

Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

## Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera



### An outline of clinical manifestations, treatment and causes of diagnostic pitfalls in Gaucher disease

Alicja Markuszewska-Kuczyńska<sup>1</sup>, Maciej Machaczka<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: dr med. Christina Löfgren, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Division of Hematology, Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Head: prof. dr med. Jan Bolinder, Stockholm, Sweden

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 04.02.2015

Zaakceptowano: 16.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- choroba Gauchera
- objawy kliniczne
- biopsja aspiracyjna
- cytomorfologia
- pułapki diagnostyczne
- leczenie

Keywords:

- Gaucher disease
- Clinical symptoms
- Aspiration biopsy
- Cytomorphology
- Diagnostic pitfalls
- Treatment

#### ABSTRACT

Gaucher disease, a rare autosomal recessive disorder caused by the deficient activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, can be difficult to diagnose in the absence of a known affected family member. This is particularly true in non-Jewish patients with mild phenotypes due to the incomplete awareness of signs and symptoms of Gaucher disease among physicians (e.g., internists). Here, we present an outline of clinical manifestations of Gaucher disease with a particular focus on hematologic symptoms. A historical outline of Gaucher disease and currently available treatment options for this disorder are briefly summarized. Last but not least, we present issues related to possible diagnostic pitfalls in non-neuropathic patients with an undiagnosed Gaucher disease.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-585 826 63; fax: +46-8-774 87 25.

Adres email: [maciej.machaczka@ki.se](mailto:maciej.machaczka@ki.se) (M. Machaczka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.009>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wstęp

Choroba Gauchera (*Gaucher disease*) jest heterogennym schorzeniem, które w najcięższych postaciach może objawiać się zgonem w życiu płodowym albo jako ostro postępująca, nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadząca do zgonu pacjenta w pierwszych latach życia [1–3]. Z drugiej strony, u części pacjentów choroba Gauchera ma przebieg łagodny lub bezobjawowy do wieku dorosłego, a nawet przez całe życie [3–6].

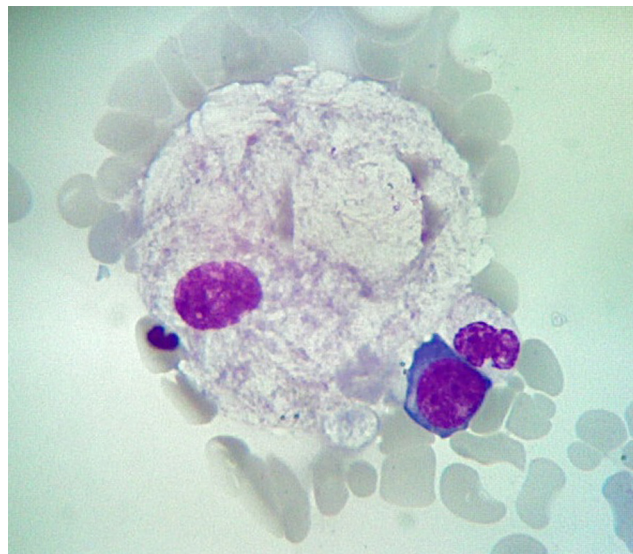
Choroba Gauchera jest wrodzoną lizosomalną chorobą spichrzeniową, powodowaną przez niedostateczną aktywność enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy, zależną od dziedziczonych autosomalnie recesywnie mutacji genu *GBA1* (1q21) [2, 3]. Rolą biologiczną glukocerebrozydazy jest rozkład substancji tłuszczowej glukocerebrozydu, która stanowi istotny składnik błon komórkowych [2, 7]. Obniżenie aktywności glukocerebrozydazy na skutek choroby Gauchera prowadzi do rozpoczęcia procesu spichrzenia nierozłożonego glukocerebrozydu w komórkach [3]. Proces ten zachodzi w różnych tkankach i organach w niejednakowym stopniu, a najbardziej wyrażony jest w układzie monocytów-makrofagów z powodu ich aktywności fagocytarnej. Makrofagi wypełnione glukocerebrozydem nazywa się „komórkami Gauchera” [2, 3]. Komórki Gauchera barwią się lekko zasadochłonne, mają stosunkowo duże rozmiary (20–100  $\mu\text{m}$  średnicy), ekscentrycznie położone jądro komórkowe oraz piankową i pofałdowaną cytoplazmę (Ryc. 1) [3]. Komórki te naciekają różne organy, powodując ich powiększenie (śledziona, wątroba) oraz niewydolność (szpik kostny, układ kostny) [8–10].

Podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, rozpoznanie choroby Gauchera może być bardzo trudne, a ustalenie ostatecznej diagnozy opóźnione o wiele lat [3]. Dotyczy to szczególnie postaci choroby o łagodniejszym fenotypie, które nie ujawniają się we wczesnym dzieciństwie, lecz w późniejszym okresie życia chorego, a zwłaszcza takich, których pierwsze objawy kliniczne stają się widoczne dopiero w wieku dorosłym.

## Rys historyczny najważniejszych odkryć w chorobie Gauchera

Pierwszy opis choroby został wykonany przez Philippe Gauchera w 1882 roku w Paryżu [11]. Na zakończenie swych studiów medycznych Gaucher opublikował rozprawę doktorską, w której opisał wyniki sekcji zwłok młodej kobiety zmarłej z niejasnych powodów. W badaniu mikroskopowym jej znacznie powiększonej śledziona Gaucher zauważył obecność charakterystycznych dużych komórek i podejrzewał, że chodzi o pierwotny nowotwór śledziona. Jak się jednak później okazało, były to komórki zmienionych chorobowo makrofagów, które z biegiem czasu nazwano jego nazwiskiem.

W 1905 roku Brill, Mandelbaum i Libman wprowadzili do literatury medycznej termin „choroba Gauchera” i na podstawie badań rodzinnych stwierdzili, że dziedziczy się ona



**Ryc. 1 – Komórka Gauchera w preparacie cytologicznym uzyskanym metodą biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (barwienie Wrighta)**

**Fig. 1 – Gaucher cell in the bone marrow aspirate smear (Wright's stain)**

autosomalnie recesywnie [12]. Następnie Aghion w swojej rozprawie doktorskiej opublikowanej w roku 1934 w Paryżu dostarczył dowodów na to, że substancją spichrzaną w chorobie Gauchera jest glukocerebrozyd [13]. W 1965 roku Brady, Kanfer i Shapiro opublikowali dane świadczące o tym, że rozwój choroby Gauchera zależy od niedostatecznej aktywności glukocerebrozydazy [14]. W 1983 roku Barneveld ze współpracownikami zlokalizował na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21) gen *GBA1*, którego mutacje są przyczyną choroby Gauchera [15].

