMD throughout the follow-up period in this study ($p = 0.001$).

There was no evidence of a relationship between decreased BMD and the presence of intraosseous vascular events during follow-up.

Analysis of the *GBAI* genotype within the different subgroups showed that patients homozygous for c.1226A>G (N370S) had a significantly lower prevalence of lost BMD compared to the rest of the genetic subgroups ($p = 0.003$).

Machine learning

The random forest model A achieved an AUC of 75.82% with an accuracy of 78.10% and an f1-score of 75.18%. We obtained a true positive rate (TPR) of 69.70% and a false positive rate (FPR) of 18.06% with a decision boundary threshold of 0.5 (Figure 3A). Using the mean decrease in accuracy as the feature importance metric, the most important features for this model were the S-MRI, the age at first treatment, and the treatment used. The random forest model B, which considered whether a treatment was applied or not, achieved an AUC of 85.73% with an accuracy of 83.81% and an f1-score of 87.21%. We obtained a true positive rate (TPR) of 90.91% and a false positive rate (FPR) of 19.44% with a decision boundary threshold of 0.5 (Figure 3B). Using the mean decrease in accuracy as the feature importance metric, the most important

features for this model were the S-MRI, the age at first treatment, and the extent of spine infiltration.

In order to understand the importance of each variable in the developed model, new models were generated removing one single variable at a time. The variable with more relevance in the accuracy was the S-MRI. Model C did not contain the S-MRI score and had a substantial drop in accuracy; it achieved an AUC of 69.76% with an accuracy of 74.29% and an f1-score of 69.92%. We obtained a true positive rate (TPR) of 57.58% and a false positive rate (FPR) of 18.06% with a decision boundary threshold of 0.5 (Figure 3C). Using the mean decrease in accuracy as the feature importance metric, the most important features for this model were the femur infiltration, age at first treatment, and the diagnostic age.

Discussion

Bone disease

For almost 30 years, GD patients have been treated with ERT, which is effective in clearing substrate deposits, especially at the visceral level. However, bone involvement and its complications (bone infarcts, avascular necrosis, fractures, bone crisis, cortical thinning, osteopenia, and osteoporosis or lytic bone lesions) are problems that have not been completely solved with current treatments (2, 20, 21). The progressive storage of glucocerebroside in the bone marrow, cytokine imbalances, and vascular compromise are some of the proposed explanations for the development of bone complications, although there is no clear explanation about why it appears in some patients and does not in others with similar clinical and genetic characteristics (22). Bone complications are the major cause of morbidity and one of the most debilitating aspects of GD (1, 3, 21–23). Despite various efforts to study different biomarkers to predict the development and intensity of bone involvement and its complications, no specific markers have been identified (24–28).

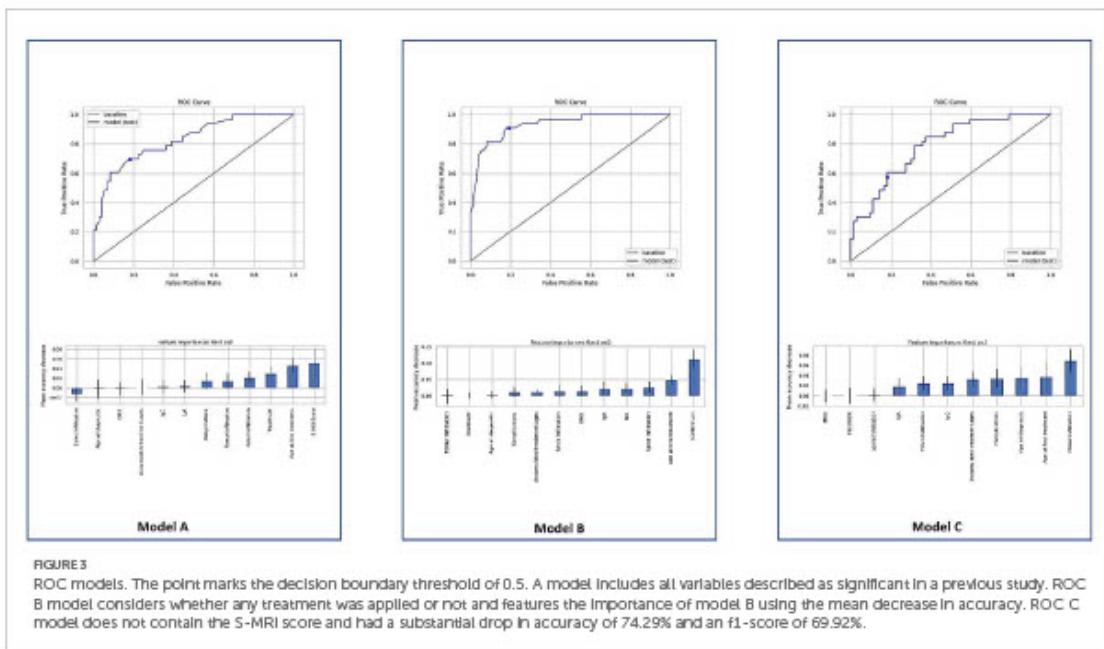


FIGURE 3

ROC models. The point marks the decision boundary threshold of 0.5. A model includes all variables described as significant in a previous study. ROC B model considers whether any treatment was applied or not and features the importance of model B using the mean decrease in accuracy. ROC C model does not contain the S-MRI score and had a substantial drop in accuracy of 74.29% and an f1-score of 69.92%.

MRI

At baseline, our results are in accordance with previous publications that show severe bone involvement in splenectomized patients (18, 29). In addition, these patients had a significant loss of BMD, which may increase the risk of fractures in this subgroup of patients although this estimate should be taken with caution as there may be a bias in the estimation of BMD due to the presence of infarcts, especially in the femoral neck (30). Interestingly, there was a significant difference in the S-MRI at baseline between male (9.10) and female patients (7.70) ($p = 0.047$), which was not previously reported. This could be justified in part by the differences in bone maturation according to sex (31), which have been reported in MRI imaging performed in healthy subjects, mainly in the lumbar spine. MRI imaging showed that male and female subjects convert hematopoietic marrow to fatty marrow in the lumbar vertebral bodies in significantly different ways (32). Nevertheless, other factors, such as hormonal or vascular changes, may be involved. In addition, clinical characteristics (spleen status, genotype, and age) may have some significance; however, in our analysis, non-significance was found. Other studies were carried out with different methodologies such as the Dixon quantitative chemical shift imaging (QCSI reported by M Maas et al. to assess bone marrow in the spine of healthy subjects) (33). This technique allows assessing the fat fraction of the bone marrow with greater accuracy applied to a normal population stratified by age/gender; the results are in agreement with those previously reported by Ishijima et al. (33). The fat fractions in female subjects slowly increases with age until 44 years and rapidly after 45 years. In males, there is a rapid increase in the fat fraction up to the age of 25 years and it stabilizes in the following decades up to the age of 60 years.

More recently, another tool has been described to measure the fat fraction in the lumbar spine. Fat fraction quantification of the bone marrow in the lumbar spine using the LiverLab assessment tool with results superimposable to those obtained using QCSI (34).

Our follow-up data show that the maximum reduction in BM infiltration occurs between 5 and 9 years on therapy, subsequent studies showed stability, and this is in line with other groups' observations (35). As expected, low baseline infiltration in women was associated with faster clearance.

No significant differences were identified regarding the age at diagnosis, age at first therapy, and the number of complications between male and female patients. However, the differences according to gender persisted during follow-up, with a median S-MRI after 10 or more years of 7.29 in male patients vs. 6.60 in female patients ($p < 0.001$), this was independent of bone mineral density status (1, 10, 18).

There is enormous variability in bone marrow patterns between age groups; some conditions, such as post-bleeding anemia or therapies, may complicate bone marrow image interpretation (36–38). In any case, training is required and uniformity in the description of its assessment by the radiologist is desirable (12). The application of the structured report template in our cohort for BM MRI studies improved standardization and the quality of the radiology reports, allowing easy comparison and the incorporation of data into the machine-learning system.

Machine learning

In the area of rare diseases, the use of machine learning provides an opportunity to analyze agglomerated and heterogeneous data to

create quality predictive models and identify risk features (39). This can be useful to improve the study of small cohorts of patients (40–42) and facilitate differential diagnosis; recently, its application in neuromuscular diseases was reported (43).

In line with our previous study (18), the best-generated model (model A) identified the S-MRI score and the age at first treatment as risk predictors for developing advanced bone disease. In this model, femur and pelvis infiltration at baseline and homogeneous pattern infiltration at any location also predicted a greater degree of bone involvement. It is logical that infiltration in locations, such as the pelvis and femur, is related to the extent of the disease. In addition, as expected, the intensity of the infiltration pattern (homogeneous > non-homogeneous) had an impact on the severity of bone involvement. These aspects are not considered independently at the initial calculation of the overall staging of the disease (5) but they are included in the S-MRI score (10, 12). However, they could be potential independent risk features for developing advanced bone disease and support the decision of early treatment (44). Further validation in another cohort is warranted.

We have observed that S-MRI is consistently the most important variable across all the models developed. Age and treatment contributed to the final accuracy indeed but to a lower extent, and their contribution is not consistent in all of the developed models. Model A was demonstrably the best of the three and includes information about all the different therapies. Model A could be therefore implemented into a webpage algorithm or a service for clinicians to feed it with the data and obtain a potential prediction of the prognosis of the patient.

In addition, this study supports the importance of early diagnosis to allow for tailored therapy. Delays in the diagnosis and therapy were related to bone complications in this cohort.

Conclusion

- Our series is characterized by the homogeneity of the MRI studies and patient follow-up time. The greater bone involvement observed in men and the faster clearance of deposits in the bone detected in women stand out, without a clear explanation.
- The application of machine-learning models identified that the extent of the infiltration in MRI studies and the infiltrative pattern were able to translate the severity of the bone disease.
- Femur infiltration and a homogeneous infiltration pattern are predictive of the severity of the bone disease and could be potential independent risk factors.
- The study and the predictive model need to be validated in other series of patients to corroborate and extend the findings.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by CEICA. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

Author contributions

PG, MA-C, and EV-T: conception and design. JV-D and JD-M: machine-learning study and interpretation. EV-T: administrative support. PG and MR-E: provision of study materials or patients. EV-T, PG, JV-D, and JD-M: collection and assembly of data. All authors: data analysis and interpretation, manuscript writing, and final approval of the manuscript.

Funding

This work has been supported by Fundación Española para Estudio y Terapéutica Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG).

Acknowledgments

We thank the Spanish Foundation (FEETEG), which supported the infrastructure to perform the review and the structured report model (No. 21/003). We also thank the AEEFEG patients' association for their involvement and collaboration in the study.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

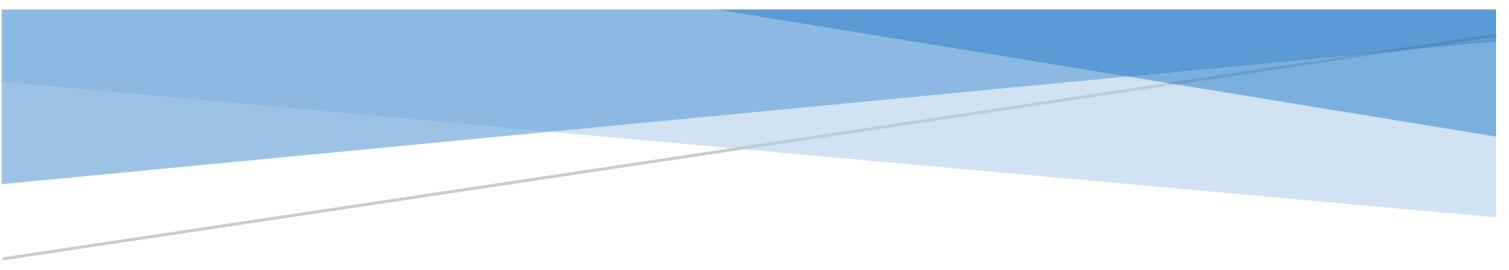
All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1098472/full#supplementary-material>

