

MANIFESTACIONES ESQUELÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

Silvina R. Mastaglia,^(1,2,*) Beatriz Oliveri^(1,3).

1) Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

2) Becaria Post-doctoral del CONICET.

3) Investigadora del CONICET.

Resumen

La enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) es el trastorno lisosomal más frecuente observado en clínica médica. Es causado por un déficit congénito de la enzima glucocerebrosidasa. Se caracteriza por un proceso crónico, multisistémico y heterogéneo. El 80% de los pacientes presentan compromiso óseo: necrosis avascular, fracturas, deformidad en matraz de Erlenmeyer, lesiones líticas, dolor y crisis óseas, osteopenia y osteoporosis siendo estas dos últimas asociadas a un incremento del remodelamiento óseo. El tratamiento de elección para la EG1 es la administración de la terapia enzimática de reemplazo (TER) (imiglucerasa). Las metas terapéuticas de la TER son: disminuir o eliminar el dolor óseo, prevenir las crisis óseas, la osteonecrosis y el colapso articular subcondral y mejorar la densidad mineral ósea (DMO). El dolor óseo revierte a corto plazo pero se requiere de mayor tiempo para normalizar los valores de DMO. Los bifosfonatos pueden usarse como terapia adyuvante para el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis secundarias a esta enfermedad, obteniéndose a corto plazo un incremento de la DMO.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher tipo 1, osteopenia, osteoporosis, manifestaciones óseas, terapia enzimática de reemplazo, bifosfonatos.

SKELETAL MANIFESTATIONS OF GAUCHER DISEASE TYPE 1.

Summary

Type 1 Gaucher Disease (GD1) is the most frequent lysosomal disorder. It is caused by a congenital deficit in glucocerebrosidase, and is a clinically heterogeneous chronic disorder

of multisystemic nature. Eighty percent of patients present bone involvement, avascular necrosis, fractures, Erlenmeyer flask deformity, lytic lesions, pain and bone crises, osteopenia and osteoporosis; the latter are both associated with an increase in bone remodeling. The treatment of choice for GD1 is enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase. The aim of ERT is to decrease or eliminate bone pain, prevent bone crises, osteonecrosis, and collapse of the subcondral joint, and improve bone mineral density (BMD). Bone pain disappears shortly after treatment onset, but long-term treatment is required to normalize BMD. Bisphosphonates can be used as adjuvant therapy for treatment of secondary osteopenia and osteoporosis associated with the disease, resulting in increased BMD in the short-term.

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente producida por la deficiencia de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa.¹ Esta deficiencia conduce a la acumulación del glucocerebrósido (glucosilceramida) principalmente en los lisosomas de los macrófagos que se transforman en células de depósitos, conocidas comúnmente como "células de Gaucher". Estas células se acumulan en diferentes órganos como el hígado, bazo, médula ósea, hueso, pulmón y, ocasionalmente, los ganglios linfáticos, constituyendo una patología multiorgánica.

La EG es una enfermedad clínicamente heterogénea en donde clásicamente se distinguen tres fenotipos principales:

* Dirección postal: Av. Córdoba 2351, (1120) Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: silvinamastaglia@hotmail.com



- Tipo 1: Enfermedad no neuronopática.
- Tipo 2: Enfermedad neuronopática aguda.
- Tipo 3: Enfermedad neuronopática crónica.

Entre 63 y 94% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) presentan compromiso óseo esquelético clínico-radio-lógico producto de la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher. Al menos tres procesos son responsables de las manifestaciones esqueléticas observadas en esta enfermedad:²

- **Enfermedad focal:** osteonecrosis y osteosclerosis, asociados a los infartos ocasionados por las células de Gaucher.
- **Enfermedad local:** la deformidad de los huesos largos que ocurre generalmente en

las áreas adyacentes a la infiltración de la médula ósea.

- **Osteopenia generalizada:** disminución de la densidad mineral ósea (DMO) tanto del hueso cortical como trabecular.

Las manifestaciones óseas focales y locales mencionadas anteriormente se producen a partir de la acumulación de las células de Gaucher en la médula ósea. Los mecanismos involucrados en la génesis de la osteopenia/osteoporosis relacionada a la EG hasta la fecha no se han establecido fehacientemente.

