



Orientaciones 2016

MANEJO CLÍNICO ENFERMEDAD DE GAUCHER

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones para el Manejo Clínico de la Enfermedad de Gaucher.

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

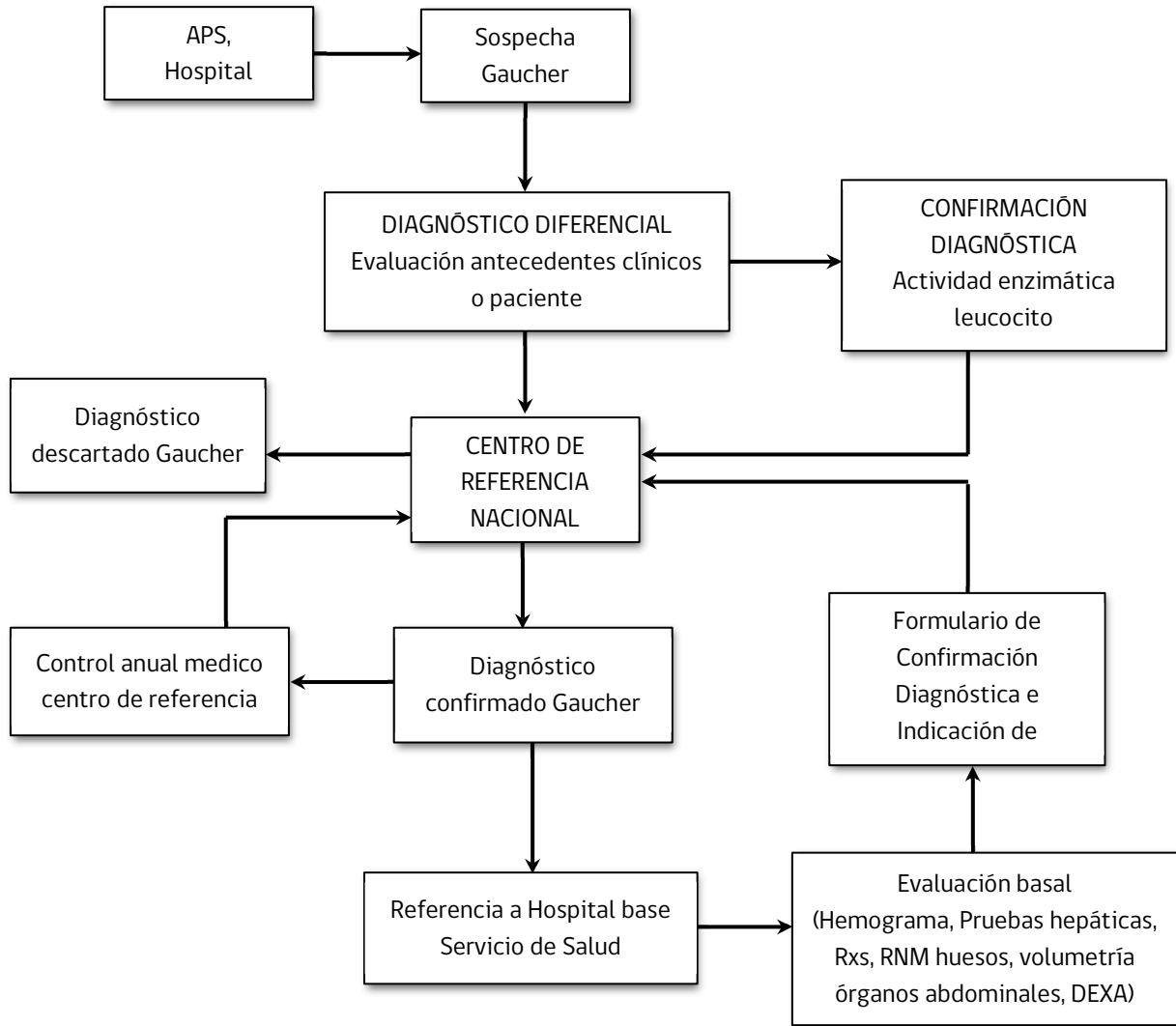
ABREVIATURAS

FDA	Food and Drug Administration
TRE	Terapia de reemplazo enzimático

ÍNDICE

ALGORITMO GAUCHER	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo General	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN	8
4. DIAGNÓSTICO	8
4.1. Sospecha Clínica	8
4.2. Confirmación Diagnóstica	9
5. TRATAMIENTO	10
5.1. Evaluación inicial	10
5.2. Tratamiento sintomático	11
5.3. Tratamiento Específico	12
5.4. Indicaciones	13
5.5. Criterios de respuesta a tratamiento con TRE	14
6. SEGUIMIENTO	16
6.1. Consejería Genética	17
7. METODOLOGÍA	17
7.1. Búsqueda de evidencia	17
8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES	19
8.1. Grupo Elaborador	19
8.2. Grupo Revisor	20
8.3. Declaración de Conflictos de Interés	20
BIBLIOGRAFÍA	21

ALGORITMO GAUCHER



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es considerada la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente. Se produce por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y se transmite de manera autosómica recesiva. La frecuencia aproximada es de 1 : 60.000 recién nacidos vivos en el mundo. Se reconocen tres tipos clásicos de presentación de la enfermedad.

La enfermedad de Gaucher tipo I, o forma no neuronopática, se caracteriza por presentar compromiso visceral, hematológico y óseo y por la ausencia de compromiso neurológico primario. Generalmente los pacientes inician la presentación de síntomas desde una etapa temprana, presentando epistaxis a repetición, hematomas o equimosis frecuentes y otras manifestaciones asociadas a trombocitopenia. Dentro de las pruebas de laboratorio e imágenes destaca bi o pancitopenia en concomitancia con visceromegalia. El bazo puede llegar a tener un volumen de 1500-3000 cc, en contraste con los 50-200 cc de volumen promedio en los adultos. En los primeros años de vida se presentan las crisis óseas, episodios