

¹Sergio Franco-Ornelas, ¹Mario González-Vite,
¹Nancy Núñez-Villegas, ¹Karina Solís-Labastida,
²Jorge Mena Brito-Trejo

Enfermedad de Gaucher: hallazgos clínicos en 11 niños

¹Centro de Excelencia para Enfermedades Lisosomales,
Departamento de Hematología Pediátrica
²División de Pediatría

Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Sergio Franco-Ornelas
Tel: (55) 5724 5900, extensión 23511. Fax: (55) 5724 5900
Correo electrónico: s_franco_ornelas@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la enfermedad de Gaucher, el trastorno de depósito lisosomal más frecuente, presenta un modo de herencia autosómica recesiva por una deficiencia de la enzima β -glucosidasa ácida. El objetivo en esta investigación fue describir las características clínicas, síntomas, evolución y tratamiento de pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad de Gaucher.

Métodos: se realizó una revisión de los expedientes médicos de todos los pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, en los últimos 11 años. Se registraron datos clínicos y demográficos.

Resultados: se identificaron 11 pacientes con enfermedad de Gaucher, ocho mujeres y tres hombres entre siete y 172 meses de edad. De acuerdo con las características clínicas, cuatro fueron clasificados con tipo I, dos con tipo II y cinco con tipo III.

Conclusiones: un mejor entendimiento de las manifestaciones clínicas y fenotipos de la enfermedad de Gaucher en pacientes mexicanos contribuirá a un diagnóstico y un tratamiento oportunos.

Palabras clave

enfermedad de Gaucher
lisosomas
pediatría

Summary

Background: Gaucher's disease, the most prevalent lysosome storage disorder, presents an autosomal recessive mode of inheritance with a deficiency of the acid β -glucosidase enzyme. Our objective was to describe the clinical features, symptoms, evolution and treatment of Gaucher's disease in Mexican pediatric patients.

Methods: the medical files of every patient diagnosed with Gaucher's treated during the last 11 years at the Pediatrics Department at General Hospital "Dr. Gaudencio González Garza" were reviewed. Demographic and clinical data were registered.

Results: eleven patients were diagnosed with Gaucher's Disease: eight women and three men between the age of 7 and 172 months. Four patients were classified as type I, two as type II and five as type III.

Conclusions: a better understanding of the clinical features and diverse phenotypes in Mexican patients with Gaucher disease will contribute to a timely diagnosis and a continuous, individualized treatment.

Key words

Gaucher disease
lysosomes
pediatrics

Introducción

La enfermedad de Gaucher es el trastorno genético de almacenamiento lisosomal más frecuente.¹⁻⁴ Se trata de una alteración rara, hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por la deficiencia de la enzima β -glucocerebrosidasa (β -GA). La actividad reducida de esta enzima causa acumulación de grandes

cantidades del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de los macrófagos. Estas células, denominadas células de Gaucher, se infiltran en la médula ósea, pulmones, hígado, bazo, corazón y cerebro y aumentan el nivel de inflamación de moléculas provenientes de los macrófagos como citocinas, interleucina 6, 10 y factor alfa de necrosis tumoral, contribuyendo a la patogénesis de la enfermedad y al aumento de la actividad osteoclástica en

los huesos, originando osteopenia, osteoporosis y fracturas. Asimismo, la concentración de macrófagos en los órganos afectados incrementa la severidad de la enfermedad.^{2,5,6}