Przez długie lata choroba Gauchera pozostawała nieuleczalna, a chorzy o fenotypach, które współcześnie można by uznać za stosunkowo łagodne, umierali w dramatycznych okolicznościach z powodu przede wszystkim powikłań okolicznościowych, niewydolności wątroby lub uszkodzenia płuc [12, 16–18]. Jedynym sposobem na przedłużenie życia chorego było wykonanie splenektomii, co było oczywiście tylko rozwiązaniem czasowym. Dopiero w 1982 roku Groth i Ringdén z zespołem wykonali w Sztokholmie pierwsze w świecie udane przeszczepienie allogenicznego szpiku kostnego (*allogeneic bone marrow transplantation; allo-BMT*) w chorobie Gauchera i wykazali, że jest to skuteczna i trwała metoda leczenia tej choroby [19]. Dziewczynka otrzymała szpik od swego zdrowego brata, a jej leczenie wywołało wielkie zainteresowanie w świecie i poskutkowało próbami leczenia innych wrodzonych chorób metabolicznych za pomocą allo-BMT. Wzmiankowana pacjentka żyje do tej pory, a w ciągu ostatnich lat znajduje się pod opieką współautora (M. Machaczka).

Pod koniec XX wieku opracowano metody terapii medycznej choroby Gauchera. W 1991 roku Barton i wsp. opublikowali pierwsze wyniki leczenia z zastosowaniem

enzymatycznej terapii substytucyjnej (*enzyme replacement therapy*; ERT) w chorobie Gauchera [20]. Autorzy zastosowali dożylnie zmodyfikowaną biochemicznie glukocerebrozydazę (uwolnienie łańcuchów bocznych mannozy) u 12 pacjentów z chorobą Gauchera, co wywołało poprawę parametrów choroby u badanych osób.

Opracowanie całkowicie bezpiecznej metody farmakoterapii choroby Gauchera przy użyciu ERT spowodowało, że chociaż historycznie allo-BMT było pierwszą i jak dotąd jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie choroby Gauchera typu 1 (GD1), to z uwagi na ryzyko śmiertelności okołoprzeszczepowej od połowy lat 90. XX w. w krajach zachodnich praktycznie całkowicie zaprzestano stosowania jej w chorobie Gauchera [21, 22].

W 2000 roku Cox i wsp. opublikowali zachęcające wyniki badań nad zastosowaniem kolejnej metody farmakoterapii choroby Gauchera, tzw. leczenia redukującego substrat (*substrate reduction therapy*; SRT), z użyciem doustnego preparatu miglustat (N-butyldoeksynojirymycyn) [23].

## Rozprzestrzenienie choroby Gauchera

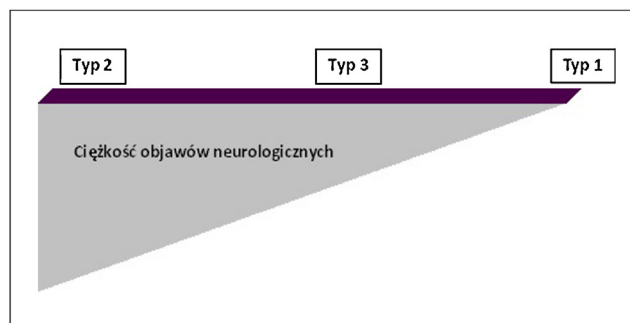
Choroba Gauchera należy do chorób ultra rzadkich, czyli rozpoznawanych u mniej niż jednej osoby na 50 000 mieszkańców [3]. Występowanie choroby Gauchera jest panetyczne, co oznacza, że stwierdza się ją wśród przedstawicieli wszystkich grup etnicznych [24, 25]. W krajach zachodnich występuje ze średnią częstością ok. 1:100 000–200 000 mieszkańców.

W Szwecji, liczącej niespełna 10 milionów mieszkańców, częstość występowania choroby Gauchera wynosi ok. 1:170 000 mieszkańców, lecz w pozostałych krajach nordyckich (Dania, Norwegia, Finlandia) jest ona niższa (ok. 1:420 000 mieszkańców) [26]. Co ciekawe, jak dotąd nie stwierdzono przypadku choroby Gauchera na Islandii. W dalszym ciągu brak jest dostępnych pełnych danych dotyczących występowania choroby Gauchera w Polsce, ale uważa się, że może ona występować nieco rzadziej niż w krajach zachodnich.

Pewne obszary geograficzne oraz grupy ludności są bardziej dotknięte występowaniem choroby Gauchera niż pozostałe [27]. Na przykład na północy Szwecji, nad Zatoką Botnicką, w rejonach Norrbotten i Västerbotten, częstość występowania choroby Gauchera jest większa i wynosi ok. 1:10 000 mieszkańców [16, 17]. Z kolei wśród ludności żydowskiej pochodzenia wschodnioeuropejskiego (Żydzi Aszkenazyjscy) choroba Gauchera występuje najczęściej i dotyka aż 1:450–1000 osób [2, 7, 24].

## Zarys objawów klinicznych choroby Gauchera

W chwili obecnej znanych jest ponad 300 mutacji genu GBA1 prowadzących do rozwoju choroby Gauchera [25, 28]. N370S oraz L444P to dwie najczęstsze mutacje GBA1, które stwierdza się u około 50% chorych. W sumie pięć najczęstszych mutacji (N370S, L444P, R463C, 84GG, IVS2+1) występuje u 75–97% pacjentów, chociaż zależność fenotypu od genotypu w chorobie Gauchera jest trudna do przewidzenia [3–5, 18, 26, 29].



