

Caso clínico de enfermedad de Gaucher tipo I y sacroileítis bilateral

L. Hermosín Ramos

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Jerez (Cádiz)

Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad metabólica rara y hereditaria de almacenamiento lisosómico, cuyo patrón hereditario es autosómico recesivo y está causada por mutaciones en el gen *GBA1*. En este artículo se describe retrospectivamente el caso clínico de una mujer diagnosticada a los 2,5 años de EG tipo I en el Hospital Universitario de Jerez, cuya evolución se ha seguido en el mismo centro durante más de 20 años. Tras haber estado durante 5 años –aunque de manera interrumpida, debido al desabastecimiento de la enzima– con terapia enzimática sustitutiva (imiglucerasa), desde 2011 (participación en el estudio ENCORE) está siendo tratada con eliglustat tartrato, una terapia de reducción de sustrato. La respuesta al tratamiento es buena y alcanza los objetivos terapéuticos. La sacroileítis bilateral persiste, aunque permanece estable y controlada.

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

Palabras clave

Enfermedad de Gaucher, terapia enzimática sustitutiva, sacroileítis bilateral

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad metabólica rara y hereditaria de almacenamiento lisosómico, la más común dentro de este grupo de enfermedades¹⁻³. Su patrón hereditario es autosómico recesivo y está causada por mutaciones en el gen *GBA1*². Estas mutaciones originan una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCase), la cual hidroliza la glucosilceramida (GlcCer) en glucosa y ceramida^{1,2}.

La acumulación excesiva de GlcCer en los lisosomas de los macrófagos afecta principalmente a las células del sistema reticuloendotelial, incluidas las células del hígado, bazo y médula ósea, lo cual provoca un trastorno crónico multiorgánico^{3,4}. Las células afectadas, también llamadas células de Gau-

Abstract

Title: Clinical case study of Gaucher's disease type I and bilateral sacroileitis

Gaucher's disease (GD) is a rare hereditary metabolic disorder affecting lysosomal storage, with an autosomal recessive inheritance pattern, caused by mutations to the *GBA1* gene. This article retrospectively describes the clinical case of a woman patient diagnosed at 2.5 years with GD type I at Jerez university hospital, the development of which has been monitored at the same hospital for over 20 years. After receiving enzyme replacement treatment for 5 years, though it was interrupted due to inadequate supplies of the enzyme, since 2011 (taking part in the ENCORE study) she has been treated with eliglustat tartrate, a substrate reduction therapy. Response to treatment is good and the therapeutic aims are being achieved. The bilateral sacroileitis remains, though it is stable and controlled.

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

Keywords

Gaucher's Disease, enzyme replacement treatment, bilateral sacroileitis

cher, se filtran en estos órganos causando los principales síntomas de la enfermedad. El linaje de los monocitos/macrófagos se ve preferentemente alterado debido a que estas células desempeñan un papel importante en la eliminación de eritrocitos y leucocitos, los cuales contienen grandes cantidades de glucoesfingolípidos, fuente de GlcCer². Además, en la EG se han identificado varios indicadores de la activación de macrófagos¹, como la quitotriosidasa, la molécula CCL18, la enzima convertidora de angiotensina y la catepsina S.

La prevalencia de la EG en la población general se sitúa aproximadamente entre 1/40.000 y 1/60.000 habitantes, a excepción de la etnia judía ashkenazí, cuya estimación se sitúa en 1/800 nacimientos^{1,2}. La edad de aparición de la EG es altamente variable, aunque dos tercios de los pacientes se diagnostican antes de los 20 años de edad³.

Correspondencia: L. Hermosín Ramos. Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Jerez. Ronda de Circunvalación, s/n. 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). Correo electrónico: marial.hermosin.sspa@juntadeandalucia.es

TABLA 1

Evaluación de la respuesta al tratamiento

	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	Esplenomegalia (cm)	Dosis de imiglucerasa (UI/kg/2 semanas)
7/1997	12,2	56.000	7	540
11/1997	12,4	69.000	6	510
4/1998	12,4	92.000	2	510
11/1998	12,7	130.000	1	600
11/1999	13,3	164.000	No espl.	—

Existen 3 fenotipos clínicos de la enfermedad: la EG tipo I es la más común y no comporta daño neurológico, mientras que las EG de tipo II y III están caracterizadas por la afectación neurológica^{2,3}. No obstante, estas distinciones no son absolutas, y muchos expertos abogan por un *continuum* fenotípico de la enfermedad^{2,5}. Las principales manifestaciones de la EG son la hepatoesplenomegalia, la trombocitopenia, la anemia, la afectación ósea y los problemas de crecimiento en la infancia. Otras características que aparecen ocasionalmente son la enfermedad renal y pulmonar⁶.

