



Esplenomegalia como signo de enfermedad lisosomal

Splenomegaly as a sign of lysosomal storage disorder

L.J. GARCÍA FRADE, A. CAMPANO, J. VILLARUBIA

Servicio de Hematología. Hospital Río Hortega de Valladolid. C/ Dulzaina, 2. 47012. Valladolid.

ljgarciafrade@gmail.com acampanogarcia@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/xxx>.

Cómo citar /How to cite: García Frade, LJ, Campano A, Villarubia J. (2020). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 56: 400-414. DOI:

<https://doi.org/10.24197/aramcv.56.2020.400-414>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: La estructura sana del bazo funciona como función hematopoyética para el período fetal; después, se convierte en un gran órgano linfóide, y también, es del sistema de filtro de células sanguíneas.

La enfermedad de Gaucher es un extraño trastorno de almacenamiento lisosomal, muchos de ellos son hereditarios y multisistémicos. Hoy en día, setenta LSD han sido adoptados.

Palabras clave: Bazo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de depósito lisosomal.

Abstract: Healthy spleen structure works as hematopoietic function for the fetal period; after, it becomes a big lymphoid organ, and also, it's from the blood cells filter System.

Gaucher illness is a strange lysosomal storage disorder, most of them are inherited and multisystemic. Nowadays, seventy LSDs have been embraced.

Keywords: Spleen, Gaucher Illness, Lysosomal storage disorders (LSDs).

1. INTRODUCCIÓN

El título del poema de Baudelaire hace referencia al supuesto depósito de bilis negra y de las emociones oscuras. Según la doctrina de Hipócrates de los cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra, esta última se producía en el bazo. Esta teoría dominó el concepto fisiológico de la vida durante 2000 años. El bazo se consideró el asiento de la *Melancolía* (bilis negra). Galeno definía el bazo como “*Plenum mysterii organon*”.

La estructura normal del bazo tiene una función hematopoyética en el feto, posteriormente se convierte en el órgano linfóide de mayor tamaño, además es un

sistema de filtración equipado con macrófagos para eliminar partículas indeseables de la circulación y una reserva de elementos sanguíneos.

El aumento del tamaño del bazo en general se debe a procesos sistémicos, solo ocasionalmente se debe a un quiste ya congénito ya postraumático o a raros tumores primarios o metastásicos. Dentro de los procesos sistémicos, en las infecciones, especialmente víricas y en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, se produce una respuesta reactiva de la pulpa blanca linfoide. La proliferación neoplásica es responsable de la esplenomegalia en los síndromes linfoproliferativos (linfomas, leucemia linfoide crónica, tricoleucemia). La hipertrofia de los macrófagos sometidos a una sobrecarga de trabajo es la causa en infecciones bacterianas subagudas como endocarditis bacteriana o tuberculosis miliar y también en la hemolisis crónica. El bazo puede retomar su papel hematopoyético en talasemias graves como sucede en la anemia de Cooley. La infiltración con tejido hematopoyético también sucede en los síndromes mieloproliferativos, la mielofibrosis con metaplasia mieoide es una de las principales causas de esplenomegalia masiva. La hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática, la obstrucción de las venas porta o esplénica puede ser causa de esplenomegalia congestiva. En el tercer mundo, la esplenomegalia tropical es debida a infestación crónica por malaria, Kala-azar, o por otras infecciones endémicas.

Sir John Dacie acuñó el término “esplenomegalia idiopática no tropical” para aquellos casos sin evidencia de enfermedad coexistente, una proporción significativa de estos pacientes resultaron ser diagnosticados de linfoma (2). Por último, la hipertrofia de los macrófagos cargados de lípidos es la causa de la esplenomegalia en las lipoidosis.

2. ¿CUANTAS ESPLENOMEGALIAS QUEDAN NO FILIADAS AL AÑO?

