

Погляди, концепції та дискусії

УДК: 616.411-006.32-071-085

ХВОРОБА ГОШЕ - КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

Н.Я. Томашевська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра гематології та трансфузіології ФПДО (зав. - проф. В.Л. Новак)

Реферат

Мета. Проаналізувати сучасні погляди на клініку, діагностику і лікування хвороби Гоше.

Матеріал і методи. Основою нашої праці були результати аналізу 33 літературних джерел, що найбільш повно відображають погляди на хворобу Гоше. Особливості діагностики та лікування цієї рідкісної патології подано у статті.

Результати й обговорення. Хвороба Гоше - рідкісна спадкова патологія, в основі розвитку якої лежить недостатність ферменту глюкоцереб्रोзидази, що веде до нагромадження глюкоцереброзидів у лізосомах мононуклеарних фагоцитів. У результаті системної проліферації цих клітин, названих клітинами Гоше, в органах, переважно у селезінці, печінці, кістках, легенях, розвивається комплексна, мультисистемна і наростаюча хвороба. Частота захворювання становить від 1 на 40 000 до 1 на 60000. Виділяють три клінічні типи ХГ: неейронопатичний (тип 1); гострий інфантильний нейронопатичний (тип 2); хронічний нейронопатичний (тип 3). Тип 1 хвороби Гоше є найпоширенішою формою, на яку припадає приблизно 90% відомих на сьогодні випадків хвороби. Її вияви у дитячому або дорослому віці містять гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію із геморагічним синдромом, лейкопенію, ураження кісток. Подібні клінічні симптоми можуть траплятися і при інших захворюваннях: лейкоміях, лімфомах, остеомієліті, що може створити труднощі у діагностиці. Гематологічними наслідками дефіциту глюкоцереб्रोзидази є різного ступеню цитопенії. У 60% хворих діагностують тромбоцитопенію, у 35% - анемію, рідше - лейкопенію. Тромбоцитопенія із геморагічним синдромом є одним із основних виявів хвороби Гоше. Тромбоцитопенія розвивається внаслідок гіперспленізму та інфільтрації кісткового мозку клітинами Гоше. Причиною геморагічного синдрому також може бути зниження активності низки чинників зсідання крові, а також підвищення фібринолізу. Діагностика хвороби Гоше базується на дослідженні біоптатів, пунктатів тканин і органів (виявлення клітин Гоше), визначенні глюкоцереб्रोзидазної активності у лейкоцитах або у фібробластах шкіри, визначення хітотриозидазної активності плазми крові, структурному аналізі ДНК. На сьогодні хворобу Гоше 1 і 3 типів ефективно лікують за допомогою замісної терапії рекомбінантною формою ферменту глюкоцереб्रोзидази. Замісна ферментотерапія зменшує інтенсивність таких симптомів хвороби, як гепатоспленомегалія, анемія, кісткові зміни, відновлюється кількісний вміст тромбоцитів, покращується якість життя хворих.

Висновок. За останні роки досягнуто значних успіхів в опрацюванні методів діагностики і лікування рідкісної

спадкової патології - хвороби Гоше.

Ключові слова: хвороба Гоше, глюкоцереб्रोзидаза, цитопенія, замісна ферментотерапія

Abstract

GAUCHER DISEASE: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS, TREATMENT

N.Y. TOMASHEVSKA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To analyze current views on clinical features, diagnostics, and treatment of Gaucher disease.

Methods. The basis of our review was the analysis of 33 references that most closely reflect the views of Gaucher disease. Peculiarities of diagnostics and treatment of this rare disease are presented in the article.