La enfermedad de Gaucher es más frecuente en judíos asquenazíes, con una prevalencia de portadores de 1:400 a 1:800 nacidos vivos. En la población general la frecuencia se calcula entre 1:40 000 a 1:60 000 nacimientos.⁷ El cuadro clínico del padecimiento varía importantemente debido a la heterogeneidad del defecto genético subyacente. El gen de la β -GA está localizado en el cromosoma 1q2.1 y se han reportado casi 300 mutaciones asociadas con él, lo que origina una gran diversidad fenotípica incluso en genotipos iguales.⁸ En la población judía asquenazí las mutaciones más comunes son las N370S, 84GG, L444P e IVS2+1, y en el resto de la población son más frecuentes las N370S, D4094, L444P, R463C e IVS2+1.^{9,10} El conocimiento de ciertas correlaciones genotipo/fenotipo puede ser útil en la predicción de la severidad y valoración de la progresión de los síntomas clínicos.¹¹ El alelo N370S homocigoto se asocia con un fenotipo menos severo aunque de amplia variabilidad clínica, mientras que el heterocigoto es protector contra la afectación del sistema nervioso central,³ y el homocigoto L444P está asociado con síntomas neurológicos tempranos.¹²

La enfermedad de Gaucher se ha clasificado en tres tipos con base en la presencia y gravedad del compromiso neurológico:

- *Tipo I o no neuropático*: es el más frecuente (1:40 000 a 1:60 000 nacimientos) y es el predominante en América del Norte y Europa;^{3,7} tiene un curso crónico caracterizado por visceromegalias y alteraciones esqueléticas secundarias a los depósitos de glucosilceramida en los huesos.^{1,13} En estos pacientes la β -GA tiene una activación normal de 10 a 15 %⁵ y su esperanza de vida varía entre seis y 80 años.^{2,6}
- *Tipo II o neuropática aguda infantil*: es el menos frecuente (1:100,000 nacimientos) pero más grave, pues cursa con hepatoesplenomegalia y afección neurológica desde el nacimiento con deterioro precoz, severo y progresivo que puede causar la muerte en los dos primeros años de vida.^{6,13} Los signos neurológicos incluyen estrabismo, estridor y retroflexión de la cabeza, y compromiso de los centros motores bulbares.² Las afecciones hematológicas son comunes y como consecuencia se presenta fatiga, sangrados esporádicos e infecciones recurrentes.
- *Tipo III o neuropática subaguda*: forma intermedia que aparece en niños mayores y adultos jóvenes; se caracteriza por apraxia oculomotora, hepatomegalia, esplenomegalia extrema, dolor óseo y síntomas neurológicos que comienzan tardíamente en comparación con el tipo II. Los pacientes que sobreviven la adolescencia pueden vivir varios años después del inicio de la enfermedad.^{2,6}

Los tipos II y el III presentan niveles de activación de la β -GA menor que la de los pacientes con enfermedad de Gau-

cher I. Recientemente se han identificado tres subtipos de enfermedad de Gaucher III: el subtipo IIIa caracterizado por hepatoesplenomegalia leve, demencia y crisis mioclónicas; el tipo IIIb (encontrado principalmente al norte de Suecia) presenta hepatoesplenomegalia severa, afecciones óseas, neurológicas, lenguaje escandido y ataxia; la IIIc cursa con manifestaciones cardiovasculares y calcificación de las válvulas aórtica y mitral.^{2,14-16}

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Gaucher se confirma mediante un análisis genético molecular que demuestre la deficiencia en la actividad de la enzima β -GA en leucocitos, dado que el nivel de activación de esta enzima puede hacer que individuos portadores heterocigotos e individuos normales se confundan.^{2,5,13,17} El tratamiento es multidisciplinario y comprende tres aspectos: evaluación basal y monitorización periódica de la evolución de la enfermedad, manejo de los síntomas y reducción de la glucosilceramida acumulada.^{18,19} La terapia de reemplazo enzimático (TRE) está basada en un análogo de la enzima deficiente denominado imiglucerasa (Cerezyme,® Genzyme Co, USA),^{20,21} una glucocerebrosidasa recombinante producida en células de ovario de hámster chino. La TRE logra restablecer los niveles de hemoglobina y plaquetas en el primer año de su administración y reducir las visceromegalias entre 20 y 30 % del volumen inicial al cabo de un año, y entre 30 y 40 % en los siguientes