El concepto de Dacie de esplenomegalia idiopática queda reflejado en el estudio de O'Reilly (3), en un período de 32 años, desde 1963 a 1995 se diagnosticaron 449 pacientes con esplenomegalia, lo que supone 14 nuevos pacientes con esplenomegalia al año, un 9% de estas esplenomegalias estaban sin diagnosticar, esto supone 1,4 pacientes con esplenomegalia sin diagnosticar al año. En el trabajo de Curovic Rotbain (4), en un período de 19 años, entre 1994 y 2013 se estudiaron 129 pacientes con esplenomegalia, 7 nuevos pacientes al año, con un 20% de estas esplenomegalias sin diagnóstico, lo que supone 1,3 pacientes con esplenomegalia sin diagnosticar al año. Motta y col. (5) en un estudio multicéntrico realizado en 35 servicios de Hematología, se diagnosticaron 196 pacientes con esplenomegalia durante 3 años entre 2010 y 2013, 11% de estas esplenomegalias sin diagnóstico, con una prevalencia del 3,6%, 1,8 pacientes con esplenomegalia sin diagnosticar al año.

Lo más frecuente es que la esplenomegalia sea un hallazgo más, en el contexto de otros signos y síntomas. Rara vez es el único hallazgo clínico que motiva la consulta. Lo habitual es que la clínica del paciente oriente el diagnóstico. En pediatría son muy raros los pacientes esplenectomizados sin un diagnóstico previo, salvo intervenciones realizadas de urgencia ante un traumatismo.

3. PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESPLENOMEGALIA O ESPLENECTOMIZADOS

Sills y col. en 2003 ⁽⁶⁾ establecen un algoritmo práctico para establecer el diagnóstico de esplenomegalia, en general, se puede hablar de 6 tipos de presentaciones.

Pacientes con fiebre y esplenomegalia:

- Causas infecciosas (EBV, CMV, otras viriasis, otras infecciones menos frecuentes como leishmaniasis, paludismo).
- Procesos linfoproliferativos.
- Enfermedad de Still.
- Otras enfermedades reumáticas y síndrome hemofagocítico.

Pacientes con citopenias y esplenomegalia:

- Anemias hemolíticas de origen inmune o no inmune.
- Procesos infiltrativos de la médula ósea.
- Enfermedad de Gaucher y enfermedad de Niemann-Pick.

Pacientes con múltiples adenopatías y/o masa mediastínica con esplenomegalia:

- Descartar patología tumoral.

Pacientes con fenotipo sugestivo de enfermedad de depósito lisosomal tipo mucopolisacaridosis y esplenomegalia:

- Estudio metabólico por especialista en enfermedades metabólicas o neurología.

Pacientes con sospecha de hipertensión portal y esplenomegalia:

- Estudio por especialista en aparato digestivo.
- Ocasionalmente interconsulta por las citopenias.

Pacientes con esplenomegalia como hallazgo clínico único:

- Enfermedad de Gaucher y enfermedad de Niemann-Pick, también patología hematológica y quistes esplénicos.
- Ocasionalmente son lactantes pequeños con un polo de bazo palpable.

4. PACIENTES ADULTOS CON ESPLENOMEGALIA O ESPLENECTOMIZADOS

Es poco frecuente que un paciente llegue a la consulta solo con esplenomegalia, salvo que sea masiva, no es algo fácil de detectar ni por el propio paciente ni por el médico de familia. Los casos que llegan solo con esplenomegalia, sin citopenias, son excepcionales y se suelen remitir para descartar linfoma.

Lo habitual es que los pacientes sean remitidos a consulta por alguna citopenia derivada de la esplenomegalia o por adenopatías, linfocitosis, picos monoclonales, etc., y que la esplenomegalia sea un hallazgo del estudio. Se suele sospechar linfoma, síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) o hepatopatía crónica. Incluso si la esplenomegalia es masiva, o se ha detectado por palpación, los pacientes suelen tener casi siempre citopenias y son remitidos por citopenias y esplenomegalia. Se suele sospechar linfoma y SMPC/mielofibrosis. Otras posibilidades menos frecuentes en nuestro medio son paludismo y leishmaniasis

Los pacientes esplenectomizados llegan a la consulta solo si en la pieza quirúrgica se detecta alguna enfermedad hematológica. Los pacientes esplenectomizados hace años sin causa aparente no se suelen remitir.