References

- Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* (2019) 34:996–1013. doi: 10.1002/jbm1.3734
- Grabowski GA, Antonmaria AHM, Kolodny EH, Mistry PK. Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Mol Genet Metab.* (2021) 132:59–75. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.12.291
- Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* (2010) 160:909–24. doi: 10.1007/s10354-010-0841-y
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* (2000) 160:2835–43. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835
- Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int.* (2014) 95:477–94. doi: 10.1007/s00223-014-9923-y
- Ashgar A, Kumar A, Kant Narayan R, Naaz S. Is the cortical capillary renamed as the transcortical vessel in diaphyseal vascularity? *Anat Rec (Hoboken).* (2020) 303:2774–84. doi: 10.1002/ar.24461
- Klimkowska M, Machaczka M, Palmblad J. Aberrant bone marrow vascularization patterns in untreated patients with Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis.* (2018) 68:54–9. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.009
- Wang DT. Magnetic resonance imaging of bone marrow: a review. Part I. *J Am Osteopath Coll Radiol.* (2012) 1:2–12. doi: 10.26044/er2019/C-2445
- Chiarilli MG, Delli Pizzi A, Mastrodicasa D, Febo MP, Cardinali B, Consolati B, et al. Bone marrow magnetic resonance imaging: physiologic and pathologic findings that a radiologist should know. *Radiol Med.* (2021) 126:264–76. doi: 10.1007/s11547-020-01239-2
- Mariani G, Perri M, Minichilli F, Ortori S, Linari S, Gioia F, et al. Standardization of MRI and scintigraphic scores for assessing the severity of bone marrow involvement in adult patients with type 1 gaucher disease. *AJR Am J Roentgenol.* (2016) 206:1245–52. doi: 10.2214/AJR.15.15294
- Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JE, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. *Radiology.* (2003) 229:554–61. doi: 10.1148/radiol.2292020296
- Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. S-MRI score: a simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol.* (2007) 62:132–7. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.11.24
- Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol.* (2007) 188:1521–8. doi: 10.2214/AJR.06.1410
- Segrelles JD, Medina R, Blanquer I, Martí-Bonmatí L. Increasing the efficiency on producing radiology reports for breast cancer diagnosis by means of structured reports: A comparative study methods. *Inf Med.* (2017) 56:248–60. doi: 10.3414/ME16-01-0091
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the fleischner society. *Chest.* (2020) 158:106–16. doi: 10.1148/radiol.2020201365
- Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereno-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. *Quant Imaging Med Surg.* (2022) 12:3717–24. doi: 10.21037/qims-21-1191
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ. 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* (2008) 42:467–75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001
- Andrade-Campos MM, de Frutos JJ, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, et al. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15:256. doi: 10.1186/s13023-020-01520-7
- Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: machine learning in Python. *J Mach Learn Res.* (2011) 12:2825–30.
- Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Longo N, Burrow TA, Bernal A, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: where do we go from here? *Mol Genet Metab.* (2022) 136:4–21. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.001
- Piran S, Amato D. Gaucher disease: a systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. *J Inherit Metab Dis.* (2010) 33:271–9. doi: 10.1007/s10545-010-9071-0
- Baldini M, Casirati G, Ulivrier FM, Cassinerio E, Khouri Chalouhi K, Poggiali E, et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: not just bone mineral density. *Blood Cells Mol Dis.* (2018) 68:148–52. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.003
- Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol.* (2002) 75:A2–12. doi: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750002
- Mucci JM, Rosenfeld P. Pathogenesis of bone alterations in gaucher disease: the role of immune system. *J Immunol Res.* (2015) 2015:192761. doi: 10.1155/2015/192761
- Gervas-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocovi M, Giraldo P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0126153. doi: 10.1371/journal.pone.0126153
- Afinogenova Y, Ruan J, Yang R, Kleymann N, Pastores G, Lischuk A, et al. Aberrant progranulin, YKL-40, cathepsin D and cathepsin S in Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* (2019) 128:62–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.014
- Pavlova EV, Deegan PB, Tindall J, McFarlane I, Mehta A, Hughes D, et al. Potential biomarkers of osteonecrosis in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* (2011) 46:27–33. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.010
- Raskovalova T, Deegan PB, Mistry PK, Pavlova E, Yang R, Zitman A, et al. Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity. A systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica.* (2021) 106:437–45. doi: 10.3324/haematol.2019.236083
- Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, von Dahl S, Goklabb J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis.* (2008) 31:319–36. doi: 10.1007/s10545-008-0779-z
- Deegan P, Khan A, Camelo JS Jr, Batista JL, Weinreb N. The International collaborative gaucher group GRAF (Gaucher Risk Assessment for Fracture) score: a composite risk score for assessing adult fracture risk in imiglucerase-treated Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* (2021) 16:92. doi: 10.1186/s13023-020-01656-6
- Londonio MA, Vallejo JM, Manzano AC. Normal development and maturation of bone marrow. Assessment by magnetic resonance imaging. *Rev Colomb Radiol.* (2015) 26:4205–12. Available online at <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/51436>
- Ishijima H, Ishizaka H, Horikoshi H, Sakurai M. Water fraction of lumbar vertebral bone marrow estimated from chemical shift misregistration on MR imaging: normal variations with age and sex. *AJR Am J Roentgenol.* (1996) 167:355–8. doi: 10.2214/ajr.167.2.8686603
- Maas M, Akkerman EM, Venema HW, Stoker J, Den Heeten GJ. Dixon quantitative chemical shift MRI for bone marrow evaluation in the lumbar spine: a reproducibility study in healthy volunteers. *J Comput Assist Tomogr.* (2001) 25:691–7. doi: 10.1097/00004728-200109000-00005
- Gan C, Robertson PL, Lai JK, Szer J. Fat fraction quantification of bone marrow in the lumbar spine using the LiverLab assessment tool in healthy adult volunteers and patients with Gaucher disease. *Intern Med J.* (2022). doi: 10.1111/imj.15858
- Paskulin LD, Starosta RT, Bertholdo D, Vairo FP, Vedolin L, Schwartz IVD. Bone marrow burden score is not useful as a follow-up parameter in stable patients with type 1 Gaucher disease after 5 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* (2021) 90:102591. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102591
- Degnan AJ, Ho-Fung VM, Wang DJ, Ficicioglu C, Jaramillo D. Gaucher disease status and treatment assessment: pilot study using magnetic resonance spectroscopy bone marrow fat fractions in pediatric patients. *Clin Imaging.* (2020) 63:1–6. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.02.009
- Lai JK, Robertson PL, Goh C, Szer J. Intraobserver and interobserver variability of the bone marrow burden (BMB) score for the assessment of disease severity in Gaucher disease. Possible impact of reporting experience. *Blood Cells Mol Dis.* (2018) 68:121–5. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.11.004
- Person A, Janit E, Thapa M. Pediatric bone marrow: normal and abnormal MRI appearance. *Semin Roentgenol.* (2021) 56:325–37. doi: 10.1053/j.ro.2021.05.002
- Shouval R, Fein JA, Savani B, Mohr M, Nagler A. Machine learning and artificial intelligence in haematology. *Br J Haematol.* (2021) 192:239–50. doi: 10.1111/bjh.16915
- Radakovich N, Nagy M, Nazha A. Machine learning in haematological malignancies. *Lancet Haematol.* (2020) 7:e541–50. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30121-6
- Decherchi S, Pedrini E, Mordenti M, Cavalli A, Sangiorgi L. Opportunities and challenges for machine learning in rare diseases. *Front Med.* (2021) 8:747612. doi: 10.3389/fmed.2021.747612
- Schaefer J, Lehne M, Schepers J, Prasser F, Thun S. The use of machine learning in rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15:145. doi: 10.1186/s13023-020-01424-6
- Verdú-Díaz J, Alonso-Pérez J, Núñez-Peralta C, Tasca G, Vissang J, Straub V, et al. Accuracy of a machine learning muscle MRI-based tool for the diagnosis of muscular dystrophies. *Neurology.* (2020) 94:e1094–102. doi: 10.1212/WNL.00000000000009068
- Ganz ML, Stern S, Ward A, Nalyanayi L, Selzer M, Hamed A, et al. new framework for evaluating the health impacts of treatment for Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* (2017) 12:38. doi: 10.1186/s13023-017-0592-6



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. OBJETIVO 1

Objetivo 1: Analizar en una cohorte de pacientes españoles diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1, las manifestaciones clínico-analíticas, genéticas, biomarcadores y otras pruebas diagnósticas relacionados con la afectación de la médula ósea.

Existen varios registros internacionales que recogen datos de pacientes afectos de enfermedad de Gaucher de diferentes países. El más antiguo, iniciado en 1991, el Registro del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG) (NCT00358943, patrocinado por Sanofi Genzyme), es una base de datos internacional, observacional, longitudinal, de las características clínicas, demográficas, genéticas, bioquímicas y terapéuticas de los pacientes con EG, independientemente de la gravedad de la enfermedad, el estado del tratamiento o la elección del mismo (255).

En 2010 se estableció otro registro internacional de la enfermedad de Gaucher (GOS) financiado por Shire-Takeda, para pacientes con diagnóstico confirmado de EG, independientemente del tipo de enfermedad o del estado del tratamiento, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de velaglucerasa alfa y otros tratamientos relacionados con la EG. Hasta el 25 de febrero de 2017, se habían inscrito 1209 pacientes, la mayoría de Israel (44,3%) y Estados Unidos (31,4%). La mediana de edad en el momento de la inscripción en el GOS era de 40,4 años, el 44,1% eran varones y el 13,3% se había sometido a una esplenectomía total (256).

El sesgo de este Registro GOS es que contiene una mayoría de pacientes que proceden de Israel (44,3%) y en este grupo se incluye el doble número de pacientes sin tratamiento con relación a los que de otros países (28,4% frente a <5% en el Reino Unido, EE.UU. y otros países) (256).

Es bien conocido, que la frecuencia de pacientes con genotipo menos grave es más elevada en Israel, la publicación realizada por el grupo de Zimran et al en la que presentan la experiencia de 103 pacientes diagnosticados de EG1 y seguidos en su Unidad durante seis décadas sin haber recibido ningún tipo de tratamiento para la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentaban hepatoesplenomegalia leve. Nueve pacientes fueron esplenectomizados. Ningún paciente desarrolló enfermedad ósea clínica (257).

Se han publicado diferentes artículos y secuelas de estos registros, centradas en diferentes áreas. Pacientes pediátricos, pacientes embarazadas durante el tratamiento, trabajos relacionados con la enfermedad ósea. La diferencia de estos registros con el REEG es que ofrecen una imagen estática en muchos parámetros, falta de datos completos de seguimiento y la multietnicidad. Se ha dedicado especial atención a la afectación ósea por ser la afectación más debilitante en el tipo 1 de la enfermedad, por eso hay diferentes estudios de distintos grupos que han evaluado sus datos, como es estudio realizado en Italia (258)

En la publicación de septiembre de 2019 sobre el Registro de Gaucher del ICGG (257), 3216 (50,1%) de los 6422 pacientes incluidos, cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para el estudio. Pacientes excluidos: 865 (13,5%) pacientes no se declararon específicamente en el Registro como diagnosticados de GD1; 191 (3,0%) pacientes no tenían fecha de diagnóstico; 1031 (16,1%) se excluyeron porque se desconocía el estado del tratamiento o se declararon como nunca tratados; 502 (7,8%) el tratamiento inicial de los pacientes no era imiglucerasa; 16 (0,2%) pacientes no tenían registrado el estado del bazo y 33 (0,5%) pacientes esplenectomizados no tenían fecha de esplenectomía; 524 (8,2%) pacientes no tenían una historia clínica completa o al menos una evaluación esquelética; 44 (0,7%) pacientes con fractura notificada no tenían la fecha de fractura. Todo esto dificulta la aplicación de herramientas de inteligencia artificial para analizar los datos.

Las características de los pacientes con EG, los signos y síntomas de la enfermedad coinciden con los de otras enfermedades más comunes, lo que contribuye a retrasar el diagnóstico en un elevado porcentaje de casos (259)

La esplenomegalia y las citopenias son claves en el diagnóstico diferencial de la EG. Con estos datos clínicos el primer diagnóstico a considerar generalmente es una neoplasia hematológica por este motivo el diagnóstico diferencial debe ser rápido y se justifica la realización de aspirado de médula ósea (98).

Si se excluye la malignidad basándose en la historia clínica, la exploración física, el examen de la médula ósea y los resultados de las pruebas de laboratorio, la EG debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial (260).

El estudio realizado en el ICGG evidenció que entre los períodos 1991-1995 (cuando se iniciaba el TES en la práctica clínica habitual) y 2006-2009, el tiempo medio entre la edad de diagnóstico y la edad de inicio del tratamiento disminuyó de 2,5 a 0,5 años (111). En nuestro estudio del REEG este intervalo se redujo casi en 3 años y la proporción de pacientes pediátricos esplenectomizados antes del inicio de la ERT se redujo del 39.5% al 7.8% (108).

6.2. OBJETIVO 2

Objetivo 2: Determinar la correlación entre los marcadores clínico-biológicos y las técnicas de imagen en la valoración de la enfermedad ósea

Múltiples publicaciones centradas en la enfermedad ósea apoyan que la afectación esquelética es uno de los aspectos más prevalentes de la EG1 y una de las principales causas de dolor, discapacidad y reducción de la calidad de vida (261).

En nuestro estudio la aplicación de métodos de análisis de inteligencia artificial demuestra que el mayor factor de riesgo para el desarrollo de afectación ósea grave y la aparición de complicaciones en el seguimiento es la esplenectomía, esto ya se conocía en la mayoría de las descripciones (106) pero nunca se había demostrado este factor de forma matemática (114) Igualmente el haber padecido crisis óseas previas es un factor de riesgo de desarrollo de nuevos episodios a pesar del tratamiento enzimático sustitutivo, aunque el riesgo es bajo se ha descrito en algunos estudios con un número significativo de pacientes (262)(263).

Los biomarcadores estándar relacionados con la EG (actividad ChT, concentraciones de CCL18/PARC y GluSph) se han descartado como factores de riesgo de complicación ósea (165)(264). Aunque está demostrado que la concentración de estos biomarcadores aumenta durante una crisis ósea, debido al evento inflamatorio agudo (97).