Cuadro I | Características clínicas de los 11 pacientes

Característica	Pacientes	
	n	%
Sexo		
Masculino	3	27.2
Femenino	8	72.8
Edad al diagnóstico (meses)		
0-29	6	54.5
30-59	1	9.0
60-89	3	27.2
≥ 90	1	9.0
Desnutrición	6	54.5
Alteraciones óseas (n = 10)		
Infarto óseo	1	10.0
Infarto óseo corticomedular	3	30.0
Osteonecrosis	5	50.0
Fracturas patológicas	2	20.0
Matraz Erlen Meyer	9	90.0
Osteopenia	5	50.0
Visceromegalias		
Esplenomegalia	11	100.0
Hepatomegalia	11	100.0
Alteraciones hematológicas		
Anemia (g/dL)	11	100.0
Trombocitopenia (/mm ³)	10	100.0
Talla (cm) Media (intervalo)	0.87 (0.64-1.48)	
Peso (kg) Media (intervalo)	13.74 (5.7-38.5)	

cinco años sin llegar a la normalización; las manifestaciones óseas también mejoran aunque de manera más lenta.^{1,22} La TRE es un tratamiento seguro y los efectos secundarios son leves: molestias locales en el sitio de infusión, fiebre, escalofríos, malestar abdominal y náuseas o vómitos. Los objetivos terapéuticos primordiales son retrasar la afección ósea, normalizar los niveles de hemoglobina, incrementar el número de plaquetas, reducir el volumen hepatoesplénico y promover el crecimiento óptimo de los pacientes. Los efectos del retiro o suspensión de la TRE han sido poco estudiados, pero se sabe que provoca recidiva de la sintomatología y que la respuesta suele ser más lenta cuando se reinicia el tratamiento, lo que evidencia la importancia de que el reemplazo enzimático sea permanente. El tratamiento sintomático sigue siendo útil en los pacientes no susceptibles de recibir terapia sustitutiva.^{19,23}

En México no se conoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad de Gaucher y existen pocos reportes que describan las características clínicas de los enfermos. En este trabajo se analizó una serie de pacientes pediátricos tratados en un hospital de concentración de alta especialidad perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo para describir las manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento de la enfermedad de Gaucher en la población del Centro de Excelencia para Enfermedades Lisosomales, del Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron en el estudio pacientes de 0 a 16 años de edad diagnosticados con enfermedad de Gaucher tipos I, II y III en el periodo comprendido entre 1994 y 2005. Las variables analizadas se obtuvieron de los expedientes médicos e incluyeron datos demográficos, hallazgos clínicos (visceromegalias, citopenias), manifestaciones neurológicas y alteraciones esqueléticas radiológicas, así como exámenes para el diagnóstico de la enfermedad: biopsia de hígado, aspirado de médula ósea, determinación de la actividad enzimática β-glucosidasa, y análisis mutacional. También se revisaron el tratamiento y la evolución de los casos.

Para la descripción de los resultados se utilizó estadística descriptiva. En las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión; las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Cuando se hizo comparación entre grupos, las diferencias se calcularon con prueba de χ² y el valor de significancia utilizado fue menor a 0.05.

Resultados

De 7150 expedientes pediátricos revisados se encontraron 11 pacientes (0.16 %) con enfermedad de Gaucher. Las características clínicas se presentan en el cuadro I. Tres pacientes (27 %) eran hombres y ocho mujeres (73 %), con edades entre siete y 172 meses (promedio de 23 meses). La talla promedio fue de 87 cm y el peso de 13.7 kg; todos los casos presentaban algún grado de desnutrición. El 100 % de los niños tenía hepatoesplenomegalia confirmada por exploración física y ultrasonido abdominal. En todos los casos se presentó anemia con un promedio de hemoglobina de 8.8 g/dL y trombocitopenia en 10 niños, con un promedio de plaquetas de 77 000/mm³. Diez pacientes mostraron alteraciones óseas, la más frecuente fue la deformidad en matraz Erlen Meyer (90 %), seguida por osteopenia y osteonecrosis en porcentajes iguales (50 %) e infartos (40 %). Seis niños (55 %) sufrían afección neurológica (cuadro II) y todos presentaron más de una alteración: estrabismo, crisis mioclónicas y espasticidad en dos casos cada uno (33 %), apraxia en un paciente (17 %) y en cuatro (66 %) retraso psicomotor. En dos niños (18 %) se observaron alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo (relajación anormal) cuando se estudiaron por ecocardiografía.

