

Клінічні спостереження

УДК: 616.411-006.32

ХВОРОБА ГОШЕ: ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Н.Я. Томашевська

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

Реферат

Хвороба Гоше - один з рідкісних генетичних розладів лізосомального нагромадження, який характеризується недостатністю ферменту глюкоцереброзидази. У лізосомах мононуклеарних фагоцитів нагромаджуються неутилізовані ліпіди, утворюючи характерні клітини Гоше. Клінічна картина є наслідком системної проліферації цих клітин в різних органах. Тип 1 хвороби Гоше - найбільш поширений, його прояви включають гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію з геморагічним синдромом, лейкопенію, ураження кісток. Подібні симптоми зустрічаються при інших захворюваннях, що часом створює труднощі в діагностиці.

Мета. Поліпшення діагностики і лікування хвороби Гоше.

Матеріал і методи. Проаналізовано випадок хвороби Гоше 1 типу у хворої віком 30 років, подано результати обстеження, діагностики і лікування.

Результати й обговорення. У пацієнтки Б.І.С., 1983 р.н., прояви хвороби з'явилися у трирічному віці (гепатоспленомегалія), які лікарями спочатку розцінювалися як гепатит, портальна гіпертензія, а після появи геморагічного синдрому (гематоми на шкірі, рясні тривалі меноргії) - як імунна тромбоцитопенія. У 2004 р. пацієнтка була госпіталізована в хірургічне відділення 5-ї МКЛ м. Львова з діагнозом: Гепатоспленомегалія неясного генезу. При об'єктивному обстеженні виявлено масивну гепато-і спленомегалію. В аналізі крові - анемія (Hb - 98 г/л), лейкопенія ($1,3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($46,6 \times 10^9/\text{л}$). У стерильному пункті виявлено велику кількість клітин Гоше. Високий рівень хітотріозидазної активності (7072 нмоль/год/мл плазми) підтвердив діагноз. Тромбоцитопенія з геморагічним синдромом є одним з основних проявів хвороби Гоше. У пацієнтки Б.І.С. геморагічний синдром був спричинений не тільки зниженим рівнем тромбоцитів, але й дефіцитом факторів протромбінового комплексу внаслідок порушення функції печінки, про що свідчили зміни в коагулограмі. Хворій призначена замісна терапія рекомбінантною глюкоцереброзидазою. Під час лікування Церезимом в достатній дозі (4200-2400 МО) у пацієнтки спостерігалася нормалізація показників крові, зменшилися печінка й селезінка. Як відомо, замісна ферментотерапія до і під час вагітності знижує ризик ускладнень, особливо кровотеч. Хвора Б.І.С. отримувала препарат Церезим протягом всієї вагітності, завдяки чому вагітність і післяпологовий період у неї перебігали без ускладнень.

Висновок. Поданий опис хвороби пацієнтки 30 років підтверджує думку багатьох дослідників про труднощі в діагностиці ХГ, що зумовлено рідкісністю патології, наявністю неспецифічних симптомів та різноманітних па-

тологічних проявів. При наявності збільшених селезінки, печінки, цитопенії в периферичній крові слід проводити стерильну пункцію або трепанобіопсію.

Ключові слова: хвороба Гоше, глюкоцереброзидаза, цитопенія, гепатоспленомегалія, замісна ферментотерапія

Abstract

GAUCHER DISEASE: A CASE REPORT

N.Y. TOMASHEVSKA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Gaucher disease is a genetic lysosomal disease characterized by deficiency in glucocerebrosidase, leading to the accumulation of glucocerebrosides in the lysosomes of mononuclear phagocytes, forming the specific Gaucher cells. The clinical manifestations are the result of systemic proliferation of these cells in various organs. Type 1 Gaucher disease is the most common form, and its manifestations include hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia with hemorrhagic syndrome, leukopenia, and bone lesions. Similar symptoms occur in other diseases, which sometimes create difficulties in the diagnosis. The aim of this study was to improve the diagnosis and treatment of Gaucher disease. **Methods.** A case of type 1 Gaucher disease in a 30-year-old female patient is presented, including the results of examinations, diagnosis, and treatment.

