

# Enfermedad de Gaucher: evolución de dos casos de diagnóstico en edad pediátrica tras 20 años de seguimiento

M.Á. Vázquez López, F. Lendínez Molinos

Unidad de Hemato-Oncología. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Torrecárdenas (Almería)

## Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es una afección hereditaria poco frecuente, progresiva, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Es uno de los trastornos lisosomales más comunes, con una frecuencia estimada de 1/50.000 a 1/100.000 habitantes en la población general, a excepción de la etnia judía ashkenazí, cuya estimación está en 1/850 nacimientos. En este artículo se describe retrospectivamente la evolución de 2 pacientes con EG de tipo 1 diagnosticados y seguidos durante 20 años en el Hospital Torrecárdenas de Almería y que consiguieron revertir los síntomas con tratamiento enzimático sustitutivo de dosis intermedias. Ambos pacientes han permanecido estables con dosis de mantenimiento de enzima y, tras un largo seguimiento, las manifestaciones óseas son mínimas y mantienen una calidad de vida adecuada.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Enfermedad de Gaucher, trastornos lisosomales, tratamiento enzimático sustitutivo

## Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es una afección hereditaria poco frecuente, progresiva, con un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>1</sup>. Es uno de los trastornos lisosomales más comunes, con una frecuencia estimada de 1/50.000 a 1/100.000 habitantes en la población general, a excepción de la etnia judía ashkenazí, cuya estimación está en 1/850 nacimientos<sup>2,3</sup>. Causa una deficiencia de la actividad de la enzima beta-glucosidasa ácida (GBA), provocando un acúmulo de glucocerebrósidos en los lisosomas de células del sistema monocito-macrófago que causa citopenias, hepatoesplenomegalia, alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y manifestaciones esqueléticas (estas últimas constituyen uno de los aspectos más discapacitantes)<sup>4</sup>.

Según la expresividad clínica, pueden distinguirse diversos tipos de EG: el tipo 1 (enfermedad no neuronopática), forma más prevalente en los países occidentales, frecuente en judíos de origen ashkenazí, con manifestaciones variables y sin afectación del SNC; el

## Abstract

*Title:* Gaucher's disease: evolution of two cases diagnosed at paediatric age after 20 years of monitoring

Gaucher's disease (GD) is an infrequent, progressive hereditary illness with an autosomal recessive inheritance pattern. It is one of the most common lysosomal diseases, with an estimated frequency of 1/50,000 to 1/100,000 in the general population, with the exception of the Ashkenazi Jewish ethnic group, where it is estimated to affect 1/850 births. This article retrospectively describes the evolution of 2 patients with type 1 GD diagnosed and monitored for 20 years at the Torrecárdenas hospital in Almería, managing to control the symptoms with enzyme replacement therapy at intermediate doses. Both patients have remained stable with maintenance enzyme doses and, after prolonged monitoring, effects on bones are minimal and they have adequate quality of life.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Gaucher's disease, lysosomal diseases, enzyme replacement therapy

tipo 2 (neuronopática aguda), infrecuente, sin predominio étnico, letal tras el nacimiento y afectación del SNC, y el tipo 3 (neuronopática subaguda o crónica), en la infancia, adolescencia o en adultos, con afectación del SNC. Sin embargo, se reconocen fenotipos intermedios de EG, principalmente entre el tipo 2 y el tipo 3<sup>1</sup>.

En la EG de tipo 2 y tipo 3 las manifestaciones neurológicas suelen ser dominantes, y los procesos neurodegenerativos conducen a temblores, parkinsonismo y trastornos oculares y de movimiento anormales<sup>1</sup>.

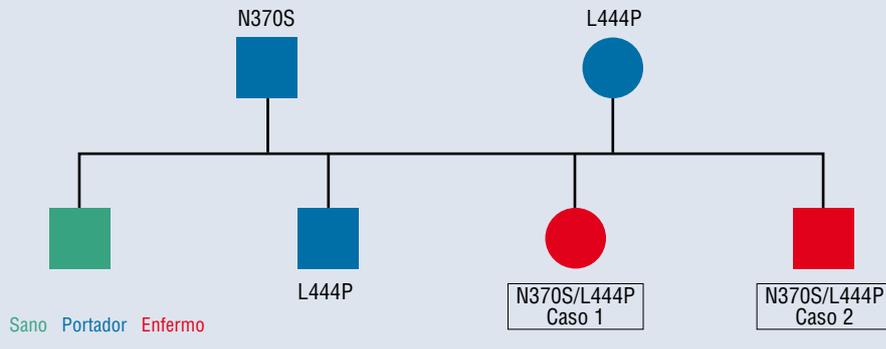
Otras características de la EG son la osteonecrosis (que de manera característica causa dolor óseo severo y crisis óseas), retraso en el crecimiento<sup>5,6</sup> y, ocasionalmente, enfermedad renal y pulmonar<sup>1</sup>.