Chapman en 2019 ⁽⁶⁾ los clasifica según 6 tipos de presentaciones.

Hiperplasia de las células del sistema retículo endotelial (SRE) o líneas linfoides:

Infecciones sistémicas; endocarditis infecciosas, tuberculosis miliar, mononucleosis infecciosa, hepatitis infecciosas, fiebre tifoidea, psitacosis, histoplasmosis, leishmaniasis, lúes y paludismo.

Enfermedades autoinmunes: síndrome de Felty, síndrome de Evans, lupus eritematoso sistémico y en tirotoxicosis.

Congestión vascular:

-Hepatopatía con hipertensión portal, trombosis o compresiones externas de las venas porta o esplénica, malformaciones del sistema venoso portal, *cor pulmonale*.

Alteraciones eritrocitarias:

-Esferoцитosis y eliptocitosis hereditarias, hemoglobinopatías (talasemias, anemias hemolíticas congénitas, enfermedad de células falciformes) anemias hemolíticas autoinmunes y enzimopatías eritrocitarias.

Hematopoyesis extracelular:

-Mielofibrosis con metaplasia mieloide, mieloptisis y osteopetrosis

Neoplasias:

-Hematológicas: leucemia Mieloide Crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células peludas (tricoleucemia), leucemia

prolinfocítica y algunas leucemias agudas. trombocitemia esencial, policitemia vera.

-Metástasis de carcinomas de mama, pulmón, colorrectal, ovario y melanoma.

Alteraciones estructurales:

-Hemangiomas, quistes y hematomas.

-Granulomas infecciosos (micobacterias y hongos) y no infecciosos (sarcoidosis).

-Infartos esplénicos.

Por depósito:

-Enfermedad de Gaucher, ASMD, amiloidosis

5. ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

La rareza de las enfermedades de depósito lisosomal hace que muchas veces los distintos especialistas no se planteen el diagnóstico diferencial por lo que pasan sin diagnosticar o tardan años en diagnosticarse con la consiguiente progresión de la enfermedad. El proyecto PREDIGA es una iniciativa de la FEHH (Fundación Española de Hematología y Hemoterapia) con el apoyo de Sanofi Genzyme, propone valorar el diagnóstico de enfermedad de Gaucher (EG) y de Niemann-Pick (ASMD) en pacientes con esplenomegalia no filiada, tanto en niños como en adultos, con esplenomegalia o que han sido sometidos a esplenectomía.

Las enfermedades de depósito lisosómico (LSDs) son enfermedades genéticas raras, hereditarias, multisistémicas, resultado del depósito de material no degradado en los lisosomas (8, 9). Colectivamente, las LSDs se presentan en 1/5000 – 1/7000 nacidos vivos. Todas las LSDs son multisistémicas, progresivas y amenazadoras para la vida. Se han identificado más de 70 LSDs.

6. FISIOPATOLOGÍA DE EG Y ASMD

A partir de la mutación de un gen implicado en la homeostasis lisosómica (8,9) se produce una deficiencia de la enzima lisosómica β -glucosidasa ácida (GBA) en EG o esfingomielinasa ácida (ASM) en ASMD. Esta deficiencia enzimática conlleva un depósito de glucosilceramida (EG) (10) o esfingomielina (ASMD) (11,12), principalmente en células de la estirpe monocito-macrófago, con un deterioro progresivo y multiorgánico que afecta principalmente al sistema retículoendotelial.