Las manifestaciones esqueléticas de la EG1 se resumen en la **Tabla 1**.

TABLA 1: Manifestaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher tipo 1	
COMPLICACIÓN	DESCRIPCIÓN
OSTEOPENIA	<i>Afecta tanto hueso cortical como trabecular.</i>
DEFORMIDAD EN MATRAZ DE ERLLENMEYER	<i>Es un ensanchamiento exagerado del extremo inferior de un hueso largo y afecta comúnmente el fémur distal.</i>
OSTEONECROSIS	<i>Es la complicación más severa de la EG1. Se asocia con dolor severo, disminución del rango de movimiento, fracturas patológicas y colapso articular.</i>
CRISIS ÓSEAS	<i>Se caracterizan por dolor óseo severo, consecuencia del edema dentro de la cavidad ósea. Se asocia con fiebre elevada, calambres, discapacidad completa, elevación de glóbulos blancos.</i>
DOLOR ÓSEO	<i>Puede ser leve e inespecífico, o intenso y localizado.</i>
FRACTURAS PATOLÓGICAS	<i>Edad ósea retrasada y baja talla.</i>
RETARDO DEL CRECIMIENTO	<i>Asociadas a osteopenia, osteonecrosis, lesiones líticas y crisis óseas.</i>

Los datos aportados por el Registro Internacional de EG^{3,4} muestran que los síntomas más frecuentes en este grupo de pacientes son: dolor (66%), crisis óseas (29%), necrosis avascular (34%), infartos óseos (35%) y fracturas (28%). Las manifestaciones osteo-radio-lógicas incluyen: deformidad en frasco de Erlenmeyer (52%), osteopenia (42%), infiltración medular (41%), necrosis avascular (27%), infartos (25%), fracturas (15%), lesiones líticas (9%). Estas manifestaciones están asociadas a una gran morbilidad, impactando directamente sobre la calidad de vida del paciente. El 20,8% de 602 pacientes con EG1 presentaban algún grado de dificultad para movilizarse; 12,0% referían dificultad para caminar (el 7,1% requerían dispositivos de soporte, y el 1,2% sillas de ruedas). Por lo tanto es importante el abordaje multidisciplinario del paciente para que el médico tratante –además de considerar los aspectos hematológicos y las complicaciones viscerales propias de la enfermedad–, evalúe y prevenga la afectación del metabolismo mineral, la densidad mineral ósea y otras manifestaciones esqueléticas en este grupo de pacientes.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA, COMPOSICIÓN CORPORAL Y MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO

La osteopenia y osteoporosis son una de las manifestaciones esqueléticas más frecuentes de observar en los pacientes. La DMO en la EG1 ha sido evaluada por resonancia nuclear magnética (RNM), tomografía computada (TC) y por el método de absorciometría de doble haz de rayos X (DXA), evidenciándose una disminución significativa de la DMO en columna lumbar y en otros sitios esqueléticos comparada con los sujetos sanos de igual sexo y edad.⁵⁻⁷ Múltiples causas de disminución de la DMO se han postulado, aunque los mecanismos no se han establecido aún. Se ha asociado la disminución de la DMO con hepatomegalia y esplenectomía en algunos trabajos aunque no en todos.^{8,9} Pastores *et al.* comunicaron que los pacientes con EG1 esplenectomizados presentaban menor DMO comparados con aquéllos con bazo intacto. El mismo grupo encontró que los pacientes con

hepatomegalia mayor a dos veces el tamaño normal mostraban menor DMO de radio y cuello femoral. Probablemente la influencia del tamaño hepático y el antecedente de la esplenectomía reflejen el grado de infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher.⁸

Los estudios de histomorfometría revelaron una arquitectura ósea anormal con pérdida de conectividad del hueso trabecular; aumento de la porosidad e incremento del número de osteoclastos.¹⁰ Estudios de células de Gaucher en cultivos mostraron un incremento en la secreción de interleuquinas (IL) principalmente IL-6 –la cual estimula la resorción ósea– y de IL-10 –inhibidora de la actividad osteoblástica–, aunque este hallazgo no fue confirmado por otros autores.¹¹⁻¹⁴