La afectación ósea tiene una alta prevalencia en la EG tipo I y representa la mayor morbilidad, debido a su frecuente asociación al dolor, la limitación de la movilidad y un impacto extremadamente negativo en la calidad de vida del paciente. Las manifestaciones óseas en la EG son, entre otras, las siguientes: infiltración en médula ósea, «crisis óseas» agudas severas, dolor óseo crónico intermitente, lesiones líticas, infarto óseo, deformidad del frasco de Erlenmeyer, osteopenia, osteoporosis, osteonecrosis y retraso en el crecimiento infantil⁴.

Caso clínico

A continuación, se describe retrospectivamente el caso clínico de una mujer caucásica de 26 años de edad, diagnosticada a los 2,5 años de EG tipo I en el Hospital Universitario de Jerez, cuya evolución se ha seguido en el mismo centro.

En el momento del diagnóstico (octubre de 1995), la paciente acudió a la consulta desde el servicio de pediatría debido a la presencia de esplenomegalia y trombocitopenia moderada ($90 \times 10^9/\text{L}$). No presentaba antecedentes familiares y la anamnesis por aparatos y sistemas resultó negativa. En la exploración física se observó la presencia de visceromegalia (esplenomegalia y hepatomegalia de 5 y 2 cm por debajo de reborde costal, respectivamente), confirmada posteriormente por ecografía abdominal (esplenomegalia de 123 mm de longitud y un volumen estimado de 339 mL). Las pruebas complementarias mostraron los siguientes valores: leucocitos $8,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (diferencial normal), hemoglobina (Hb) 12,9 g/dL, plaquetas $82 \times 10^3/\mu\text{L}$ y velocidad de sedimentación globular 32/64 mm/h. El resto de la analítica resultó normal (incluida la función hepática). La valoración de la

paciente se completó con un aspirado de médula ósea, mediante el cual se constató una infiltración por células de Gaucher, y un estudio enzimático y genético, con el que se confirmó el diagnóstico de EG tipo I (genotipo N370S/L444P). Tras realizar el estudio genético familiar, se confirmó que ambos progenitores eran portadores de la mutación, y la hermana no portadora.

Se estableció el índice de gravedad según la escala Zimran, y se catalogó como EG leve. Según el algoritmo terapéutico en vigor en niños, se indicó la realización de terapia enzimática sustitutiva (TES).

En junio de 1996, la paciente inició tratamiento con imiglucerasa i.v. en dosis de 2,3 UI/kg 3 veces por semana, ajustándose en noviembre del mismo año a 30 UI/kg 1 vez cada 2 semanas.

Al inicio del tratamiento, la paciente presentaba anemia y trombocitopenia (Hb 10,4 g/dL; plaquetas $46 \times 10^3/\mu\text{L}$), y una esplenomegalia de 7 cm por debajo del borde costal.

Después de 1 año (julio de 1997) se empezó a reevaluar la respuesta al tratamiento (tabla 1), y en 2,5 años se observó un incremento progresivo de las cifras de Hb y plaquetas, así como una disminución de la esplenomegalia, con una respuesta objetiva (según las recomendaciones terapéuticas establecidas en el Global Experts Meeting on Therapeutic Goals for the Treatment of Gaucher Disease).

En 2001 se realizó una evaluación mediante resonancia magnética (RM) abdominal y de ambos fémures, con resultado normal.

Hasta 2006, los parámetros se mantenían dentro de la normalidad y la paciente no presentaba visceromegalia.

Desde 2006, se consiguieron unos niveles de quitotriosidasa estables (100-300 nmol/mL/h). A partir de entonces se mantuvo la TES en dosis ajustada al peso de 30-45 UI/kg 1 vez cada 2 semanas. La paciente tenía un desarrollo y una calidad de vida normales; tuvo la menarquia a los 13 años, presentaba menstruaciones normales y no sufría afectación ósea. Tampoco presentaba visceromegalia y mantenía una expresión hemoperiférica normal.