Results. Gaucher disease is a genetic disease characterized by deficient glucocerebrosidase activity leading to the accumulation of glucocerebrosides in the lysosomes of mononuclear phagocytes. The accumulation of glucocerebroside-engorged cells, termed Gaucher cells, within organs, most commonly the spleen, liver, skeleton and lungs, results in a complex, multisystemic and progressive disease. The incidence of the disease is from 1 in 40 000 to 1 in 60 000. Three clinical types of Gaucher disease have been identified: the non-neuropathic type (type 1), the acute infantile neuropathic Gaucher's disease (type 2), the chronic neuropathic form (type 3). Type 1 Gaucher disease is the most common form, accounting for approximately 90% of currently known patients with Gaucher disease. The manifestations of the disease appear in childhood or adulthood and include hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia with hemorrhagic syndrome, leukopenia, and bone lesions. These clinical signs may occur in other diseases: leukemia, lymphoma, osteomyelitis, which can complicate the diagnostics. The haematological consequences of enzyme deficiency consist principally of cytopenias. Sixty percent of patients present with thrombocytopenia, 37% - with anaemia; leukopenia is rare. Thrombocytopenia with hemorrhagic syndrome is a prominent abnormality in Gaucher disease. Thrombocytopenia develops due to hypersplenism and infiltration of the bone marrow by Gaucher cells. The hemorrhagic syndrome in Gaucher disease also may be caused by reduction in the activity of coagulation factors and increased fibrinolysis. The diagnosis of Gaucher disease is based on the examination of the bone marrow (detection of Gaucher cells), determination of glucocerebrosidase level in leukocytes or skin fibroblasts, and chitotriosidase activity of blood plasma, and structural analysis of the DNA. Nowadays type 1 Gaucher disease is treated effectively with replacement therapy of the glucocerebrosidase recombinant form. Enzyme replacement therapy reduces the intensity of symptoms such as

hepatosplenomegaly, anemia, bone changes, restores the platelet count, improves the quality of patients' life.

Conclusion. *Significant progress in the development of methods of diagnostics and treatment for a rare genetic Gaucher disease has been made recently.*

Keywords: *Gaucher disease, glucocerebrosidase, cytopenia, enzyme replacement therapy*

Вступ

Хвороба Гоше (ХГ) - рідкісна спадкова патологія, яка характеризується недостатністю ферменту лізосомальної глюкоцереброзидази (також відомої як β -глюкозидаза EC 3.2.1.45, PDB 1OGS), що веде до нагромадження глюкоцереброзидів у лізосомах мононуклеарних фагоцитів. Це обумовлено мутаціями в гені GBA, який локалізується на 1-й хромосомі (1q21) і відповідає за синтез глюкоцереброзидази. На сьогодні ідентифіковано понад 200 мутантних алелів, наявність яких призводить до часткового або повного блоку каталітичної активності ферменту, зниження його стабільності та періоду напіврозпаду [3, 23, 25]. Причому абсолютних кореляцій між певними мутаціями та клінічними виявами захворювання не існує.

Фермент глюкоцереброзидаза знаходиться у клітинах різного типу, але дефіцит його має найбільше значення для макрофагів, одною із основних функцій яких є захоплення і перетравлювання клітин, що закінчили свій життєвий цикл. Макрофаги кісткового мозку (КМ) із нагромадженими у лізосомах неутілізованими ліпідами перетворюються на клітини Гоше (КГ). У результаті системної проліферації КГ в органах, переважно у селезінці, печінці, кістках, легенях, розвивається комплексна, мультисистемна і наростаюча хвороба [9]. У головному мозку при 1 і 2 типах хвороби глюкоцереброзида нагромаджуються у процесі розвитку мозку і формування мієлінової оболонки нервів.

Метою дослідження було проаналізувати сучасні погляди про ХГ для поліпшення діагностики та лікування цієї патології.

Матеріал і методи

Проведено аналіз основних публікацій щодо опису хвороби Гоше. Відібрано 33 першоджерела, що найбільш повно відображають погляди на захворювання.