Nuestros resultados confirman la falta de asociación entre estos biomarcadores y los resultados de la enfermedad, pero otros biomarcadores, como los niveles elevados de ferritina, muestran una tendencia en pacientes con enfermedad ósea avanzada aunque no ha sido estadísticamente significativo (114). Y otros que se encuentran en estudio como los miRNA (125)(265)

Sorprendentemente, la elevada concentración sérica de IgA se correlaciona con el grado de afectación ósea y con el desarrollo de crisis óseas ($p = 0,001$). La edad de inicio del tratamiento (media de 30,6 años) ($p = 0,01$) también muestra una relevancia más clara para la aparición de crisis óseas ($p = 0,01$). (114)

Este hecho también se ha relacionado con el genotipo de GBA, de forma que los pacientes con genotipo heterocigoto p.Asn409Ser/otro, en comparación con el genotipo homocigoto p.Asn409Ser, presentaban un mayor riesgo de osteonecrosis (262)

En nuestro análisis el grado de infiltración de la medula ósea y las complicaciones óseas en relación al genotipo muestra diferencias significativas en los pacientes heterocigotos para c.1226A>G con otra variante diferente de c.1448T>C y con otros diferentes genotipos con respecto a los homocigotos c.1226A>G (N370S/N370S) o heterocigotos c.1226A>G/c.1448T>C

(N370S/L444P), ($p = 0,017$). Estos grupos son los que presentan mayor grado de infiltración en médula ósea y más complicaciones (artículo pendiente de publicación)

En relación a la pérdida de densidad mineral ósea se ha reportado desde el Registro del ICGG que, entre los pacientes registrados con fracturas, el 49,3% presentaba puntuaciones Z de la DXA ≤ -1 en comparación con el 31,0% del grupo control. En comparación con los controles con puntuaciones Z $> -1,0$, los pacientes con GD1 que presentaban puntuaciones Z ≤ -1 tenían un riesgo de fractura con un OR de 5,55 (IC 95%, 1,81-17,02; $p < 0,01$). (106)

En nuestro estudio del REEG el análisis del genotipo de *GBA1* entre los diferentes subgrupos demuestra que los pacientes homocigotos para c.1226A>G (N370S) tenían una prevalencia significativamente menor de pérdida de DMO en comparación con el resto de subgrupos genéticos ($p = 0,003$) (artículo pendiente de publicación).

6.3. OBJETIVO 3

Objetivo 3: Analizar la distribución de los diferentes patrones de infiltración medular, según localización, sexo y respuesta al tratamiento.

La médula ósea es un órgano extenso y difícil de evaluar por métodos convencionales de imagen; sin embargo, la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser una herramienta útil para obtener un mapa global del contenido de la cavidad medular. La RM puede distinguir diferencias y anomalías al visualizar el equilibrio entre el componente celular hematopoyético medular y el graso, proporcionando una imagen de las variaciones que se producen entre estos componentes dentro de la cavidad ósea (266)

La evaluación de la afectación de la médula ósea suele ser compleja debido a la presencia de múltiples patrones y al cambio evolutivo de éstos a lo largo de las etapas de la vida, el sexo y la progresión de la enfermedad (267).

Además, la médula ósea es un órgano que puede verse afectado por diferentes enfermedades, como neoplasias hematológicas, metástasis, entidades genéticas, como trastornos lisosomales pero también otras entidades pueden reflejarse en el contenido medular como Anemia grave, Insuficiencia cardiaca crónica, tratamiento con factores estimulantes hematopoyéticos, hormonas, esteroides y otros, radiación extensa, hábitos, actividades o factores extrínsecos

como corredores de larga distancia, residencia en altitud, tabaquismo excesivo, anorexia u obesidad (268).

En la EG, la RM ayuda a evaluar los patrones de infiltración de la médula ósea y a detectar complicaciones, como crisis óseas, infartos, necrosis y fracturas. Conocemos que la infiltración en la EG se produce de forma centrífuga, partiendo de la columna vertebral y extendiéndose a las extremidades, mientras que el proceso de eliminación de la infiltración de médula ósea durante el tratamiento se produce en sentido contrario. Sabemos que las complicaciones, como infartos, necrosis avascular y fracturas vertebrales, son lesiones irreversibles (269).

Sin duda la RM constituye el patrón oro para la evaluación de la médula ósea; sin embargo, la interpretación y los informes varían entre centros y hace las colaboraciones difíciles. En la actualidad, la aplicación de formularios de informe estructurados ha cobrado importancia entre los radiólogos para estandarizar los informes según el órgano y/o las enfermedades y comparar estudios y resultados (270)

Nuestro grupo ha publicado recientemente un informe estructurado basado en ocho ítems (datos demográficos, sospecha diagnóstica, datos técnicos, tipo de examen, inicial o de control, patrones y distribución de la afectación, complicaciones y su localización, y comentarios resumidos). Se ha diseñado para orientar a los radiólogos a la hora de informar sobre las evaluaciones del protocolo de RM-S con el fin de unificar criterios, permitir comparaciones y disminuir la variabilidad entre observadores. El artículo completo está incluido en la página 93. Conscientes de que el aprendizaje automático está revolucionando la forma de analizar los datos en las clínicas y está ayudando a desarrollar herramientas digitales para el diagnóstico, la predicción de la evolución de la enfermedad y las respuestas al tratamiento. En el caso de las enfermedades raras, en las que los clínicos suelen tener una experiencia clínica limitada, estas herramientas pueden ser especialmente útiles para acelerar el diagnóstico y obtener mejores evaluaciones del pronóstico y de atención personalizada.

En este sentido el estudio retrospectivo realizado con las RM realizadas en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en nuestra Unidad, desde abril de 1995 hasta mayo de 2022 con un total de 441 exploraciones de RM de médula ósea (protocolo S-RM) de 131 pacientes diagnosticados de EG que fueron reevaluados de forma ciega y aplicando el informe estructurado por el mismo radiólogo experto para garantizar que el análisis se realizaba de la forma más objetiva posible (254). El artículo completo está incluido en la página 126.

El análisis de estos estudios demostró diferencias significativas en la gravedad de la afectación ósea en función del S-MRI calculado al inicio del estudio entre los pacientes varones y las mujeres ($p = 0,047$), aspecto que no se había descrito anteriormente. Esto podría justificarse en

parte por las diferencias en la maduración ósea en función del sexo que se han descrito en imágenes de RM realizadas en sujetos sanos, principalmente en la columna lumbar (118).

También observamos que las mujeres reconvierten la médula hematopoyética en médula adiposa en los cuerpos vertebrales lumbares de forma significativamente diferente que podría justificarse por otros factores, como cambios hormonales o vasculares. Además, en las mujeres, la fracción grasa aumenta rápidamente a partir de los 45 años. En los varones, la fracción grasa aumenta rápidamente hasta los 25 años y se estabiliza en las décadas siguientes hasta los 60 años (212).

En el seguimiento de la afectación ósea en los pacientes en tratamiento, observamos que la reducción máxima de la infiltración en médula ósea se produce entre los 5 y 9 años de tratamiento, estudios posteriores mostraron estabilidad, lo que coincide con las observaciones de otros grupos (271).

No se han identificado diferencias significativas en la respuesta al tratamiento a nivel de médula ósea en cuanto a la edad al diagnóstico, la edad de inicio del primer tratamiento y el número de complicaciones entre pacientes varones y mujeres. Sin embargo, las diferencias en el aclaramiento medular según el sexo persistieron durante el seguimiento, con una mediana de infiltración después de 10 o más años en tratamiento superior en los pacientes varones frente a las mujeres ($p < 0,001$), y este dato independiente del estado de la densidad mineral ósea.

Existe una enorme variabilidad en los patrones de RM de la médula ósea entre grupos de edad; algunas situaciones, como la anemia post-sangrado o las terapias, pueden complicar la interpretación de las imágenes de médula ósea (272)(273)

En cualquier caso, la formación en la interpretación de imágenes y la uniformidad en la descripción de su valoración por el radiólogo es fundamental para una evaluación acertada de procesos que afectan a la médula ósea. Por ese motivo la ayuda de una herramienta de inteligencia artificial que pueda suavizar la variabilidad interobservadores sería muy deseable y en nuestra opinión un objetivo alcanzable con una buena aplicación de plantillas de informe estructurado en los estudios de RM de médula ósea.

En nuestro estudio esta simple acción mejoró la estandarización y la calidad de los informes radiológicos, permitiendo una fácil comparación y creemos y apostamos por la incorporación de los datos de esta forma en un sistema de aprendizaje automático.

6.4. OBJETIVO 4

Objetivo 4: Elaborar distintos modelos predictivos en función de los hallazgos obtenidos para el aprendizaje de la herramienta de inteligencia artificial, para facilitar el desarrollo de una aplicación basada en la radiómica.

En el análisis inicial de los datos del REEG se aplicaron distintos tipos de modelos predictivos, utilizando finalmente los árboles de decisión, que trabajan de forma razonable con un volumen pequeño de registros. Para la predicción de la gravedad de la enfermedad ósea los mejores indicadores son la escala del S-MRI, la edad de inicio del tratamiento y el genotipo tal y como se indica en la figura... En cuanto a la aparición de crisis ósea también el S-MRI Y la edad de comienzo del tratamiento enzimático sustitutivo constituyan las variables con mayor fuerza predictiva (Andrade).

Esta apreciación se repite en el modelo de Random Forest o bosque aleatorio introduciendo un mayor número de variables. De los múltiples modelos de prueba de bosque aleatorio, se seleccionaron y entrenaron tres para identificar las características que puedan predecir el riesgo de complicaciones óseas en nuestra cohorte de pacientes con EG. las más importantes para este modelo fueron la S-MRI, la edad en el momento del primer tratamiento y el grado de infiltración de la columna vertebral. Utilizando la disminución media de la precisión como métrica de la importancia de las características, las más importantes para este modelo fueron la infiltración del fémur, la edad al primer tratamiento y la edad de diagnóstico.

El desafío de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher y sus complicaciones (infartos óseos, necrosis avascular, fracturas, crisis óseas, adelgazamiento cortical, osteopenia y osteoporosis o lesiones óseas líticas) son problemas que no se han resuelto completamente con los tratamientos actuales. El almacenamiento progresivo de glucocerebrósido en la médula ósea, los desequilibrios de citoquinas y el compromiso vascular son algunas de las explicaciones propuestas para el desarrollo de complicaciones óseas, aunque no existe una explicación clara sobre por qué aparece en unos pacientes y no lo hace en otros con características clínicas y genéticas similares. A pesar de los diversos esfuerzos por estudiar diferentes biomarcadores para predecir el desarrollo y la intensidad de la afectación ósea y sus complicaciones, no se han identificado marcadores específicos.

Queremos dedicar todo el esfuerzo a conseguir integrar todos los factores que contribuyan a desentrañar e identificar los mecanismos que confieren una mayor gravedad y permita individualizar seguimiento y tratamiento. En este sentido hemos tratado de preparar, ordenar

y dirigir todos los datos y el conocimiento para desarrollar una herramienta de inteligencia artificial que con el adecuado entrenamiento ayude a definir los tipos de afectación e integrar factores que en un ejercicio de radiómica ayuden a los médicos a identificar las alarmas y por tanto ofrecer a los pacientes la mejor atención.

Hay más de 1100 publicaciones sobre Radiómica aplicada solamente en ese año 2023

La mayoría de las aplicaciones se han desarrollado en la evaluación de procesos neoplásicos. Algunas de ellas son revisiones sistemáticas como los resultados de una revisión sistemática de Radiómica frente al radiólogo en el cáncer de próstata utilizando principalmente la RM como herramienta de imagen para el diagnóstico y la estratificación del riesgo, Se han encontrado 16 trabajos en los que la radiómica ha demostrado su superioridad sobre los resultados comunicados por los radiólogos, sin embargo hay que tener en cuenta todavía la variabilidad antes de trasladarla a la práctica clínica (274).

En otros procesos neoplásicos de vías urinarias también se han revisado las publicaciones procedentes de imágenes médicas para optimizar el análisis de datos masivos e identificar los aspectos clave en los que la radiómica puede mejorar la precisión del diagnóstico, la estadificación y la clasificación del cáncer renal y de vejiga. Se incluyeron 22 artículos, 4 correspondientes a cáncer de vejiga y 18 al cáncer renal. La radiómica de imágenes por resonancia magnética supera a los informes radiológicos para reconocer metástasis en los ganglios linfáticos. Obtiene mejores resultados que los radiólogos a la hora de informar sobre la probabilidad de carcinoma de células renales, mejorando la concordancia y el rendimiento entre lectores. También ayuda a determinar las diferencias entre los tipos de patología renal y entre las lesiones malignas y benignas (275).

Las características radiómicas de los gliomas aplicando un modelo de predicción obtenido por inteligencia artificial con RM ponderada en T2 preoperatoria asociándolo con la respuesta inmunitaria, y la infiltración de macrófagos tumorales que puede predecir de la supervivencia de los pacientes con glioma (276)

Hay otras diversas entidades relacionadas con tejido músculo-esquelético, en las que se está aplicando esta técnica con excelentes resultados tal como ocurre en la aplicación de metodología de inteligencia artificial en la diferenciación entre metástasis y mieloma múltiple a nivel de columna vertebral, lo que es de gran importancia clínica, para la toma de decisiones terapéuticas y pronóstico. Ambas entidades comparten muchas características de imagen que se solapan, y que hace que el diagnóstico diferencial sea bastante difícil al observador mediante las modalidades de imagen convencionales. En este estudio, se desarrolla un nomograma radiómico para distinguir la metástasis del mieloma múltiple (277).

Desarrollo y validación de modelos radiómicos basados en RM capaces de evaluar los desgarros del tendón supraespinoso en las articulaciones del hombro utilizando la artroscopia como patrón de referencia. Los modelos radiómicos propuestos en este estudio pueden descartar con precisión desgarros del tendón supraespinoso y son capaces de evaluar la estadificación de la gravedad de los desgarros con una precisión moderada a partir de imágenes de RM del hombro (278)

La aplicación de radiómica en lesiones infecciosas vertebrales (279).

En otras técnicas radiológicas también se ha aplicado la radiómica al enfoque diagnóstico integrado con modelos de aprendizaje automático basado en TC de columna lumbar y rayos X para osteoporosis. Analizando un total de 4858 características radiómicas se extrajeron modelos radiómicos, el modelo creado de inteligencia artificial demostró una capacidad de diagnóstico y precisión óptimas, con un área bajo la curva de 0,958 (0,9405-0,9762) en la cohorte de entrenamiento y 0,907 (0,8648-0,9492) en la cohorte de prueba. El modelo combinado mostró una capacidad extraordinaria para diagnosticar la osteoporosis, proporcionando un método seguro y eficaz para la toma de decisiones clínicas (280).