En 2008 la paciente comenzó a referir dolor en el lado izquierdo de la cadera y en las muñecas, de intensidad leve-moderada, que le despertaba durante la noche y relacionaba con el esfuer-

zo. No padecía procesos infecciosos intercurrentes ni reacciones adversas en relación con la infusión de la TES. Se solicitó una valoración por parte de las especialidades de traumatología, reumatología y neurología, y se realizaron pruebas de imagen con RM. No se observaron modificaciones osteoarticulares, afectación ósea ni infiltración de la médula ósea.

En 2009 se realizó una nueva reevaluación de la enfermedad, en la que se observaban cifras hemoperiféricas normales, y la exploración física no refería ningún signo fuera de la normalidad. La ecografía abdominal mostraba un bazo de 12 cm, y en la RM realizada se apreciaban huesos largos y partes blandas normales. La radiografía de cadera mostraba una leve esclerosis ósea en ambos márgenes de las articulaciones sacroiliacas, y la ecocardiografía y la PRF (*pulse repetition frequency*) también resultaron normales.

Los especialistas en reumatología implicados en el caso establecieron un diagnóstico, basado en la clínica y la exploración física, de sacroileítis bilateral y síndrome del túnel carpiano (STC) bilateral.

En junio del mismo año, Genzyme comunicó la interrupción de la producción de imiglucerasa, con la consecuente escasez de medicamento y desabastecimiento. Por ello, la Agencia Europea de Medicamentos publicó una serie de recomendaciones temporales de actuación para niños y adolescentes, alegando que deberían recibir imiglucerasa en una dosis y una frecuencia acordadas, ya que estos pacientes con sintomatología temprana sufren una progresión más rápida de la enfermedad.

Se mantuvo la dosis a 30 UI/kg 1 vez cada 2 semanas, hasta que en agosto de 2009 se publicó el segundo comunicado de desabastecimiento de la enzima y se procedió a revisar de nuevo las recomendaciones⁷. Dichas recomendaciones daban prioridad a niños y adolescentes para recibir imiglucerasa en una dosis reducida al 50%, nunca inferior a 15 UI/kg 1 vez cada 2 semanas o, si no, debía considerarse un tratamiento alternativo.

Se ajustó la dosis a 15 UI/kg 1 vez cada 2 semanas, según lo recomendado. En abril de 2010 se hizo extensivo el retraso de la normalización del suministro, al menos hasta julio de 2010.

Ante esta situación, se decidió solicitar velaglucerasa alfa, alternativa aprobada por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la EG tipo I en niños y adolescentes. En julio de 2010 se inició la TES con velaglucerasa alfa en una dosis de 15 UI/kg 1 vez cada 2 semanas. Desde la segunda dosis, la paciente sufrió una reacción durante y después de la infusión del fármaco, con un dolor abdominal tipo cólico severo que precisó analgesia con metamizol y deposiciones diarreas que interfe-

TABLA 2

Resultados de la evaluación de la paciente realizada en la Unidad de Referencia para la EG en el año 2011

Parámetro valorado	Resultado
Adenomegalia	No
Polo de bazo	No
Deformidad articular	No
Hemoglobina	13,8 g/dL
Hematocrito	41%
Volumen corpuscular medio	93,3 fM
Leucocitos	5.800/mL
Plaquetas	151.000/mm ³
Bioquímica de función hepática y renal	Normal
Triglicéridos	204 mg/dL (30-175)
Colesterol	191 mg/dL (120-220)
Ferritina	75,5 ng/dL
Índice de saturación de la transferrina	20%
Ácido fólico	Normal
Vitamina B ₁₂	Normal
Autoinmunidad	Negativa
Función tiroidea	Normal
Estudio de coagulación básico y fibrinógeno	Normales
Actividad de quitotriosidasa	1.100 nM/mL/h
Gen de la quitotriosidasa	Heterocigoto para la mutación 24 pb
RM de abdomen	Leve esplenomegalia homogénea (12 x 40 mm), sin LOE
RM de fémur	Médula ósea de estructura conservada sin evidencia de alteraciones de señal que sugieran depósito anómalo
RM de columna cervical	Sin alteraciones significativas
RM de pelvis	No hay infiltración medular Datos de sacroileítis crónica
Radiografía de tórax	Parénquima, vasculatura y estructuras óseas normales
Densitometría ósea	Normal
Electrocardiograma	Normal
Ecocardiograma	Normal
Electroneurografía de nervios mediano y cubital lateral, y ramas motora y sensitiva	STC bilateral (reducción de amplitud y área del 50% de la rama motora del nervio mediano derecho a su paso por el túnel carpiano, indicativo de disfunción neuropática, pero no configura un STC típico, dada la integridad de la rama sensitiva)

LOE: lesión ocupante de espacio; RM: resonancia magnética;
STC: síndrome del túnel carpiano.

rían en su actividad habitual. Dichas reacciones obligaron finalmente a suspender el tratamiento y volver a la pauta previa con imiglucerasa en dosis de 15 UI/kg 1 vez cada 2 semanas.