Todos los pacientes presentaron células de Gaucher: siete identificados en aspirado de médula ósea, uno por biopsia hepática y tres en biopsia hepática y aspirado de médula ósea. La determinación enzimática de β-GA arrojó valores confirmatorios en todos los casos. Se determinaron los niveles séricos de la enzima quitotriosidasa en siete pacientes (64 %), con resultados varias veces mayores a los valores de referencia (cuadro III). Cuatro casos (36 %) fueron clasificados como tipo I, dos con tipo II (18 %) y cinco con tipo III (46 %). Se

Cuadro II | Alteraciones neurológicas por paciente (n = 6)

Paciente	EG	Apraxia	Estrabismo	Crisis mioclónicas	Retraso psicomotor	Espasticidad
1	II		●		●	●
4	III	●	●			●
6	III					
7	III			●	●	
9	II			●	●	
11 *	III				●	

* Negativo a las cuatro mutaciones más frecuentes
EG = enfermedad de Gaucher

Cuadro III | Hallazgos de laboratorio (n = 11)

Método	Pacientes* (n)	Resultados	%
Biopsia			
Aspirado de médula ósea	10	Células Gaucher	90.9
Hepática	4+	Células Gaucher	36.4
Determinación enzimática			
β-glucosidasa leucocitaria (uM/mgprot/h)	11	0.13** (ref. 0-0.9)	100.0
Niveles de quitotriosidasa	7	4266.014 ± 2021.402**	63.6

* Número de pacientes a los que se les aplicó el método diagnóstico
 ** Media geométrica
 + En el paciente 5 únicamente se realizó biopsia, mientras que en los pacientes 7, 8 y 9, biopsia y aspirado de médula

realizó análisis mutacional en siete pacientes (64 %); la mutación más frecuente fue la L444P en cinco niños (71 %), de los cuales cuatro mostraron rasgo homocigoto y uno heterocigoto; un paciente (14 %) presentó la mutación N370S homocigoto y uno (14 %) resultó negativo a la búsqueda de las cuatro mutaciones más frecuentes (cuadro IV).

Todos los casos recibieron tratamiento multidisciplinario de acuerdo con lo descrito en el Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher.² Cinco niños (45 %), cuatro tipo III y uno tipo I, recibieron TRE con imiglucerasa, con el que respondieron favorablemente; después de dos años de tratamiento mostraron mejoría en las variables hematológicas y en las visceromegalias. En los casos con enfermedad de Gaucher tipo III se observó recuperación significativa de la anemia con un incremento de 30 % en las cifras de hemoglobina y 71 % del volumen plaquetario con relación con los valores basales ($p = 0.04$). Asimismo, el tamaño del hígado se redujo 20 % y el bazo 36 % en comparación con las mediciones iniciales. La respuesta hematológica en el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I fue de 34 % en la hemoglobina y 60 % en las plaquetas; el volumen esplénico se redujo en 36 % mientras que el tamaño del hígado disminuyó en 47 %.