Se han realizado análisis críticos, considerando que la hipótesis principal que subyace en la radiómica es que las imágenes biomédicas contienen una amplia gama de información, imperceptible para el ojo humano e inaccesible mediante el análisis visual cualitativo tradicional. El objetivo principal de la radiómica es obtener de la información oculta nuevos biomarcadores de imagen no invasivos, capaces de correlacionarse con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. La revisión de las aplicaciones clínicas en la obtención de imágenes cardiovasculares y los resultados. La principal limitación de los estudios existentes es la ausencia de validación externa y la falta de estandarización de los modelos propuestos. Es necesario construir modelos sobre grandes conjuntos de datos de entrenamiento de alta calidad, y se necesitan estudios multicéntricos para seguir probando y validando el enfoque radiómico, con el fin de implementar la radiómica en el uso clínico. En el campo específico de la imagen cardiovascular, la radiómica podría considerarse una herramienta complementaria para los clínicos, que les permitiría combinar datos clínicos y cuantitativos y dar un paso más hacia la medicina personalizada (281).



FORTALEZAS Y DEBILIDADES

7. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

Fortalezas:

- La rigurosidad en la recogida de variables y el seguimiento a largo plazo de un número importante de pacientes en los que se dispone de datos completos respecto al perfil genético, clínico, biomarcadores e imágenes. Lo que permite establecer un perfil y descripción de las características individuales de los pacientes.
- Desde que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento la adherencia al mismo es muy elevada lo que permite analizar la respuesta en nuestro entorno, a diferencia de lo que ocurre en otros países donde el acceso al tratamiento está más limitado.
- La diversidad de las variables recogidas en las diferentes omicas nos permite plantear y realizar un estudio aplicando técnicas de IA.
- La evaluación de las pruebas de imagen en relación con la afectación de la médula ósea sigue una sistemática uniforme al haber sido realizados siguiendo un mismo protocolo aplicando un informe estructurado a cada uno de los estudios de imagen. El criterio aplicado ha sido consensuado por el mismo observador a lo largo de todo el tiempo del registro.
- Siendo que la EG es una enfermedad de baja frecuencia con una correlación genotipo-fenotipo incompleta en los pacientes con el tipo 1 de la enfermedad es difícil disponer de un número suficiente y homogéneo de pacientes para inferir factores que influyen en el comportamiento de la enfermedad y en sus complicaciones. Por lo cuál las herramientas de IA nos ofrecen la posibilidad de estudiar y detectar factores que pueden pasar desapercibidos al observador

Debilidades:

- Disponer de datos parciales de aproximadamente un 20% de todos los pacientes incluidos en el REEG, lo que reforzaría la aplicación de las técnicas de IA
- No se ha conseguido de momento normalizar los datos de algunos biomarcadores a nivel internacional, el grupo de trabajo del IWGDD está trabajando en ello.
- A lo largo de los más de 25 años de seguimiento de algunos pacientes los equipos de Resonancia Magnética han ido evolucionando.

- Al ser un estudio en práctica clínica y no un ensayo clínico programado, las visitas médicas y exploraciones clínicas no tienen la misma regularidad en todos los pacientes.
- En el desarrollo de herramientas de IA el reto de la radiómica está en fase de desarrollo porque puede aportar mucha información que actualmente no somos capaces de detectar. Estas herramientas basadas en la radiómica ya se han desarrollado en otras patologías como cáncer, miopatías o neurológicas incluso en otras entidades de baja frecuencia, pero no en la EG lo cual constituye el objetivo final de este trabajo.



CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1.- La Enfermedad de Gaucher, siendo una patología de baja frecuencia, se caracteriza por manifestaciones clínicas complejas que, aunque no exclusivas, también se encuentran en otras entidades más comunes. Esta complejidad presenta desafíos sustanciales en cuanto al diagnóstico temprano, la disponibilidad de tratamientos especializados y la comprensión de las variabilidades en su presentación clínica. La identificación y abordaje eficientes son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y para avanzar en la investigación y tratamiento de esta enfermedad rara.

2.- La relevancia de los registros de enfermedades poco frecuentes radica en su capacidad para proporcionar datos fundamentales para el aprendizaje y abordaje de dichas patologías. El Registro Español de la Enfermedad de Gaucher, en funcionamiento durante los últimos 25 años, destaca por su calidad y exhaustiva recopilación de información clínica, biológica, genética, de imagen, así como datos de seguimiento y tratamiento. Esta riqueza de datos establece las bases para la aplicación de herramientas avanzadas, como la inteligencia artificial, mejorando significativamente la comprensión y gestión de la enfermedad.

3.- La implementación y avance de herramientas informáticas y de inteligencia artificial poseen un potencial significativo y desempeñan un papel crucial en la identificación temprana de pacientes con enfermedades poco frecuentes. Estas tecnologías no solo facilitan un diagnóstico, sino que también contribuyen a la formulación de estrategias más eficaces para la atención médica, mejorando así la calidad de vida de los afectados.

4.- La creación y desarrollo de algoritmos precisa disponer de datos rigurosos y de alta calidad. La integración de los resultados de las pruebas de imagen en los algoritmos de inteligencia artificial podría facilitar la identificación de patrones clínicos específicos y la predicción de respuesta al tratamiento. Esto no solo acelera los procesos clínicos, sino que también contribuye a la creación de una medicina personalizada y de precisión.

5.- En nuestro estudio, la aplicación de métodos de análisis con inteligencia artificial revela que la esplenectomía previa constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de afectación ósea grave y la aparición de complicaciones en el seguimiento. La gravedad de la afectación ósea se correlaciona significativamente con el grado de infiltración expresado por el S-MRI, la concentración sérica de IgA y la edad de inicio del tratamiento ($p = 0,001$).

6.- La evaluación de la afectación de la médula ósea se presenta como un desafío debido a la presencia de múltiples patrones y a su cambio evolutivo a lo largo de las distintas etapas de la vida, así como en relación con el sexo y la progresión de la enfermedad. En este estudio, se observa que la gravedad de la afectación ósea en el momento del diagnóstico es significativamente mayor en pacientes del sexo masculino ($p = 0,047$).

7.- La radiómica, una disciplina emergente, posibilita la extracción de datos cuantitativos y cualitativos a partir de estudios de imagen. La aplicación de esta ciencia a las imágenes de médula ósea facilitará la identificación de patrones y detalles que podrían pasar desapercibidos para el observador, enriqueciendo así el análisis y contribuyendo a una comprensión más completa de la estructura y características de la médula ósea.

8.- Con este trabajo, hemos buscado establecer las bases preparatorias para el desarrollo de una herramienta de inteligencia artificial, utilizando un modelo que facilite la detección de alteraciones en la médula ósea a través de Resonancia Magnética. Estas alteraciones, a menudo difíciles de identificar y cuantificar para el observador humano, podrían ser abordadas de manera más precisa y eficiente mediante el apoyo de esta tecnología avanzada.

9.- La obtención de nuevos marcadores a través de la radiómica, integrando datos genéticos, biológicos y clínicos, representa una estrategia clave para avanzar en la identificación de factores correlacionados con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. El enfoque multiómico brinda una perspectiva holística, permitiendo la correlación de patrones radiómicos con datos genómicos, proteómicos y metabolómicos en un futuro próximo.



ANEXOS

9. ANEXOS:

Anexo 1: Modelo consentimiento informado



INFORMACIÓN EN RELACIÓN A LA SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL (EDL)

Nombre y Apellidos (paciente)
Nombre y Apellidos (tutor legal) (Si procede, INDIQUE PARENTESCO)

1.- Le informamos que vamos a estudiar si padece o es portador de un defecto en la actividad de la proteína y/o del gen que origina la enfermedad de depósito lisosomal (EDL) y/o monitorizar cómo evoluciona su enfermedad:

- Gaucher Déficit de esfingomielinasa ácida Niemann Pick tipo C Déficit de lipasa ácida lisosomal
 Fabry Otra: _____

2.- Se le va a realizar una extracción de sangre.

3.- El estudio puede durar varias semanas o meses, e incluso prolongarse más tiempo hasta obtener un resultado.

4.- La información obtenida puede tener implicaciones para sus familiares y en ese caso, se le explicará el porqué de la conveniencia de que usted la transmita.

5.- Asimismo, las pruebas genéticas pueden poner de manifiesto descubrimientos inesperados que usted puede elegir si desea o no que se le comuniquen.

6.- Si fuera necesario, se le puede pedir nuevamente muestra para completar los estudios, así como muestra de otros familiares, entre otros, los padres biológicos.

7.- Aun así, hay la posibilidad de que, en base a los conocimientos actuales, no se llegue a un diagnóstico ni a un resultado concluyente debido a la complejidad genética de su patología y/o a las limitaciones de las técnicas diagnósticas empleadas. En estos casos, tras previa consulta con el profesional sanitario solicitante del estudio, se puede proceder a descartar otras EDL.

8.- El hecho de no encontrar alteraciones en las regiones genéticas estudiadas NO excluye que pueda ser portador o afecto de la enfermedad.

9.- El estudio se realizará en los laboratorios de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). Las muestras se conservarán en éste hasta finalizar el diagnóstico.

10.- En virtud de la ley orgánicas 3/2018 de 5 de Diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales se le comunica que sus datos personales quedarán recogidos en los ficheros de la FEETEG, con domicilio en calle Lacarra de Miguel 35,2º Izq. 50008 de Zaragoza. Usted tiene derecho a acceder, cancelar, rectificar y oponerse al tratamiento de los datos dirigiéndose a la dirección de email feeteg@fehha.org.

11.- Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y el Real Decreto 1716/2011 por el que se regulan los Biobancos, una vez finalizado este estudio el material sobrante puede ser destruido o cedido al Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA), junto con los datos clínicos asociados, para futuros proyectos de investigación. El BSSA es un establecimiento autorizado, sin ánimo de lucro, e inscrito en el Registro Nacional de Biobancos con la referencia [B.0000873]. La titularidad del BSSA corresponde al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

12.- Las muestras que se cedan al BSSA se someterán a un proceso de codificación. Los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal (Reglamento (UE) 2016/679, General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales).

13.- Las muestras que se cedan al BSSA pueden cederse a instituciones nacionales o miembros de la Unión Europea para proyectos de investigación, garantizándose en todo momento el mismo nivel de protección de datos que ofrece la legislación española.

RIESGOS:

Los riesgos para los individuos objeto de este estudio son mínimos, los derivados de una extracción rutinaria de sangre o de otro tejido o fluido.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos.



DECLARO:

- 1.- Que **he sido informado** por un profesional sanitario de las ventajas e inconvenientes de realizar este estudio y de que en cualquier momento puedo revocar este consentimiento.

2.- He **comprendido la información** recibida y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas.

EN CONSECUENCIA:

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE ME REALICEN EL PROCEDIMIENTO Y AUTORIZO A LA RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y/O GENÉTICO DE MIS MUESTRAS HASTA AVERIGUAR LA ETIOLOGÍA DE MI PATOLOGÍA O LA DE MI FAMILIA Sí No

En caso afirmativo:

- 1.- En caso de identificarse la alteración genética responsable de la EDL estudiada, deseo ser informado: Si No

2.- En caso que se obtengan resultados no previstos en este estudio, pero que puedan tener importancia para mí o para otros miembros de mi familia, deseo ser informado: Si No

3.- A partir de entonces deseo que mis muestras: Se destruyan Se cedan, junto con los datos clínicos asociados, al BSSA

En el caso de que haya señalado que desea ceder el sobrante de muestras al BSSA por favor confirme que:

FIRMA DEL PACIENTE	FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DEL PROFESIONAL SANITARIO
Nombre: Fecha:	Nombre: DNI: Fecha:	Nombre: Fecha:

REVOCACIÓN:

- DE LA PRUEBA
Don/Dña _____ con DNI _____
En categoría de: Paciente Representante legal
REVOCHO el consentimiento firmado a fecha: _____

REVOCO el consentimiento firmado a fecha:		
FIRMA DEL PACIENTE	FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DEL PROFESIONAL SANITARIO

En _____, a fecha _____

- DE LA CESIÓN AL BIOBANCO DEL SISTEMA DE SALUD DE ARAGÓN: Diríjase por escrito al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Titular del Biobanco), con domicilio en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón, Avda. San Juan Bosco nº13, 50009, Zaragoza

INFORMACIÓN EN RELACIÓN A LA SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL (EDL)

Nombre y Apellidos (paciente)
Nombre y Apellidos (tutor legal) (Si procede, INDIQUE PARENTESCO)

1.- Le informamos que vamos a estudiar si padece o es portador de un defecto en la actividad de la proteína y/o del gen que origina la enfermedad de depósito lisosomal (EDL):

Gaucher Déficit de esfingomielinas ácida Niemann Pick tipo C Déficit de lipasa ácida lisosomal

Fabry Otra: _____

2.- Se le va a realizar una extracción de sangre.

3.- El estudio puede durar varias semanas o meses, e incluso prolongarse más tiempo hasta obtener un resultado.

4.- La información obtenida puede tener implicaciones para sus familiares y en ese caso, se le explicará el porqué de la conveniencia de que usted la transmita.

5.- Asimismo, las pruebas genéticas pueden poner de manifiesto descubrimientos inesperados que usted puede elegir si desea o no que se le comuniquen.

6.- Si fuera necesario, se le puede pedir nuevamente muestra para completar los estudios, así como muestra de otros familiares, entre otros, los padres biológicos.