de dolor intenso localizado en caderas, rodillas y extremos proximales o distales de huesos largos (ej. tibia, humero). Este dolor obedece a procesos de necrosis avascular, lesiones líticas o pequeños infartos óseos. Con el paso de los años la esplenomegalia tiende a estabilizarse, mientras que las manifestaciones óseas se exacerban, presentándose osteoporosis, fracturas en hueso patológico y deformación ósea. No es poco frecuente la indicación de remplazos articulares en edades temprana en estos pacientes. La esplenectomía no se indica rutinariamente en estos pacientes, ya que produce un aumento en la severidad de la patología ósea.

El compromiso pulmonar es poco frecuente, sin embargo, constituye una causa frecuente de mortalidad en estos pacientes cuando está presente, por lo que la función pulmonar debe ser monitorizada. Los pacientes presentan compromiso intersticial, consolidaciones alveolares/lobares o hipertensión pulmonar. Podrían presentar compromiso neurológico, pero es secundario a patología ósea (colapso vertebral, compromiso de plexos o nervios periféricos por

compresión ósea) o hematológicas (hematomas subdurales u otros episodios hemorrágicos en el sistema nervioso central)

La enfermedad de Gaucher tipo II, o forma neuronopática aguda, se manifiesta antes de los dos años de vida, presentado un curso rápido y progresivo, donde los síntomas piramidales (opistótonos, espasticidad, trismus), compromiso bulbar (estridor, trastornos de la deglución), epilepsia mioclónica y alteración de la oculomotricidad (apraxia, fallas en el inicio de la mirada sacádica, nistagmo optocinético) son característicos de esta presentación. Habitualmente, la sobrevida de estos pacientes no sobrepasa los primeros años de vida.

La enfermedad de Gaucher tipo III, o neuronopática crónica, se presenta con signos neurológicos progresivos que generalmente se inician antes de los dos años de vida, pero que no tienen un patrón de evolución característico. Ocasionalmente se presenta alteración de la motricidad ocular.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la Enfermedad de Gaucher.