Ryc. 2 – Choroba Gauchera – kontinuum fenotypów  
Fig. 2 – Gaucher disease – continuum of phenotypes

Chociaż większość objawów choroby Gauchera zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów (objawy hematologiczne, trzewne, z układu kostnego), to najważniejszym kryterium różnicującym poszczególne typy kliniczne choroby Gauchera jest zajęcie OUN oraz dynamika rozwoju objawów klinicznych [3, 16, 17]. Wprawdzie w ostatnich latach mówi się raczej w odniesieniu do choroby Gauchera o kontinuum fenotypów (Ryc. 2), lecz jednak w praktyce klinicznej w dalszym ciągu funkcjonuje użyteczny podział choroby na 3 typy, w zależności od niewystępowania (typ 1) lub obecności (typy 2 i 3) objawów neurologicznych (Tab. 1).

Typ 2 choroby Gauchera (ostry neuronopatyczny, tzw. niemowlęcy, GD2), występuje rzadko, lecz charakteryzuje się bardzo agresywnym i nieuleczalnym przebiegiem [1]. Zwykle rozpoznanie choroby następuje 3–6 miesięcy po urodzeniu. W GD2 na czoło wysuwają się trudności z polykaniem i przyjmowaniem pokarmów, tendencja do rozwoju zachłystowego zapalenia płuc, napady laryngospazmu, sztywność mięśniowa, zez zbieżny czy opistotonus. Nie istnieje żadne skuteczne leczenie tej formy choroby Gauchera i do zgonu dziecka z GD2 dochodzi zwykle przed 3. rokiem życia [1, 7].

Tabela I – Klasyfikacja kliniczna choroby Gauchera według podziału Knudsona i Kaplana z 1962 roku (w modyfikacji z 1997 roku oraz własnej autorów)  
Table I – Clinical classification of Gaucher disease according to Knudson and Kaplan, 1962 (modified in 1997 and due to the recent author's experience)

	Typ 1	Typ 2	Typ 3		
			3A	3B	3C
Początek choroby	>1. rz.	<1. rz.	>10. rz.	<5. rz.	2.–20. rz.
Hepatosplenomegalia	++	±	±	+++	+
Zajęcie układu kostnego	++	–	–	+++	–
Apraksja okoruchowa	–	+	+	+	+
Postępujące zajęcie mózgu	–	+++	+	±	±
Zajęcie zastawek serca	–	–	–	–	+++
Zmętnienie rogówki	–	BD	BD	BD	+
Okres przeżycia (w latach)	60–80	<3	<20	30–60	<20

BD – brak danych; rz. – rok życia



Typ 3 choroby Gauchera (podostry neuronopatyczny, tzw. młodzieńczy) charakteryzuje się wystąpieniem pierwszych objawów w okresie dziecięcym (Ryc. 3), zwykle przed 2 rokiem życia, choć może się czasem objawiać u nastolatków [16, 17]. W typie 3 choroby Gauchera (GD3), poza objawami hematologicznymi, trzewnymi i kostnymi, takimi jak w GD1, występuje także zajęcie OUN przez proces neurodegeneracyjny [3, 27]. Początkowo zajęcie OUN przejawia się w postaci nieprawidłowych ruchów gałek ocznych (sakad poziomych), ale z czasem dochodzi do nasilenia objawów neurologicznych: paraparezy spastycznej, ataksji, padaczki mioklonicznej, utraty koordynacji mięśniowej, trudności w uczeniu się oraz wolno postępującej demencji [16, 17]. Należy jednak pamiętać, że przebieg objawów neurologicznych w GD3 jest bardzo indywidualny. Spotyka się bowiem zarówno bardzo ciężkie przypadki padaczki, rozwiniętej demencji, ataksji oraz spastyczności, jak też łagodne formy GD3 z obecnością jedynie zaburzonych ruchów gałek ocznych (sakady poziome) [27]. Nieleczona GD3 ma ciężki przebieg, z objawami choroby uogólnionej, ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi oraz kostnymi. Połowa nieleczonych chorych z Norrbotnickim GD3 umiera przed ukończeniem 12. rż., a pozostali, zanim osiągną wiek dorosły lub w okresie wczesnodorosłym [7, 16, 17].

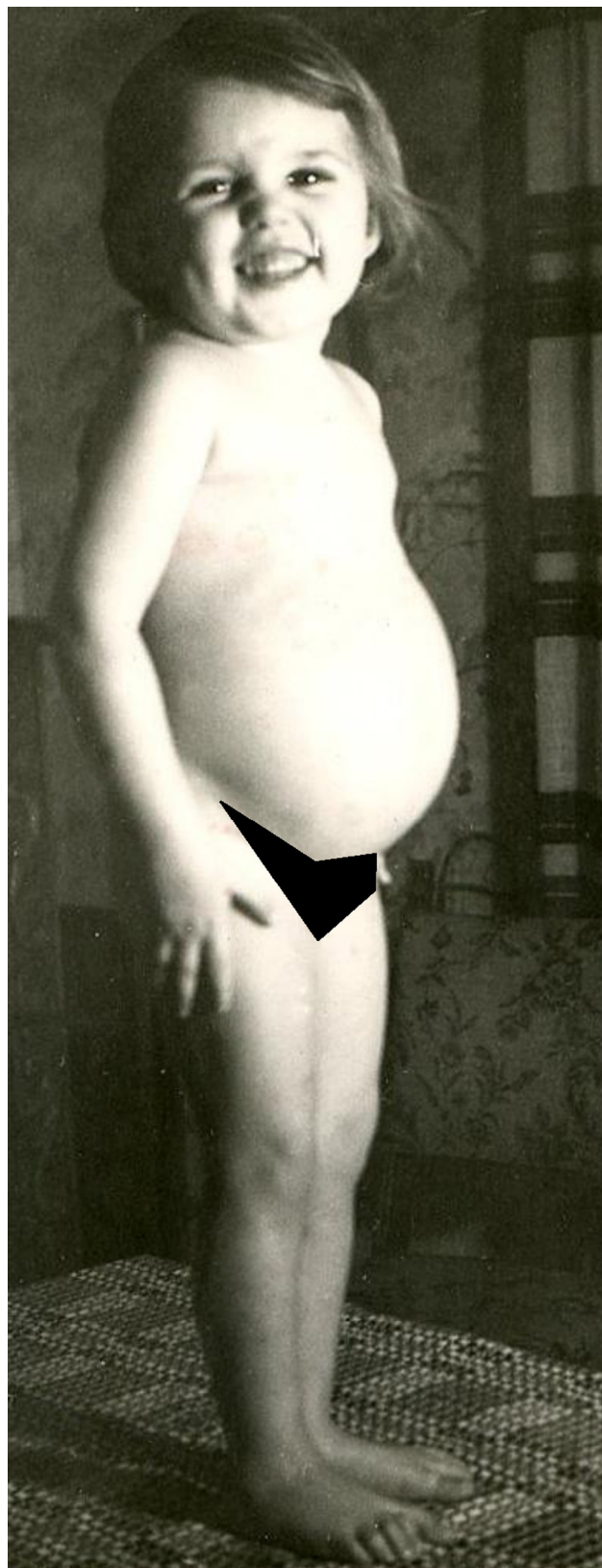
Typ 1 choroby Gauchera, zwany również typem dorosłych, jest najczęściej spotykaną postacią tej choroby [2, 3, 7]. W zależności od ciężkości choroby pierwsze objawy ujawniają się w wieku 10–70 lat. W porównaniu z osobami zdrowymi pacjenci z GD1 na ogół nie wyróżniają się w wyglądzie zewnętrznym niczym szczególnym. Zmęczenie, małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony i wątroby, a także zajęcie układu kostnego są najbardziej typowymi objawami GD1 [3, 7]. Zdarza się, że dochodzi do zawałów śledziony lub marskości wątroby.

