

## De una sospecha de neoplasia al diagnóstico de una enfermedad por almacenamiento lisosomal: enfermedad de Gaucher, un reporte de caso

From the suspicious of neoplasm to the diagnosis of lysosomal storage disease: Gaucher disease, case report.

» Laura Camila Hurtado Ascanio



» Paula Pérez Henao



» Guillermo Enrique Quintero Vega



<sup>1</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Recibido el 7 de febrero de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.672>

### Resumen

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad por almacenamiento lisosomal más frecuente; es causada por la función defectuosa de la enzima glucosilceramidasa que genera la acumulación de su sustrato, la glucosilceramida. Dado que los signos y síntomas son muy variables y dependen del órgano afectado por el depósito de la glucosilceramida, es relevante conocer los aspectos clave de esta patología para poder dar un diagnóstico acertado y así, un tratamiento oportuno. **Caso clínico:** Paciente femenina de 50 años con historia de hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y dolor óseo. Ante sospecha de una neoplasia se realiza una tomografía con emisión de positrones con focos de hipermetabolismo y citolíticos en médula ósea axial y apendicular, y una biopsia de médula ósea con compromiso del 90 % por histiocitos y evidencia de disminución de actividad de la glucosilceramidasa. **Conclusiones:** ante signos y síntomas como la esplenomegalia, trombocitopenia y/o dolor óseo, se debe despertar la sospecha clínica que conlleve al tamizaje de la enfermedad de Gaucher, que al ser una enfermedad rara solo si se piensa en ella se podrá hacer un diagnóstico oportuno, y con ello iniciar el tratamiento adecuado que ayude a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad de Gaucher; trombocitopenia; esplenomegalia; enfermedades por almacenamiento lisosomal; glucosilceramidasa; glucosilceramida.

\* **Autor para correspondencia:** Laura Camila Hurtado. Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Correo electrónico:** [lc.hurtado@uniandes.edu.co](mailto:lc.hurtado@uniandes.edu.co)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.672>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Abstract

Gaucher disease is the most common Lysosomal Storage Disease, it is caused by the defective function of the Glucosylceramidase enzyme that generates the accumulation of its substrate, glucosylceramide. Given that the signs and symptoms are very variable and depend on the organ affected by glucosylceramide deposition, it is relevant to know the key aspects of this pathology to be able to give an accurate diagnosis and thus timely treatment. **Clinical case:** A 50-year-old female patient presents with a history of hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and bone pain. At first, a neoplasia was suspected, and a positron emission tomography was performed with foci of hypermetabolism and cytolytics in the axial and appendicular bone marrow, a bone marrow biopsy shows 90% involvement by histiocytes and evidence of decreased activity of Glucosylceramidase. **Conclusions:** Suspicion should be raised and screening for Gaucher Disease must be done, in case of signs and symptoms such as splenomegaly, thrombocytopenia and/or bone pain. Taking in to account this is a rare disease, the only way of making a diagnosis is thinking about it, and thus initiate the appropriate treatment that helps improve the quality of life of patients.

**Keywords:** Gaucher disease; thrombocytopenia; splenomegaly; Lysosomal Storage Diseases; glucosylceramidase; glucosylceramide.

## Introducción

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva que tiene una incidencia en la población general de aproximadamente 0.4 a 5.8 por 100.000 habitantes.<sup>1</sup> Esta enfermedad se produce por mutaciones en el gen GBA 1 que codifica a la enzima glucosilceramida, generando un error en el funcionamiento de la misma, con la subsecuente acumulación de su sustrato (glucosilceramida) en los lisosomas de los macrófagos, predominantemente en el tejido óseo, la médula ósea, hígado y bazo.<sup>2,3</sup> Los síntomas y signos de la enfermedad de Gaucher son secundarios a la acumulación de los sustratos lipídicos que afectan los procesos celulares normales que, a su vez, generan respuestas inflamatorias e inmunológicas secundarias.<sup>3</sup> Según las manifestaciones clínicas, edad de aparición y afectación a diferentes órganos, la enfermedad de Gaucher se puede clasificar en tres tipos: tipo 1 no neuropático, tipo 2 neuropático agudo y tipo 3 neuropático crónico.<sup>4</sup> Las manifestaciones clínicas son variables; signos como hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia deben despertar