2.2. Objetivos Específicos

1. Entregar orientaciones para el diagnóstico oportuno de la Enfermedad de Gaucher.
2. Entregar orientaciones para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher.
3. Entregar orientaciones para el seguimiento de la Enfermedad de Gaucher.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Sospecha Clínica

Se sugiere sospechar el diagnóstico de Enfermedad de Gaucher ante la presencia aislada o en combinación de los siguientes signos y síntomas:

- Síntomas de compromiso hematológico: palidez de la piel o mucosas, petequias, equimosis a repetición, epistaxis recurrente, gingivorragia, infecciones frecuentes.
- Síntomas de compromiso visceral: esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia.
- Síntomas de compromiso óseo: dolor agudo en crisis recurrente, especialmente en articulaciones y superficies de huesos largos tales como el fémur o la tibia, deformidades óseas, artritis asépticas, fracturas patológicas y osteoporosis en pacientes jóvenes.
- Retraso en el crecimiento

En un paciente que se sospeche el diagnóstico de Gaucher debido a estas manifestaciones clínicas, los siguientes hallazgos en el laboratorio apoyan fuertemente el diagnóstico:

- Anemia (<2g/dL bajo el límite para la edad), trombocitopenia (plaquetas < 120.000/mm³), leucopenia, pancitopenia.

- Hepatoesplenomegalia, medida por volumetría de órganos abdominales (mayor a 2 veces el tamaño normal del bazo o aumento de más del 20% del tamaño hepático).
- Identificación de células de Gaucher en el aspirado medular, biopsia hepática o muestra de tejido esplénico (post esplenectomía)
- Deformidad en frasco de Erlenmeyer, osteoporosis, infiltración medular, signos de necrosis avascular de caderas en estudios radiológicos (radiografía o resonancia nuclear magnética)

4.2. Confirmación Diagnóstica

En todo paciente que se tenga una sospecha fundada de el diagnostico de Enfermedad de Gaucher hay que realizar un test diagnóstico. Para confirmar la patología se requiere la comprobación del déficit de actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa. A modo de screening se puede utilizar la medición de la actividad enzimática en papel filtro, sin embargo el Gold Standard es la medición de la actividad enzimática en leucocitos.

La determinación de la mutación en el gen de la enzima β -glucocerebrosidasa puede ser establecida en cada paciente afectado con la Enfermedad de Gaucher. La relación genotipo/fenotipo es escasa, con excepción de algunas mutaciones que ayudan a predecir la ocurrencia de un fenotipo neuropático (L444P) o no neuropático (N370S).

5. TRATAMIENTO

5.1. Evaluación inicial

Se recomienda que en todo paciente con diagnóstico definitivo de Enfermedad de Gaucher se realice una evaluación integral para poder caracterizar de la mejor manera su enfermedad. Dentro de los exámenes de laboratorio e imágenes útiles para la evaluación inicial de estos pacientes se encuentran:

Hematología

- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Pruebas de coagulación (Tiempo de Sangría Ivy, TP).

Bioquímica

- Perfil lipídico (Colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL)
- Perfil hepático
- Calcio y Fósforo
- Perfil bioquímico completo

Examen ADN (si es que está disponible)

- Genotipo

Imágenes

- Radiografías simples: Caderas AP, Fémur distal, Columna Lumbar AP y lateral y otras según localización de dolor
- Densitometría ósea

- Resonancia Nuclear Magnética: Coronal de pelvis, incluyendo fémur distal, en secuencia T1 y T2
- Volumetría de órganos abdominales (bazo e hígado) por TAC o RNM.

Para una mejor comprensión, se puede dividir el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher en tratamiento sintomático y tratamiento específico.

5.2. Tratamiento sintomático

El cuidado sintomático está orientado a aliviar los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, hay que tener claro que no trata la causa específica de la patología.

- Esplenectomía parcial o total en pacientes con esplenomegalia masiva con áreas significativas de infarto y trombocitopenia severa persistente. Debe ser utilizada como último recurso terapéutico ya que se ha comprobado que pacientes con Enfermedad de Gaucher esplenectomizados presentan mayor progresión del compromiso hematológico y principalmente óseo.
- Transfusión de hemoderivados en pacientes que presenten anemia severa y hemorragias a repetición. Se administran según necesidad del paciente.
- Analgésicos para el manejo del dolor óseo de los pacientes. Deben ser administrados según criterio del equipo tratante, ya que hay que tener en cuenta que estos pacientes requieren tratamiento para el manejo del dolor por largos períodos de tiempo, y en altas dosis cuando se presenta una crisis ósea, especialmente asociadas a infartos óseos, fracturas en hueso patológico o lesiones líticas en los huesos. El uso de paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos por vía oral es el tratamiento de primera línea, sin embargo debe considerarse la administración endovenosa o intramuscular de AINEs en pacientes que presenten crisis de dolor óseas.