Cuadro IV | Análisis mutacional

Paciente	Tipo EG	Mutación	Alelo
3	I	N370S	Homocigoto
4	III	L444P	Homocigoto
5	I	L444P	Heterocigoto
6	III	L444P	Homocigoto
7	III	L444P	Homocigoto
8	III	L444P	Homocigoto
11	III	Neg.*	

* Negativo a las cuatro mutaciones más frecuentes
 EG = enfermedad de Gaucher

Discusión

Por su baja prevalencia, diversidad fenotípica y heterocigidad, la enfermedad de Gaucher representa un auténtico reto en la práctica clínica; un diagnóstico oportuno aunado a un tratamiento adecuado son cruciales para la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. El tratamiento temprano, especialmente en los niños, evita la aparición de complicaciones pero pueden transcurrir cinco a 30 años antes de que un paciente sea correctamente diagnosticado con enfermedad de Gaucher. Esto se debe en parte a la falta de información de los médicos, a la ausencia de pruebas diagnósticas específicas en los hospitales y a que el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher no es considerado en la práctica rutinaria.⁵ En este estudio se encontraron solo 11 casos de enfermedad de Gaucher entre más de 7000 niños tratados durante 11 años en el servicio de hemato-logía pediátrica de un hospital de concentración. De los pacientes estudiados, 73 % era de sexo femenino y 27 % masculino, hallazgo que concuerda con otras series que indican que el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad de Gaucher son mujeres, y con los datos publicados en nuestro país donde hay una relación de 2:1 hombre:mujer.^{4,22}

El tipo con mayor prevalencia fue enfermedad de Gaucher tipo III (5/11), seguido por enfermedad de Gaucher tipo I (4/11) y, por último, enfermedad de Gaucher tipo II (2/11), datos que difieren de lo descrito tanto para México, donde 90 % de los casos de enfermedad de Gaucher es tipo I,⁴ como en la literatura internacional, donde también se describe a la enfermedad de Gaucher tipo I como la de mayor prevalencia en las poblaciones europeas y de América del Norte.^{1,5,7,24} La distribución podría deberse a que la muestra es muy pequeña y altamente seleccionada, pues los pacientes fueron atendidos en un hospital de concentración de tercer nivel que trata a población de la zona norte del Distrito Federal y del Estado de México.

Dentro de las características clínicas, la presencia de visceromegalias y alteraciones hematológicas en 100 % de estos casos concuerda con lo descrito en los pacientes con enfermedad de Gaucher.^{1,2,17,25} Estudios previos han demostrado que las afecciones óseas más comunes incluyen la deformidad de Erlen Meyer, osteopenia, infiltración medular y necrosis avascular,²² trastornos que observamos en 90 % de los niños de esta serie, donde la manifestación más importante fue la deformidad de Erlen Meyer. Las alteraciones observadas en la talla y el peso permiten inferir el daño crónico, multisistémico y del metabolismo óseo al que han estado sometidos estos pacientes.^{2,24}

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo II incluyeron afecciones neurológicas de evolución aguda y progresiva indicativas de mal pronóstico, tal como se ha descrito en estos casos.²⁶ La presentación de los síntomas neurológicos en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo III fue precoz (< 36 meses), progresiva y lenta, lo que confirma la expresión variable y

multisistémica de este padecimiento. Este hallazgo difiere de otros casos reportados en los que la aparición y evolución de las alteraciones neurológicas son más tardías y de avance menos estrepitoso que las presentadas en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo II.^{1,13,27} Este cuadro clínico neurológico podría explicarse por la presencia de la mutación L444P homocigoto que expresaron tres de los cuatro pacientes con enfermedad de Gaucher tipo III de esta serie, tal como se ha descrito en otros reportes que mencionan que esta mutación es característica de las formas neuronopáticas, y que está relacionada con una sintomatología neurológica temprana y, además, que se asocia con genotipos de alto riesgo.^{12,27,28} En estos casos no encontramos afectación estructural cardíaca como la que se ha reportado en algunos pacientes con mutación D409H (tipo IIIc),^{2,14-16} pero se identificaron alteraciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo en dos pacientes con mutaciones del tipo L444P y N370S.⁹