La mayoría de los casos de EG de tipo 1 se manifiestan durante la infancia y la adolescencia; el 49% de los pacientes se diagnostican antes de los 10 años, y un 17% adicional entre los 11 y los 20 años<sup>7</sup>. La EG de tipo 1 se caracteriza por esplenomegalia indo-

**TABLA 1**

**Características basales de los pacientes**

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>
<i>Sexo</i>	<i>Mujer</i>	<i>Varón</i>
Edad en el momento del diagnóstico (años)	5	4
Peso (kg)/talla (cm)	15/102,5	14,5/99
Razón de la primera visita médica	Pielonefritis aguda	Estudio genético familiar
Síntomas	Fiebre elevada, dolor abdominal, palidez de la piel, anorexia y apatía	Asintomático
Hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado palpable a 3 cm</li> <li>• Bazo palpable a 4 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado palpable a 4 cm</li> <li>• Esplenomegalia de 6 cm</li> </ul>
Pruebas complementarias	Hb: 9,2 g/dL; VCM: 80 fl; plaquetas: 72 $\times 10^9$ L; VSG: 102 mm/h; FA: 16 U/L; ECA: 280 U/L	Hb: 9,8 g/dL; VCM: 79 fl; plaquetas: 106 $\times 10^9$ L; FA: 21 U/L; ECA: 344 U/L
Aspirado de médula ósea (AMO)	+++ Células de Gaucher	+++ Células de Gaucher
Quitotriosidasa	18.400 nM/mL	14.000 nM/mL
Actividad de la beta-glucocerebrosidasa en leucocitos	1 nM/mg de proteína	1,5 nM/mg de proteína
Genotipo	N370S/L444P	N370S/L444P



**Figura 1.** Árbol genealógico. Estudio genético

lora, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea (infiltración en la médula), dolor crónico, crisis óseas dolorosas periódicas, osteonecrosis, osteopenia/osteoporosis y fracturas patológicas, retardo del crecimiento y retraso de la pubertad<sup>5,6,8</sup>. Los niños con manifestaciones precoces de EG presentan generalmente apatía, menor desarrollo estaturopostural e infantilismo con retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios<sup>9</sup>.

Se ha demostrado que la manifestación en la infancia estaba asociada a una enfermedad más grave, de rápida y peor evolución<sup>5,10</sup>. Puesto que los mecanismos patogénicos afectan a un organismo en fase de crecimiento y desarrollo, y que se han evidenciado complicaciones tardías, es necesario un diagnóstico y un tratamiento lo más precoces posible para enlentecer la progresión de la enfermedad, revertir las principales complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente<sup>10,11</sup>.

**Casos clínicos**<sup>10,12</sup>

A continuación, se describe retrospectivamente la evolución de 2 pacientes con EG de tipo 1 diagnosticados y seguidos durante 20 años en el Hospital Torrecárdenas de Almería. Se trata de 2 hermanos diagnosticados en edad pediátrica, con padres

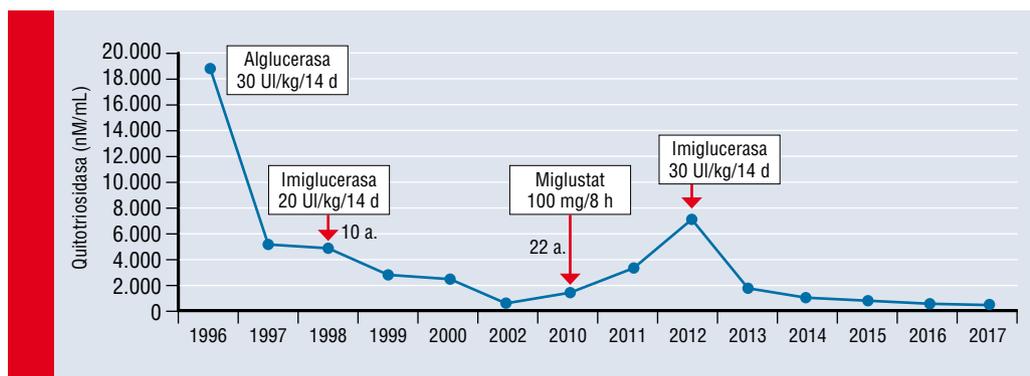
portadores de la enfermedad. En ambos casos se realizó aspirado de médula ósea, observándose la presencia de células de Gaucher. El diagnóstico fue confirmado mediante la medición de la actividad de la beta-glucocerebrosidasa en leucocitos (AGL) y el estudio genético. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1, y el estudio genético de padres y hermanos en la figura 1.