Результати й обговорення

Захворювання вперше описав французький лікар

Філіп Гоше (Phillippe Charles Ernest Gaucher) в 1882 р. [14], а біохімічні основи встановили у 1965 р. Brady, Kanfer і Shapiro [6]. Хвороба успадковується за автосомно-рецесивним типом та є найпоширенішим розладом лізосомального нагромадження. Якщо обидва батьки є носіями дефектного гену, то статистично шанс народити дитину з ХГ становить 25%, а 50% дітей у таких шлюбках є носіями гену [22]. Це захворювання зустрічається з частотою від 1 на 40 000 до 1 на 60 000. У 2/3 пацієнтів захворювання діагностується у віці до 20 років.

Виділяють три типи ХГ [21]:

1. хронічний вісцеральний (дорослий), не-нейропатичний,
2. гострий церебральний (інфантильний) або гострий нейропатичний,
3. підгострий церебральний (ювенільний) або хронічний нейропатичний.

Тип 2 ХГ (ХГ2) (1 або 2 алелі L444P) характеризується неврологічними виявами вже з раннього дитячого віку (протягом 6 місяців від народження). Частота захворювання складає 1 на 100 тис. живих новонароджених. Цей тип не є характерним для жодної етнічної групи. Симптоми включають гепатоспленомегалію, поширене й прогресивне ушкодження головного мозку, порушення моторики очей, судоми, опістотонус, ригідність кінцівок. Часто вражаються легені, в таких випадках у харкотинні можна знайти КГ. Хворі діти погано смокчуть і ковтають та доживають лише до двох років.

Тип 3 ХГ (ХГ3) (також 1-2 копії L444P) може виявитися будь-коли - в дитячому, чи навіть у дорослому віці, частота складає 1 на 100 тис. живих новонароджених. Найчастіше трапляється серед жителів північного шведського регіону Норрботтен, де захворюваність становить 1:50000. Характеризується повільним прогресуванням та помірністю неврологічних симптомів. Основні вияви: збільшена селезінка й/або печінка, судоми, погана координація, порушення будови скелету та моторики очей, анемія, розлади дихальної функції, розумова відсталість. Хворі доживають до підліткового й дорослого віку.

Тип 1 ХГ (ХГ1) (N370S гомозиготний), найпоширеніший (1 на 50 тис. живих новонароджених), трапляється переважно серед євреїв ашкеназі, частота носійства складає 1:15 [20], а частота захворювання - 1:450 [33]. G.A. Diaz et

al. [11] вважають, що мутація гену, який відповідає за виникнення ХГ, з'явилася серед євреїв ашкеназі в ранньому Середньовіччі (48-55 поколінь тому). Вияви починаються в дитинстві або в дорослому віці (середній вік хворих на момент діагностики складає 28 років) [21]. Перебіг хвороби може бути різної важкості. Пацієнти можуть доживати до дорослого віку, а при легкій формі хвороба може навіть не виявлятися [28].

Основними клінічними виявами ХГ1 є спленомегалія (асоційована з гіперспленізмом), гепатомегалія, ураження кісток (осалгії, порушення будови тіла, остеопенія, остеонекрози, патологічні переломи). Гематологічними наслідками дефіциту глюкоцереброзидази є різного ступеню цитопенії. Запропоновано дві гіпотези, які пояснюють цитопенію: гіперспленізм та інфільтрацію кісткового мозку КГ. Частою знахідкою при ХГ є дефіцит вітаміну В12 або фолієвої кислоти, що може пригнічувати продукцію тромбоцитів у КМ [15]. Крім того було виявлено високий рівень багатьох прозапальних і незапальних цитокінів у плазмі крові, що, як вважають автори, може впливати на гемопоез [32]. У 60% хворих діагностується тромбоцитопенія, у 35% - анемія [27, 31], у той час як лейкопенія зустрічається рідко, розвивається пізніше й, переважно, є неважкою. Хворі страждають від частого появи гематом та постійної втоми внаслідок тромбоцитопенії та анемії. В літературі є повідомлення про те, що причиною геморагічного синдрому в хворих на ХГ може бути також зниження активності низки чинників зсідання крові, зокрема XI чинника, а також підвищення фібринолізу [10, 16]. При цьому типі хвороби нема неврологічних виявів. У частини пацієнтів можуть виникати ураження легенів або нирок [28].