W GD1 bóle kostne występują u około 35–60% chorych, a zajęcie układu kostnego może się wyrażać na 3 sposoby [2, 3, 7, 30]. Po pierwsze jako choroba ogniskowa, spowodowana zawałami kości z powodu zakrzepicy oraz procesami zapalnymi. Choroba ogniskowa powoduje nieodwracalne uszkodzenie kości w postaci osteosklerozy i osteonekrozy. Poza tym, choroba układu szkieletowego może mieć charakter choroby lokalnej, w sąsiedztwie masywnie zajętego przez komórki Gauchera szpiku kostnego, prowadzącego do zmniejszenia grubości warstwy korowej kości, złamań kompresyjnych kręgow oraz zniekształceń kości długich (Ryc. 4). Wreszcie zajęcie układu kostnego może przyjmować w chorobie Gauchera postać uogólnionej osteopenii (zmniejszonej masy kostnej) oraz osteoporozy.

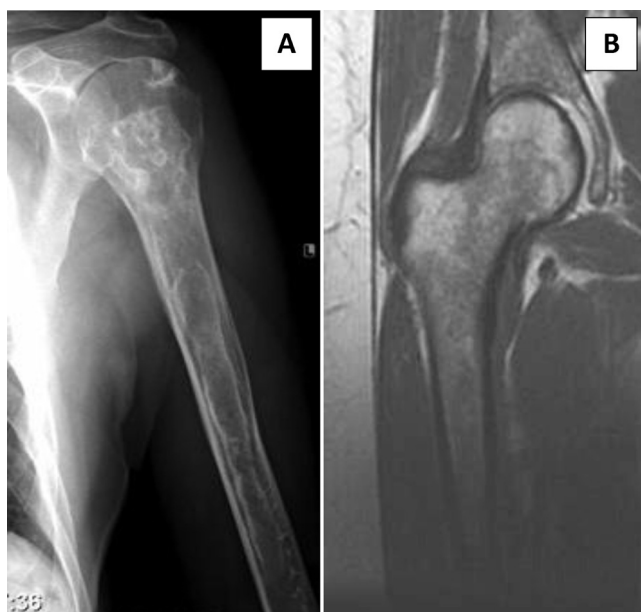
Chociaż przyjmuje się, że w GD1 nie występują objawy neurologiczne, to w ostatnich latach okazało się, iż niektórzy chorzy rozwijają chorobę Parkinsona, neuropatię lub dyskretne zaburzenia funkcji poznawczych [29, 31, 32].

### Objawy hematologiczne choroby Gauchera

Zdecydowana większość nieleczonych dzieci i dorosłych z chorobą Gauchera (typy 1 i 3) wykazuje obecność objawów



Ryc. 3 – Pacjentka z chorobą Gauchera typu Norrbotnickiego 3B – powiększony obwód brzucha z powodu masywnej splenomegalii (udostępnione za zgodą pacjentki)  
Fig. 3 – The patient with Norrbottnian Gaucher disease type 3B – enlarged abdominal circumference due to the massive splenomegaly (published with the patient's permission)



**Ryc. 4 – Choroba Gauchera typu 1 – zajęcie układu kostnego: (A) zdjęcie rentgenowskie proksymalnej części kości ramiennej, (B) nasada bliższa kości udowej obrazowana metodą magnetycznego rezonansu jądrowego**  
**Fig. 4 – Gaucher disease type 1 – skeletal involvement: (A) X-ray image of the proximal part of the humerus, (B) the proximal femur base imaged by nuclear magnetic resonance**

hematologicznych. Niekiedy izolowane pojawienie się któregoś z tych objawów może być dla lekarza jedynym sygnałem zdradzającym istnienie GD1.

Różnego stopnia małopłytkowość występuje u prawie wszystkich nieleczonych pacjentów z GD1 [3, 26, 33–36]. Dane dostępne z rejestru ICGGR (*International Collaborative Group Gaucher Registry*) wskazują, że 40% chorych wykazuje w chwili rozpoznania łagodną małopłytkowość w granicach  $120\text{--}149 \times 10^9/\text{L}$ , 45% chorych ma umiarkowaną małopłytkowość rzędu  $60\text{--}119 \times 10^9/\text{L}$ , a u około 15% chorych stwierdza się ciężką małopłytkowość poniżej  $60 \times 10^9/\text{L}$  [34]. Stopień ciężkości małopłytkowości zależy głównie od hipersplenizmu oraz zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera, choć nie ma bezpośredniego związku ze stopniem powiększenia śledziony [33, 35].