Results. The manifestations of the disease (hepatosplenomegaly) appeared in this patient, who was born in 1983, at the age of three years, which doctors initially regarded as hepatitis, portal hypertension, and, after the onset of hemorrhagic syndrome (bruises on the skin, long heavy menorrhagia), as immune thrombocytopenia. In 2004, the patient was admitted to the surgical department of the 5th Lviv Clinical Hospital with a diagnosis of unexplained hepatosplenomegaly. Examination revealed massive hepatosplenomegaly. On blood analysis, anemia (Hb 98 g/L), leukopenia ($1.3 \times 10^9/\text{L}$), and thrombocytopenia ($46.6 \times 10^9/\text{L}$) were found. A large number of Gaucher cells was found in the bone marrow. A high level of chitotriosidase activity (7072 nmol/h/mL plasma) confirmed the diagnosis. Thrombocytopenia with a hemorrhagic syndrome is one of the main manifestations of Gaucher disease. The hemorrhagic syndrome in the present patient was caused not only by a low platelet level, but by prothrombin complex factor deficiency due to the abnormal liver function, as evidenced by changes in coagulation. The patient wanted replacement therapy with the recombinant form of glucocerebrosidase. Normalization of blood parameters and decreased liver and spleen values during treatment were

seen with cerezyme treatment in sufficient doses (4200-2400 IU) in the present patient. It is known that enzyme replacement therapy before and during pregnancy reduces the risk of complications, especially of bleeding. The present patient received cerezyme throughout pregnancy, allowing pregnancy and the postpartum period to pass uneventfully.

Conclusions. The description of this 30-year-old patient confirms the view of many researchers about the complexity of the diagnosis of Gaucher disease due to the rarity of the disease, the presence of non-specific symptoms, and its various pathological manifestations. Bone marrow aspiration or biopsy should be performed in the presence of an enlarged spleen, liver, and peripheral blood cytopenia.

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

Вступ

Хвороба Гоше (ХГ) - один з рідкісних генетичних розладів лізосомального нагромадження, який характеризується недостатністю ферменту лізосомальної глюкоцереброзидази. Це зумовлено наявністю двох мутантних алелів гену глюкоцереброзидази GBA, розташованого на хромосомі 1 у регіоні q21 (1q21). Глюкоцереброзидаза бере участь у деградації гліколіпідів мембран зруйнованих клітин [2]. При її відсутності або низькій активності неутілізовані ліпіди нагромаджуються в лізосомах мононуклеарних фагоцитів, утворюючи характерні клітини, які прийнято називати клітинами Гоше (КГ). Це великі клітини округлої форми із щільним ексцентрично розташованим ядром і широкою концентрично покресленою ясно-сірою цитоплазмою, що нагадує гофрований папір. Клінічна картина ХГ є наслідком системної проліферації КГ в селезінці, печінці, кістках, кістковому мозку (КМ), рідше - в легенях і ЦНС [5].

ХГ успадковується за автосомно-рецесивним типом. В шлюбі, де обидва батьки є носіями дефектного гену, статистично шанс народити дитину з ХГ становить 25%, а 50% дітей будуть носіями гену. Якщо один з батьків має ХГ, а другий - здоровий і не є носієм, усі 100% дітей у такому шлюбі народжуються носіями [14]. Виділяють три клінічні типи ХГ: хронічний вісцеральний (дорослий), не-нейропатичний (тип ХГ1); гострий церебральний (інфантильний) або гострий нейропатичний (тип ХГ2); підгострий церебральний (ювенільний) або хронічний нейропатичний (тип ХГ3). Тип ХГ1 є найпоширенішою формою, прояви якої з'являються як в дитячому, так і в дорослому віці [11]. Майже 2/3 хво-