**Caso 1**

Paciente de 5 años, mujer, sin antecedentes personales de interés, que precisa ingreso hospitalario por pielonefritis aguda. Presentaba fiebre elevada y dolor abdominal, refiriendo desde hacía varios meses anorexia y apatía.

La exploración física mostró un retraso estaturoponderal (peso 15 kg, correspondiente al P<sub>10</sub> para su edad, talla 102,5 cm, <P<sub>10</sub> para su edad), palidez de piel, hepatoesplenomegalia (hígado palpable a 3 cm bajo reborde costal derecho, y bazo a 4 cm) y puñopercusión positiva bilateral.

Las pruebas complementarias en el momento del ingreso mostraron bicitopenia (Hb: 9,2 g/dL, VCM: 80 fl, plaquetas: 72  $\times 10^9$  L),



**Figura 2.** Evolución de valores de quitotriosidasa (caso 1)

elevación de la VSG (102 mm/h) y función hepática y renal normal. En la ecografía abdominal se constató hepatoesplenomegalia, y en el urocultivo se aisló *Escherichia coli*. La paciente recibió tratamiento con cefotaxima intravenosa, con evolución favorable del cuadro infeccioso. La presencia de bicitopenia y hepatoesplenomegalia requirió la realización de un aspirado de médula ósea, que descartó la existencia de un proceso linfoproliferativo y síndrome de fallo medular, evidenciándose la característica célula de Gaucher, hallazgo que sugirió el diagnóstico.

La valoración de la paciente se completó con un examen de fosfatasa ácida (FA), que mostró valores elevados (16 U/L), y de enzima convertidora de la angiotensina (ECA), cuyo valor correspondió a 280 U/L. La radiografía de tórax y de miembros inferiores no mostró hallazgos patológicos. La elevación de la quitotriosidasa (18.400 nM/mL), la baja actividad de beta-glucocerebrosidasa en leucocitos (1 nM/mg de proteína) y el estudio genético (N370S/L444P) confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Gaucher de tipo 1.

La paciente inició tratamiento con alglucerasa intravenosa a los 8 años, con dosis de 30 UI/kg/14 días. Los controles hematológicos seriados mostraron recuperación de la serie roja a los 3 meses de iniciado el tratamiento, y a los 12 meses se normalizaron las plaquetas.

Desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia sustitutiva, la paciente era valorada cada 3 meses en consulta externa con controles clínicos y analíticos. No precisó ingresos y mantenía los síntomas del diagnóstico (baja talla y hepatoesplenomegalia) y las alteraciones analíticas señaladas.

Con respecto a la visceromegalia, la hepatomegalia regresó en 6 meses y la esplenomegalia en 12 meses. La talla se mantuvo entre el P<sub>3</sub> y P<sub>10</sub> hasta que inició tratamiento, alcanzando el P<sub>25</sub> a los 18 meses. Debido a la disponibilidad de un nuevo tratamiento y teniendo en cuenta que la paciente tenía controlada la hepatoesplenomegalia y las alteraciones analíticas, a los 10 años recibió imiglucerasa a dosis de 20 UI/kg/14 días, con buena tolerancia, manteniendo la estabilidad clínica y analítica. El desarrollo puberal fue completo a los 15 años de edad. La figura 2 muestra la evolución de valores de quitotriosidasa durante todo el seguimiento desde el comienzo del tratamiento sustitutivo.

A los 22 años, la paciente solicita cambiar a tratamiento oral por comodidad en la forma de administración, y recibe miglustat

en dosis de 100 mg/8 horas con regular tolerancia, refiriendo deposiciones de menor consistencia que precisaron cambios y restricciones dietéticas. Hematológicamente se comprobó un nuevo descenso de hemoglobina y plaquetas, y se observó osteopenia moderada en la densitometría realizada. Los controles de quitotriosidasa mostraron una elevación progresiva, por lo que, tras 24 meses de tratamiento con miglustat, se consideró su rescate con imiglucerasa en dosis de 30 UI/kg/14 días, con recuperación progresiva de los valores hematológicos alterados, descenso paulatino de la quitotriosidasa y normalización de la clínica.