Niedokrwistość normocytarna i normochromiczna występuje u ok. 36% chorych w chwili rozpoznania choroby Gauchera [34, 35]. Uważa się, że niedokrwistość w GD1 i GD3 nie wykazuje bezpośredniego związku ze stopniem splenomegalii. Sugeruje to znaczenie innych przyczyn w patomechanizmie niedokrwistości, takich jak postępujące zajęcie szpiku kostnego przez komórki Gauchera (wypieranie prawidłowej hemopoetyzy), hemoliza, niedobór żelaza i witaminy B12, zaburzenia w transporcie i metabolizmie żelaza [33, 35].

Jeśli zdąży się, że u pacjentów prawidłowo leczonych ERT dochodzi nagle do szybko narastającej małopłytkowości i niedokrwistości o niewyjaśnionej etiologii, należy rozważyć współwystępowanie zaburzeń autoimmunologicznych, takich jak immunologiczna plamica małopłytkowa czy

autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna [33–35]. Podobnie kiedy po włączeniu ERT u pacjenta uprzednio nieleczonego zlecona terapia nie przynosi efektu i dalej utrzymuje się małopłytkowość lub niedokrwistość, należy podejrzewać mechanizm autoimmunologiczny.

Kolejnymi objawami nasuwającymi podejrzenie choroby Gauchera są splenomegalia, hepatosplenomegalia, a w rzadszych przypadkach limfadenopatia. Spowodowane są one odpowiednio zajęciem śledziony, wątroby lub węzłów chłonnych przez komórki Gauchera. Splenomegalia jest często stwierdzanym objawem nieleczonej choroby Gauchera [4, 7, 29, 35]. Zdarza się, że w znacznie powiększonej śledzionie lub wątrobie stwierdza się występowanie łagodnych guzków (Gaucheroma), które mogą wzbudzać podejrzenie zmian nowotworowych [35].

Występujące w chorobie Gauchera zaburzenia krzepnięcia krwi mają złożoną etiologię. Zależą one nie tylko od powyżej opisanych mechanizmów prowadzących do małopłytkowości, ale także od zaburzeń związanych z czynnikami krzepnięcia krwi oraz funkcją płytek krwi [7, 33, 35]. Okazało się, że niektórzy pacjenci z chorobą Gauchera mają obniżone poziomy czynniki krzepnięcia II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII i fibrynogenu [33, 35]. Ponadto, pacjenci z chorobą Gauchera mogą wykazywać zaburzenia adhezji płytek krwi, powodujące zwiększone ryzyko krwawień śluzówkowych. Z uwagi na to pacjenci z chorobą Gauchera (leczeni i nieleczeni) mają zwiększone ryzyko krwawienia w trakcie procedur dentystycznych, porodu czy większych zabiegów chirurgicznych [3].

Stosunkowo często wśród dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera stwierdza się występowanie gammopatii oligo-, poli- i monoklonalnych [7, 33, 37, 38].

Pacjenci z GD1 mają średnio 1,7 raza większe ryzyko rozwoju nowotworu w porównaniu z populacją ogólną (95% CI; 1,27–2,31), ryzyko rozwoju nowotworów hematologicznych jest około 3,5–12,7 raza większe niż w populacji ogólnej, a szpiczaka plazmocytozy około 25–50 razy większe [38]. W związku z tym pacjenci z chorobą Gauchera powinni być regularnie monitorowani w kierunku występowania nowotworów, także hematologicznych (m.in. zaleca się coroczną kontrolę elektroforezy białek osocza) [37, 38]. Zdarza się, że do rozpoznania choroby Gauchera dochodzi w związku z ujawnieniem się nowotworu [39]. Na razie nie jest znana dokładna przyczyna zwiększonej zapadalności na nowotwory w chorobie Gauchera, ale podejrzewa się, że istotne znaczenie odgrywają zaburzenia funkcji makrofagów oraz immunoregulacji.

### Przyczyny trudności w rozpoznaniu choroby Gauchera

Paradoksalnie, rozpoznawanie ciężkich neuronopatycznych postaci choroby Gauchera (GD2, GD3) nie nastęrcza zazwyczaj większych trudności [1, 16, 17]. Wynika to z faktu, że stwierdzenie u chorego dziecka objawów neurologicznych aktywizuje zaawansowany system pediatrycznej diagnostyki neurologicznej, gdzie wrodzone choroby metaboliczne, w tym choroba Gauchera, zajmują wysoką lokatę na liście rozpoznawanych różnicowych. Również rozpoznawanie choroby

Gauchera wśród rodzin, których członkowie wiedzą, że są dotknięte tą chorobą, oraz osób pochodzących z grup wysokiego ryzyka (np. pochodzenia Aszkenazyjskiego) najczęściej nie nastęrcza specjalnych trudności [8].

Problem wygląda jednak zupełnie inaczej w przypadku pacjentów pochodzenia nieżydowskiego z tzw. sporadyczną chorobą Gauchera, czyli dotąd nieznanym występowaniem mutacji *GBA1* w rodzinie pacjenta [4-6, 10, 18, 29, 39]. Największe trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera dotyczą łagodnych i umiarkowanych postaci GD1. Wynika to z wielu czynników, ale chyba przede wszystkim z niedostatecznie jeszcze utrwalonego wśród lekarzy przekonania o potrzebie umieszczania chorób rzadkich, w tym choroby Gauchera, na liście rozpoznań różnicowych powszechnie występujących niespecyficznych objawów hematologicznych. Fakt ten został potwierdzony empirycznie przez Mistry i wsp. w badaniu przeprowadzonym na reprezentatywnej grupie amerykańskich hematologów [40].

Zaburzenia hematologiczne w chorobie Gauchera mają etiologię wieloczynnikową i, co ważne, ich ciężkość nie zawsze musi być związana ze stopniem stwierdzonej splenomegalii [33-35]. Oznacza to, że spotyka się postaci skąpoobjawowe GD1, gdzie jedynym uchwytym objawem choroby Gauchera może być na przykład nieznaczna małopłytkowość [5]. Zdarza się, że z uwagi na dyskretny charakter zaburzenia oraz niewielką dynamikę zmian w kontrolnych badaniach morfologii krwi, nie kieruje się takiego chorego przez wiele lat do dalszej diagnostyki różnicowej. Ponieważ choroba Gauchera jest schorzeniem wieloukładowym, opóźnienie jej rozpoznania i leczenia może prowadzić do poważnych powikłań z zakresu układu kostnego i krwiotwórczego, narządów mięsaszowych, a nawet do śmierci chorego [3, 18].