La composición corporal es otro factor determinante de la DMO.¹⁵⁻¹⁷ Existe poca información en la literatura sobre la composición corporal en pacientes con EG1. Nuestro grupo estudió nueve pacientes con diagnóstico de EG1 (5 mujeres y 4 hombres) con una edad promedio de $26,9 \pm 6,9$ años y un índice de masa corporal (IMC) de $19,9 \pm 1,8$ kg/m² que recibían terapia enzimática de reemplazo (TER) con imiglucerasa, en una dosis promedio de 53 ± 13 IU/kg cada 2 semanas durante $4,9 \pm 3,7$ años.¹⁸ Todos los pacientes presentaron antecedentes de afectación esquelética previo a la administración de TER: dolor inespecífico (9/9), episodios de crisis óseas (5/9), fracturas osteoporóticas (2/9), necrosis avascular de cadera (3/9).

El análisis de la DMO de esqueleto total (ET) y composición corporal de cuerpo entero [masa grasa (MG), masa magra (MM), contenido mineral óseo (CMO)] mostró que los pacientes con EG1 presentaban menor DMO en ET ($1,048 \pm 0,079$ vs. $1,199 \pm 0,088$ g/cm²; $p < 0,01$), MG (8.983 ± 3.493 vs. 1.463 ± 4.082 g; $p < 0,001$), MM (40.293 ± 8.977 vs. 49.685 ± 7.741 g; $p > 0,01$) y CMO (2.175 ± 477 vs. 2.902 g; $p < 0,001$) comparada con el grupo control del mismo sexo y edad. En ambos grupos el único parámetro de la composición corporal que correlacionó positivamente con la DMO fue la masa magra. La evaluación del remodelamiento óseo se realizó a través de la determinación de los niveles de



crosslaps sérico (CTXs) como marcador de resorción ósea y de osteocalcina (BGP) como marcador de formación ósea. Los pacientes con EG1 presentaron niveles mayores de CTXs que el grupo control (677 ± 293 vs. 433 ± 180 ng/l; $p < 0,02$). En cambio no se observaron cambios estadísticamente significativos cuando se compararon los niveles de BGP en ambos grupos. Estos hallazgos son coincidentes con los de Fiore *et al.* Que mostraron niveles de BGP normales, y aumento de piridinolina y desoxipiridinolina, estos últimos marcadores de resorción ósea.¹⁹ Sin embargo, Drungan *et al.* observaron que los pacientes con EG1 presentaban una reducción significativa de todo el remodelamiento óseo con una disminución mayor de los niveles de los marcadores de formación ósea (de 2,5 veces en los niveles séricos de BGP) con respecto a los de resorción (de 2 veces en CTXs sérico) comparados con el grupo control.²⁰ Como conclusión, los resultados varían de acuerdo al marcador de remodelamiento estudiado, pero mostrando un desacople entre una mayor resorción y una menor formación ósea.

MANIFESTACIONES ÓSEAS y TERAPIA ENZIMÁTICA DE REPLAZO (TER): RESPUESTA TERAPÉUTICA.

El tratamiento de elección para la EG1 es la administración de la TER (imiglucerasa obtenida por técnica de ADN recombinante). El mecanismo de acción de la glucocerebrosidasa es catalizar la hidrólisis de los glucocerebrósidos en el interior de los lisosomas de los macrófagos. La severidad de las complicaciones esqueléticas de la EG es consecuencia directa de la infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher. La TER contribuye a reducir su número a partir de la remoción de las células de Gaucher. Las metas terapéuticas del tratamiento con TER sobre el compromiso óseo son:

- 1- Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento.
- 2- Prevenir las crisis óseas.
- 3- Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondral.
- 4- Mejorar la densidad mineral ósea:

- En pacientes pediátricos: alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal e incrementar la DMO cortical y trabecular al segundo año.
- En pacientes adultos: incrementar la DMO entre el tercer y quinto año.