Solo se observó un caso con N370S, un niño con enfermedad de Gaucher tipo I; se sabe que esta mutación es la más común en estos pacientes en general y de manera particular en judíos asquenazíes;^{12,22,25} es la segunda más frecuente en pacientes europeos no judíos y de alta prevalencia en españoles y portugueses.²⁹ Asimismo, se ha sugerido un origen común en la mutación N370S entre las poblaciones judías asquenazíes y españolas dado un haplotipo similar en los marcadores asociados, sin embargo, no se ha establecido de forma definitiva el origen primigenio de la mutación causante de la enfermedad de Gaucher.¹⁰ En cuanto a la respuesta al tratamiento con reemplazo enzimático, los resultados son semejantes a los reportados en la literatura y coinciden con las metas terapéuticas mencionadas en las guías nacionales e internacionales de tratamiento.^{2,27} Los pacientes presentaron una reducción en las visceromegalias y el regreso a valores normales de hemoglobina y plaquetas. Este tipo de resultados suele ser progresivo y logra mantenerse a lo largo de la vida del paciente que recibe tratamiento periódicamente.^{1,2,22,24,28}

La terapia con reemplazo enzimático y la mejora en los métodos diagnósticos brindan mayores oportunidades a los pacientes con enfermedad de Gaucher, no obstante, los retos en la práctica clínica deben ser reconocidos y enfrentados: la

detección temprana y acertada es esencial al momento de proporcionar terapia específica que potencialmente detenga el desarrollo de afecciones y lesiones irreversibles; el segundo reto es el acceso a una consulta experta formada por un equipo multidisciplinario que proporcione un manejo óptimo e integral al paciente y, finalmente, la posibilidad de brindar un tratamiento continuo y de por vida. En los países en desarrollo los principales motivos de suspensión terapéutica son de índole económica.^{2,25}

La aproximación, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher se deben hacer teniendo siempre presente la enorme heterogeneidad y variabilidad fenotípica de este trastorno, que sugiere más un espectro clínico continuo que una clasificación rígida de los pacientes en una u otra tipología. A pesar de la existencia de guías de tratamiento estandarizadas, el abordaje debe ser individualizado pues la respuesta a la TRE depende de múltiples variables como la edad de presentación, el grado de afección y compromiso de los órganos afectados, enfermedades concurrentes e incluso variables ambientales y nutricionales previamente ignoradas.^{1,2,5,7,17,30} Más aún, el cuadro terapéutico del paciente necesita estar fundamentado en evidencia cualitativa y cuantitativa del beneficio obtenido a partir del tratamiento elegido.³⁰ Los datos del presente trabajo tienen algunas limitaciones por el tamaño y naturaleza de la muestra estudiada, sin embargo, considerando lo discutido acerca de la diversidad fenotípica de la enfermedad de Gaucher, presentar los hallazgos clínicos de estos 11 casos contribuye al conocimiento y acervo de datos de pacientes con enfermedad de Gaucher en nuestro país.

Conclusiones

Un mayor conocimiento y el mejor entendimiento de las manifestaciones clínicas y fenotipos de esta enfermedad en pacientes mexicanos pueden ayudar a que este trastorno deje de ser visto como una enfermedad huérfana y su identificación comience a formar parte de un examen médico rutinario, lo que repercutirá en un diagnóstico temprano que mejorará el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

1. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(5): 4-14.
2. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998;158(16):1754-1760.
3. Franco-Ornelas S, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher.

Rev Med Inst Seguro Soc 2010;48(2):167-186. Disponible en http://201.144.108.128/revista_medica/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=809:consenso-mexicano-de-enfermedad-de-gaucher&Itemid=602

4. Pompa-Garza MT, González-Villarreal MG, Cedillo-de la Cerda JL. Experiencia en el manejo de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48(6):653-656. Disponible en http://201.144.108.128/revista_medica/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=858:experiencia-en-el-manejo-de-pacientes-pediatricos-con-enfermedad-de-gaucher&Itemid=607

5. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25):3968-3973. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725334/?tool=pubmed>
6. Beutler E. Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;325(19):1354-1360.
7. Diaz G, Gelb B, Risch N, Nygaard T, Frisch A, Cohen IJ, et al. Gaucher Disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid β -glucosidase mutations. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1821-1832. Epub 2000 Apr 21. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1378046/?tool=pubmed>
8. Koprivica VV, Stone DL, Parl JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000; 66(6):1777-1786. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1378059/?tool=pubmed>
9. Theophilus B, Latham T, Grabowski Smith F. Gaucher disease: molecular heterogeneity and phenotype-genotype correlations. *Am J Hum Genet* 1989;45(2):212-225. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683351/?tool=pubmed>.
10. Colombo R. Age Estimate of the N370S mutation causing Gaucher disease in Ashkenazi Jews and European populations: a reappraisal of haplotype data. *Am J Hum Genet* 2000;66:(2)692-697. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1288120/?tool=pubmed>.
11. Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A, Fain O, Belmatoug N. Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease. *Press Med* 2003;32(11):503-511.
12. Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Enfermedad de Gaucher: un trastorno lisosomal. En: González SF, Guinovart JJ, editores. *Patología molecular*. Barcelona, España: Masson; 2003. p. 361-389.
13. Fumić K, Stavljenić-Rukavina A, Mrić M, Potocki K. Gaucher disease: diagnosis and treatment. *Acta Med Croatica* 2004;58(5):353-358.
14. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004;65(2):77-86. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840747/?tool=pubmed>
15. Shah S, Misri A, Bhat M, Maheshwari. Gaucher's disease type III C: unusual cause of intracardiac calcification. *Ann Pediatr Card* 2008;1(2):144-146.
16. Saraçlar M, Atalay S, Koçak, Özkutlu S. Gaucher's disease with mitral aortic involvement; echocardiographic findings. *Pediatric Cardiology* 1992;13(1):56-58.
17. Chen M, Wang Jun. Gaucher disease. Review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(5):851-853. Disponible en <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165%282008%29132%5B851%3AGDROTL%5D2.0.CO%3B2>
18. Samuel R, Katz K, Papapoulos SE, Yosipovitch Z, Zalov R, Liberman UA. Aminohydroxy propylidene bisphosphonate (APD) treatment improves the clinical skeletal manifestations of Gaucher's disease. *Pediatrics* 1994;94(4):385-389.
19. Medoff AS, Bayrd ED. Gaucher's disease in 29 cases: hematologic complications and effect of splenectomy. *Ann Intern Med* 1954;40(3):481-492.
20. 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;291(19):989-993. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC53594/?tool=pubmed>
21. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusion of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87(5):1913-1916.
22. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Olodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2-5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med* 2002;113(2):112-119.
23. Guzzetta PC, Connors RH, Fink J, Barranger JA. Operative technique and results of subtotal splenectomy for Gaucher disease. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(4):359-362.
24. Sibille A, Eng CM, Kim SJ, Pastores G, Grabowski GA. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1993;52(6):1094-1101. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682271/?tool=pubmed>
25. Drelichman G, Ponce E, Basack N, Freigeiro D, Aversa L, Graciela E, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type I Gaucher disease. *J Pediatr* 2007;151(2):197-201. Epub 2007 Jun 22
26. Velodi A, Bembi B, De Villemeur TB, Collin-Hlsted T, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inher Metab Dis* 2001;24(3):319-327.
27. Corbillon E, Belmatoug N, Billette T, Rose Ch, Kaminsky P, Sedel F, et al. Gaucher disease: national diagnosis and treatment protocol. France, Saint Denis Haute Autorité de Santé; 2007. p. 49. Disponible en <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/GaucherPNDS-FRenPro644.pdf>
28. 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;138(4):539-547.
29. Cormand B, Grinberg D, Gort L, Chabás A, Vilageliu L. Molecular analysis and clinical findings in the Spanish Gaucher disease population: putative haplotype of the N370S ancestral chromosome. *Hum Mutat* 1998;11(4):295-305.
30. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakesh-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher Disease. *Genet Med* 2005;7(2):105-110.