su sospecha.<sup>1-3</sup> El diagnóstico se establece con el análisis de la actividad enzimática de la glucosilceramidasa. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 suelen tener un 10-15 % de actividad residual, sin embargo, esta suele ser menor en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3.<sup>5</sup> El tratamiento se basa en terapia de reemplazo enzimático con las moléculas disponibles actualmente como la imiglucerasa, velaglucerasa o taliglucerasa.<sup>5</sup> Estas enzimas producidas por tecnología genética son capturadas por los macrófagos e internalizadas en los lisosomas.<sup>5</sup> También se cuenta con la opción de utilizar inhibidores de la biosíntesis del sustrato acumulado (glucosilceramida) y, entre estos, se destaca el miglustat o eliglustat.<sup>6</sup>

Dado que es una enfermedad rara, es pocas veces sospechada, retrasando así su diagnóstico y el inicio oportuno del tratamiento. El objetivo de este artículo es presentar el caso clínico de una paciente diagnosticada con enfermedad de Gaucher, se hablará sobre la presentación clínica, fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

## Caso clínico

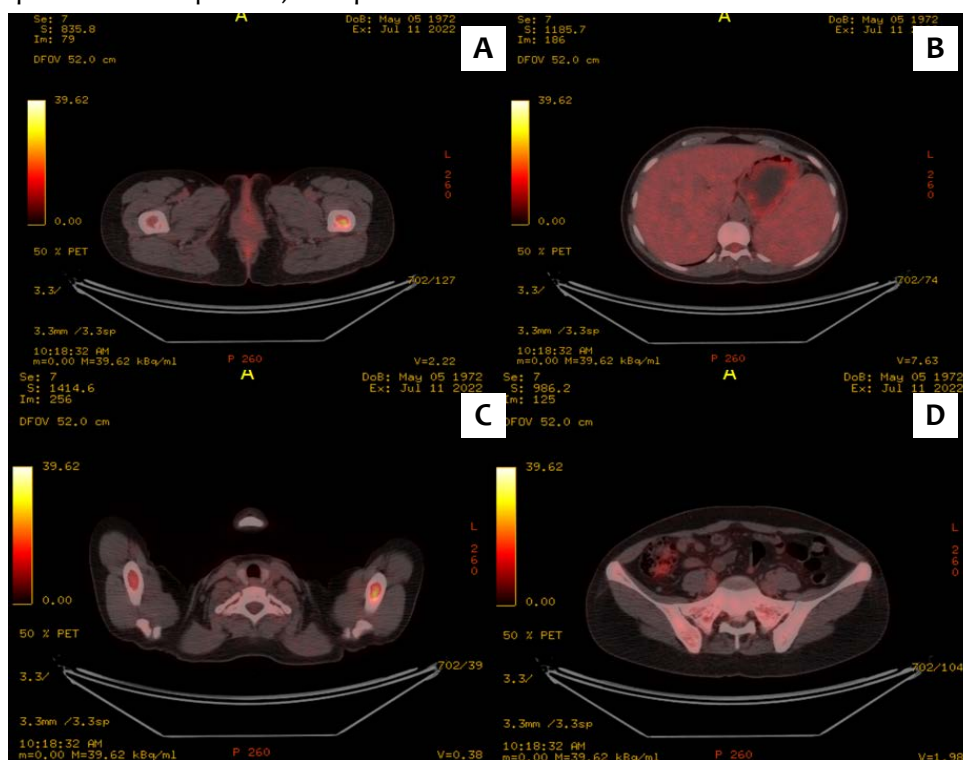
Paciente femenina de 50 años con antecedente de historia de sangrado uterino disfuncional por miomatosis uterina, con anemia asociada que se resolvió posterior a hysterectomía. Es remitida a hematología ante sospecha de neoplasia hematológica por historia de dos años de hepatoesplenomegalia (doppler portal con diámetro de bazo de 150 mm e hígado de 166 mm) y trombocitopenia (plaquetas en 93.500); con dolor óseo de predominio en miembros inferiores, sin clínica de sangrado, sin síntomas B, ni otros síntomas. Reporte de paraclínicos: endoscopia con gastritis corporal crónica y varices esofágicas incipientes; tomografía con emisión de positrones con hipermetabolismo de médula ósea axial y apendicular con trabeculación anormal y focos de incrementos citolítico dominante, hallazgos sugestivos de patología infiltrativa (Figura 1). Adicionalmente se acompaña de esplenomegalia moderada (175