7. GENÉTICA DE EG y ASMD

Las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick presentan un patrón hereditario autosómico recesivo. Esto significa que es necesario heredar dos copias mutadas del gen, una procedente de la madre y otra del padre, para padecer la enfermedad. Cuando solo se hereda uno de los genes mutado, se dice que el individuo es portador de la enfermedad. Los portadores no presentan síntomas, pero pueden transmitir la enfermedad a sus hijos. En cada embarazo, una pareja de portadores tiene un 25% de probabilidades de tener un hijo no portador (homocigoto, dos genes no mutados), un 50% de tener un hijo portador (heterocigoto, un gen mutado y un gen no mutado) y un 25% de tener un hijo con la enfermedad (homocigoto, dos genes mutados) ⁽¹⁰⁾.

8. FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

| | Fenotipo no neuropático (Tipo 1) | Fenotipo neuropático agudo (Tipo 2) | Fenotipo neuropático crónico (Tipo 3) |
|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Prevalencia global | 1 en 50.000 | 1 en 100.000 | 1 en 100.000 |
| Edad de presentación | Cualquier edad | Lactancia | Infancia |
| Esperanza de vida | 6 a > 80 años | ~ 2 años | 2 a 50 años |
| Enfermedad SNC primaria | Ninguna | Grave | Moderada a grave |
| Visceromegalia | Leve a grave | Moderada a grave | Leve a grave |
| Anormalidades hematológicas | Leve a grave | Leve a grave | Leve a grave |
| Anormalidades esqueléticas | Ninguna a grave | Ninguna | Ninguna a grave |

Platt FM, et al. Nature Reviews Disease Primers 2018;4:27.
Grabowski GA. Lancet 2008; 372:1263-1271.

9. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher tiene una gran variedad de formas de presentación que pueden ocurrir a cualquier edad y con gravedad variable. Los niños con enfermedad de Gaucher sufren a menudo una enfermedad más agresiva, y sin tratamiento, progresión más rápida de los síntomas comparados con los pacientes adultos.

El tipo 1 es el más prevalente y tiene la esplenomegalia como signo más común ⁽¹³⁾, aparece en un 85% de los casos, con un aumento de tamaño entre 5 a 75 veces lo normal ⁽¹⁴⁾, la esplenomegalia acusada es casi universal en los niños sintomáticos. La hepato-esplenomegalia puede ser asintomática o asociar saciedad temprana, distensión y dolor abdominal, a veces pueden tener dolor abdominal agudo debido a infarto esplénico. Pueden presentarse tras una esplenectomía, realizada durante el estudio de un posible proceso neoplásico o tras ruptura traumática del bazo. La trombocitopenia y la anemia pueden cursar con equimosis frecuentes y astenia.

La enfermedad esquelética se caracteriza por dolor óseo difuso con crisis de dolor, osteonecrosis y colapso articular, suele afectar al fémur proximal y distal, tibia y humero proximales. Los niños presentan menos probabilidad de osteonecrosis o fracturas patológicas, pero a menudo tienen retraso del crecimiento y dolor óseo relacionado con el crecimiento ⁽¹⁵⁾. Hay mucha variabilidad en la presentación clínica de la EG tipo 1, ocasionalmente con cierta discordancia entre la afectación visceral y ósea.

Los tipos 2 y 3 son formas neuropáticas que aparecen en la infancia, se caracterizan por: trastorno en el desarrollo, problemas cognitivos, hidrops, ictiosis congénita, estrabismo. parálisis supranuclear, ataxia, mioclonos, demencia progresiva, opacidad corneal.

10. FENOTIPOS DE ASMD

| | Fenotipo A (Neurovisceral infantil) | Fenotipo B (Visceral crónico) | Fenotipo B variante (Neurovisceral crónico) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Prevalencia global | 1 en 200.000 | | |
| Edad de presentación | Lactancia | Cualquier edad | Infancia |
| Esperanza de vida | ~ 2 años | 6 a > 80 años | 2 a 50 años |
| Enfermedad SNC primaria | Grave | Ninguna | Moderada a grave |
| Visceromegalia | Moderada a grave | Leve a grave | Leve a grave |
| Anormalidades hematológicas | Grave | Leve a grave | Leve a grave |
| Anormalidades esqueléticas | Ninguna | Ninguna a grave | Ninguna a grave |