Kiedy pacjenci z GD1 są kierowani do hematologa w celu ustalenia przyczyny małopłytkowości, niedokrwistości, splenomegalii czy rzadszych leukopenii lub limfadenopatii, badanie szpiku kostnego jest najczęściej pierwszym, bardzo ważnym badaniem, które może nasunąć podejrzenie choroby Gauchera [4-6, 8, 10]. Biopsja aspiracyjna szpiku oraz trepanobiopsja mogą bowiem wykazać obecność nietypowych makrofagów o morfologii komórek Gauchera i tym samym uruchomić dalszą, celowaną diagnostykę enzymatyczną i molekularną choroby Gauchera [3-6, 10]. Podobnie wygląda sytuacja, kiedy obecność komórek Gauchera stwierdzi się w preparatach z punkcji aspiracyjnej śledziony czy w preparatach cytologicznych lub histologicznych węzła chłonnego.

Należy jednak zwrócić uwagę, że już na etapie diagnostyki morfologicznej szpiku kostnego mogą w chorobie Gauchera wystąpić trudności związane z uzyskaniem reprezentatywnego materiału do oceny morfologicznej, jak i trudności w miarodajnej ocenie cytologicznej tego materiału [3]. Zagadnienia te są w chorobie Gauchera mało poznane, a literatura tematu praktycznie nie istnieje. Wynika to między innymi z faktu niezwyklej rzadkości występowania GD i oczywistej trudności w zaplanowaniu i przeprowadzeniu takich badań.

Niekiedy uzyskanie komórek Gauchera w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego jest utrudnione ze względu na ich ścisłe przyleganie do siebie, możliwe włóknienie szpiku kostnego lub rozcieńczenie uzyskanego materiału krwią

obwodową [4-10]. W opublikowanym niedawno przez naszą grupę badaniu przeprowadziliśmy porównanie użyteczności klinicznej różnych metod badania szpiku kostnego u pacjentów z GD1 [41]. Okazało się, że w preparatach cytologicznych szpiku kostnego można było średnio zidentyfikować jedynie 4 komórki Gauchera na 1000 analizowanych komórek jądrzastych (zakres 1-18), a średni odsetek komórek Gauchera wyniósł 0,4% (zakres 0,1-1,8%). Z kolei całkowity odsetek komórek Gauchera stwierdzanych w preparatach histologicznych wahał się od 22% do 36% (mediana 28%). Wartość mediany stwierdzanego odsetka komórek Gauchera była wyraźnie mniejsza przy zastosowaniu do badania szpiku kostnego biopsji aspiracyjnej w porównaniu z trepanobiopsją ( $p = 0,028$ ) [41].

Kolejnym problemem hematologicznej diagnostyki morfologicznej choroby Gauchera może być polimorfizm komórek Gauchera prowadzący do ich nierozpoznania w preparatach cytologicznych szpiku kostnego [6]. Przeprowadzone ostatnio przez naszą grupę badania wykazały, że komórki Gauchera o atypowym wyglądzie można zaszeregować do następujących kategorii: 1) mających nietypową piankowatą cytoplazmę, 2) mających centralnie położone jądro komórkowe, 3) o wielkości komórki  $>100 \mu\text{m}$ , 4) o morfologii komórek wielojądrzastych, 5) o morfologii syncytium komórkowego, 6) mających niezwykle, duże wypustki komórkowe, 7) wykazujących wyraźną hemofagocytotę [42]. Wszyscy badani chorzy mieli w preparatach cytologicznych szpiku kostnego komórki Gauchera o atypowej morfologii, a odsetek atypowych komórek Gauchera wahał się w granicach 22-40% wszystkich analizowanych komórek Gauchera (mediana 29%).

Przeprowadzone przez nas badania wskazują, że ilość komórek Gauchera w preparacie cytologicznym szpiku kostnego pacjenta z nierozpoznaną GD1 może być bardzo niewielka [41], ponadto komórki te mogą wykazywać nietypową cytomorfologię [42]. Dlatego należy pamiętać, że negatywny wynik biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego nie wyklucza choroby Gauchera. Z tego powodu pacjentów z niejasnym długotrwałym powiększeniem śledziony i/lub małopłytkowością, u których wynik badania cytologicznego na obecność komórek Gauchera w materiale uzyskanym za pomocą biopsji aspiracyjnej szpiku jest ujemny, powinno się kierować rutynowo do diagnostyki enzymatycznej lub molekularnej choroby Gauchera [3, 41, 42]. Obecnie firma Genzyme umożliwia bezpłatne wykonanie takiej diagnostyki w Polsce za pomocą testu suchej kropli krwi (*dried blood spot*; DBS) [43].

Z drugiej strony, trzeba wyraźnie podkreślić, że stwierdzenie komórek Gauchera w badaniach morfologicznych jest niewystarczające do rozpoznania choroby Gauchera. Spowodowane to jest występowaniem tzw. komórek pseudo-Gaucher (*pseudo-Gaucher cells*) w chorobach przebiegających ze zwiększonym obrotem szybko dzielących się komórek, jak to ma miejsce w nowotworach hematologicznych (szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki) lub niektórych zakażeniach (np. w AIDS) [44-46]. W badaniu w mikroskopie optycznym, komórki pseudo-Gaucher są nie do odróżnienia od komórek Gauchera. Z tego powodu rozpoznanie choroby Gauchera powinno zawsze zostać ostatecznie potwierdzone oznaczeniem aktywności enzymatycznej glukocerebrosydyazy we krwi chorego (typowo



znacznie obniżona lub nieobecna), a także stwierdzeniem podwyższonej aktywności enzymu chitotriozydazy, która jest miernikiem spichrzania glikocerebrozydu w makrofagach [2–7, 10, 18].