La respuesta terapéutica es temporalmente variable para cada una de las manifestaciones esqueléticas consideradas. Belmatoug y Billette comunicaron una reducción o desaparición del dolor óseo dentro de los 3-4 meses de tratamiento en un grupo de pacientes con EG1 tratados con TER durante 14 meses de seguimiento.²¹ Sin embargo, la enfermedad ósea local (deformación ósea) y generalizada (osteopenia/osteoporosis), puede tardar años en presentar una mejoría clínicamente significativa, probablemente debido a que la respuesta de la médula ósea a TER requiera de mayor tiempo comparados con los parámetros hemáticos y viscerales.²² En el grupo de pacientes evaluados por nuestra sección –que mencionamos anteriormente–, al analizar la dosis de imiglucerasa observamos que aquellos pacientes con dosis ≥ 60 UI/kg cada 2 semanas presentaban una DMO de esqueleto total (ET) y columna lumbar (CL) mayor que aquéllos con dosis inferior a 60 UI/kg cada 2 semanas, lo cual podría indicar una respuesta ósea diferente de acuerdo a la dosis (Figura 1).²³ Wenstrup *et al.* comunicaron que se requiere un período mayor a 8 años para observar valores de DMO cercanos a la normalidad en pacientes con EG1 en tratamiento con TER (imiglucerasa), la cual tendría además un efecto dosis respuesta.²⁴ Recientemente fue aprobada una nueva droga para el tratamiento de la EG1 llamada miglustat (terapia de reducción de sustrato). Miglustat es un imino-azúcar con capacidad para reducir la síntesis de glucosilceramida por inhibición reversible de la glucosilceramida-sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de la mayor parte de los glucolípidos. Por lo tanto una reducción en la carga de sustrato, asociada con la disminución de la actividad de glucocerebrosidasa, disminuye la carga tisular de glucosilceramida.²⁵ Debido a su reciente aprobación, no se cuenta hasta la fecha con información sobre su efecto sobre las manifestaciones óseas de

la EG1 como tampoco se sabe el tiempo requerido de administración para evidenciar mejoría clínico-radiológica significativa de las manifestaciones óseas de la EG1.

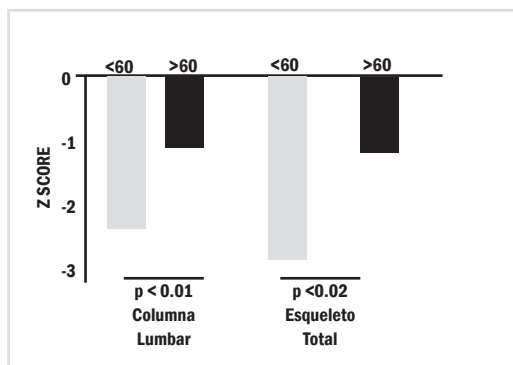


Figura 1: Valores promedio de Z-score de la densidad mineral ósea divididos según la dosis recibida de imiglucerasa (UI/kg cada 15 días).

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 y BIFOSFONATOS.

Existe evidencia de que en la EG1 hay un incremento de la resorción ósea. Las primeras comunicaciones sobre el uso de bifosfonatos en la EG1 fueron reportes de casos clínicos. Harinck *et al.* comunicaron hace 23 años la efectividad de los bifosfonatos para el tratamiento de las manifestaciones óseas relacionada con la EG1.²⁶ La administración de pamidronato en una dosis de 600 mg/día por vía oral durante dos años a un paciente de 18 años de edad con severo compromiso óseo mostró una normalización de los marcadores de remodelamiento óseo asociado a una mejoría clínico-radiológica. Ciana *et al.* trataron a 5 pacientes con EG1 y severo compromiso esqueleto (3 mujeres y 2 hombre; rango de edad entre 24 y 60 años). Les administraron pamidronato endovenoso, 45 mg cada tres semanas durante tres a cinco meses. Al final del tratamiento se observó una disminución de los marcadores de resorción y formación ósea e incremento en la DMO.²⁷ Posteriormente Wenstrup *et al.* comunicaron también la efectividad del alendronato 40 mg/día durante 24 meses en 34 pacientes con diagnóstico de EG1 bajo tratamiento con TER. Al final del estudio se observó un incremento en la DMO de columna lumbar y una reducción en los marcadores de resorción