mm) y hepatomegalia leve (191 mm), sin focos hiperglicolíticos en estos órganos. Se realiza tamizaje para enfermedad de Gaucher con actividad enzimática de la glucosilceramidasa de 16 % cuando se compara con actividad control normal. Se solicita biopsia de médula ósea con reporte de compromiso del 90 % por histiocitos de aspecto espumoso en patrón difuso y prueba confirmatoria de actividad de la glucosilceramidasa con hallazgos compatibles con diagnóstico de enfermedad de Gaucher. Se decide iniciar manejo con imiglucerasa quincenal.

Como se verá más adelante, en este caso los estudios moleculares y genéticos ayudaron a caracterizar mejor el diagnóstico y establecer el pronóstico; sin embargo, actualmente en Colombia el acceso a estos estudios especializados es limitado, por lo que es importante concientizar sobre esta enfermedad, con el fin de que en un futuro sea posible contar con mejores técnicas diagnósticas.

**Figura 1.**

Imágenes de tomografía por emisión de positrones con 18-deoxyflour glucosa: A. Hipermetabolismo a nivel femoral bilateral de predominio izquierdo, B. Hepatoesplenomegalia, C. Hipermetabolismo a nivel humeral bilateral de predominio izquierdo, D. Hipermetabolismo a nivel sacroileal bilateral.



## Discusión

Las enfermedades por almacenamiento lisosomal conforman un grupo variado, son de carácter hereditario y causadas por alteraciones en las enzimas encargadas de degradar macromoléculas, como las glicoproteínas y lípidos, generando la acumulación progresiva de material no digerido dentro de los lisosomas, dando lugar a una disfunción celular en múltiples órganos, incluidos el cerebro, los músculos, los huesos, la piel, el corazón y el bazo, entre otros.<sup>6,7</sup> Esta acumulación lleva a la alteración de la función celular, lo cual se refleja en la clínica como la visceromegalia, alteraciones del tejido conectivo, compromiso neurológico e incluso alteraciones oculares.<sup>6</sup> Las enfermedades por almacenamiento lisosomal se clasifican según el tipo de material almacenado, siendo de tres tipos: el primero de esfingolípidos, el segundo por mucopolisacáridos y, el tercero, por glicoproteínas.<sup>6</sup>

La enfermedad de Gaucher es la más común de las enfermedades por almacenamiento lisosomal. Tiene una frecuencia de 1:40000 a 1:100000 nacidos vivos; sin embargo, en ciertas etnias como los judíos ashquenazi, puede alcanzar frecuencias entre 1:1200 a 1:2000 nacidos vivos.<sup>8</sup> Fue descrita por primera vez en 1882 por Phillippe Gaucher, quien realizó un aspirado de bazo a un paciente con esplenomegalia encontrando infiltrados por células de gran tamaño, que de forma inicial lo hicieron pensar en una neoplasia primaria del bazo.<sup>8</sup> En 1924, Epstein fue quien identificó la presencia de depósitos de glucosilceramida, llegando a la conclusión de que esto era el producto de una alteración del metabolismo causada por deficiencia de la enzima glucosilceramidasa.<sup>8</sup>

Se trata de una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo, caracterizada por la deficiencia de actividad de la glucosilceramidasa que degrada la glucosilceramida a glucosa y ceramida.<sup>9,10</sup> Al disminuir su actividad se

acumula el glucocerebrósido en los lisosomas, y esto lleva a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>5</sup> El gen GBA está ubicado en el cromosoma 1q21 y es el encargado de codificar para la glucosilceramidasa.<sup>8,10</sup> Se ha visto que en un 80 % de los casos las mutaciones están dadas por sustituciones de un solo nucleótido, y el 20 % es causado por alelos desconocidos.<sup>8</sup> En casos aún más raros la GD puede estar causada por mutaciones en el activador de la glucosilceramidasa, con lo que consecuentemente también se disminuye la activación de la misma.<sup>9</sup> También se debe conocer que existe una variante de GD causada por deficiencia de la proteína activadora de la glucosilceramidasa conocida como saposina C, codificada por el gen PSAP en el cromosoma 10q22.1, que ayuda en la reacción de degradación de la glucosilceramida.<sup>10,11</sup>