- Cirugía de reemplazo articular para aliviar el dolor y mejorar el rango articular en pacientes que lo necesiten.

5.3. Tratamiento Específico

Trasplante de medula ósea: Debido a sus complicaciones, en el último tiempo en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I, se ha limitado el uso del trasplante de medula ósea, especialmente desde la aparición de la terapia de reemplazo enzimático (TRE). Sin embargo, en pacientes que presentan la forma neuronopática crónica, podrían verse beneficiados, pudiendo corregir el defecto metabólico y mejorando el compromiso hematológico y visceral. En algunos pacientes se ha reportado la estabilización de la enfermedad ósea y de los síntomas neurológicos.

Terapia de Reemplazo Enzimático: La terapia de reemplazo enzimático es la primera terapia específica para el tratamiento de los pacientes que presentan Enfermedad de Gaucher. Esta directamente orientada a la causa subyacente del trastorno -la acumulación de sustrato no degradado- y no sólo al tratamiento de los signos y síntomas. Por esta razón, sería útil para enlentecer la progresión de la enfermedad e incluso revertir las principales complicaciones.

La administración de la TRE endovenosa ha demostrado ser efectiva en mejorar las manifestaciones hematológicas y viscerales de la enfermedad. En los estudios clínicos y post aprobación se ha reportado una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes luego de 24 a 48 meses de TRE. Las manifestaciones hematológicas y viscerales revierten aproximadamente luego de 6 meses de tratamiento, aumentando el recuento plaquetario y disminuyendo el tamaño hepático y esplénico de estos pacientes.

Actualmente existen 3 fármacos disponibles para utilizar en TRE: Imiglucerasa, Taliglucerasa y Velaglucerasa. La Imiglucerasa fue aprobada en 1994 por la FDA y según datos publicados por Gaucher Registry ha sido utilizada por más de 7000 pacientes en todo el mundo. En los años 2010 y 2012 la FDA aprueba el uso de la Taliglucerasa y de la Velaglucerasa respectivamente. Ambas son enzimas recombinantes y su efectividad es similar a la Imiglucerasa según estudios internacionales. Sin existir estudios formales de

biosimilitud en este tipo de fármacos, si hay artículos que reportan similitud en la estructura de la proteína y en su grado de glicosilación, así como en los efectos clínicos.

5.4. Indicaciones

Criterios de Inclusión

Tiene indicación de TRE:

A. Todo paciente menor de 18 años que presente síntomas relacionados con la Enfermedad de Gaucher.

B. Todo paciente mayor de 18 años que presente alguno de los siguientes síntomas:

1. Hemoglobina $<11,5\text{g/dL}$ en mujeres o $<12,5\text{g/dL}$ en hombres
2. Recuento de plaquetas $<120.000/\text{mm}^3$.
3. Volumen hepático $>1,25$ veces el valor normal según volumetría por Tomografía axial computada o Resonancia Nuclear Magnética.
4. Volumen esplénico > 5 veces el valor normal según volumetría por Tomografía axial computada o Resonancia Nuclear Magnética.
5. Deterioro de la calidad de vida debido a complicaciones de la enfermedad de Gaucher.

Los criterios de alto riesgo en los menores de 18 años son los siguientes:

1. Retardo del crecimiento, definido como una talla menor a 2DS según la edad o la caída de un segmento en la curva de percentiles.
2. Hemoglobina $<2,0\text{ g/dL}$ bajo el límite para su edad.
3. Recuento de plaquetas $<60.000/\text{mm}^3$ o hemorragias frecuentes.