En la actualidad, a los 30 años de edad, se mantiene estable clínica y analíticamente, manteniendo sólo osteoporosis leve, sin alteración ósea en la resonancia magnética (RM) de columna lumbar y MMII. No presenta detrimento en su calidad de vida.

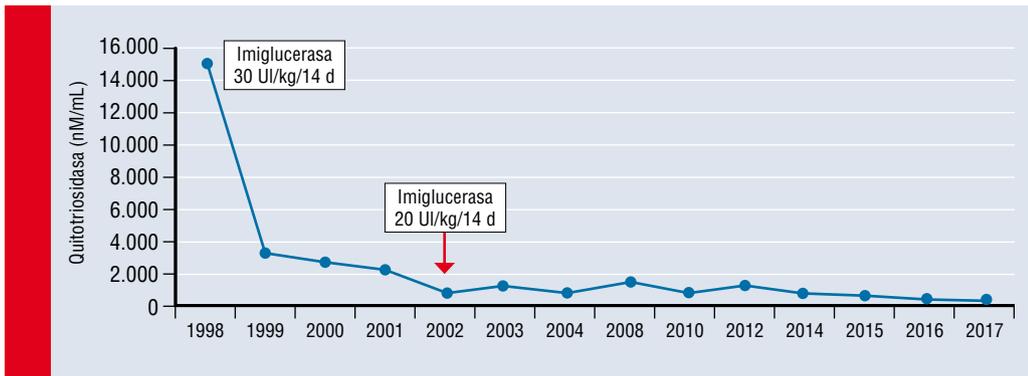
## Caso 2

Paciente de 4 años, varón, hermano de la paciente anterior, diagnosticado de enfermedad de Gaucher de tipo 1 tras realizar estudio genético familiar. No refería síntomas. No tenía otros antecedentes personales de interés.

En la exploración se constataron hipocrecimiento (talla 99 cm, <P<sub>3</sub> para su edad), con un peso de 14,5 kg (P<sub>10</sub> para su edad), palidez y hepatoesplenomegalia (hígado palpable a 4 cm y esplenomegalia de 6 cm), sin otro hallazgo patológico.

En las pruebas complementarias, destacaron los siguientes valores: Hb 9,8 g/dL; VCM 79 fl y plaquetas 106 x 10<sup>9</sup>/L, con serie blanca normal. La función hepática y renal era normal. La FA mostró valores elevados (21 U/L), al igual que la ECA (344 U/L). La actividad de la beta-glucocerebrosidasa correspondió a 1,5 nM/mg de proteína y la quitotriosidasa fue de 14.000 nM/mL. No se observaron alteraciones óseas. La radiografía de tórax también fue normal.

Se realizó aspirado de médula ósea, que constató la presencia de células de Gaucher. El paciente inició tratamiento con imiglucerasa intravenosa en dosis de 30 UI/kg/14 días. Tras el inicio del tratamiento, se realizaron controles hematológicos seriados que confirmaron la normalización de la cifra de plaquetas a los 4 meses (que se mantuvieron estables), y los valores de hemoglobina alcanzaron la normalidad a los 12 meses del tratamiento.



**Figura 3.** Evolución de valores de quitotriosidasa (caso 2)

En cuanto a la visceromegalia, a los 8 meses dejó de palparse el bazo, y a los 12 desapareció la hepatomegalia. Con respecto al crecimiento, a los 12 meses alcanzó el P<sub>10</sub> para la talla y a los 24 el P<sub>25</sub>. Completó crecimiento y desarrollo puberal a los 17 años. En la figura 3 se muestra la evolución de los valores de quitotriosidasa en el momento del diagnóstico y tras iniciar el tratamiento: puede observarse un descenso paulatino de los valores y cómo se mantienen estables. La normalización de la clínica permitió reducir la dosis de imiglucerasa a 20 UI/kg/14 días, dosis que mantiene en la actualidad. La valoración de afectación ósea en los últimos 2 años ha mostrado un grado leve de osteopenia en la densitometría, sin alteración ostensible en las imágenes de RM de columna lumbar y MMII.

A los 24 años, el paciente se mantiene asintomático y la tolerancia al tratamiento siempre ha sido buena, sin detrimento en su calidad de vida.