Schuchman EH & Desnick RJ. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017; 120:27-33

11. CLÍNICA DE ASMD

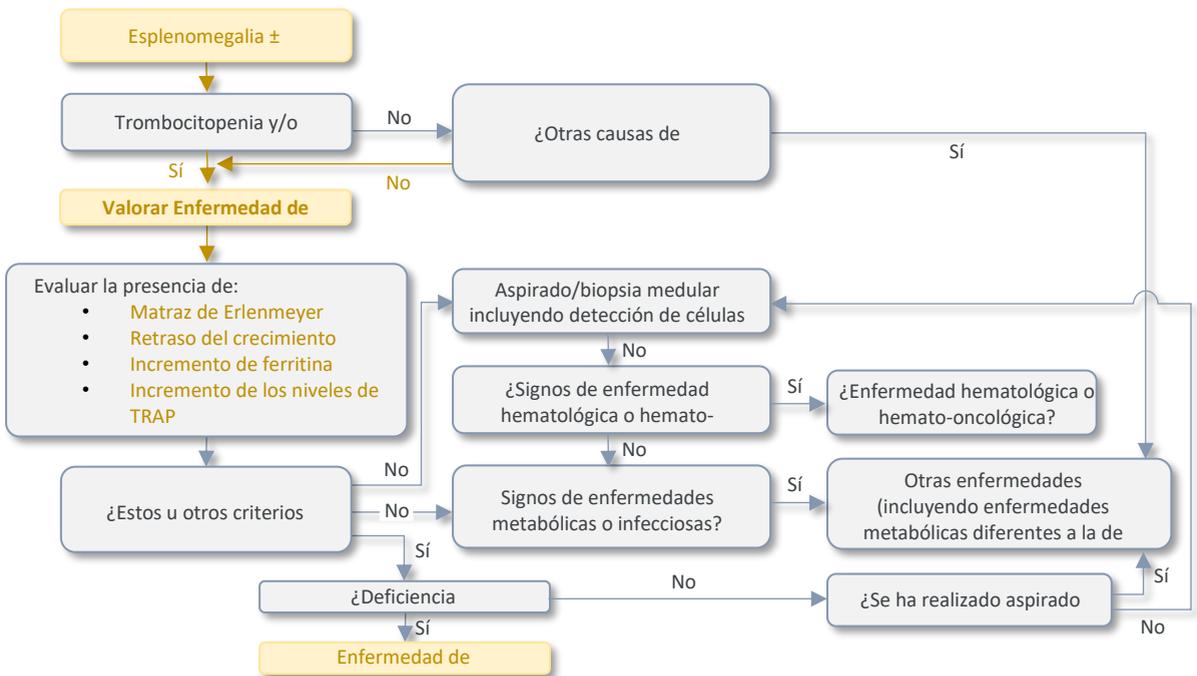
Los pacientes con fenotipo A presentan hepato-esplenomegalia, dificultad para deglución y afectación neurológica motora en los primeros meses de vida. La afectación motora progresiva se acompaña de neuropatía periférica, hipotonía, pérdida de reflejos y enfermedad pulmonar intersticial, conlleva la muerte a los 2-3 años ⁽¹⁶⁾. El fenotipo B es de aparición más tardía y menos grave, con buen pronóstico en cuanto a supervivencia ⁽¹⁷⁾. Presentan hepato-esplenomegalia, estatura baja, trastorno en maduración esquelética, enfermedad intersticial pulmonar y anomalías oculares.