4. Cualquier evidencia de compromiso óseo clínico o radiológico.

Los criterios de alto riesgo en los mayores de 18 años son los siguientes:

1. Enfermedad ósea sintomática: dolores frecuentes, necrosis avascular, fracturas en hueso patológico, osteopenia moderada o severa.
2. Hipertensión pulmonar.
3. Recuento de plaquetas $<60.000/\text{mm}^3$
4. Hemoglobina $<8\text{g/dL}$ o necesidad de transfusiones.
5. Compromiso hepático: cirrosis o hipertensión portal.
6. Compromiso esplénico: esplenomegalia significativa (volumen esplénico mayor a 10 veces el valor normal) o en quien la esplenomegalia produzca efectos clínicos secundarios importantes, ej: compromiso respiratorio, severa trombocitopenia, infartos esplénicos.

Todo paciente que cumpla con uno o más de los criterios de alto riesgo debe recibir al inicio del tratamiento 60U/kg cada dos semanas vía endovenosa. Quienes no cumplan estos criterios, recibirán 30 U/kg. La dosis podrá ser reducida hasta 30 U/kg en personas que cumplan meta terapéuticas y dejen de cumplir criterios de alto riesgo.

5.5. Criterios de respuesta a tratamiento con TRE

Metas terapéuticas:

- Debe manejar todas las manifestaciones presentes y las potencialmente conocidas.
- Debe ser personalizada basada en las manifestaciones individuales y el curso de la enfermedad.
- Debe reflejar las expectativas del médico y el paciente.

- Debe reconocer que la respuesta puede ser dependiente no solo de la dosis de TRE, sino que debe considerar la severidad de la enfermedad previo al tratamiento.

- **Hemoglobina (1-2 años)**
 - Normalizar anemia; Aliviar la fatiga

- **Plaquetas (1-5 años)**
 - En un año, el aumento de los niveles de plaquetas es suficiente para prevenir sangrado espontáneo o traumático (>60.000).
 - Personas con trombocitopenia leve (>60.000) debe normalizarse, y aquellos con recuentos más bajos doblaran sus valores, aunque no los verán normalizados.

- **Hepatomegalia (1-5 años)**
 - Hígados moderadamente grandes deben llegar a ser cercanos a lo normal
 - Hígados muy grandes deben disminuir un 30-40%, pero más raramente se normalizarán.

- **Esplenomegalia (1-5 años)**
 - La disminución del tamaño del bazo debe llegar a niveles que no produzcan distensión abdominal o dolor.
 - Bazos moderadamente grandes (menos de 8 veces el tamaño normal por volumetría) deben llegar a ser cercanos a lo normal.
 - Bazos muy grandes deben disminuir un 40-60%, pero más raramente se normalizaran.
 - Algunos personas pueden persistir con bazos grandes, incluso luego de largos períodos en tratamiento.

▪ **Metas esqueléticas:**

- Deben eliminarse las crisis de dolor y las fracturas.
- El dolor óseo debe ser eliminado o reducido significativamente.
- Debe prevenirse el daño irreversible relacionado a la necrosis avascular, infartos, infecciones o fracturas.
- La infiltración de medula ósea debe disminuir.
- Estabilizar el hueso para ser un mejor soporte de prótesis

6. SEGUIMIENTO

MODALIDAD O EXAMEN DE EVALUACION	Basal	Cada 6 meses	Cada 12 meses
CLÍNICA			
Peso	X	X	
Talla	X	X	
HEMATOLOGÍA/BIOQUÍMICA			
Hemoglobina	X	X	
Recuento de plaquetas	X	X	
Transaminasas	X	X	
Perfil bioquímico	X		X
Perfil lipídico	X		X
Ferritina	X		X
Calcio, Fosforo	X		X
Grupo sanguíneo	X		
VISCERAL			
Volumen del bazo (volumetría por TAC helicoidal)	X		X
Volumen del hígado (volumetría por TAC helicoidal)	X		X
ESQUELÉTICA			
Radiografías AP de fémur, pelvis, cadera o coxofemoral	X		X
RNM (secuencia T1 y T2 de caderas/fémur)	X		X
Densitometría ósea columna y cadera	X		X

6.1. Consejería Genética

Se recomienda que la familia de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher reciba consejería genética por parte del equipo tratante.