## Fisiopatología

El metabolismo deficiente de la glucosilceramida genera aumento en el tamaño de los macrófagos por la acumulación de la misma dentro de ellos y esto, a su vez, lleva a la visceromegalia.<sup>6</sup> También hay un aumento en la actividad de los macrófagos que se evidencia con niveles elevados de la quimiocina CCL18, la enzima convertidora de angiotensina y de catepsina S, que juegan un papel como indicadores de activación macrofágica.<sup>6</sup> Los esfingolípidos se han relacionado con la inducción de procesos apoptóticos e inflamatorios, y en los estudios de patología de pacientes con GD se pueden encontrar conteos elevados de factor de necrosis tumoral alfa.<sup>6</sup> Adicionalmente, se ha descrito otra vía para explicar los mecanismos de actividad proinflamatoria y es por la activación secundaria al plegamiento anormal de proteínas en el retículo endoplásmico, lo que lleva a una respuesta proapoptótica e inflamatoria secundaria.<sup>6</sup>

## Clasificación

La clasificación de la enfermedad está dada por la edad de presentación y el déficit neurológico secundario que pueda ocasionar.<sup>6</sup> El tipo 1 es el más común de todos (94 %), está relacionado con mutaciones n370s y puede aparecer en la infancia o en la adolescencia; en la clínica hay esplenomegalia y compromiso de la médula ósea y no hay afectación del sistema nervioso.<sup>6</sup> Como complicaciones adicionales puede haber fibrosis hepática, hipertensión pulmonar y una mayor incidencia en aparición de linfomas.<sup>4</sup> El tipo 2 no tiene diferenciación en cuanto a grupos étnicos, su mayor afectación ocurre en población infantil, con una media de supervivencia de nueve meses, debuta con esplenomegalia y compromiso neurológico, no tiene compromiso óseo y se relaciona con ictiosis congénita.<sup>8</sup> El tipo 3 puede ocurrir en la infancia o en la adolescencia, los pacientes suelen fallecer en la adultez temprana, tienen esplenomegalia, compromiso óseo, y afectación neurológica.<sup>8</sup> Este último tipo se ha relacionado con calcificaciones valvulares cardíacas, y si bien no tiene predilección étnica, se ha visto mayor incidencia en poblaciones de Suecia; se relaciona con mutaciones L444P.<sup>8</sup>

## Diagnóstico

La sospecha de enfermedad de Gaucher suele empezar tras el hallazgo de visceromegalia y pancitopenia.<sup>6,7</sup> El diagnóstico definitivo ocurre en el laboratorio donde se realizan estudios bioquímicos de la enzima glucosilceramidasa, mediante técnicas de espectrofotometría de masas.<sup>10</sup> Su estudio se puede llevar a cabo en fibroblastos o en leucocitos cultivados en los cuales se hace el diagnóstico; también es posible identificar su actividad en muestra de sangre seca en papel, siendo este el método usado como tamizaje, gracias a que permite el estudio de varias muestras por la facilidad en la conservación de las mismas.<sup>10</sup> Así mismo, es posible su identificación en el periodo prenatal mediante estudio de las vellosidades coriónicas

o en líquido amniótico.<sup>4,12</sup> En la medida de lo posible se deben identificar las mutaciones relacionadas, para así poder identificar a los portadores en un núcleo familiar.<sup>10</sup>

Para confirmarlo, en la actualidad hay pruebas de análisis de DNA que permiten identificar a los portadores y a los afectados.<sup>8</sup> Sin embargo, la prueba de oro es la detección de una actividad enzimática deficiente, siendo lo recomendable obtener ambos resultados.<sup>8</sup> El hallazgo de unos niveles reducidos de la actividad de glucosilceramidasa en leucocitos periféricos confirma el diagnóstico.<sup>6,8</sup> La actividad enzimática es mayor en los monocitos, disminuye en los linfocitos, y los niveles más bajos están en los neutrófilos.<sup>8</sup> Otra forma de hacer el diagnóstico puede ser con la medición de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos de piel, así como de otras células nucleadas.<sup>8</sup>