рих з ХГ1 складають євреї ашкеназі, в популяції яких частота носійства складає 1:15 [10], а частота захворювання - 1:450 [18]. Перебіг хвороби може бути різної важкості. Безсимптомні пацієнти складають від 10 до 25% і виявляються лише при цілеспрямованому сімейному скринінгу. У частини хворих діагностують масивну гепато- і спленомегалію, значну анемію і тромбоцитопенію, розвиток важких, життєво небезпечних ускладнень (геморагії, інфаркти селезінки, деструкція кісток). Між цими двома групами хворих знаходяться пацієнти з помірною гепатоспленомегалією, майже нормальним складом крові, з наявністю, або без ураження кісток. Подібні симптоми зустрічаються при інших захворюваннях (лейкемії, лімфомі, остеомієліті), що часом створює труднощі в діагностиці [5, 10]. Тому за наявності збільшених селезінки, печінки, цитопенії в периферичній крові слід проводити стерильну пункцію й трепанобіопсію. Специфічною і достатньою ознакою ХГ є цитологічна картина пунктату КМ, де виявляють велику кількість КГ. Але часто подібні клітини - "псевдо-клітини Гоше" - зустрічаються при деяких спадкових і набутих хворобах: хвороба Німанна-Піка, множинна мієлома, хронічна мієлоїдна лейкемія, лімфома Годжкіна, таласемія [10, 15]. Тому діагноз повинен бути підтверджений біохімічним методом, шляхом визначення β -глюкозидазної активності (β -ГА) в лейкоцитах або у фібробластах шкіри [2], а також хітотриозидазної активності (ХА) плазми крові [9]. Для підтвердження або виключення ХГ, а також для виявлення носіїв використовують генетичне дослідження - структурний аналіз ДНК з метою визначення мутацій [2].

ХГ1 ефективно лікується за допомогою замісної терапії рекомбінантною глюкоцереброзидазою. Іміглюцераза (Церезим) має показання для використання як постійна пожиттєва ферментозамісна терапія в хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го та 3-го типу, в яких визначаються клінічно значущі прояви цього захворювання [1, 3, 4, 7]. У більшості випадків терапія іміглюцеразою значно зменшує інтенсивність таких симптомів хвороби, як гепатоспленомегалія, анемія, кісткові зміни, відновлюється кількісний вміст тромбоцитів, покращується якість життя хворих [17].

Метою праці було поліпшення діагностики та результатів лікування ХГ.

Матеріал і методи

Враховуючи рідкісність захворювання, особливості перебігу та діагностики, вважаємо доцільним поділитись наступним спостереженням.

Опис клінічного спостереження

Пацієнтка Б.І.С., 1983 р.н., української національності, вважає себе хворою з трирічного віку, коли вперше було виявлено гепатоспленомегалію (+4-6 см), розцінену як гепатит, портальну гіпертензію. Однак, в той час батьки хворої відмовилися від обстеження. Лікування не отримувала. З 01.09.2003р. до 08.09.2003р. знаходилася на обстеженні й лікуванні в гематологічному відділенні 5-ї МКЛ м. Львова з діагнозом: Імунна тромбоцитопенія. Крововиливи на нижніх кінцівках, гепатоспленомегалія. В анамнезі - нерегулярні рясні місячні, епізодичні геморагії на шкірі. Туберкульоз і венеричні захворювання заперечує, інших хвороб не пригадує, шкідливих звичок не має. Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Звичайного відживлення. Шкіра й слизові бліді, на нижніх кінцівках нижче колін - гематоми. Живіт збільшений в об'ємі, м'який, не болючий. Нижній край печінки пальнується на 8 см нижче від реберної дуги, селезінки - на рівні пупка. Інші фізикальні дані без особливостей. В загальному аналізі крові: - еритроцити (ер.) - $3,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобін (Hb) - 96 г/л, колірний показник (к.п.) - 0,83, ретикулоцити - 38%, лейкоцити (лей.) - $3,8 \times 10^9/л$, тромбоцити (тр.) - $97,9 \times 10^9/л$, паличкоядерні нейтрофіли (п) - 9%, сегментоядерні нейтрофіли (с) - 48%, еозинофіли (е) - 2%, моноцити (м) - 1%, лімфоцити (л) - 35%, лімфоїдні клітини (л/ф) - 5%, ШОЕ - 8 мм/год., краплевидні еритроцити. Біохімічний аналіз крові: цукор крові - 3,86 мМ/л, білірубін заг. - 15,5 мкМ/л, непрямої - 12,4 мкМ/л, прямої - 3,1 мкМ/л, тимолова проба - 12,5 од, АЛТ - 0,57 мкМ/л, АСТ - 0,43 мкМ/л, сечовина - 5,5 ммоль/л, креатинін - 80,0 мкМ/л, Са - 2,2 мМ/л, К - 4,9 мМ/л. Загальний білок - 82 г/л, альбуміни - 49,7%, глобуліни: $\alpha 1$ - 3,4%, $\alpha 2$ - 13,5%, β - 12,2%, γ - 21,2%. Лужна фосфатаза нейтрофілів при цитохімічному дослідженні - 342 од. Для диференціальної діагностики між портальною гіпертензією, хворобою нагромадження (Гоше) та мієлопроліферативними захворюваннями було рекомендовано УЗД органів черевної порожнини та стерильну пункцію. Проте від подальших обстежень хвора відмовилася. В стаціонарі було проведено курс лікування преднізолоном (30 мг/добу) та гемостатичними засобами (Σ -амінокапронова кислота, етамзилат), нових геморагій не спостерігалось. За власним бажанням хвора була виписана.