7. METODOLOGÍA

7.1. Búsqueda de evidencia

Se consultaron las siguientes fuentes de información para identificar guías de práctica clínica:

- TRIPDATABASE
- CENETEC
- National Guidelines clearinghouse
- INAHTA
- ORPHANET

Términos de búsqueda

Gaucher Disease, Enfermedad de Gaucher, enzyme replacement therapy, Imiglucerasa.

Periodo de búsqueda:

Enero 2006 - marzo 2015.

Idiomas

Inglés y Español.

Descripción

Se identificó 1 guía de práctica clínica que sirvió como base para elaborar este documento y que daban respuesta al alcance establecido en esta orientación:

1. Guía de Actuación en Pacientes con Enfermedad de Gaucher, *España, Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG) 2011.*

De igual manera, se tomó como base para actualizar este documento la primera versión publicada por el Ministerio de Salud de Chile el año 2008, Guía Clínica Enfermedad de Gaucher.

Se seleccionaron los artículos referenciados en estas guías para elaborar las síntesis de evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

8.1. Grupo Elaborador

Dr. Juan Francisco Cabello	Médico Cirujano Jefe del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. INTA, U de Chile
Dr. Ignacio Pineda Viviani	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Sra. Patricia Kraemer	Documentalista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Dra. Dolores Tohá	Médico Cirujano Jefa del Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

8.2. Grupo Revisor

Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Salubrista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dra. Elisa Llach	Médico Cirujano Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados División de Gestión de Redes Asistenciales Ministerio de Salud

8.3. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beutler E; Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and Molecular Bases of inherited Disease*, 8th ed, Vol III, Mc Graw-Hill, New York, 2001 pp 3635-3668.
2. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1. Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20.
3. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood*. 1990 Aug 1;76(3):646-8.
4. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann- Pick diseases - enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 317 (2002) 191-197.
5. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet*. 1971 Jan;23(1):62-66. No abstract available.
6. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A. Pediatric non- neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb; 163(2):58-66.
7. Barranger JA, Rice E, Sakallah SA, Sansieri C, Mifflin TE, Cooper DL. Enzymatic and molecular diagnosis of Gaucher disease. *Clin Lab Med*. 1995 Dec;15(4):899-913
8. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum Mutat*. 1994;3(1):1-11
9. 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 Jun;52(6):1094-101.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2835-43.
 11. Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:97-105; discussion 87-8
 12. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tytki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004 Oct;41 (4 Suppl 5): 4-14 Gaucher Registry, 2004. <http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry>.
 13. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, Erikson A, Giraldo P, Goldblatt J, Hollak C, Ida H, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores GM, Pires R, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Sobreira E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A, vom Dahl S, Wappner RS, Zimran A; International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22.
 14. 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.* 2004. Jun;344(1-2):101-7
 15. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inherit. Dis.* 28 (2005) 585-592.
 16. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ; International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional

- Coordinators Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005 Feb;7(2):105-10
17. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. Boston, MA, New England Medicine Center, The Health Institute,1993
 18. Lansky LL, List MA, Lansky SB, Cohen ME, Sinks LF. Toward the development of a play performance scale for children (PPSC). *Cancer*. 1985. Oct 1;56 (7 Suppl):1837-40
 19. Beutler E. Gaucher disease: New Molecular approaches to diagnosis and treatment. *Science*. 1992; Vol256, 794-799.
 20. Brady RO. The sphingolipidoses. *N Engl J Med*. 1966 Aug 11;275(6):312-8
 21. 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.
 22. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Mar; 87(5):1913-6.
 23. Grabowski GA. Gaucher disease: Lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004; 144, S15-S19.
 24. Baldellou A, Andria G, Campbell P, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004, Feb 163 (2), 58-66.
 25. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Doppelt SH, Hill SC, Holder CA, Mankin HJ, Murray GJ, Zirzow GC, Parker RI Dose-dependent responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase in a child with Gaucher disease. *J Pediatr*. 1992 Feb; 120(2 Pt 1):277-80.
 26. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halperin I, Zimram A. Withdrawal of enzyme

- replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Hematol* 2000, 110, 488-492
27. Grabowski GA, Moskovitz J. Pregnancy in Gaucher disease: the paradigm for genetic medicine. In: Platt LD, Koch R, de la Cruz F eds. *Genetic Disorders and Pregnancy Outcome*. Pearl River, NY: Parthenon Publication 1997: 95-105.
 28. Zlotogora J, Sagi M, Aegler M, et al. Gaucher disease type I and pregnancy. *Am J Med Genet* 1989; 32(4):475-7.
 29. Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, Elstein D. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Feb;190(2):435-41.
 30. Cerezyme package insert.
 31. Rosnes JS, Sharkey MF, Veille JC, et al. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(9):549-58
 32. Esplin J, Greenspoon J, Cheng E, et al. Alglucerase infusions in pregnant Type I Gaucher patients (abstract). *Blood* 1993; 82(10Suppl 1):509A.
 33. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (6): 1509-12.
 34. Rodriguez RA, Vedia JLE, Castro AMN, et al. Alglucerase enzyme replacement therapy used safely and effectively throughout the whole pregnancy of a Gaucher disease patient (letter). *Haematologica*. 1998;83(9):852-3
 35. Cleary J, Burke W, Baxi L. Pregnancy after avascular necrosis of the femur complicating Gaucher's disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 233-234.
 36. Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ and Mistry P. Guidance on the use of Miglustat for treating patients with Type 1. Gaucher disease. *Am J Hematol*

- 2205, 80: 223-229.
37. European Public Assessment Report (EPAR). Zavesca (Miglustat). Committee for Propriety Medicinal Products EPAR. CPMP/3795/02. London, England: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products;2002.
<http://www.emea.eu.int/human-docs/Humans/EPAR/zavesca/zavesca.htm>
 38. U.S.FDA Medical Review. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-348_Zavesca.htm
 39. Visual Analogue Rating scale (VAS) Escala analógico visual Huskisson, E. C. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2:1127-1131.
 40. Short Form-36 health Survey. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual frame work and item selection. *Med. Care*. 1992;30:447-483.
 41. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher´s disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Hematology* 1995; 32 (3) Suppl a: 20-27.
 42. Rademakers RP. Radiologic evaluation of Gaucher´s bone disease. *Seminars in Hematology* 1995; 32 (3) Suppl 1:14-19.
 43. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher´s disease during enzyme replacement therapy: first German long term results. 2001 *Skeletal Radiol. Sep*; 30(9): 496-503.
 44. Blocklet D, Abramowicz M, Schoutens A. Bone, bone marrow, and MIBI scintigraphic findings in Gaucher´s disease "bone crisis".
 45. Bembi B, Ciana G, Mengel E, et al. Bone complications in children with Gaucher´s disease. 2002. *Br J Radiol* 75 Suppl I: A 37-44.
 46. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type I Gaucher disease.

- J Bone Miner Res* 1996; 11:1801-1807.
47. Schiffman R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, Barton NW, Rosenthal DI: (2002) Decreased Bone Density in splenectomized enzyme replacement *Blood Cells Mol Dis*. 2002 Mar-Apr;28(2):288-96.
 48. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowsky GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, Sun S. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*. 2004;104:1253-125.
 49. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *BJM* 2002; 75 (suppl 1):A2-A12.
 50. Kocher MS, Hall JE. Surgical management of spinal involvement in children and adolescents with Gaucher's disease. 2000 *J Pediatr Orthop* May- Jun; 20 (3): 383-8.
 51. Lebel E, Itzkhaki M, Hadas-Halpern I, et al. Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher's disease. 2001. *J Arthroplasty* Jan;16(1):7-12.
 52. Katz K, Tamary H, Lahav J et al: Increased operative bleeding during orthopedic surgery in patients with type I Gaucher disease involvement, *Bull Hosp. Jt Dis* 58: 188-90 , 1999).
 53. Waitches G, Zawin JK, Posnanski AK. Sequence and rate of bone marrow conversion in the femora of children as seen on MR imaging: are accepted standards accurate? *AJR* 1994; 162: 1399-1406.
 54. Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at RMN imaging. *Radiology*.1990; 175:219-223.
 55. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68: 802-808.
 56. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, 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-
561.