7.- Aun así, hay la posibilidad de que, en base a los conocimientos actuales, no se llegue a un diagnóstico ni a un resultado concluyente debido a la complejidad genética de su patología y/o a las limitaciones de las técnicas diagnósticas empleadas. En estos casos, tras previa consulta con el profesional sanitario solicitante del estudio, se puede proceder a descartar otras EDL.

8.- El hecho de no encontrar alteraciones en las regiones genéticas estudiadas NO excluye que pueda ser portador o afecto de la enfermedad.

9.- El estudio se realizará en los laboratorios de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). Las muestras se conservarán en éste hasta finalizar el diagnóstico.

10.- En virtud de la ley orgánicas 3/2018 de 5 de Diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales se le comunica que sus datos personales quedarán recogidos en los ficheros de la FEETEG, con domicilio en calle Lacarra de Miguel 35,2º Izq. 50008 de Zaragoza. Usted tiene derecho a acceder, cancelar, rectificar y oponerse al tratamiento de los datos dirigiéndose a la dirección de email feeteg@fehha.org.

11.- Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y el Real Decreto 1716/2011 por el que se regulan los Biobancos, una vez finalizado este estudio el material sobrante puede ser destruido o cedido al Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA), junto con los datos clínicos asociados, para futuros proyectos de investigación. El BSSA es un establecimiento autorizado, sin ánimo de lucro, e inscrito en el Registro Nacional de Biobancos con la referencia [B.0000873]. La titularidad del BSSA corresponde al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

12.- Las muestras que se cedan al BSSA se someterán a un proceso de codificación. Los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal (Reglamento (UE) 2016/679, General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales).

13.- Las muestras que se cedan al BSSA pueden cederse a instituciones nacionales o miembros de la Unión Europea para proyectos de investigación, garantizándose en todo momento el mismo nivel de protección de datos que ofrece la legislación española.

RIESGOS:

Los riesgos para los individuos objeto de este estudio son mínimos, los derivados de una extracción rutinaria de sangre o de otro tejido o fluido.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos.

DECLARO:

1.- Que **he sido informado** por un profesional sanitario de las ventajas e inconvenientes de realizar este estudio y de que en cualquier momento puedo revocar este consentimiento.

2.- He **comprendido la información** recibida y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas.

EN CONSECUENCIA:

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE ME REALICEN EL PROCEDIMIENTO Y AUTORIZO A LA RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y/O GENÉTICO DE MIS MUESTRAS HASTA AVERIGUAR LA ETIOLOGÍA DE MI PATOLOGÍA O LA DE MI FAMILIA Sí No

En caso afirmativo:

1.- En caso de identificarse la alteración genética responsable de la EDL estudiada, deseo ser informado: Sí No

2.- En caso que se obtengan resultados no previstos en este estudio, pero que puedan tener importancia para mí o para otros miembros de mi familia, deseo ser informado: Sí No

3.- A partir de entonces deseo que mis muestras: Se destruyan Se cedan, junto con los datos clínicos asociados, al BSSA

En el caso de que haya señalado que desea ceder el sobrante de muestras al BSSA por favor confirme que:

• Autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea: Sí No

• Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para mi salud o la de mi familia: Sí No Teléfono o E-mail de contacto: _____

• Autorizo a ser contactado en caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales: Sí No

 Teléfono o E-mail de contacto: _____

• Deseo que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

ESTE CONSENTIMIENTO ES VÁLIDO PARA OTRAS EXTRACCIONES QUE SE ME REALICEN EN EL FUTURO PARA ESTUDIOS RELACIONADOS CON MI ENFERMEDAD

FIRMA DEL PACIENTE	FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DEL PROFESIONAL SANITARIO
Nombre: Fecha:	Nombre: DNI: Fecha:	Nombre: Fecha:

REVOCACIÓN:

DE LA PRUEBA

Don/Dña _____ con DNI _____

En categoría de: Paciente Representante legal

REVOCO el consentimiento firmado a fecha:

FIRMA DEL PACIENTE	FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DEL PROFESIONAL SANITARIO

En _____, a fecha _____

DE LA CESIÓN AL BIOBANCO DEL SISTEMA DE SALUD DE ARAGÓN: Diríjase por escrito al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Titular del Biobanco), con domicilio en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón, Avda. San Juan Bosco nº13, 50009, Zaragoza

INFORMACIÓN EN RELACIÓN A LA SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL (EDL)

Nombre y Apellidos (paciente)
Nombre y Apellidos (tutor legal) (Si procede, INDIQUE PARENTESCO)

1.- Le informamos que vamos a estudiar si padece o es portador de un defecto en la actividad de la proteína y/o del gen que origina la enfermedad de depósito lisosomal (EDL):

- Gaucher Déficit de esfingomielinasa ácida Niemann Pick tipo C Déficit de lipasa ácida lisosomal
 Fabry Otra: _____

2.- Se le va a realizar una extracción de sangre.

3.- El estudio puede durar varias semanas o meses, e incluso prolongarse más tiempo hasta obtener un resultado.

4.- La información obtenida puede tener implicaciones para sus familiares y en ese caso, se le explicará el porqué de la conveniencia de que usted la transmita.

5.- Asimismo, las pruebas genéticas pueden poner de manifiesto descubrimientos inesperados que usted puede elegir si desea o no que se le comuniquen.

6.- Si fuera necesario, se le puede pedir nuevamente muestra para completar los estudios, así como muestra de otros familiares, entre otros, los padres biológicos.

7.- Aun así, hay la posibilidad de que, en base a los conocimientos actuales, no se llegue a un diagnóstico ni a un resultado concluyente debido a la complejidad genética de su patología y/o a las limitaciones de las técnicas diagnósticas empleadas. En estos casos, tras previa consulta con el profesional sanitario solicitante del estudio, se puede proceder a descartar otras EDL.

8.- El hecho de no encontrar alteraciones en las regiones genéticas estudiadas NO excluye que pueda ser portador o afecto de la enfermedad.

9.- El estudio se realizará en los laboratorios de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG). Las muestras se conservarán en éste hasta finalizar el diagnóstico.

10.- En virtud de la ley orgánicas 3/2018 de 5 de Diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales se le comunica que sus datos personales quedarán recogidos en los ficheros de la FEETEG, con domicilio en calle Lacarra de Miguel 35,2º Izq. 50008 de Zaragoza. Usted tiene derecho a acceder, cancelar, rectificar y oponerse al tratamiento de los datos dirigiéndose a la dirección de email feeteg@fehha.org.

11.- Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y el Real Decreto 1716/2011 por el que se regulan los Biobancos, una vez finalizado este estudio el material sobrante puede ser destruido o cedido al Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA), junto con los datos clínicos asociados, para futuros proyectos de investigación. El BSSA es un establecimiento autorizado, sin ánimo de lucro, e inscrito en el Registro Nacional de Biobancos con la referencia [B.0000873]. La titularidad del BSSA corresponde al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

12.- Las muestras que se cedan al BSSA se someterán a un proceso de codificación. Los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal (Reglamento (UE) 2016/679, General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales).

13.- Las muestras que se cedan al BSSA pueden cederse a instituciones nacionales o miembros de la Unión Europea para proyectos de investigación, garantizándose en todo momento el mismo nivel de protección de datos que ofrece la legislación española.

RIESGOS:

Los riesgos para los individuos objeto de este estudio son mínimos, los derivados de una extracción rutinaria de sangre o de otro tejido o fluido.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos.

EJEMPLAR PARA EL CENTRO RECEPTOR

DECLARO:

1.- Que **he sido informado** por un profesional sanitario de las ventajas e inconvenientes de realizar este estudio y de que en cualquier momento puedo revocar este consentimiento.

2.- He **comprendido la información** recibida y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas.

EN CONSECUENCIA:

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE ME REALICEN EL PROCEDIMIENTO Y AUTORIZO A LA RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y/O GENÉTICO DE MIS MUESTRAS HASTA AVERIGUAR LA ETIOLOGÍA DE MI PATOLOGÍA O LA DE MI FAMILIA Sí No

En caso afirmativo:

1.- En caso de identificarse la alteración genética responsable de la EDL estudiada, deseo ser informado: Sí No

2.- En caso que se obtengan resultados no previstos en este estudio, pero que puedan tener importancia para mí o para otros miembros de mi familia, deseo ser informado: Sí No

3.- A partir de entonces deseo que mis muestras: Se destruyan Se cedan, junto con los datos clínicos asociados, al BSSA

En el caso de que haya señalado que desea ceder el sobrante de muestras al BSSA por favor confirme que:

• Autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea: Sí No

• Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para mi salud o la de mi familia: Sí No Teléfono o E-mail de contacto: _____

• Autorizo a ser contactado en caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales: Sí No

 Teléfono o E-mail de contacto: _____

• Deseo que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

ESTE CONSENTIMIENTO ES VÁLIDO PARA OTRAS EXTRACCIONES QUE SE ME REALICEN EN EL FUTURO PARA ESTUDIOS RELACIONADOS CON MI ENFERMEDAD

FIRMA DEL PACIENTE	FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DEL PROFESIONAL SANITARIO
Nombre: Fecha:	Nombre: DNI: Fecha:	Nombre: Fecha:

REVOCACIÓN:

DE LA PRUEBA

Don/Dña _____ con DNI _____

En categoría de: Paciente Representante legal

REVOCO el consentimiento firmado a fecha:

FIRMA DEL PACIENTE	FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DEL PROFESIONAL SANITARIO

En _____, a fecha _____

DE LA CESIÓN AL BIOCÁNICO DEL SISTEMA DE SALUD DE ARAGÓN: Diríjase por escrito al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Titular del Biocáñico), con domicilio en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón, Avda. San Juan Bosco nº13, 50009, Zaragoza

Anexo 2: Informe dictamen favorable CEICA



Informe Dictamen Favorable

C.P. GEE-ELI-2017-01 (TRAZELGA) C.I. EPA17/023

7 de junio de 2017

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 07/06/2017, Acta Nº 11/2017 ha evaluado la documentación presentada por el promotor referida al estudio observacional:

Título: Estudio prospectivo, observacional, de seguimiento para evaluar los nuevos objetivos terapéuticos y biomarcadores de seguridad en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que reciben tratamiento con Cerdelga®.

Código: GEE-ELI-2017-01 (TRAZELGA)

Promotor: Grupo Español de Enfermedades de Depósito Lisosomal de la SEHH

Investigador Principal: Dra. Pilar Giraldo castellano, Clínica Quirón

Versión protocolo: Versión 3, 24 Abril 2017

Hoja de información y documento de consentimiento informado: Versión 3, 24 Abril 2017.

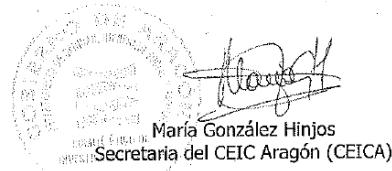
Hoja de información al paciente y documento informado para el Biobanco del Sistema de Salud de Aragón, versión 3.

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 7 de junio de 2017



Maria González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Página 1 de 1

Tel. 976 71 48 57 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragon.es



D. Ignacio de Blas Giral, en su condición de Secretario de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG) con domicilio en C/. José María Lacarra de Miguel, 35 2º izda 50008 Zaragoza con NIF G50638824, inscrita en el Registro Estatal de Fundaciones con el nº 288.

Certifica

Que en el libro de Actas de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG), figura la correspondiente a la Reunión del Patronato celebrada en Zaragoza el día 12 de Junio de 2017 a las 19:30 horas en la que se detalla que:

Primero – Que la Reunión fue debidamente convocada y celebrada con la concurrencia de los siguientes miembros del Patronato:

Dña Pilar Giraldo Castellano con DNI 17833534R
D Ignacio de Blas Giral con DNI 25139201V
D José Luis Capabio Liesa con DNI 18002498F
Dña Paz Latre Martínez con DNI 17857480G
Dña Teresa Pérez Valero con DNI 07841391R
D Antonio Laclériga Jiménez con DNI 25132595N
D. Miguel Alvarez Ester con DNI 17838072P

Segundo - Que en dicha Reunión se comunicó y aprobó la realización del trabajo de Tesis Doctoral de la doctorando Esther Valero Tena con el título “ESTUDIO PRELIMINAR PARA EL DISEÑO DE UNA HERRAMIENTA DE ANALISIS DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNETICA MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL, PARA LA EVALUACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA EN ENFERMEDAD DE GAUCHER” como subproyecto del estudio TRAZELGA.

Tercero - Que el acta se aprobó por unanimidad en la Reunión ordinaria del Patronato del 19 de Diciembre 2017.