## Discusión

La EG se caracteriza por su polimorfismo clínico, lo que dificulta su diagnóstico. Un 10% de los pacientes permanecen asintomáticos, detectándose la enfermedad en el estudio familiar<sup>13</sup>. La presentación a una edad más temprana puede representar una progresión de la enfermedad subyacente más rápida. Por lo tanto, la EG de tipo 1 de inicio pediátrico puede representar una enfermedad más agresiva que la EG de tipo 1 de inicio en adultos, y requiere la consideración de un tratamiento rápido de los síntomas<sup>14</sup>. En nuestro caso, la presentación clínica del caso 1 fue florida y, debido a la inexistencia de tratamiento específico en el momento del diagnóstico, hubo que esperar 3 años para instaurarlo, lo que no ocurrió en el caso 2. Cabe considerar que ninguno de los dos hermanos presentó afectación ósea en el momento del diagnóstico.

Las claves del diagnóstico de la EG son una buena anamnesis, la exploración física (afectación visceral, hematológica, esquelética y/o del sistema nervioso central), las pruebas complementarias y la confirmación mediante un estudio enzimático y genético<sup>10</sup>. El conocimiento de las mutaciones en el gen de la GBA que causan la enfermedad de Gaucher permite establecer las relaciones entre el genotipo y el fenotipo<sup>15,16</sup>, así como las correlaciones con el pronóstico de la enfermedad.

Los miembros afectados de una misma familia suelen tener el mismo genotipo; sin embargo, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad pueden ser muy diferentes. Esto ocurrió en los casos presentados de 2 hermanos con genotipo N370S/L444P, pero con afectación clínica diferente, donde uno de los hermanos permanecía asintomático. En nuestro caso, ambos hermanos expresaron el mismo genotipo y presentaron similar visceromegalia y alteraciones analíticas. Sin embargo, cabe considerar que en el caso 1 la clínica fue más florida y, debido a la inexistencia de tratamiento específico en el momento del diagnóstico, hubo que esperar 3 años para instaurarlo, lo que no ocurrió en el caso 2. Los síntomas óseos, frecuentes en los casos adultos, y que condicionan la calidad de vida de los sujetos, han aparecido en nuestros pacientes en forma de osteoporosis, sin alteraciones radiológicas en la RM y sin síntomas óseos asociados tras una larga evolución de la enfermedad.

Una vez diagnosticada la enfermedad, los objetivos terapéuticos son recuperar al paciente de los síntomas que presenta, modificar beneficiosamente la evolución natural de la enfermedad y evitar el desarrollo de asociaciones patológicas<sup>10</sup>. Hasta la introducción de la terapia de reemplazo enzimática (TRE), la mayoría de los pacientes sólo recibían tratamientos paliativos para aliviar las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad, por lo que la aprobación de este tratamiento supuso un cambio radical.

Se ha demostrado que el tratamiento con TRE mejora todos los aspectos de la enfermedad de Gaucher, incluidos los óseos<sup>8</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los diversos aspectos de la enfermedad de Gaucher no responden necesariamente a la TRE a la misma velocidad o en la misma medida. Es necesario evaluar todos los aspectos de la enfermedad (recuentos sanguíneos, volúmenes de órganos, calidad de vida, dolor y crisis óseas, remodelación ósea...), y llevar a cabo una correcta evaluación del crecimiento, valorando tanto su cohorte de edad y sexo como su estatura parental media.

La dosis inicial de la TRE debe determinarse de manera individual, y ha de basarse en la gravedad de la patología, definiendo si son pacientes adultos o pediátricos y de alto o bajo riesgo<sup>17</sup>, y en su progresión, a partir de la evaluación clínica, de laboratorio y radiológica, y de la calidad de vida<sup>18</sup>. Los poste-

riores ajustes de dosis deberán hacerse de forma individual, y se podrá aumentar o disminuir según el logro de las metas terapéuticas evaluadas en la monitorización de cada paciente. La dosis de tratamiento varía generalmente de 15 a 60 unidades/kg de peso corporal<sup>19</sup>. Sin embargo, en pacientes de mayor riesgo con una enfermedad grave y en todos los niños, la dosis de mantenimiento mínima recomendada a largo plazo es de 30 U/kg/14 días. La dosis mínima de mantenimiento recomendada a largo plazo para los pacientes adultos con una enfermedad menos grave no debe ser inferior a 20 U/kg/14 días. La monitorización de los objetivos terapéuticos en los pacientes ha de ser estricta y regular, para que garantice el mantenimiento de los logros alcanzados previamente<sup>17</sup>.