La afectación hepática cursa con hepatomegalia, elevación de transaminasas y bilirrubina. La anatomía patológica muestra células de Kupffer agrandadas, células parenquimatosas vacuoladas, fibrosis y cirrosis ⁽¹⁸⁾. La afectación pulmonar se presenta con patrón radiológico intersticial de predominio en bases, engrosamiento de los septos, aspecto de vidrio esmerilado, nódulos milimétricos

calcificados. Las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón restrictivo con alteración de la difusión. Puede producirse neumonía intersticial, hemorragia pulmonar y edema agudo de pulmón (19). Por último, destacar la afectación de las arterias coronarias con calcificación, que puede llevar a Insuficiencia cardíaca. En la analítica es típico un perfil lipídico aterogénico con niveles bajos de C-HDL, elevados niveles de colesterol total, triglicéridos y C-LDL (20).

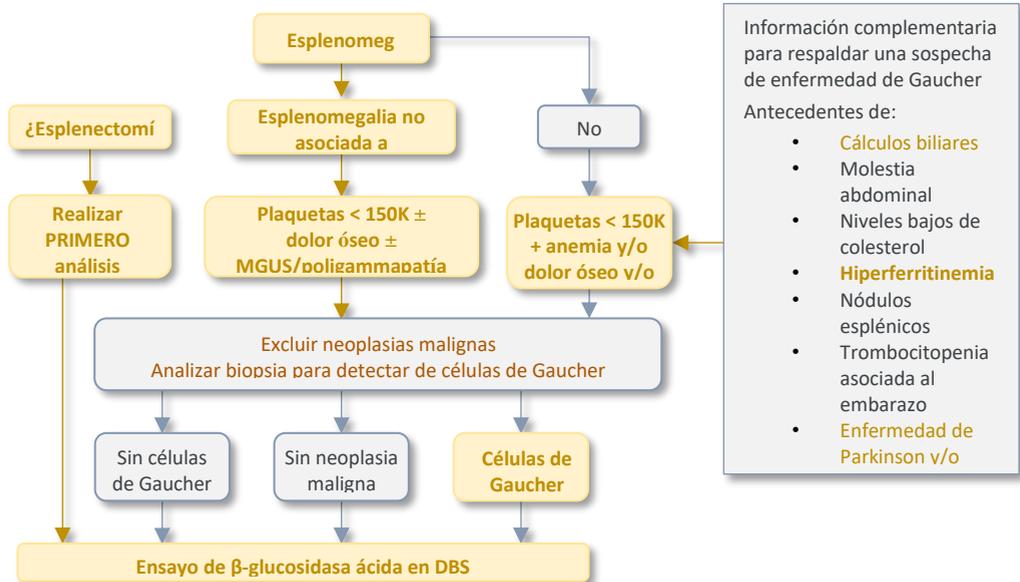
12. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA EG: PACIENTES PEDIÁTRICOS

(Di Rocco M, et al. Pediatric blood & cancer. 2014) (21).



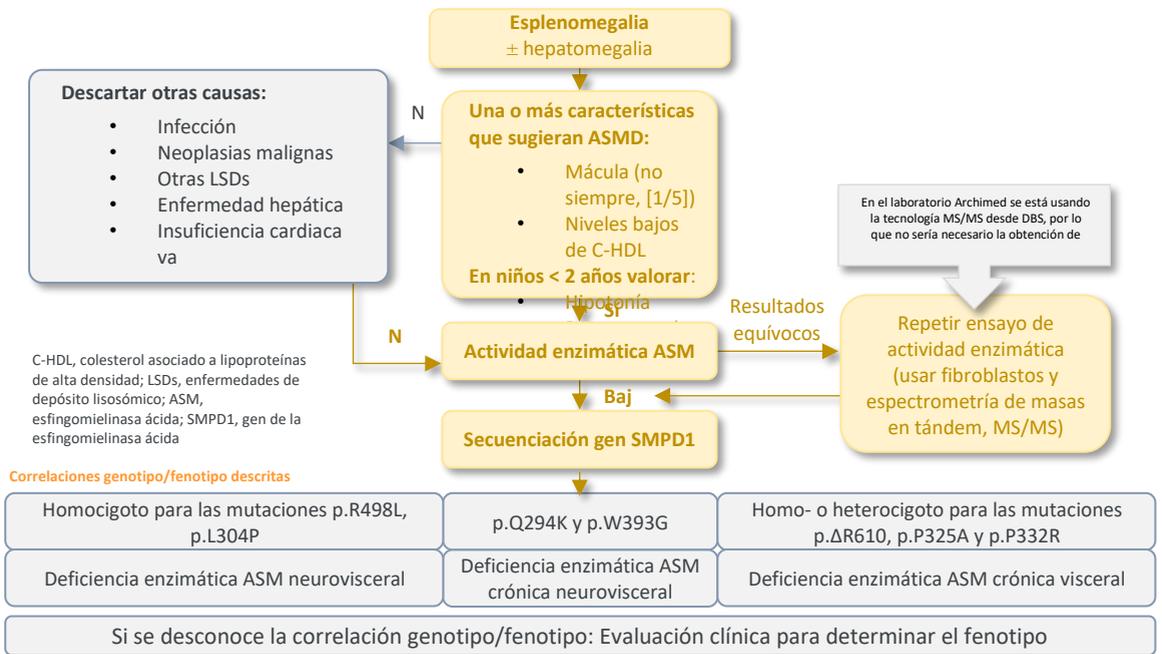
13. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA EG: PACIENTES ADULTOS