FUNDACION ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO Y TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER
Y OTRAS LISOSOMALES
C/ Lacarra de Miguel, José Mº, 35, 2º Izda.50008 ZARAGOZA
976 46 80 41 // 651 008 362
C.I.F. G-50638824



Y para que así conste, expido esta certificación a petición de la
interesada. En Zaragoza a 18 de diciembre de 2023

Fdo Secretario
D. Ignacio de Blas Giral

Vº Bº Presidenta
Dña Pilar Giraldo Castellano

FUNDACION ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO Y TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER
Y OTRAS LISOSOMALES
C/ Lacarra de Miguel, José Mº, 35, 2º Izda.50008 ZARAGOZA
976 46 80 41 // 651 008 362
C.I.F. G-50638824



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(4):413–31.
2. Alvarez de Mon Soto, Plaza Romero S, Navas Serrano VM. Enfermedades Lisosomales. Madrid: Springer Health Care Iberica SL; 2017.
3. Devlin TM. . 4th ed. Barcelona: Reverté; 2004.
4. Orphanet Web Site. Orphanet / INSERM US14 [Internet]. Online; 2020. Available from: <https://www.orpha.net>
5. Breiden B, Sandhoff K. Lysosomal Glycosphingolipid Storage Diseases. *Annu Rev Biochem*. 2019 Jun 20;88:461–85.
6. Kong W, Lu C, Ding Y, Meng Y. Molecular environment and atypical function: What do we know about enzymes associated with Mucopolysaccharidoses? *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Mar 4;17(1):112.
7. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2024 Jan 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
8. Winchester B. Lysosomal metabolism of glycoproteins. *Glycobiology*. 2005 Jun;15(6):1R-15R.
9. Simonati A, Williams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. *Front Neurol*. 2022;13:811686.
10. Mashima R, Takada S. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Genetics, Screening, and Preclinical Study. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24):15549.
11. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol*. 2007 Mar;26(3):335–41.
12. Rua Elorduy MJ. Enfermedades metabólicas lisosomales. Manifestaciones osteoarticulares. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1: p. 231-9.
13. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol*. 1997 Dec;10(4):657–89.
14. Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018 Mar;13(2):107–18.
15. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 4;372(9645):1263–71.
16. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematol Amst Neth*. 2017 Mar;22(2):65–73.
17. Dvir H, Harel M, McCarthy AA, Toker L, Silman I, Futerman AH, et al. X-ray structure of human acid-beta-glucosidase, the defective enzyme in Gaucher disease. *EMBO Rep*. 2003 Jul;4(7):704–9.

18. De l'epithélioma primitif de la rate : hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie / par Ernest Gaucher.
19. Cox-Brinkman J, van Breemen MJ, van Maldegem BT, Bour L, Donker WE, Hollak CEM, et al. Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in three siblings with Gaucher disease type III. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Dec;31(6):745–52.
20. Brill NE, Mandlebaum FS, Libman E. Primary splenomegaly-Gaucher type. Report on one of few cases occurring in a single generation of one family. *Am J Med Sci.* 1905; 129(491-503).
21. Marchand F. Über sogenannte idiopathische splenomegalie (typus Gaucher). *Münch Med Wochenschr.* 1907; 54: p. 1102.
22. Mandlebaum FS, Downey H. The histopathology and biology of Gaucher's disease (large-cell splenomegaly). Vol. 20. *Folia Haematol;* 1916. 139 p.
23. Aghion E. La malade de Gaucher dans l'enfance. [Paris]: Faculté de Médecine; 1934.
24. Oberling, C, Woringer, P. La maladie de Gaucher chez la nourrisson. *Rev Franc de Pediat.* 1927;(3):475–532.
25. Brady RO. Gaucher's disease: past, present and future. *Baillieres Clin Haematol.* 1997 Dec;10(4):621–34.
26. Groen JJ. Gaucher's Disease. Hereditary Transmission and racial distribution. *Arch Intern Med.* 1964 Apr;113:543–9.
27. Hsia DYY, Naylor J, Bigler JA. Gaucher's disease; report of two cases in father and son and review of the literature. *N Engl J Med.* 1959 Jul 23;261(4):164–9.
28. Fried K. Population study of chronic Gaucher's disease. *Isr J Med Sci.* 1973;9(9):1396–8.
29. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965 Jan 18;18:221–5.
30. Weinreb NJ, Brady RO, Tappel AL. The lysosomal localization of sphingolipid hydrolases. *Biochim Biophys Acta.* 1968 Apr 24;159(1):141–6.
31. Ho MW, O'Brien JS. Gaucher's disease: deficiency of "acid" -glucosidase and reconstitution of enzyme activity in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Nov;68(11):2810–3.
32. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1974 Nov 7;291(19):989–93.
33. De Duve C. From cytases to lysosomes. *Fed Proc.* 1964 Sp-Oct; 23. *Fed Proc.* 23:1045–9.
34. Beutler E, Dale GL, Guinto DE, Kuhl W. Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: preliminary clinical trial of a new enzyme preparation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977 Oct;74(10):4620–3.
35. Shafit-Zagardo B, Devine EA, Smith M, Arredondo-Vega F, Desnick RJ. Assignment of the gene for acid beta-glucosidase to human chromosome 1. *Am J Hum Genet.* 1981 Jul;33(4):564–75.

36. Ginns EI, Choudary PV, Martin BM, Winfield S, Stubblefield B, Mayor J, et al. Isolation of cDNA clones for human beta-glucocerebrosidase using the lambda gt11 expression system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Sep 17;123(2):574–80.
37. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Nov;82(21):7289–93.
38. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Winfield S, Barranger JA, Ginns EI. Nucleotide sequence of cDNA containing the complete coding sequence for human lysosomal glucocerebrosidase. *J Biol Chem.* 1986 Jan 5;261(1):50–3.
39. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics.* 1989 Jan;4(1):87–96.
40. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1987 Mar 5;316(10):570–5.
41. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991 May 23;324(21):1464–70.
42. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995 Jan 1;122(1):33–9.
43. Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JMFG, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Oct;179(4):961–5.
44. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1998 Jul;7(5):373–86.
45. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1998 Aug;7(6):521–34.
46. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Félix D, Spanish Group on Gaucher disease. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2005 Mar;14(2):453–62.
47. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007 Jun;71(6):576–88.
48. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebícek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet Lond Engl.* 2000 Apr 29;355(9214):1481–5.
49. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood.* 2010 Jun 10;115(23):4651–6.

50. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5767–73.
51. Protalix Biotherapeutics [Internet]. [cited 2024 Jan 1]. About Protalix. Available from: <https://protalix.com/about/>
52. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):893–9.
53. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018 Jan 12;359(6372):eaan4672.
54. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2016;83(1):13–23.
55. Furderer ML, Hertz E, Lopez GJ, Sidransky E. Neuropathological Features of Gaucher Disease and Gaucher Disease with Parkinsonism. *Int J Mol Sci*. 2022 May 23;23(10):5842.
56. Rosenbloom BE, Cappellini MD, Weinreb NJ, Dragosky M, Revel-Vilk S, Batista JL, et al. Cancer risk and gammopathies in 2123 adults with Gaucher disease type 1 in the International Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2022 Oct;97(10):1337–47.
57. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008 May;29(5):567–83.
58. Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):257–63.
59. Liou B, Zhang W, Fannin V, Quinn B, Ran H, Xu K, et al. Combination of acid β -glucuronidase mutation and Saposin C deficiency in mice reveals Gba1 mutation dependent and tissue-specific disease phenotype. *Sci Rep*. 2019 Apr 3;9(1):5571.
60. Vilageliu L, Grinberg D. Involvement of Gaucher Disease Mutations in Parkinson Disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(7):758–64.
61. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet*. 1991 Oct;49(4):855–9.
62. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Sorge J, West C. Identification of the second common Jewish Gaucher disease mutation makes possible population-based screening for the heterozygous state. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec 1;88(23):10544–7.
63. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Mar 19;7:17.
64. Cormand B, Vilageliu L, Burguera JM, Balcells S, González-Duarte R, Grinberg D, et al. Gaucher disease in Spanish patients: analysis of eight mutations. *Hum Mutat*. 1995;5(4):303–9.

65. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen II, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004 Feb;163(2):58–66.
66. Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells.* 2019 Apr 19;8(4):364.
67. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, Hollak CEM. “Non-neuronopathic” Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):337–49.
68. Chérin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B, et al. The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inherit Metab Dis.* 2010 Aug;33(4):331–8.
69. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand.* 2007 Apr;115(4):275–8.
70. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):641–5.
71. Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain J Neurol.* 2010 Oct;133(10):2909–19.
72. Gielchinsky Y, Elstein D, Green R, Miller JW, Elstein Y, Algur N, et al. High prevalence of low serum vitamin B12 in a multi-ethnic Israeli population. *Br J Haematol.* 2001 Dec;115(3):707–9.
73. de Fost M, Out TA, de Wilde FA, Tjin EPM, Pals ST, van Oers MHJ, et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Ann Hematol.* 2008 Jun;87(6):439–49.
74. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol.* 2008 Jun;26(2):55–65.
75. Grabowski GA, Antonmaria AHM, Kolodny EH, Mistry PK. Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Mol Genet Metab.* 2021 Feb;132(2):59–75.
76. Aerts JM, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997 Dec;10(4):691–709.
77. Tayebi N, Stubblefield BK, Park JK, Orvisky E, Walker JM, LaMarca ME, et al. Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: implications for complexity in Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2003 Mar;72(3):519–34.
78. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab.* 2021 Feb;132(2):49–58.
79. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Jan 15;46(1):75–84.

80. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb;114(2):110–22.
81. Chan A, Holleran WM, Ferguson T, Crumrine D, Goker-Alpan O, Schiffmann R, et al. Skin ultrastructural findings in type 2 Gaucher disease: diagnostic implications. *Mol Genet Metab.* 2011 Dec;104(4):631–6.
82. El-Beshlawy A, Tylki-Szymanska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH, et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1–2):47–56.
83. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr.* 2003 Aug;143(2):273–6.
84. Oguri M, Saito Y, Okanishi T, Matuura Y, Akiyama S, Ikeguchi T, et al. High-frequency component in flash visual evoked potentials in type 3 Gaucher disease. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):19–27.
85. Benko W, Ries M, Wiggs EA, Brady RO, Schiffmann R, Fitzgibbon EJ. The saccadic and neurological deficits in type 3 Gaucher disease. *PLoS One.* 2011;6(7):e22410.
86. Phetthong T, Tim-Aroon T, Khongkraparn A, Noojarern S, Kuptanon C, Wichajarn K, et al. Gaucher disease: clinical phenotypes and refining GBA mutational spectrum in Thai patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 20;16(1):519.
87. Kurolap A, Del Toro M, Spiegel R, Gutstein A, Shafir G, Cohen IJ, et al. Gaucher disease type 3c: New patients with unique presentations and review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2019 Jun;127(2):138–46.
88. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr.* 2001 Apr;138(4):539–47.
89. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev.* 2011 Feb;33(2):131–9.
90. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):660–4.
91. Pastores GM, Barnett NL. Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type 1. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003 Feb;12(2):273–81.
92. Zimran A, Altarescu G, Elstein D. Pilot study using ambroxol as a pharmacological chaperone in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Feb;50(2):134–7.
93. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res.* 2003 Mar;53(3):387–95.
94. Tajima A, Ohashi T, Hamano SI, Higurashi N, Ida H. Gaucher disease patient with myoclonus epilepsy and a novel mutation. *Pediatr Neurol.* 2010 Jan;42(1):65–8.

95. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2010 Dec;160(23–24):609–24.
96. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int*. 2014 Dec;95(6):477–94.
97. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):996–1013.
98. Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Longo N, Burrow TA, Bernat JA, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab*. 2022 May;136(1):4–21.
99. Baldini M, Casirati G, Olivieri FM, Cassinero E, Khouri Chalouhi K, Poggiali E, et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:148–52.
100. Piran S, Amato D. Gaucher disease: a systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Jun;33(3):271–9.
101. de Mello RAF, Mello MBN, Pessanha LB, Fonseca APA. Skeletal involvement in Gaucher disease: extent of bone disease, splenic volume, and quality of life. *Radiol Bras*. 2021;54(2):71–6.
102. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002;75 Suppl 1:A2–12.
103. Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F, Di Rocco M, Iolascon G. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther*. 2014 Dec;31(12):1197–212.
104. Masi L, Brandi ML. Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. 2015;12(2):165–9.
105. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med*. 2006 Nov;17 Suppl:S2–5.
106. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Aug;27(8):1839–48.
107. Weinreb NJ, Camelo JS, Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab*. 2021 Feb;132(2):100–11.
108. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irún P, Armstrong J, Calvo C, Dalmau J, et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 May 3;12(1):84.
109. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):66–72.

110. Deegan P, Khan A, Camelo JS, Batista JL, Weinreb N. The International Collaborative Gaucher Group GRAF (Gaucher Risk Assessment for Fracture) score: a composite risk score for assessing adult fracture risk in imiglucerase-treated Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 18;16(1):92.
111. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, Balwani M, Burrow TA, Charrow J, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2017 Sep;92(9):929–39.
112. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol.* 2009 Nov;147(4):561–70.
113. Giraldo P, Andrade-Campos M, Morales M, SEGA (SEguimiento del paciente de GAucher, Gaucher patient follow-up) Group. Recommendations on the follow-up of patients with Gaucher disease in Spain: Results from a Delphi survey. *JIMD Rep.* 2023 Jan;64(1):90–103.
114. Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, et al. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 22;15(1):256.
115. Andrade-Campos M, Valero-Tena E, Verdu-Diaz J, Diaz-Manera J, Arevalo-Vargas I, Serrano-Gonzalo I, et al. Femur Infiltration: A Feature That Predict Bone Complications in Gaucher Disease. Re-Assessing Bone Marrow Involvement through Machine Learning. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):2605-2606.
116. Calvi LM, Link DC. Cellular complexity of the bone marrow hematopoietic stem cell niche. *Calcif Tissue Int.* 2014 Jan;94(1):112–24.
117. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007 Aug 10;130(3):456–69.
118. Londoño MA, Vallejo JM, Manzano AC. Normal Development and Maturation of Bone Marrow. Assessment by Magnetic Resonance Imaging. *Rev. Colomb. Radiol.* 2015; 26: 4206-12.
119. Adusumilli G, Kaggie JD, D'Amore S, Cox TM, Deegan P, MacKay JW, et al. Improving the quantitative classification of Erlenmeyer flask deformities. *Skeletal Radiol.* 2021 Feb;50(2):361–9.
120. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441.
121. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Jun;160(6):603–8.
122. Larroudé MS, Aguilar G, Rossi I, Drelichman G, Fernandez Escobar N, Basack N, et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Gaucher Disease in Argentina. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2016 Oct;19(4):444–9.