La dosis recomendada en pacientes pediátricos es en general de 60 UI/kg/14 días, y nunca debe ser inferior a los 30 UI/kg. En los pacientes del presente caso la dosis utilizada fue de 30 UI/kg, y consiguió revertir los síntomas y las alteraciones analíticas, así como un descenso pronunciado en los niveles de quitotriosidasa, todo ello en un plazo de tiempo coincidente con la bibliografía.

Es importante tener en cuenta que el momento de inicio de la TRE puede tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento<sup>20</sup>. Además, la terapia de reemplazo enzimática debe continuarse para mantener las mejorías clínicas, puesto que las interrupciones pueden llevar a un empeoramiento de los signos y síntomas de la enfermedad<sup>21,22</sup>. Una vez conseguidos los objetivos terapéuticos, la dosis de TRE utilizada en nuestros 2 pacientes se redujo a 20 UI/kg/14 días, manteniéndose la estabilidad clínica y analítica. La TRE es un tratamiento de por vida; por tanto, los períodos prolongados sin terapia no son recomendables<sup>18,23</sup>. Por ello, en los casos presentados el tratamiento enzimático no se interrumpió en ningún momento, ni siquiera durante el período de desabastecimiento de la enzima.

La administración de TRE se considera segura, con pocas reacciones de hipersensibilidad y casos poco frecuentes de anafilaxia<sup>24</sup>. No se han constatado efectos adversos en los pacientes, que presentaron una mejoría clínica y analítica en ambos casos.

## Conclusión

Se han presentado 2 casos de enfermedad de Gaucher de tipo 1 diagnosticados en edad pediátrica (sin manifestaciones óseas en el momento del diagnóstico), que consiguieron revertir los síntomas con tratamiento enzimático sustitutivo de dosis intermedias. Ambos pacientes han permanecido estables con dosis de mantenimiento de enzima y, tras un largo seguimiento, las manifestaciones óseas son mínimas y mantienen una calidad de vida adecuada.

Puesto que los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen alto riesgo de sufrir complicaciones mórbidas irreversibles (fundamentalmente óseas), la intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de TRE permitiría evitar la aparición de complicaciones. ■■■

## Bibliografía

- Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 27;(3):CD010324.
- Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015; 12(2): 157-1
- Giraldo P, Roca M. Objetivos terapéuticos en la enfermedad de Gaucher. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137 (Supl 1): S46-S49.
- Conde LF, Aedo KP, Miraval-Niño de Guzmán T. Macrophage activation syndrome: Experience in the questioned role of etoposide. *Reumatol Clin*. 2017; 13(4): 239-240.
- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(6): 603-608.
- Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J*. 2000; 2(2): 158-163.
- 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(18): 2.835-2.843.
- Andersson H, Kaplan P, Kacena KA, Yee JD. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122(6): 1.182-1.190.
- Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol*. 1997; 10(4): 657-6
- Baldellou A, Dalmau J, Sanjurjo P. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Gaucher durante la infancia. *Acta Pediatr Esp*. 2016; 74(1): 4-15.
- 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; 71(6): 576-588.
- Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(4): 447-458.
- Mistry PK. Genotype/phenotype correlations in Gaucher's disease. *Lancet*. 1995; 346 (8981): 982-983.
- Grabowski GA. Gaucher disease. *Enzymology, genetics, and treatment*. *Adv Hum Genet*. 1993; 21: 377-441.
- Mistry PK, Smith JC, Aly M, Hatten CSR, Melntyren N, Cox TM. Genetic diagnosis of Gaucher's disease. *Lancet*. 1992; 339 (8798): 889-892.
- Giraldo P, Poci M, Pérez Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of the Spanish Gaucher's Disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica*. 2000; 85(8): 792-799.
- Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al.; International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005; 7(2): 105-110.
- Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism. *Mol Genet Metab*. 2005; 84(4): 302-304.
- Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) as a therapy for Gaucher disease. *BioDrugs*. 2010; 24(1): 41-47.
- Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4-5 years. *Br J Haematol*. 2012; 158(4): 528-538.
- Grinzaid KA, Geller E, Hanna SL, Elsas LJ II. Cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Genet Med*. 2002; 4(6): 427-433.
- 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 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007; 151(2): 197-201.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. *GeneReviews*, 20GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2019.
- Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007; 90(2): 157-163.