En 2011 la paciente solicitó una valoración por parte de la Unidad de Referencia para la EG, cuyos resultados se muestran en la tabla 2.

En noviembre de 2011 la paciente entró a formar parte del estudio ENCORE, y fue aleatorizada en el grupo del inhibidor de sustrato eliglustat tartrato (84,4 mg/12 h; genotipo CYP2D6: metabolizador intermedio). Tras 6 años de seguimiento, mantenía una buena tolerancia y respuesta, y seguía alcanzando los objetivos terapéuticos (normalización de recuentos celulares, normalización de volúmenes viscerales, reducción de infiltración ósea y ganancia de densidad mineral ósea con biomarcadores estabilizados).

La evolución desde el punto de vista reumatológico no ha sido favorable. Durante los años 2006-2009, la paciente presentó clínica de artritis en las muñecas y las rodillas, de tipo dolor articular mecánico, y dolor en la columna lumbar y el sacro, especialmente en reposo y durante la noche. Estas manifestaciones coincidían con la sacroileítis y el STC bilateral. En 2015, la paciente fue intervenida de la mano derecha y en 2017 experimentó un incremento del dolor en relación con la sacroileítis crónica bilateral, con maniobras positivas. En la RM se observaban signos de sacroileítis bilateral, con lesiones inflamatorias activas (signos radiológicos de sacroileítis bilateral, con focos extensos de edema óseo en ambos márgenes de la articulación sacroiliaca, más voluminosos en el margen sacro, en la parte alta; además de los focos de edema óseo descritos, se observaba una esclerosis subcondral bilateral, más marcada en el margen iliaco de ambas articulaciones sacroiliacas). En junio de 2017 se inició tratamiento biológico con etanercept (50 mg/1 vez cada semana), sin clara mejoría, y tras realizar una evaluación en marzo de 2019, se suspendió el tratamiento con etanercept y se inició una pauta con adalimumab (1 vez cada 2 semanas).

En esta última reevaluación, la paciente refería un dolor relacionado con el trabajo, aunque no precisaba analgesia diaria. La exploración física reveló una movilidad de columna lumbar conservada, maniobras sacroiliacas positivas, y el resto del cuerpo sin artritis con un balance articular adecuado. La RM reveló signos radiológicos de sacroileítis bilateral, con focos extensos de edema óseo en ambos márgenes de la articulación sacroiliaca, más voluminosos en el margen sacro, en la parte alta. El mayor está en la parte alta del ala sacroiliaca izquierda, aunque se ha reducido discretamente con respecto al estudio previo del año 2017. Los más pequeños están en la parte baja de ambos márgenes iliacos de la articulación sacroiliaca. Por tanto, estas observaciones confirman la presencia de signos de sacroileítis bilateral, con lesiones inflamatorias activas, que se han reducido discretamente con respecto al estudio previo de 2017. La radiografía de la columna lumbar mostró una rectificación de la lordosis, mientras que la radiografía de las articu-

TABLA 3

Niveles de quitotriosidasa desde 2017

Fecha	Actividad quitotriosidasa (nmoles/mL/h)
24/05/2017	54,1
22/09/2017	49,8
15/12/2017	38,5
14/03/2018	46
19/10/2018	35,8
15/03/2019	244,3

laciones sacroiliacas evidenció de nuevo una esclerosis sacroiliaca bilateral.

La reevaluación analítica realizada mostró un hemograma y una bioquímica en sangre completa normales, con cifras de colesterol altas (230 mg/dL; cHDL 46 mg/dL), estudio proteico normal, autoinmunidad negativa, ferritina 32 ng/mL, índice de saturación de la transferrina del 18%, dosificación de vitamina B₁₂ y ácido fólico normales. El estudio enzimático mostró una actividad quitotriosidasa en plasma de 54,1 nmol/mL/h (valores normales: 4-76) y un nivel del biomarcador CCL18 (PARC) de 80 ng/mL. La reevaluación por órganos reveló un ecocardiograma y un electrocardiograma normales. En la electro-neurografía del nervio mediano se observó un bloqueo de conducción de la rama motora e integridad de la rama sensitiva. La RM de la columna lumbar resultó normal. Sin embargo, se observaron signos de sacroileítis bilateral, con lesiones inflamatorias activas. No había evidencia de lesiones por infiltración, y las RM de hígado y bazo y la densitometría mostraron resultados normales.