Należy jednak wiedzieć i pamiętać o tym, że wartość oznaczania chitotriozydazy w chorobie Gauchera jest nieco ograniczona stosunkowo częstym występowaniem niedoboru tego enzymu wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej (ok. 5–12% chorych) [47, 48]. Zależy on od autosomalnej recesywnej mutacji genu kodującego chitotriozydazę. Heterozygotyczne występowanie tej mutacji stwierdza się u około 1/3 populacji, co w konsekwencji obniża otrzymywane wartości aktywności chitotriozydazy o połowę. Z drugiej strony, podwyższenie aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi nie jest specyficzne jedynie dla choroby Gauchera i jej podwyższone wartości, choć nie tak wysokie jak w chorobie Gauchera, można spotkać w innych chorobach lizosomalnych (np. chorobie Niemann-Picka typu C) [49], jak również w licznych chorobach nielizosomalnych (sarkoidoza, leiszmanioza trzewna, zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, talasemia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, malaria) [50–54].

Omawiając potencjalne pułapki w diagnostyce choroby Gauchera, należy na koniec wspomnieć o możliwości występowania wariantu choroby Gauchera spowodowanego niedoborem saponiny C, białka uczestniczącego w degradacji glikocerebrozydu [55]. Do tej pory opisano na świecie jedynie kilka przypadków zachorowań na ten wariant choroby Gauchera, z których wszystkie miały fenotyp neuronopatyczny, choć u części chorych pierwsze objawy uszkodzenia OUN pojawiły się dopiero w wieku dorosłym [56]. Chorzy z niedoborem saponiny C wykazują w badaniach enzymatycznych prawidłową aktywność enzymatyczną glikocerebrozydazy we krwi oraz podwyższoną aktywność chitotriozydazy [55].

## Leczenie

W chwili obecnej „złotym standardem” leczenia choroby Gauchera jest stosowanie ERT. ERT jest wskazane u wszystkich dzieci z typem 1 i 3 choroby oraz u dorosłych z objawową GD1, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia [2, 3, 7, 40, 57, 58]. W UE są zarejestrowane obecnie dwa preparaty do ERT w chorobie Gauchera: imigluceraza (Cerezyme®, Genzyme) i velagluceraza-alfa (VPRIV®, Shire HGT) [3, 34, 57]. W obu przypadkach jest to leczenie dożylne, które należy podawać co 2 tygodnie przez całe życie pacjenta w dawce ok. 15–60 jednostek/kg masy ciała. Dawka jest zależna od ciężkości choroby i wieku pacjenta (wyższa u dzieci). Wyniki leczenia ERT pacjentów z typem 1 choroby Gauchera są bardzo dobre [2, 3, 7, 57]. Zwykle do znacznej poprawy wartości morfologii krwi obwodowej i zmniejszenia hepatosplenomegalii dochodzi już po 6–12 miesięcy leczenia.

Inną metodą leczenia łagodnych i umiarkowanych postaci GD1 jest zastosowanie SRT [7, 23, 26]. W UE dostępny jest doustny preparat do SRT – miglustat (Zavesca®, Actelion), który można wykorzystać u chorych niechęcych lub niemożących stosować ERT [2, 26]. Miglustat próbowano także stosować w wariantach choroby Gauchera spowodowanym niedoborem saponiny C, ale nie uzyskano zadowalającego efektu [56]. Niedawno firma Genzyme wprowadziła w USA do

użycia kolejny doustny preparat do SRT – eliglustat, który to lek będzie wkrótce dostępny w UE [2, 59].

Splenektomia, stosowana w przeszłości jako leczenie objawowe, nie jest obecnie polecana w GD1 i GD3 [2, 3, 58]. Wynika to z faktu, że po splenektomii dochodzi do szybszej i bardziej nasilonej akumulacji komórek Gauchera w pozostałych narządach. W wyjątkowych sytuacjach, kiedy u noworozpoznanych pacjentów występuje zagrożenie życia z powodu ciężkiej małopłytkowości, można rozważyć częściową splenektomię.

Aktualnie wykonywanie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek hematopoetycznych rozważa się jedynie w przypadkach choroby Gauchera o ciężkim, opornym na ERT przebiegu, co dotyczy głównie dzieci z typem 3 choroby [22, 60]. Jednakże z uwagi na postęp jaki się dokonał w zakresie tej metody leczenia od lat 80. ubiegłego wieku, można w ostatnim czasie zauważyć pewne zainteresowanie przeszczepianiem allogenicznych macierzystych komórek hematopoetycznych jako metodą leczenia choroby Gauchera [21].

## Podsumowanie

W większości przypadków GD1 ujawnia się poprzez wystąpienie objawów hematologicznych. Niekiedy te objawy mogą mieć charakter izolowany lub być stwierdzane w połączeniu z innymi objawami niehematologicznymi. Aby uniknąć niepotrzebnej zwłoki w rozpoznawaniu choroby Gauchera, konieczne jest upowszechnienie podstawowej wiedzy na temat tej choroby wśród lekarzy, w tym hematologów. Objawami choroby Gauchera mogą być, choć nie tylko, niedokrwistość, małopłytkowość, splenomegalia oraz zaburzenia krzepnięcia krwi. Ważne jest, aby hematolodzy pamiętali o możliwych trudnościach w interpretacji otrzymywanych wyników badania szpiku kostnego i odnosili się krytycznie do wyników niekonkluzywnych. Warto jest w takich sytuacjach skonsultować się ze specjalistą mającym doświadczenie w diagnostyce i leczeniu choroby Gauchera. Przypadki wątpliwe należy kierować do badania przesiewowego metodą suchej kropli lub wykonać diagnostykę enzymatyczną w kierunku choroby Gauchera.

## Wkład autorów/Authors' contribution

AMK – koncepcja pracy, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, wykonanie tabeli i ilustracji, weryfikacja całości tekstu; MM – opracowanie tekstu artykułu, wykonanie ilustracji, weryfikacja całości tekstu.