ósea.²⁸

Nuestro grupo evaluó la eficacia y seguridad de la administración de pamidronato e.v. (60 mg cada 3 meses) en tres pacientes con diagnóstico de EG1 (2 hombres y 1 mujer). El primer caso recibía TER en forma discontinua mientras que los dos casos restantes la recibían en forma continua. Los tres pacientes presentaban osteopenia severa (Z-score promedio en CL: -3,00; en ET-4,67; en CF: -1,63). Se les administró pamidronato e.v. y vitamina D₂ oral (800 UI/día) y carbonato de calcio oral (500 mg/día). Después de recibir tres dosis se observó importante incremento de la DMO (Figuras 2, 3 y 4) y reducción de los marcadores de resorción ósea, con disminución del dolor en dos de los pacientes.²⁹

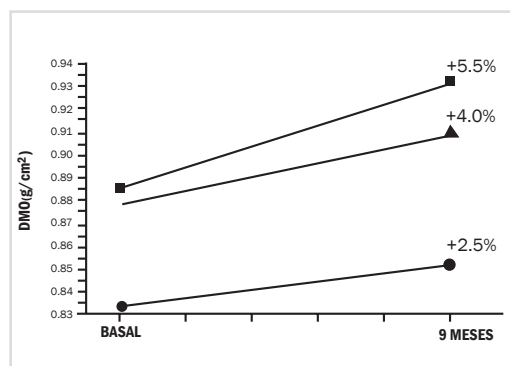


Figura 2: Porcentaje de incremento de la densidad mineral ósea de columna lumbar post-tratamiento con pamidronato e.v. 30 mg cada 3 meses: ■ caso 1; ● caso 2 y ▲ caso 3. Las líneas unen el valor basal y a los 9 meses de tratamiento de la DMO (g/cm²) de columna lumbar.

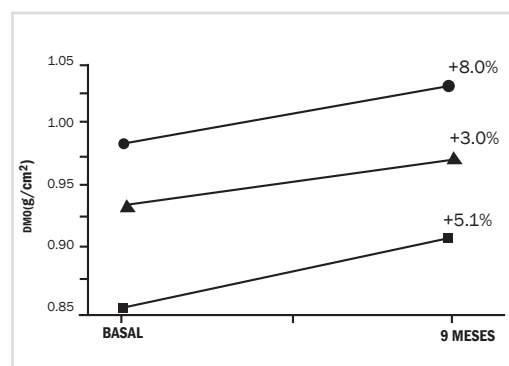


Figura 3: Porcentajes de incremento de la densidad mineral ósea de cuello femoral post-tratamiento con pamidronato e.v. 30 mg cada 3 meses: ■ caso 1; ● caso 2 y ▲ caso 3. Las líneas unen el valor basal y a los 9 meses de tratamiento de la DMO (g/cm²) de columna lumbar.

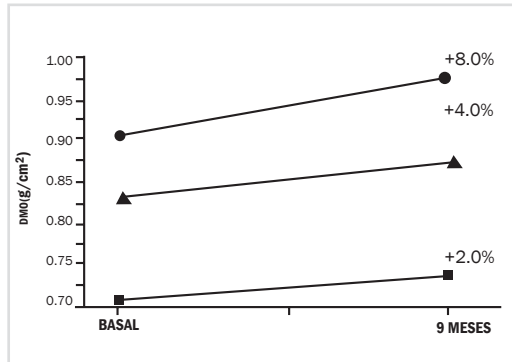


Figura 4: Porcentaje de incremento de la densidad mineral ósea de esqueleto total post-tratamiento con pamidronato e.v. 30 mg cada 3 meses: ■ caso 1; ● caso 2 y ▲ caso 3. Las líneas unen el valor basal y a los 9 meses de tratamiento de la DMO (g/cm^2) de esqueleto total.

CONCLUSIONES

La EG1 es una enfermedad multisistémica, clínicamente heterogénea y poco frecuente. Las manifestaciones esqueléticas concernientes a esta enfermedad cobran relevancia clínica a partir del alto impacto que presentan sobre la calidad de vida de los pacientes. La TER ha contribuido a mejorar los parámetros hematológicos, viscerales y el dolor óseo en un plazo menor que las otras manifestaciones esqueléticas de la enfermedad. Para observar mejoría de la osteopenia/osteoporosis se requiere mayor duración de la TER, y a veces no es completa la recuperación. Los bifosfonatos demuestran ser efectivos como terapia adyuvante.