Desde esta última evaluación se han seguido controles periódicos en las consultas, con parámetros biológicos normales y la evaluación por pruebas de imagen dentro de la normalidad. Ha persistido la clínica en relación con la sacroileítis bilateral, que sigue mostrando datos de actividad inflamatoria aguda en la RM y se controla sólo con analgesia. La paciente tiene una vida activa, no refiere otra sintomatología y continúa con una excelente tolerancia al tratamiento. Sólo cabe resaltar que ha tenido un episodio infeccioso gastroenterítico agudo, durante el cual suspendió el tratamiento, y que coincidió con la última determinación de quitotriosidasa (tabla 3).

Discusión

La EG tipo I, caracterizada por la ausencia de afectación neurológica, es la forma más común de esta enfermedad y su presentación clínica es altamente variable, desde las formas asintomáticas y aparición en la edad adulta hasta el inicio temprano de los síntomas durante la infancia. No obstante, dos tercios de los pacientes se diagnostican antes de los 20 años de edad^{2,3}. La presentación a una edad más temprana puede representar una

progresión más rápida y agresiva de la enfermedad, por lo que requiere la consideración de un tratamiento rápido de los síntomas^{1,5}.

El estudio enzimático para detectar la disminución de la actividad enzimática de la GCasa es actualmente la técnica *gold standard* para establecer el diagnóstico de la enfermedad¹⁻³. Suele combinarse con un estudio genético para identificar las mutaciones asociadas al gen *GBA*, lo cual permite establecer las relaciones entre el genotipo y el fenotipo, así como las correlaciones con el pronóstico de la enfermedad⁹⁻¹⁰. Además, el aspirado de médula ósea para la detección de las células de Gaucher suele ayudar a corroborar el diagnóstico y descartar otros trastornos hematológicos^{2,8}.

Las manifestaciones óseas son altamente prevalentes en los pacientes con EG tipo I, afectan a más del 80% y pueden comportar consecuencias irreversibles con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes debido al dolor, la discapacidad y la necesidad de intervención ortopédica^{8,11}. Por ello, un diagnóstico y un inicio del tratamiento tempranos son fundamentales para evitar daños irreparables. En este caso, la presentación clínica y el diagnóstico se establecieron en la edad pediátrica, y poco después se comenzó la TES.

La introducción de la TES en la EG a principios de la década de 1990 supuso una revolución en el manejo de la enfermedad. Antes de su llegada, el tratamiento se limitaba a utilizar medidas paliativas, como la esplenectomía o la cirugía ortopédica^{8,11}. La respuesta al tratamiento con imiglucerasa por parte de esta paciente fue positiva, con un aumento progresivo de las cifras de Hb y plaquetas, así como una disminución de la esplenomegalia, alcanzando de este modo los objetivos terapéuticos. Debido al desabastecimiento de la enzima en 2009⁷ y al reajuste de la dosis, se decidió cambiar de enzima y tratar a la paciente con velaglucerasa alfa. El cambio de tratamiento no dio un buen resultado, ya que la paciente presentó reacciones a la infusión, que obligaron a suspender el tratamiento y volver a la pauta previa con imiglucerasa.

Aunque no todas las terapias son igual de seguras o eficaces en todos los pacientes, en general la TES tiene una seguridad aceptable, y ha proporcionado un avance sustancial en la historia natural de la EG en lo que a eficacia se refiere⁸. Se ha demostrado que la TES mejora todos los aspectos de la EG, incluidos los óseos¹². Sin embargo, es importante tener en cuenta que las diversas manifestaciones de la EG no responden necesariamente a la TES a la misma velocidad o en la misma medida.

La paciente del presente caso fue diagnosticada en 2009 de sacroileítis y STC bilaterales por los especialistas en reumatología. A pesar de que no se apreciaban signos de afectación ósea en las pruebas de RM, se realizó un diagnóstico basado en la clínica y la exploración física.

Los objetivos terapéuticos en la EG incluyen prevenir, estabilizar y revertir la progresión de la enfermedad ósea¹³, y aun-

que se ha demostrado que la TES promueve el remodelado óseo, no todas las lesiones óseas son irreversibles¹¹.