Si la sospecha clínica se mantiene pese a obtener una actividad de la glucosilceramidasa normal, se deberá sospechar una enfermedad de Gaucher causada por deficiencia de la saposina C.<sup>10</sup> Caso en el cual se deben ampliar estudios como la detección de la acumulación de glucocerebrósido a nivel celular, el uso de biomarcadores como la quitotriosidasa, o bien sea con estudios moleculares del gen PSAP.<sup>10</sup>

Los enfoques de pruebas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen o el uso de un panel de múltiples genes.<sup>14</sup> Los estudios de un solo gen buscan detectar variantes en sitios de empalme y pequeñas delecciones/inserciones intragénicas, sin embargo, es posible que no se detectan delecciones/duplicaciones de un solo exón, de múltiples exones o de todo el gen.<sup>14</sup> Por otro lado, como se mencionó previamente, se puede utilizar un panel multigénico que incluya GBA1 y otros genes de interés para identificar la causa genética de la afección con lo que se tiene una mayor proporción de detección de variantes patógenas.<sup>14</sup>

El análisis de mutaciones confirma el diagnóstico y puede dar información del pronóstico.<sup>15</sup> La actividad residual de la enzima depende del tipo de mutación dada en el gen para la glucosilceramidasa, siendo las más comunes N370S y L444p ubicadas en el cromosoma 1q21.<sup>6</sup> La presencia de la mutación N370S permite que exista actividad residual de la enzima, que puede bastar para permitir el catabolismo de la glucosilceramida a nivel neuronal, evitando que haya afectación neurológica.<sup>6</sup> La mutación L444p que al estar en estado heterocigoto lleva a la aparición de clínica neurológica, es evidente hasta en un 70 % de los casos.<sup>6</sup> Los estudios genéticos suelen tener mayor utilidad para la adecuada clasificación como, por ejemplo, la afectación del alelo N370S que se ve casi exclusivamente en población caucásica,<sup>6</sup> se relaciona con GD tipo 1, y los alelos con la sustitución L444p se relacionan con mayor riesgo de enfermedad como compromiso neurológico.<sup>8</sup>

Se han descrito biomarcadores para la GD. El más empleado ha sido la quitotriosidasa en plasma, que actualmente suele ser empleada para el seguimiento de los pacientes bajo terapia de reemplazo hormonal.<sup>10</sup> Se han descrito niveles elevados de ferritina, llevando a mayor prevalencia de hiperferritinemia en la GD tipo 1, indicando una mayor severidad de la enfermedad, y suele mejorar con las terapias de reemplazo enzimático.<sup>10</sup> Los pacientes con GD tienen niveles elevados de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>10</sup> Un cuarto biomarcador es la tinción de fosfatasa ácida resistente al tartrato en monocitos de sangre periférica.<sup>10</sup> Por otro lado, desde el año 2013 se ha identificado la acumulación de la forma desacetilada de la glucosilceramida (Lyso-Gb1) en tejido cerebral, esplénico y hepático, incluso con mayor sensibilidad que la qui-totriosidasa.<sup>13</sup> En la práctica clínica se detecta en sangre periférica por técnica de espectrofotometría de masas.<sup>13</sup> Se ha visto que la acumulación de Lyso Gb1 en el hueso tiene relación con desarrollo de osteoporosis severa por inhibición de la

proteína c kinasa en los osteoblastos, llevando a disminución en la formación ósea.<sup>13</sup> Por último, se ha visto que en estos pacientes hay valores disminuidos de colesterol de alta densidad que suelen aumentar cuando se inicia el tratamiento.<sup>10</sup>

## Tratamiento

Existen dos tipos de tratamientos específicos para la enfermedad de Gaucher: la terapia de reemplazo hormonal y la terapia de reducción de sustrato.<sup>8</sup>

El tratamiento de reemplazo hormonal está indicado en pacientes en edad pediátrica sintomáticos, es decir, con desnutrición, retraso en el crecimiento o alteración en el desarrollo psicomotor.<sup>8</sup> El segundo criterio de tratamiento es en pacientes con enfermedad severa, definida como aquellos con trombocitopenia inferior a 60.000, un hígado que sea 2.5 veces su tamaño normal, o bien un bazo que exceda 15 veces su tamaño normal, o que exista evidencia radiológica de compromiso esquelético.<sup>8</sup> Este tratamiento se realiza con imiglucerasa, velaglucerasa alfa o taliglucerasa alfa, producto de tecnología de ADN recombinante; la dosis de inicio es de 30-60 u/kg para administración intravenosa en dos horas para repetir cada dos semanas.<sup>4</sup> El efecto adverso más frecuente es una reacción por hipersensibilidad mediada.<sup>8</sup>