(Mistry PK, et al. 2011) (22).



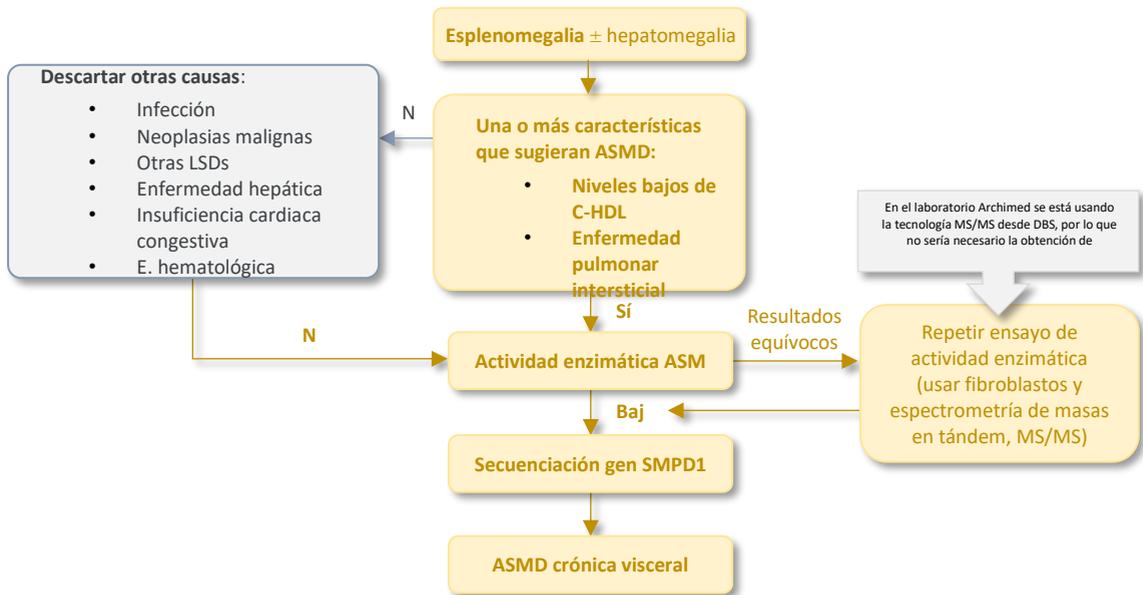
14. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA ASMD: PACIENTES PEDIÁTRICOS

(McGovern MM et al. 2017) (23).



15. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA ASMD: PACIENTES ADULTOS

(McGovern MM et al. 2017) (23).



16. RECOGIDA DE MUESTRAS PARA EVALUACIÓN DE EG Y ASMD

Se utilizan tarjetas con las muestras de sangre (“Dry Blood Spots”) para envío al laboratorio.