Existen recomendaciones internacionales y locales^{30, 31} elaborados por grupos de expertos para una evaluación, seguimiento y cuidado eficiente de pacientes con EG1. Desde este espacio destacamos la importancia –con el debido respeto por el anonimato y privacidad de los pacientes–, que éstos sean incluidos en el programa del Registro Internacional de Gaucher, único medio que permitirá tener un mayor conocimiento sobre la historia natural de esta enfermedad infrecuente.

(Recibido: diciembre de 2007. Aceptado: febrero de 2008).

Referencias

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-54.
2. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Brit J Radiol* 2002; 75(suppl 1):A2-A12.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1968 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
4. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113:1-8.
5. Rosenthal I, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ: Bone and bone marrow change in Gaucher Disease: Evaluation with quantitative CT. *Radiology* 1989; 170:143-6.
6. Lanir A, Hadar H, Cohen I, Schreiber R. Gaucher disease: Assessment with MR imaging. *Radiology* 1986; 161:239-44.
7. Ciana G, Abbobati R, Tamaro G, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:723-32.
8. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1801-7.
9. Ciana G, Martín C, Leopaldi A, et al. Bone markers alterations in patients with type 1 Gaucher disease. *Calcif Tissue Int* 2006; 72:185-9.
10. Stowns DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Balt)* 1985; 64:310-22.

11. Barak V, Acker M, Nisman B, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine New* 1999; 10:205-10.
12. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, Scd14, and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23:201-12.
13. Gery I, Zigler JS Jr, Brady RO, Barranger JA. Selective effects of glucocerebroside (Gaucher's storage material) on macrophage cultures. *J Clin Invest* 1981; 68:1182-9.
14. Lichtenstein M, Zimran A, Horowitz M. Cytokine mRNA in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23:395-401.
15. Reid IR, Lindsay D, Plank D, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:779-82.
16. Michelakakis H, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996; 6:120-6.
17. Proctor DN, Melton III LJ, Khola S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs L. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 2000; 11:944-52.
18. Parisi MS, Mastaglia SR, Bagur A, Goldstein G, Zeni SN, Oliveri B, Goldstein G, Mautalen C. Body composition and bone metabolism in young Gaucher disease type I patients treated with imiglucerase. *Eur J Med Res* 2008; 13:31-8.
19. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, Pavone V, Riccobene S. Bone ultrasonometry, bone density, and turnover markers in type 1 Gaucher Disease. *J Bone Miner Res* 2002; 20:34-8.
20. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Craciun AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells* 2002; 28:13-20.
21. Belmatoug N, Billette T. Skeletal response to enzyme replacement therapy of type 1 Gaucher disease: a preliminary report of the French experience. *Sem Hematol* 1995; 32 (suppl. 1): 33-8.
22. Poll LW, Maas M, Terk MR, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Brit J Radiol* 2002; 75(suppl. 1): A25-36.
23. Oliveri B, Parisi MS, Goldstein G, Ochoa F. Study of bone mass and metabolism in Gaucher disease. Simposio Latinoamericano de Enfermedades de Depósito Lisosomal. Santiago de Chile, 2004.
24. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007; 22:119-26.
25. Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2005; 80:223-9.
26. Harinck HI, Bijvoet OLM, van Der Meer JW, Jones B, Onvlee G. Regression of bone lesions in Gaucher's disease during treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate. *Lancet* 1984; 1:513.
27. Ciana G, Cuttini M, Bembi B. Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's disease and several skeletal involvements. *N Engl J Med* 1997; 337:712.
28. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104: 1253-7.
29. Mastaglia S, Degrandi M, Parisi M, Oliveri B. Rapid bone mass increase in patients with type 1 Gaucher disease (GD1) under pamidronate treatment. *Bone* 2007; 40:S1-7.
30. Weinreb N J, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: Revised recommendation on evaluation and monitoring for adult patients. *Sem Hematol* 2004; 41:15-22.
31. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher no neuronopática en la República Argentina. Buenos Aires; Genzyme Argentina, 2006.