123. Mucci JM, Rozenfeld P. Pathogenesis of Bone Alterations in Gaucher Disease: The Role of Immune System. *J Immunol Res.* 2015;2015:192761.
124. Rozenfeld PA, Crivaro AN, Ormazabal M, Mucci JM, Bondar C, Delpino MV. Unraveling the mystery of Gaucher bone density pathophysiology. *Mol Genet Metab.* 2021 Feb;132(2):76–85.
125. Gervas-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocovi M, Giraldo P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126153.
126. Cox TM, Aerts JMFG, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):319–36.
127. Andrade-Campos M, Valero E, Roca M, Giraldo P, Spanish group on Gaucher Disease. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Feb;68:126–34.
128. Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, et al. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 22;15(1):256.
129. Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, Kotela I, Krakowiak J, Hordowicz M, et al. Avascular Necrosis of Femoral Head-Overview and Current State of the Art. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 15;19(12):7348.
130. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleja Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15(4):188–210.
131. Manual SER de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas.
132. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):139–46.
133. Hofbauer LC, Schoppen M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004 Jul 28;292(4):490–5.
134. Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(3):171–80.
135. Liu W, Yang LH, Kong XC, An LK, Wang R. Meta-analysis of osteoporosis: fracture risks, medication and treatment. *Minerva Med.* 2015 Aug;106(4):203–14.
136. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* 2011 Jun;11(6):411–25.
137. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore).* 1985 Sep;64(5):310–22.
138. Reed MC, Bauernfreund Y, Cunningham N, Beaton B, Mehta AB, Hughes DA. Generation of osteoclasts from type 1 Gaucher patients and correlation with clinical and genetic features of disease. *Gene.* 2018 Dec 15;678:196–206.

139. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Feb;68:203–8.
140. Williams C, Sapra A. Osteoporosis Markers. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559306/>
141. Sabri SA, Chavarria JC, Ackert-Bicknell C, Swanson C, Burger E. Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Orthopedics.* 2023;46(1):e20–6.
142. Elstein D, Foldes AJ, Zahrieh D, Cohn GM, Djordjevic M, Brutaru C, et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Jun 15;47(1):56–61.
143. Deegan PB, Cox TM. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:81–106.
144. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1253–7.
145. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023 Feb;176(2):182–95.
146. Asadipooya K, Weinstock A. Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Jul;39(7):1343–50.
147. Danna EA, Nolan GP. Transcending the biomarker mindset: deciphering disease mechanisms at the single cell level. *Curr Opin Chem Biol.* 2006 Feb;10(1):20–7.
148. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK402288/>.
149. Di Rosa M, Distefano G, Zorena K, Malaguarnera L. Chitinases and immunity: Ancestral molecules with new functions. *Immunobiology.* 2016 Mar;221(3):399–411.
150. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):1288–92.
151. Fuller M, Tucker JN, Lang DL, Dean CJ, Fietz MJ, Meikle PJ, et al. Screening patients referred to a metabolic clinic for lysosomal storage disorders. *J Med Genet.* 2011 Jun;48(6):422–5.
152. Wajner A, Michelin K, Burin MG, Pires RF, Pereira MLS, Giugliani R, et al. Biochemical characterization of chitotriosidase enzyme: comparison between normal individuals and patients with Gaucher and with Niemann-Pick diseases. *Clin Biochem.* 2004 Oct;37(10):893–7.
153. Krecak I, Gveric-Krecak V, Roncevic P, Basic-Kinda S, Gulin J, Lapic I, et al. Serum chitotriosidase: a circulating biomarker in polycythemia vera. *Hematol Amst Neth.* 2018 Dec;23(10):793–802.

154. Eide KB, Stockinger LW, Lewin AS, Tøndervik A, Eijsink VGH, Sørlie M. The role of active site aromatic residues in substrate degradation by the human chitotriosidase. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Feb;1864(2):242–7.
155. Giraldo P, Cenarro A, Alfonso P, Pérez-Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralt M, et al. Chitotriosidase genotype and plasma activity in patients type 1 Gaucher's disease and their relatives (carriers and non carriers). *Haematologica*. 2001 Sep;86(9):977–84.
156. Sperb-Ludwig F, Heineck BL, Michelin-Tirelli K, Alegra T, Schwartz IVD. Chitotriosidase on treatment-naïve patients with Gaucher disease: A genotype vs phenotype study. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2019 May;492:1–6.
157. Grace ME, Balwani M, Nazarenko I, Prakash-Cheng A, Desnick RJ. Type 1 Gaucher disease: null and hypomorphic novel chitotriosidase mutations-implications for diagnosis and therapeutic monitoring. *Hum Mutat*. 2007 Sep;28(9):866–73.
158. Quintana L, Monasterio A, Escuredo K, del Amo J, Alfonso P, Elortza F, et al. Identification of chitotriosidase isoforms in plasma of Gaucher disease patients by two dimensional gel electrophoresis. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jul;1764(7):1292–8.
159. Irún P, Alfonso P, Aznarez S, Giraldo P, Pocovi M. Chitotriosidase variants in patients with Gaucher disease. Implications for diagnosis and therapeutic monitoring. *Clin Biochem*. 2013 Dec;46(18):1804–7.
160. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Bliek J, de Meulemeester TM, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998 Oct 2;273(40):25680–5.
161. Nilsson O, Svennerholm L. Accumulation of glucosylceramide and glucosylsphingosine (psychosine) in cerebrum and cerebellum in infantile and juvenile Gaucher disease. *J Neurochem*. 1982 Sep; 39(3): p. 709-18.
162. Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB, Zampieri M, Dionisi-Vici C, Strisciuglio P, et al. Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Mar 1;55(3):403–14.
163. Fuller M, Szer J, Stark S, Fletcher JM. Rapid, single-phase extraction of glucosylsphingosine from plasma: A universal screening and monitoring tool. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015 Oct 23;450:6–10.
164. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PloS One*. 2013;8(11):e79732.
165. Irún P, Cebolla JJ, López de Frutos L, De Castro-Orós I, Roca-Espiau M, Giraldo P. LC-MS/MS analysis of plasma glucosylsphingosine as a biomarker for diagnosis and follow-up monitoring in Gaucher disease in the Spanish population. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Apr 28;58(5):798–809.
166. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 28;21(19):7159.

167. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CEM, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):33–9.
168. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, et al. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2012 Feb 14;12:3.
169. Politz O, Kodelja V, Guillot P, Orfanos CE, Goerdt S. Pseudoexons and regulatory elements in the genomic sequence of the beta-chemokine, alternative macrophage activation-associated CC-chemokine (AMAC)-1. *Cytokine*. 2000 Feb;12(2):120–6.
170. Hieshima K, Imai T, Baba M, Shoudai K, Ishizuka K, Nakagawa T, et al. A novel human CC chemokine PARC that is most homologous to macrophage-inflammatory protein-1 alpha/LD78 alpha and chemotactic for T lymphocytes, but not for monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1997 Aug 1;159(3):1140–9.
171. Adema GJ, Hartgers F, Verstraten R, de Vries E, Marland G, Menon S, et al. A dendritic-cell-derived C-C chemokine that preferentially attracts naive T cells. *Nature*. 1997 Jun 12;387(6634):713–7.
172. Serrano Gonzalo I, López de Frutos L, Roca Espiau M, Köhler R, Giraldo P. Plasmatic exosome miRNA profiles in Gaucher patients. Are they useful to bone disease assessment? *SSIEM22-2888Lysosomal disorders*. *JIMD* 2022; 45: 330.
173. Reape TJ, Rayner K, Manning CD, Gee AN, Barnette MS, Burnand KG, et al. Expression and cellular localization of the CC chemokines PARC and ELC in human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 1999 Feb;154(2):365–74.
174. Kusano F, Tanaka Y, Marumo F, Sato C. Expression of C-C chemokines is associated with portal and periportal inflammation in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2000 Mar;80(3):415–22.
175. Schutyser E, Struyf S, Wuyts A, Put W, Geboes K, Grillet B, et al. Selective induction of CCL18/PARC by staphylococcal enterotoxins in mononuclear cells and enhanced levels in septic and rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2001 Dec;31(12):3755–62.
176. Chang KL, Hwu WL, Yeh HY, Lee NC, Chien YH. CCL18 as an alternative marker in Gaucher and Niemann-Pick disease with chitotriosidase deficiency. *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Jan 15;44(1):38–40.
177. Jian J, Chen Y, Liberti R, Fu W, Hu W, Saunders-Pullman R, et al. Chitinase-3-like Protein 1: A Progranulin Downstream Molecule and Potential Biomarker for Gaucher Disease. *EBioMedicine*. 2018 Feb;28:251–60.
178. He CH, Lee CG, Dela Cruz CS, Lee CM, Zhou Y, Ahangari F, et al. Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor α 2. *Cell Rep*. 2013 Aug 29;4(4):830–41.
179. Giraldo P, Gómez J, Ronzoni-Blázquez G, Gervas-Arruga J, Montoto C. Machine learning-driven biomarker discovery for bone complications in type 1 Gaucher disease patients. *SSIEM22-2888Lysosomal disorders*. *JIMD* 2022; 45: 278.

180. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):783–8.
181. Regenboog M, van Kuilenburg ABP, Verheij J, Swinkels DW, Hollak CEM. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):431–7.
182. Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, Heraoui D, Fantin B, Fain O, et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol Dis*. 2012 Jun 15;49(1):53–7.
183. Medrano-Engay B, Irún P, Gervas-Arruga J, et al. Iron homeostasis and inflammatory biomarker analysis in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53:171-5. 10.1016/j.bcmd.2014.07.007.
184. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2010 Jul;85(7):472–6.
185. Casal JA, Lacerda L, Pérez LF, Pinto RA, Clara Sá Miranda M, Carlos Tutor J. Relationships between serum markers of monocyte/macrophage activation in type 1 Gaucher's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Jan;40(1):52–5.
186. van Dussen L, Lips P, Everts VE, Bravenboer N, Jansen IDC, Groener JEM, et al. Markers of bone turnover in Gaucher disease: modeling the evolution of bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2194–205.
187. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Henderson N, Wessel H, Barranger JA. Correlation of surrogate markers of Gaucher disease. Implications for long-term follow up of enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2004 Jun;344(1–2):101–7.
188. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw*. 1999 Jun;10(2):205–10.
189. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1997 Aug;23(2):201–12.
190. Vitner EB, Farfel-Becker T, Eilam R, Biton I, Futerman AH. Contribution of brain inflammation to neuronal cell death in neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Brain J Neurol*. 2012 Jun;135(Pt 6):1724–35.
191. Altarescu G, Zimran A, Michelakis H, Elstein D. TNF-alpha levels and TNF-alpha gene polymorphism in type I Gaucher disease. *Cytokine*. 2005 Jul 21;31(2):149–52.
192. Jian J, Tian QY, Hettinghouse A, Zhao S, Liu H, Wei J, et al. Programulin Recruits HSP70 to β -Glucocerebrosidase and Is Therapeutic Against Gaucher Disease. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:212–24.
193. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep 1;20(3):347–71.
194. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1867–71.

195. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*. 2002 Oct 16;288(15):1889–97.
196. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1995 Feb;10(2):243–9.
197. Gao C, Song H, Chen B, Zhang Z, Yue H. The Assessment of the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians and Calcaneal Quantitative Ultrasound in Identifying Osteoporotic Fractures and Falls Among Chinese People. *Front Endocrinol*. 2021;12:684334.
198. Kudsk KA, Munoz-Del-Rio A, Busch RA, Kight CE, Schoeller DA. Stratification of Fat-Free Mass Index Percentiles for Body Composition Based on National Health and Nutrition Examination Survey III Bioelectric Impedance Data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Feb;41(2):249–57.
199. Roca-Espiau M, Andrade-Campos M, Cebolla JJ, López de Frutos L, Medrano-Engay B, López-Royo MP, et al. Muscle-tendon weakness contributes to chronic fatigue syndrome in Gaucher's disease. *J Orthop Surg*. 2019 Nov 21;14(1):383.
200. Arteaga de Murphy C, Meléndez-Alafort L, Montoya-Molina CE, Sepúlveda-Méndez J. Radiopharmacokinetic data for $99m$ Tc-ABP--a new radiopharmaceutical for bone scanning: comparison with $99m$ Tc-MDP. *Nucl Med Biol*. 1997 Jan;24(1):27–33.
201. Wang J, Ye M, Liu Z, Wang C. Precision of cortical bone reconstruction based on 3D CT scans. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc*. 2009 Apr;33(3):235–41.
202. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Classification and detection of bone marrow lesions with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol*. 1998 Oct;27(10):529–45.
203. Schick F, Bongers H, Jung WI, Skalej M, Lutz O. Localized Larmor frequency-guided fat and water proton MRI of the spine: a method to emphasize pathological findings. *Magn Reson Imaging*. 1991;9(4):509–15.
204. Gallagher TA, Nemeth AJ, Hacein-Bey L. An introduction to the Fourier transform: relationship to MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):1396–405.
205. Roca M. Resonancia Magnética del sistema musculoesquelético. Doyma. Barcelona 1992. 1-23.
206. Chan BY, Gill KG, Rebsamen SL, Nguyen JC. MR Imaging of Pediatric Bone Marrow. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2016 Oct;36(6):1911–30.
207. Chiarilli MG, Delli Pizzi A, Mastrodicasa D, Febo MP, Cardinali B, Consorte B, et al. Bone marrow magnetic resonance imaging: physiologic and pathologic findings that radiologist should know. *Radiol Med (Torino)*. 2021 Feb;126(2):264–76.
208. Laor T, Jaramillo D. MR imaging insights into skeletal maturation: what is normal? *Radiology*. 2009 Jan;250(1):28–38.
209. Jaramillo D, Laor T, Hoffer FA, Zaleske DJ, Cleveland RH, Buchbinder BR, et al. Epiphyseal marrow in infancy: MR imaging. *Radiology*. 1991 Sep;180(3):809–12.