У лютому 2004 року хвора була скерована на обстеження й лікування в хірургічне відділення 5-ї МКЛ м. Львова з діагнозом: Гепатоспленомегалія неясного генезу. Пацієнтка висловлювала скарги на дискомфорт у животі при фізичному навантаженні та після вживання їжі. Об'єктивно: шкіра й слизові бліді, чисті. Живіт збільшений в об'ємі, м'який, неболючий. Нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 6 см, нижній край селезінки - на 3 см нижче від пупка, при пальпації поверхня гладка, не болюча. Симптомів подразнення оче-

ревини не було. Інші фізикальні дані без особливостей. В аналізі крові - ер. - $3,59 \times 10^{12}/л$, Hb - 98 г/л, к.п. - 0,8, лей. - $1,3 \times 10^9/л$, тр. - $46,6 \times 10^9/л$, п - 12%, с - 51%, е - 1%, м - 5%, л - 27%, л/ф - 2%, ШОЕ - 8 мм/год., анізопоікілоцитоз, краплевидні еритроцити.

Коагулограма: час зсідання крові (Лі-Вайт) 10'40", час зсідання крові в силіконовому посуді 24'00", час рекальцифікації 2'25", гепариновий час 14'10", протромбіновий час плазми 19,0", протромбіновий індекс 73%, протромбіновий час сироватки 24,0", фібриноген 5,69 мг/мл, агрегаційна активність тромбоцитів з АДФ 23,2", ретракція кров'яного згустку неповна, час фібринолізу понад 2 год.

Біохімічні аналізи крові були без відхилень від норми. Маркери вірусних гепатитів В і С - від'ємні. У хворої виключено цироз печінки та вірусну етіологію гепатоспленомегалії.

Проведено стерильну пункцію, де було виявлено велику кількість КГ. У 2007 р. пацієнтка обстежена та проконсультована в Інституті гематології та трансфузіології (м. Київ), було визначено β -ГА, вона знаходилася в межах норми - 8 нмоль/год/мг білка (норма $7,2 \pm 2,1$ нмоль/год/мг білка). Проте виявлення високої ХА - 7072 нмоль/год/мл плазми (норма 0 - 150 нмоль/год/мл плазми) підтвердило діагноз ХГІ. Рекомендовано лікування препаратом Церезим, а також підтримувальна супровідна терапія (кальцемін, віт. Е, полівітаміни, гепатопротектори, препарати заліза).