Труднощі в діагностиці ХГ виникають через відносну рідкісність захворювання. Деякі подібні клінічні вияви можуть виникати й при інших захворюваннях (лейкемії, лімфомі, остеомієліті) [9, 20]. Перебіг ХГ відзначається варіабельністю: симптоматика може розвиватися протягом декількох років і наростати із різною швидкістю [4]. Окрім того, є спадкові й набуті хвороби, при яких зустрічаються клітини, що нагадують КГ - "псевдо-клітини Гоше": хвороба Німанна-Піка, множинна мієлома, лейкемії, лімфома Годжкіна, таласемія [20, 28]. Тому за наявності збіль-

шених селезінки, печінки, цитопенії в периферичній крові слід проводити стерильну пункцію й трепанобіопсію.

Діагностика ХГ базується на дослідженні біоптатів, пунктатів тканин і органів (виявлення КГ), визначенні глюкоцереброзидазної активності (ГА) в лейкоцитах або у фібробластах шкіри, визначення хітотриозидазної активності (ХА) плазми крові, структурному аналізу ДНК [21].

Виявлення КГ у біоптатах, пунктатах тканин і органів (КМ, селезінка, шкіра, лімфовузли, кістки) є одним з діагностичних тестів. Це великі клітини округлої форми з невеликим ядром, що часто розташовується ексцентрично, і широкою зоною фібрилярної, концентрично покресленої ясно-сірої цитоплазми, яка нагадує гофрований папір (рис. 1).

Останніми роками для діагностики ХГ застосовують визначення активності ферменту глюкоцереброзидази в лейкоцитах периферичної крові або у фібробластах шкіри. Зниження активності ензиму більше ніж на 30% вказує на наявність ХГ [4, 26]. Допоміжним біохімічним маркером для діагностики ХГ є визначення ХА плазми крові, збільшення якої є наслідком накопичення нерозщеплених метаболітів у макрофагах [5]. При виявленні підвищеної ХА діагноз ХГ підтверджується навіть за умови високої залишкової активності глюкоцереброзидази в лейкоцитах крові. Цей фермент виявився дуже корисним для моніторингу активності ХГ у відповідь на лікування, і може відображати важкість захворювання [17, 18]. Допоміжними є різні цитохімічні дослідження клітин Гоше: висока активність тартрат-резистентної кислоти фосфатази, слабка активність лужної фосфатази, позитивна реакція на глікоген, не-

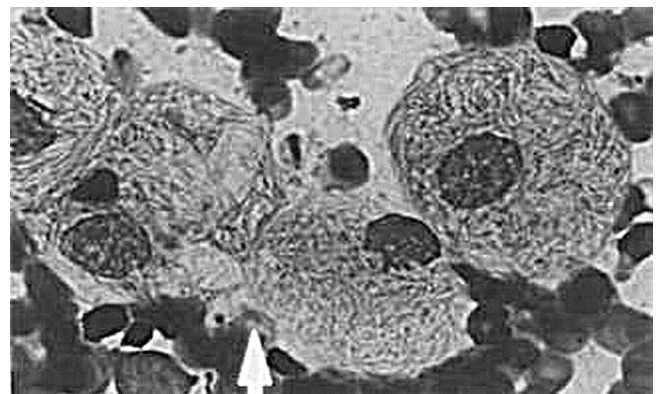


Рис. 1
Клітини Гоше

гативні реакції на пероксидазу та ліпіди [21].