En 2011, la paciente fue incluida en el estudio ENCORE (en el grupo de eliglustat tartrato), un estudio de no inferioridad en fase 3, aleatorizado y con comparador activo (imiglucerasa), cuyo objetivo era demostrar la eficacia y la seguridad de dicho fármaco en pacientes con EG tipo I que hayan recibido TES de manera previa y han alcanzado los objetivos terapéuticos¹⁴. El eliglustat tartrato es una terapia de reducción de sustrato (TRS), cuyo mecanismo de acción se fundamenta en la inhibición de la síntesis de GlcCer⁸. La principal ventaja de la TRS con respecto a la TES es la ruta de administración oral. Tras 6 años de seguimiento, la paciente mantuvo una buena tolerancia y respuesta, y seguía alcanzando los objetivos terapéuticos.

A pesar de que la paciente había respondido bien a los tratamientos, tanto visceral como hematológicamente, la afectación ósea debida a la sacroileítis bilateral persistía. Hasta la fecha, los casos descritos de EG tipo I con sacroileítis son escasos¹⁵⁻¹⁷. Desde 2006, la paciente presentaba signos de tipo reumatológico que coincidían con la sacroileítis bilateral, las lesiones inflamatorias activas y el STC. Tras comenzar tratamiento con etanercept sin clara mejoría, se le cambió por una pauta de adalimumab. En la última reevaluación, la RM reveló signos radiológicos de sacroileítis bilateral con lesiones inflamatorias activas, que se redujeron discretamente con respecto al estudio previo de 2017. En función de esta historia clínica, no se puede descartar que los procesos inflamatorios articulares no estén relacionados con la situación de inflamación crónica que induce la EG¹⁸.

Conclusiones

Se ha presentado un caso clínico de EG diagnosticado en la edad pediátrica (sin manifestaciones óseas en el momento del diagnóstico), que consiguió revertir los síntomas con TES de imiglucerasa. El desabastecimiento de la enzima supuso un punto de inflexión a la hora de tomar decisiones, aunque el cambio de terapia a velaglucerasa alfa no dio el resultado esperado. La participación en el estudio ENCORE permitió a la paciente recibir tratamiento con eliglustat tartrato, obteniendo una buena respuesta y alcanzando objetivos terapéuticos. La afectación ósea, especialmente la sacroileítis bilateral, persiste, aunque permanece estable y controlada. ■

Bibliografía

1. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008; 372(9645): 1.263-1.271.
2. 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; 18(2).

3. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018; 6(24): 476.
4. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015; 12(2): 157-164.
5. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun 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; 12(1): 84.
6. 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; 3: CD010324.
7. Hollak CEM, Vom Dahl S, Aerts JMFG, Belmatoug N, Bembi B, Cohen Y, et al. Force majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2010; 44(1): 41-47.
8. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher disease in the era of choices. *Br J Haematol.* 2018; 182(4): 467-480.
9. Mistry PK, Smith SJ, Ali M, Cox TM, Hatton CSR, McIntyre N. Genetic diagnosis of Gaucher's disease. *Lancet.* 1992; 339(8798): 889-892. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90928-V](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90928-V)
10. Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo J, Rubio-Felix D, Giralto M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica.* 2000; 85(8): 792-799.
11. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011; 104(4): 438-447.
12. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. 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.
13. 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.
14. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 385(9985): 2.355-2.362.
15. Dalphin JC, Mallet H, Bresson C, Dupond JL, Leconte des Floris R. Gaucher's disease and B27-negative sacroiliitis. Vol. 13. Paris: Presse Medicale, 1984; 1.278.
16. Lukina EA, Mamonov VE, Lukina KA, Khomenko VA, Pisetskii MM, Iatsyk GA. Tuberculous sacroiliitis in a patient with Gaucher disease. *Ter Arkh.* 2013; 85(7): 87-89.
17. Soloveva AA, Ponomarev RV, Lukina KA, Mamonov VE, Khomenko VA, Kostina IE, et al. Differential radiological diagnosis of tuberculous sacroiliitis and bone involvement in Gaucher disease: a clinical case. *Ter Arkh.* 2019; 91(1): 84-88.
18. Mucci JM, Rozenfeld P. Pathogenesis of bone alterations in Gaucher disease: the role of immune system. *J Immunol Res.* 2015; 2015 [DOI: 10.1155/2015/192761].