La segunda alternativa es la terapia de reducción de sustrato. Se lleva a cabo con miglustat que es un inhibidor de la sintasa de glucocerebrósido que reduce la biosíntesis del mismo.<sup>8</sup> Es usado en pacientes que no desean o que por su alto costo no pueden acceder a terapias de reemplazo hormonal.<sup>8</sup> Actualmente por la FDA está aprobado el N-Butyl-I-deoxynojirimycin que ha mostrado resultados en la reducción de hepatoesplenomegalia, así como una mejoría en conteos plaquetarios.<sup>8</sup> Eliglustat fue aprobado por primera vez en el 2014 como terapia de primera línea para adultos con enfermedad

de Gaucher tipo 1 (GD1) con fenotipos de metabolizador CYP2D6 extenso, intermedio o lento (90 % de los pacientes) y actualmente está aprobado en más 55 países.<sup>12</sup>

## Conclusiones

La enfermedad de Gaucher es de carácter autosómico recesivo con una baja incidencia; en muchos casos poco conocida, lo cual retrasa su diagnóstico por falta de sospecha. Es importante conocer los tres tipos de enfermedad de Gaucher, el grupo etario de aparición y las manifestaciones clínicas, con el fin de poder ordenar las pruebas disponibles para su diagnóstico en el momento en el que se sospeche. Una vez el diagnóstico esté confirmado, se debe escoger la mejor alternativa terapéutica teniendo en cuenta el entorno socioeconómico del paciente, lo cual podría influir en la adherencia a la misma.

## Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

## Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la adquisición, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de esta serie de casos.

## Biografía de autores

Laura Camila Hurtado, Profesional en Fundación Santa Fe de Bogotá.

Paula Pérez Henao, Profesional en Fundación Santa Fe de Bogotá.

Guillermo Enrique Quintero Vega, Especialista en Fundación Santa Fe de Bogotá.

## Referencias

1. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. La maladie de Gaucher: quand y penser? *Rev Med Interne* [Internet]. 2019;40(5):313-22. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.012>
2. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: A comprehensive review. *Crit Rev Oncog* [Internet]. 2013;18(3):163-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1615/critrevoncog.2013006060>
3. Roh J, Subramanian S, Weinreb NJ, Kartha RV. Gaucher disease – more than just a rare lipid storage disease. *J Mol Med* [Internet]. 2022;100(4):499-518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-021-02174-z>
4. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatric endocrinology reviews. Pediatr Endocrinol Rev* [Internet]. 2014;12(01):72-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520262/>
5. Mignot C, Gelot A, De Villemeur TB. Gaucher disease. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2013;113:1709-1715. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00040-X>
6. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Berger MG. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2017;18(2):441. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/ijms18020441>
7. Kong W, Lu C, Ding Y, Meng Y. Update of treatment for Gaucher disease. *European Journal of Pharmacology* [Internet]. 2022;926:175023. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175023>
8. Gort L, Coll MJ. Diagnóstico, biomarcadores

- y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Gaucher. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011 Sep;137 Suppl 1:12-6. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(11\)70011-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(11)70011-2). PMID: 22230120.
9. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology* [Internet]. 2016;83(1):13-23. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1159/000440865>. PMID: 26588331
  10. Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/>
  11. Puentes-Tellez M A, Lerma-Barbosa PA, Garzón-Jaramillo RG, Suarez DA, Espejo-Mojica AJ, Guevara JM,... Alméciga-Díaz CJ. A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. *Heliyon* [Internet]. 2020 Mar 28;6(3):e03635. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03635>
  11. Özdemir GN, Gündüz E. Gaucher Disease for Hematologists. *Turk J Haematol* [Internet]. 2022 Jun 1;39(2):136-139. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0683>. PMID: 35439918; PMCID: PMC9160697.
  12. Giuffrida G, Markovic U, Condorelli A. et al. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023;18:27 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02623-7>
  13. Pastores GM, Hughes DA, Gaucher Disease. En Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *PubMed*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301446/>
  14. Nagral A. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [Internet]. 2014 Mar;4(1):37-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017182/pdf/main.pdf>