Для підтвердження або виключення ХГ використовують генетичне дослідження - структурний аналіз ДНК з метою визначення мутацій [4]. Він дозволяє точно виявляти носіїв і з певним ступенем імовірності прогнозувати ураження нервової системи в конкретного пацієнта. Важливою є пренатальна діагностика, особливо, коли відомі чинники ризику виникнення хвороби. ДНК-тестування рекомендується для всіх родичів першого ступеню спорідненості пацієнта з підтвердженою ХГ [20].

До 1991 року основними заходами лікування ХГ були спленектомія й паліативне опромінення вогнищ деструкції кісток для зменшення болю. На сьогодні показання до спленектомії звужилися та включають важкі автоімунні ускладнення, швидкий ріст селезінки й гігантські розміри органу, що може зумовити рефрактерність хворого до замісної терапії ферментом. Замісна ензимотерапія ХГ стала можливою після виготовлення в 1991 році людського плацентного препарату Альглюцерази (Цередази), а в 1994 році - рекомбінантної форми ензиму Іміглюцерази (Церезиму) [19]. Препаратами другого покоління замісної ензимотерапії у 2010 р. затверджена Велглюцераза-альфа [12], а у 2012 р. - Таліглюцераза-альфа [2]. Замісна ферментотерапія ХГ значно зменшує інтенсивність виявів таких симптомів хвороби, як гепатоспленомегалія, анемія, кісткові зміни, відновлюється кількісний вміст тромбоцитів, покращується якість життя хворих [1, 7, 8, 13, 30]. З появою замісної ферментотерапії показання до трансплантації КМ обмежуються важкою дитячою нейропатичною формою ХГ [29]. У майбутньому перспективним методом лікування може стати генна терапія - введення ДНК, яка кодує глікоцереброзидазу, в автологічні стовбурові гемопоетичні клітини з наступною інфузією цих генетично змінених клітин хворому [24].

Висновок

За останні роки досягнуто значних успіхів в опрацюванні методів діагностики ХГ і лікування цієї рідкісної спадкової патології.

Література

1. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J: Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for

884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008, 122, 1182-1190.

2. Aviezer D, Brill-Almon E, Shaaltiel Y, Hashmueli S, Bartfeld D, Mizrachi S, Liberman Y, Freeman A, Zimran A, Galun E: A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme - a preclinical and phase I investigation. *PloS ONE* 2009, 4, e4792.

3. Beutler E, Gelbart T, Scott C: Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005, 35, 355-364.

4. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eds.: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw-Hill 2001, 8th ed., 3635-3668.

5. Beyer EM, Bukyna TM, Tsvetkova IV: Biochemical and genetic diagnosis of Gaucher disease and phenotypic heterogeneity of the disease. *Biomed Chemistry* 2000, 46 (5), 451-454. Russian (Бейер ЕМ, Букина ТМ, Цветкова ИВ: Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания. *Биомед химия* 2000, 46 (5), 451-454).

6. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D: Metabolism of glucosylceramidase. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965, 18 (2), 221-225.

7. Brady RO.: Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med* 2006, 57, 283-296.

8. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA and Weinreb NJ: The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007, 71, 205-11.

9. Cox TM, Cachon-Gonzalez MB: The cellular pathology of lysosomal diseases. *J Pathol* 2012, 226 (2), 241-254.

10. Deghady A, Marzouk I, El-Shayeb A, Wali Y: Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. *Pediatric Hematology and Oncology* 2006, 23, 411-417.

11. Diaz GA, Gelb BD, Risch N et al.: Gaucher disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid beta-glucosidase mutations. *Am J Hum Genet* 2000, 66 (6), 1821-1832.

12. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A: Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Molecules and Diseases* 2011, 46, 119-123.

13. Elstein D, Zimran A: Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009, 3, 407-417.

14. Gaucher PCE: *De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie* [academic thesis]. Paris, France 1882.

15. Gielchinsky Y, Elstein D, Green R, Miller JW, Elstein Y, Algur N, Lahad A, Shinar E, Abrahamov A, Zimran A: High prevalence of low serum vitamin B12 in a multiethnic Israeli population. *Brit J Hematol* 2001, 115, 707-709.

16. Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG: Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,

- 2006, 4, 1831-1833.
17. Gorovenko NY, Drozdova WA, Nedoboy AM, Olkhovich NV, Pichkur HO, Tsygankova MA, Radzikhovskiy OJ: The ability to improve the accuracy of biochemical diagnosis of Gaucher disease. *Cytology and Genetics* 2006, 40 (3), 67-71. Ukrainian (Горовенко НГ, Дроздова ВД, Недобой АМ, Ольхович НВ, Пічкур НО, Циганкова МА, Радзіховська ОВ: Можливість підвищення точності біохімічної діагностики хвороби Гоше. *Цитологія і генетика* 2006, 40 (3) 67-71).
 18. Gorovenko NY, Nedoboy AM, Olkhovich NV, Ivanova TP, Kochnev OM Pichkur HO, Gregul IP: Determination of chitotriosidase activity in plasma as a criterion for confirmatory diagnosis of Gaucher disease. *Bulletin of the Ukrainian Society of Geneticists and Breeders*, 2006, 4 (1), 68-75. Ukrainian (Горовенко НГ, Недобой АМ, Ольхович НВ, Іванова ТП, Кочнєва ОМ, Пічкур НО, Грегуль ІС: Визначення хітотриозидазної активності в плазмі крові як критерій підтверджуючої діагностики хвороби Гоше. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів* 2006, 4 (1), 68-75).
 19. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, Brady RO: Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Annals of Internal Medicine* 1995, 122, 33-39.
 20. Grabowski GA: Lysosomal storage diseases. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Eds.: Braunwald E, Fauci AS et al., New York, NY: McGraw-Hill 2001, 15th ed., 2276-2281.
 21. Grabowski GA: Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008, 372 (9645), 1263-1271.
 22. Jameson JL, Kopp P: Principles of human genetics. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Eds.: Braunwald E, Fauci AS, et al., New York, NY: McGraw-Hill 2001, 15th ed., 375-396.
 23. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, Tayebi N, Sidransky E: Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000, 66 (6), 1777-1786.
 24. Mistry PK: Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease. *J Hepatology* 1999, 30, 1-5.
 25. Montfort M, Chab's A, Vilageliu L, Grinberg D: Functional analysis of mutant alleles identified in Gaucher disease patients: Pathogenetic changes and "modifier" polymorphisms. *Hum Mutat* 2004, 23 (6), 567-575.
 26. Nedoboy AM, Olkhovich NV, Gorovenko NY: Features of biochemical diagnosis of Gaucher disease today. *Collection of scientific works of Shupuk PL КМАРGE* 2004, 13 (5), 300-307. Ukrainian (Недобой АМ, Ольхович НВ, Горовенко НГ: Особливості біохімічної діагностики хвороби Гоше на сучасному етапі. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. ПЛІ Шупика* 2004, 13 (5), 300-307).
 27. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, Grabowski GA, Mistry PK, Tulki-Szyma'ska A: Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Seminars in Hematology* 2004, 41, 4-41.
 28. Pastores GM: Pathological features of Gaucher's Disease. *Bailliere's Clinical Hematology* 1997, 10 (4), 739-749.
 29. Ringden O, Groth CG, Ericson A et al: Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995, 59, 864-870.
 30. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Acott CR, Wappner RS, Zimran A: 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, 112-119.
 31. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA et al.: Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol* 2008, 83 (12), 896-900.
 32. Yoshino M, Watanabe Y, Tokunaga Y, Harada E, Fujii C, Numata S, Harada M, Tajima A, Ida H: Roles of specific cytokines in bone remodeling and hematopoiesis in Gaucher disease. *Pediatrics International* 2007, 49, 959-965.
 33. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E: High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991, 49 (4), 855-859.