З 2007 р. до 08.2008 р. хвора отримувала Церезим в дозі 4200 МО, а з вересня 2008 р. - в дозі 2400 МО доведено крапельно 1 раз на два тижні. Спостерігалася нормалізація показників загального аналізу крові: ер. - $3,91-4,53 \times 10^{12}/л$, Hb - 106-122 г/л, лей. - $3,1-4,8 \times 10^9/л$, тр. - $81,0-215,0 \times 10^9/л$; зменшилися печінка (нижній край - на 1,5-2 см нижче від реберної дуги) й селезінка (нижній край - на 3-4 см нижче реберної дуги). 18.07.2009 р. пацієнтка народила доношену дівчинку, вагітність і післяпологовий період перебігали без ускладнень. З лютого 2010 р. пацієнтка отримувала Церезим в дозі 1200-1400-1600 МО, що поступово призвело до зниження Hb (118-87 г/л), кількості ер. ($3,91-2,96 \times 10^{12}/л$), лей. ($5,3-2,2 \times 10^9/л$) і тр. ($182,0-99,0 \times 10^9/л$), наростання гепатоспленомегалії (печінка на 3-3,5 см, селезінка на 4-4,5 см нижче реберної дуги). З 2011 р. доза Церезиму складає 2400 од, проте у зв'язку з нерегулярними поставками препарат вводиться раз на 1-2 місяці. Показники аналізів крові коливаються в межах: ер. - $4,1-3,3 \times 10^{12}/л$, Hb - 126-105 г/л, тр. - $196,8-104,0 \times 10^9/л$; рівень лейкоцитів у межах норми - $4,1-6,8 \times 10^9/л$. Нижній край печінки на 2,5-3 см, селезінки на 3-3,5 см нижче від реберної дуги. На час написання статті пацієнтка знаходиться на 22 тижні другої вагітності. Хворій рекомендовано обстеження дітей у зв'язку з наявністю спадкової патології.

Результати й обговорення

Тип 1 хвороби Гоше є найбільш поширеною формою. Частота захворювання складає 1 на 50 тис. живих новонароджених. Прояви хвороби з'яв-

ляються як в дитячому, так і в дорослому віці, і включають гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію з геморагічним синдромом, лейкопенію, ураження кісток [11]. Подібні симптоми зустрічаються при інших захворюваннях (лейкемії, лімфомі, остеомієліті), що часом створює труднощі в діагностиці [5, 10]. Тому за наявності збільшених селезінки, печінки, цитопенії в периферичній крові слід проводити стерильну пункцію й трепанобіопсію. В описаній нами пацієнтки прояви хвороби з'явилися у трирічному віці (гепатоспленомегалія), які лікарями спочатку розцінювалися як гепатит, портальна гіпертензія, а після появи геморагічного синдрому - як імунна тромбоцитопенія, оскільки від подальших обстежень батьки й хвора відмовлялися. Геморагічний синдром проявлявся періодичними спонтанними гематомами на шкірі, а пізніше, з появою місячних - рясними тривалими менорагіями. Лише в двадцятирічному віці пацієнтка погодилася на стерильну пункцію, де було виявлено велику кількість КГ, що допомогло встановити правильний діагноз.

Одним з основних методів діагностики ХГ вважається біохімічне визначення β -ГА в тканинах організму [2]. В описаній хворій активність β -ГА лейкоцитів периферичної крові знаходилася в межах норми (8 нмоль/год/мг білка). У випадках, коли при нормальній активності β -ГА наявна характерна клінічна картина й результати морфологічного обстеження, треба визначати ХА [9]. Виявлення високої ХА в нашій пацієнтки (7072 нмоль/год/мл плазми) підтвердило діагноз ХГ.

Допоміжними діагностичними тестами є різні біохімічні дослідження: виявлення високих показників лужної фосфатази, активності тартрат-стійкої кислоти фосфатази, гексозамінідази, людської хітинази [11]. У хворій Б.І.С. було виявлено високий показник лужної фосфатази нейтрофілів - 342 од. (норма - 20-40 од.), що збігається з даними літератури.