Para realizar la prueba sólo se necesitan unas gotas de sangre de los pacientes. Esta muestra se puede extraer al mismo tiempo que otra muestra de sangre estándar. Se debe usar preferentemente sangre venosa; alternativamente, sangre capilar. Es importante señalar que no se debe usar EDTA.

Método de extracción: En la obtención de sangre venosa, aplicar la muestra lentamente en la superficie de la tarjeta hasta completar el círculo. En la obtención de sangre por punción, en el dedo o talón, no apretar, dejar que fluya la sangre lo suficiente para cubrir todo el círculo, descartando siempre la primera gota. No utilizar desinfectantes que contengan yodo. Dejar que el desinfectante se seque por completo antes de la extracción de la sangre.

Tener en cuenta que una incorrecta manipulación de la muestra puede dar lugar a falsos positivos. La sangre tomada durante o inmediatamente después de la diálisis no puede usarse para la prueba.

17. CONCLUSIONES

1. Según el principio de Ockham la explicación más simple y suficiente es la más probable, pero no necesariamente la verdadera,
2. Es relevante Incrementar la concienciación de los médicos sobre el papel de la EG y la ASMD en el diagnóstico diferencial de las esplenomegalias/esplenectomías no filiadas.
3. Muchos especialistas no están familiarizados con la presentación clínica de estas enfermedades. Tan solo un 20% de los hematólogos consideran la EG, incluso en presencia de los signos y síntomas típicos de la enfermedad.
4. Las graves consecuencias del infra-tratamiento y la disponibilidad de terapias eficaces, hace que cada vez resulte más necesario promover la sensibilización y el conocimiento de estas enfermedades.
5. Los algoritmos diagnósticos para las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick A, B (ASMD) son poco conocidos, consideramos que es útil difundirlos para aplicarlos en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baudelaire C. El spleen de París (pequeños poemas en prosa). Ed. Susaeta, 1994.
2. Dacie JV, Brain MC, Harrison CV et al. Non-tropical splenomegaly (“primary hypersplenism”) a review of ten cases and their relationship to malignant lymphomas. *Br J haematol* 1969; 17: 317.
3. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2505 Patients at a Large University Medical Center From 1913 to 1995. *The Western Journal of Medicine* 1998; 169:88-97.
4. Curovic Rotbain E, Lund Hansen D, Schaffalitzky de Muckadell O et al. Splenomegaly-diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PloS One* 2017; 12:e0186674.
5. Motta I, Filocamo M, Poggiali E et al. a multicenter observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *European Journal of Haematology* 2016; 96:352-359.
6. Sills R.H., Hochberg Z. (eds): *Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology*. Basel, Karger, 2003, pp 50-51. doi: 10.1159/000069597.

7. Chapman J, Azevedo AM. Splenomegaly. [Updated 2019 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430907/>.
8. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL et al. Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4:27.
9. Platt FM. *Nature Reviews Drug Discovery* 2018; 17:133-150.
10. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372:1263-1271.
11. Schuchman EH & Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2015; 29:237-247.
12. Schuchman EH & Desnick RJ. Types A and B Niemann-Molecular genetics and metabolism 2017; 120:27-33.
13. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 603-608.
14. 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; 160(18):2835-2843.
15. Grawoski GA, Andria G, Baldello A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease, presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 58-66.
16. Mc Govern MM, Aron A, Brodie SE et al. Natural history of type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* 2006; 66: 228-232.
17. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004; 114: e672-e677.
18. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schlano T. Liver and skin histopathology in adults with sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease typeB). *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1234-1246
19. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, et al. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1207-1214.
20. McGovern, MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2004;145:77-81.

21. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, et al. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61:1905-1909.
22. Mistry PK, Capellini MD, Lukina E. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithm. *American Journal of Hematology* 2011; 86:110-115.
23. McGovern MM, Dionisi C, Giugliani B et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine* 2017; 19:967-974.