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Weiss K, Gonzalez AN, Lopez G, et al. The clinical management of type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2015;114:110-122.
- [2] Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011;118:1463-1471.
- [3] Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2013;44:301-306.
- [4] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Choroba Gauchera – jedna z możliwych przyczyn splenomegalii. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:1107-1112.
- [5] Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H. Effort bruising disclosing Gaucher disease in a 55-year-old non-Jewish woman. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:758-761.
- [6] Machaczka M, Klimkowska M, Regenthal S, Hägglund H. Gaucher disease with foamy transformed macrophages and erythrophagocytic activity. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:233-235.
- [7] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-1271.
- [8] Papla B, Machaczka M, Skotnicki AB. Is it possible to identify siblings by studying bone marrow under a microscope? Two unusual cases of Gaucher disease. *Pol J Pathol* 2002;53:87-90.
- [9] Rudzki Z, Okoń K, Machaczka M, et al. Enzyme replacement therapy reduces Gaucher cell burden but may accelerate osteopenia in patients with type I disease – a histological study. *Eur J Haematol* 2003;70:273-281.
- [10] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Gaucher disease diagnosed after bone marrow trephine biopsy – a report of two cases. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49:352-356.
- [11] Gaucher PCE. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leukemie. Paris, France: Thèse, Faculté de Médecine; 1882.
- [12] Brill NE, Mandelbaum FS, Libman E. Primary splenomegaly-Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J Med Sci* 1905;129:491-504.
- [13] Aghion E. La maladie de Gaucher dans l'enfance. Paris, France: Thèse, Faculté de Médecine; 1934.
- [14] Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-225.
- [15] Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FP, et al. Assignment of the gene coding for human beta-glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum Genet* 1983;64:227-231.
- [16] Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980;133:107-118.
- [17] Svennerholm L, Dreborg S, Erikson A, et al. Gaucher disease of the Norrbottnian type (type III). Phenotypic manifestations. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:67-94.
- [18] Machaczka M, Klimkowska M. Novel heterozygous c.798C>G and c.1040T>G mutations in the GBA1 gene are associated with a severe phenotype of Gaucher disease type 1. *Ann Hematol* 2014;93:1787-1789.
- [19] Ringden O, Groth CG, Erikson A, et al. Long-term follow-up of the first successful bone marrow transplantation in Gaucher disease. *Transplantation* 1988;46:66-70.
- [20] Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464-1470.
- [21] Ito S, Barrett AJ. Gauchers disease – a reappraisal of hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:61-70.
- [22] Machaczka M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Gaucher disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:459-461.
- [23] Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355:1481-1485.
- [24] Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006;17(Suppl):S2-S5.
- [25] Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-583.
- [26] Machaczka M, Hast R, Dahlman I, et al. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution. *Ups J Med Sci* 2012;117:28-34.
- [27] Machaczka M, Kämpe Björkqvall C, Wieremiejczyk J, et al. Impact of imiglucerase supply shortage on clinical and laboratory parameters in Norrbottnian patients with Gaucher disease type 3. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63:65-71.
- [28] Dahl N, Lagerstrom M, Erikson A, Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbottnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990;47:275-278.
- [29] Machaczka M, Rucińska M, Jurczak W, et al. Choroba Gauchera I typu rozpoznana u pacjenta z zespołem Parkinsona oraz leukopenią i małopłytkowością. *Acta Haematol Pol* 1998;29:515-521.
- [30] Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:609-624.
- [31] Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010;133:2909-2919.
- [32] Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H. Unexpected cure from cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient treated with N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) for Gaucher disease. *Adv Med Sci* 2012;57:169-173.
- [33] Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151-156.
- [34] Hughes D, Cappellini MD, Berger M, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138:676-686.
- [35] Hughes DA, Pastores GM. Haematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Curr Opin Hematol* 2013;20:41-47.
- [36] Tibblin E, Dreborg S, Erikson A, et al. Hematological findings in the Norrbottnian type of Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 1982;139:187-191.
- [37] Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84:694-696.
- [38] Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher



- disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol* 2013;161:832–842.
- [39] Markuszewska-Kuczyńska A, Kämpe Björkvall C, Lorenz F, et al. Długotrwała pancytopenia po chemioterapii jako objaw demaskujący chorobę Gauchera u pacjentki z rakiem płuca. *Acta Haematol Pol* 2014;45:294–300.
- [40] Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82:697–701.
- [41] Machaczka M, Markuszewska-Kuczyńska A, Regenthal S, et al. Clinical utility of different bone marrow examination methods in the diagnosis of adults with sporadic Gaucher disease type 1. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124:587–592.
- [42] Markuszewska-Kuczyńska A, Klimkowska M, Regenthal S, et al. Atypical cytomorphology of Gaucher cells is frequently seen in bone marrow smears from untreated patients with Gaucher disease type 1. *Folia Histochem Cytobiol* 2015. <http://dx.doi.org/10.5603/FHC.a2015.0003>. [Epub ahead of print].
- [43] Sokołowska B. Test suchej kropli w diagnostyce choroby Gauchera i Niemann-Picka. *Acta Haematol Pol* 2014;45:216–220.
- [44] Al Muslahi M, Teague M, Lee SH, Roberts M. Multiple myeloma simulating Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2006;134:123.
- [45] Saito T, Usui N, Asai O, et al. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007;85:350–353.
- [46] Cajaiba MM, Reyes-Mugica M. Gaucher or pseudo-Gaucher? The challenge of several diseases colliding in a pediatric patient. *Hum Pathol* 2009;40:594–598.
- [47] Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93:1288–1292.
- [48] Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:212–217.
- [49] Guo Y, He W, Boer AM, et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:717–722.
- [50] Boot RG, Hollak CE, Verhoek M, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18 as surrogate markers for granulomatous macrophages in sarcoidosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:31–36.
- [51] Brinkman J, Wijburg FA, Hollak CE, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:13–20.
- [52] vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, et al. Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol* 1999;31:741–746.
- [53] Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008;94:319–325.
- [54] Boven LA, Van Meurs M, Van Zwam M, et al. Myelin-laden macrophages are anti-inflammatory, consistent with foam cells in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:517–526.
- [55] Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Vanier MT, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet* 2007;72:538–542.
- [56] Tylki-Szymańska A, Groener JE, Kamiński ML, et al. Gaucher disease due to saposin C deficiency, previously described as non-neuronopathic form – No positive effects after 2-years of miglustat therapy. *Mol Genet Metab* 2011;104:627–630.
- [57] Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl. 5):4–14.
- [58] Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:319–336.
- [59] Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116:4095–4098.
- [60] Ringden O, Groth CG, Erikson A, et al. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995;59:864–870.