210. Zawin JK, Jaramillo D. Conversion of bone marrow in the humerus, sternum, and clavicle: changes with age on MR images. *Radiology*. 1993 Jul;188(1):159–64.
211. Akhavan S, Martinkovich SC, Kasik C, DeMeo PJ. Bone Marrow Edema, Clinical Significance, and Treatment Options: A Review. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 Oct 15;28(20):e888–99.
212. Gan C, Robertson PL, Lai JKC, Szer J. Fat fraction quantification of bone marrow in the lumbar spine using the LiverLab assessment tool in healthy adult volunteers and patients with Gaucher disease. *Intern Med J*. 2023 Jul;53(7):1163–9.
213. Dawson KL, Moore SG, Rowland JM. Age-related marrow changes in the pelvis: MR and anatomic findings. *Radiology*. 1992 Apr;183(1):47–51.
214. Constable RT. MR physics of body MR imaging. *Radiol Clin North Am*. 2003 Jan;41(1):1–15, v.
215. Zubler V, Mengardi B, Pfirrmann CWA, Duc SR, Schmid MR, Hodler J, et al. Bone marrow changes on STIR MR images of asymptomatic feet and ankles. *Eur Radiol*. 2007 Dec;17(12):3066–72.
216. Singhal V, Bredella MA. Marrow adipose tissue imaging in humans. *Bone*. 2019 Jan;118:69–76. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.009.
217. Leonhardt Y, Gassert FT, Feuerriegel G, Gassert FG, Kronthaler S, Boehm C, et al. Vertebral bone marrow T2* mapping using chemical shift encoding-based water-fat separation in the quantitative analysis of lumbar osteoporosis and osteoporotic fractures. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Aug;11(8):3715–25.
218. Roca M, Mota J, Giraldo P, Pérez Calvo J, Gómez Pereda R, Giralt M. [Magnetic resonance in the diagnosis of extent and osseous complications of Gaucher's disease type 1]. *Rev Clin Esp*. 1997 Aug;197(8):550–4.
219. Degnan AJ, Ho-Fung VM, Wang DJ, Ficicioglu C, Jaramillo D. Gaucher disease status and treatment assessment: pilot study using magnetic resonance spectroscopy bone marrow fat fractions in pediatric patients. *Clin Imaging*. 2020 Jul;63:1–6.
220. Roca-Espiau M Técnicas de diagnóstico por la imagen para el estudio del sistema óseo. In *La afectación ósea en la enfermedad de Gaucher 2^a ed*-Madrid 2018. ISBN-978-84-759-2803-6. Pg 39-64.
221. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood*. 1997 Sep 15;90(6):2127–47.
222. Montoya-Molina CE, Sepúlveda-Méndez J, Arteaga-de-Murphy C, Meléndez-Alafort L, Rojas-Bautista JC, López-Alvarenga JC. [99m-Tc alendronate as a new option in bone gammagraphy]. *Rev Investig Clin Organ Hosp Enfermedades Nutr*. 1997;49(5):373–7.
223. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):554–61.
224. Nazia Fathima SM, Tamilselvi R, Parisa Beham M, Sabarinathan D. Diagnosis of Osteoporosis using modified U-net architecture with attention unit in DEXA and X-ray images. *J X-Ray Sci Technol*. 2020;28(5):953–73.

225. Funke M, Kopka L, Vosshenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW, et al. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology*. 1995 Jan;194(1):77–81.
226. Carlson BB, Salzmann SN, Shirahata T, Ortiz Miller C, Carrino JA, Yang J, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia diagnosed using quantitative CT in 296 consecutive lumbar fusion patients. *Neurosurg Focus*. 2020 Aug;49(2):E5.
227. Poll LW, Willers R, Häussinger D, Mödder U, vom Dahl S. [MRI bone marrow findings in 63 patients with type I Gaucher disease]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2010 Nov;182(11):979–85.
228. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol*. 1997 Dec;26(12):687–96.
229. Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol*. 2007 Apr;62(1):132–7.
230. Mariani G, Perri M, Minichilli F, Ortori S, Linari S, Giona F, et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jun;206(6):1245–52.
231. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018 Oct;2(10):719–31.
232. Huang S, Yang J, Fong S, Zhao Q. Artificial intelligence in cancer diagnosis and prognosis: Opportunities and challenges. *Cancer Lett*. 2020 Feb 28;471:61–71.
233. Bertsimas D, Wiberg H. Machine Learning in Oncology: Methods, Applications, and Challenges. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020 Oct;4:885–94.
234. Mesko B. The role of artificial intelligence in precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2017 Sep 3;2(5):239–41.
235. Jefferies JL, Spencer AK, Lau HA, Nelson MW, Giuliano JD, Zabinski JW, et al. A new approach to identifying patients with elevated risk for Fabry disease using a machine learning algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 20;16(1):518.
236. Saboury B, Morris M, Siegel E. Future Directions in Artificial Intelligence. *Radiol Clin North Am*. 2021 Nov;59(6):1085–95.
237. Shi YH, Wang Q. The Artificial Intelligence-Enabled Medical Imaging: Today and Its Future. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih*. 2019 Jun 30;34(2):71–5.
238. Guerrisi A, Falcone I, Valenti F, Rao M, Gallo E, Ungania S, et al. Artificial Intelligence and Advanced Melanoma: Treatment Management Implications. *Cells*. 2022 Dec 8;11(24):3965.
239. Chea P, Mandell JC. Current applications and future directions of deep learning in musculoskeletal radiology. *Skeletal Radiol*. 2020 Feb;49(2):183–97.
240. Mohammad-Rahimi H, Motamedian SR, Rohban MH, Krois J, Uribe SE, Mahmoudinia E, et al. Deep learning for caries detection: A systematic review. *J Dent*. 2022 Jul;122:104115.

241. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2020 Apr;61(4):488–95.
242. Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know.” *Eur J Radiol.* 2022 Jan;146:110055.
243. Cárcamo Ibarra PM, López González UA, Esteban Hurtado A, Navas de la Cruz MA, Asensio Valero L, Diez Domingo S. Progress and current utility of radiomics in PET/CT study of non-metastatic breast cancer: A systematic review. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* 2023;42(2):83–92.
244. Huang EP, O’Connor JPB, McShane LM, Giger ML, Lambin P, Kinahan PE, et al. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023 Feb;20(2):69–82.
245. Cárcamo Ibarra PM, López González UA, Esteban Hurtado A, Orrego Castro N, Diez Domingo S. Exploring the opinion of Spanish medical specialists about the usefulness of radiomics in oncology. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* 2023;42(4):231–7.
246. Jiang YW, Xu XJ, Wang R, Chen CM. Radiomics analysis based on lumbar spine CT to detect osteoporosis. *Eur Radiol.* 2022 Nov;32(11):8019–26.
247. Elmahdy M, Sebro R. Radiomics analysis in medical imaging research. *J Med Radiat Sci.* 2023 Mar;70(1):3–7.
248. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp.* 2018 Nov 14;2(1):36.
249. Chetan MR, Gleeson FV. Radiomics in predicting treatment response in non-small-cell lung cancer: current status, challenges and future perspectives. *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):1049–58.
250. Jha AK, Mithun S, Purandare NC, Kumar R, Rangarajan V, Wee L, et al. Radiomics: a quantitative imaging biomarker in precision oncology. *Nucl Med Commun.* 2022 May 1;43(5):483–93.
251. Theek B, Nolte T, Pantke D, Schrank F, Gremse F, Schulz V, et al. Emerging methods in radiology. *Radiol.* 2020 Nov;60(Suppl 1):41–53.
252. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucuronidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher’s disease. *Am J Hum Genet.* 1971 Jan;23(1):62–6.
253. Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Jul;12(7):3717–24.
254. Valero-Tena E, Roca-Espiau M, Verdú-Díaz J, Diaz-Manera J, Andrade-Campos M, Giraldo P. Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher’s disease. *Front Med.* 2023;10:1098472.
255. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2835–43.

256. Zimran A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Fernandez-Sasso D, et al. Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *Am J Hematol.* 2018 Feb;93(2):205–12.
257. Dinur T, Zimran A, Becker-Cohen M, Arkadir D, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Long Term Follow-Up of 103 Untreated Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease. *J Clin Med.* 2019 Oct 11;8(10):1662.
258. Cappellini MD, Carubbi F, Di Rocco M, Giona F, Giuffrida G. Long-term bone outcomes in Italian patients with Gaucher disease type 1 or type 3 treated with imiglucerase: A sub-study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis.* 2023 Jan;98:102705.
259. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):110–5.
260. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab.* 2017 Nov;122(3):122–9.
261. Mikosch P. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Gaucher disease and bone. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Oct;25(5):665–81.
262. Basiri M, Ghaffari ME, Ruan J, Murugesan V, Kleytman N, Belinsky G, et al. Osteonecrosis in Gaucher disease in the era of multiple therapies: Biomarker set for risk stratification from a tertiary referral center. *eLife.* 2023 May 30;12:e87537.
263. de Fost M, van Noesel CJM, Aerts JMFG, Maas M, Pöll RG, Hollak CEM. Persistent bone disease in adult type 1 Gaucher disease despite increasing doses of enzyme replacement therapy. *Haematologica.* 2008 Jul;93(7):1119–20.
264. Raskovalova T, Deegan PB, Mistry PK, Pavlova E, Yang R, Zimran A, et al. Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity. A systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica.* 2021 Feb 1;106(2):437–45.
265. Serrano-Gonzalo I, López de Frutos L, Köhler R, Roca-Espiau M, Giraldo P. Study of miRNA expression profiles depending on the severity of bone involvement in patients with Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2023; 138(2):107314. [cited 2024 Jan 3]; Available from: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/p1540_study_of_miRNA_expre ssion_profiles_in.1421.aspx
266. Wang DT. Magnetic Resonance Imaging of Bone Marrow: A Review – Part I. 1(2).
267. Shah LM, Hanrahan CJ. MRI of spinal bone marrow: part I, techniques and normal age-related appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Dec;197(6):1298–308.
268. Del Grande F, Farahani SJ, Carrino JA, Chhabra A. Bone marrow lesions: A systematic diagnostic approach. *Indian J Radiol Imaging.* 2014 Jul;24(3):279–87.

269. Mariani G, Perri M, Minichilli F, Ortori S, Linari S, Giona F, et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Jun;206(6):1245–52.
270. Segrelles JD, Medina R, Blanquer I, Martí-Bonmatí L. Increasing the Efficiency on Producing Radiology Reports for Breast Cancer Diagnosis by Means of Structured Reports. A Comparative Study. *Methods Inf Med.* 2017 May 18;56(3):248–60.
271. Paskulin L d'Ávila, Starosta RT, Bertholdo D, Vairo FP, Vedolin L, Schwartz IVD. Bone marrow burden score is not useful as a follow-up parameter in stable patients with type 1 Gaucher disease after 5 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2021 Sep;90:102591.
272. Lai JKC, Robertson PL, Goh C, Szer J. Intraobserver and interobserver variability of the bone marrow burden (BMB) score for the assessment of disease severity in Gaucher disease. Possible impact of reporting experience. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Feb;68:121–5.
273. Person A, Janitz E, Thapa M. Pediatric Bone Marrow: Normal and Abnormal MRI Appearance. *Semin Roentgenol.* 2021 Jul;56(3):325–37.
274. Chiacchio G, Castellani D, Nedbal C, De Stefano V, Brocca C, Tramanzoli P, et al. Radiomics vs radiologist in prostate cancer. Results from a systematic review. *World J Urol.* 2023 Mar;41(3):709–24.
275. Tramanzoli P, Castellani D, De Stefano V, Brocca C, Nedbal C, Chiacchio G, et al. Radiomics vs radiologist in bladder and renal cancer. Results from a systematic review. *Cent Eur J Urol.* 2023;76(1):12–9.
276. Li G, Li L, Li Y, Qian Z, Wu F, He Y, et al. An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas. *Brain J Neurol.* 2022 Apr 29;145(3):1151–61.
277. Zhang S, Liu M, Li S, Cui J, Zhang G, Wang X. An MRI-based radiomics nomogram for differentiating spinal metastases from multiple myeloma. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 2023 Jul 24;23(1):72.
278. Zhan J, Liu S, Dong C, Ge Y, Xia X, Tian N, et al. Shoulder MRI-based radiomics for diagnosis and severity staging assessment of surgically treated supraspinatus tendon tears. *Eur Radiol.* 2023 Aug;33(8):5587–93.
279. Wang W, Fan Z, Zhen J. MRI radiomics-based evaluation of tuberculous and brucella spondylitis. *J Int Med Res.* 2023 Aug;51(8):3000605231195156.
280. Cheng L, Cai F, Xu M, Liu P, Liao J, Zong S. A diagnostic approach integrated multimodal radiomics with machine learning models based on lumbar spine CT and X-ray for osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2023 Nov;41(6):877–89.
281. Polidori T, De Santis D, Rucci C, Tremamunno G, Piccinni G, Pugliese L, et al. Radiomics applications in cardiac imaging: a comprehensive review. *Radiol Med (Torino).* 2023 Aug;128(8):922–33.