Тромбоцитопенія з геморагічним синдромом є одним з основних проявів ХГ1 і часто є першим або єдиним гематологічним проявом хвороби [13]. Важка тромбоцитопенія може підвищувати ризик спонтанних, хірургічних та післяпологових кровотеч у хворих на ХГ [19]. Кровоточивість при ХГ може бути також спричинена зниженням активності різних чинників зсідання

крові, зокрема XI фактора, і підвищеним фібринолізом [6, 8]. Ще одною причиною кровоточивості у пацієнтів з ХГ1 вважають порушення функцій тромбоцитів - агрегації та адгезії [8, 16]. При першому обстеженні в нашій пацієнтки спостерігався геморагічний синдром, хоча рівень тромбоцитів не був дуже низький - $97,9 \times 10^9/\text{л}$. При наступному обстеженні кількість тромбоцитів складала $46,6 \times 10^9/\text{л}$, у той час було виявлено зміни в коагулограмі. Очевидно, геморагічний синдром у хворої був спричинений не тільки зниженим рівнем тромбоцитів, але й дефіцитом факторів протромбінового комплексу внаслідок порушення функції печінки.

ХГ1 ефективно лікується за допомогою замісної терапії рекомбінантною глікоцереброзидазою. Іміглюцераза (Церезим) має показання для використання як постійна пожиттєва ферментозамісна терапія в хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го та 3-го типу, в яких визначаються клінічно значущі прояви цього захворювання [1, 3, 4, 7]. У період, коли пацієнтка Б.І.С. отримувала Церезим регулярно в достатній дозі (4200-2400 МО), у неї спостерігалася нормалізація всіх показників крові, а також зменшилися печінка й селезінка. Нижчі дози препарату й більші проміжки між введенням зумовили поступове зменшення кількості клітин крові, які за останні місяці коливаються в межах: ер. - $4,1-3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, Нb - 126-105 г/л, тр. - $196,8-104,0 \times 10^9/\text{л}$; рівень лейкоцитів у межах норми - $4,1-6,8 \times 10^9/\text{л}$. Нижній край печінки на 2,5-3 см, селезінки на 3-3,5 см нижче від реберної дуги. При проведенні адекватної замісної ферментотерапії пацієнти з ХГ1 можуть себе задовільно почувати й вести звичайний спосіб життя.

За даними літератури вагітність є потенційним фактором для маніфестації проявів ХГ, що збільшує ризик ускладнень під час вагітності, пологів і в післяпологовому періоді: посилення післяпологових кровотеч, підвищення ризику інфекцій, спонтанних викиднів. Замісна ферментотерапія до і під час вагітності знижує ризик таких ускладнень, особливо кровотеч [12]. Хвора Б.І.С. отримувала препарат Церезим регулярно в достатній дозі протягом всієї вагітності, завдяки чому вагітність і післяпологовий період у неї перебігали без ускладнень. Хворій рекомендовано обстеження дітей, оскільки, за даним досліджень,

в шлюбі, де один з батьків має ХГ, а другий - здоровий і не є носієм, усі 100% дітей народжуються носіями [14].

Висновок

Поданий нами опис хвороби пацієнтки Б.І.С. підтверджує думку багатьох дослідників про труднощі в діагностиці ХГ, що зумовлено рідкісністю патології, наявністю неспецифічних симптомів та різноманітних патологічних проявів. При наявності збільшених селезінки, печінки, цитопенії в периферичній крові слід проводити стерильну пункцію або трепанобіопсію.

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. 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.
3. Brady RO.: Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med* 2006, 57, 283-296.
4. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, 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, 205-211.
5. Cox TM, Cachon-Gonzalez MB: The cellular pathology of lysosomal diseases. *J Pathol* 2012, 226 (2), 241-254.
6. 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.
7. Elstein D and Zimran A: Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009, 3, 407-417.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Grabowski GA: Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008, 372 (9645), 1263-1271.
12. Granovsky-Grinsaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A: The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011, 156 (1), 3-8.
13. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, Marinakis T, Rosenbaum H, Villarubia J, Zhukovskaya E, Hollak C: Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Hematol* 2007, 138, 676-686.
14. 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.
15. Pastores GM: Pathological features of Gaucher's Disease. *Bailliere's Clinical Hematology* 1997, 10 (4), 739-749.
16. Spectre G, Roth B, Ronen G, Rosengarten D, Elstein D, Zimran A, Varon D, Revel-Vilk S: Platelet adhesion defect in type 1 Gaucher disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *Br J Hematol* 2011, 153, 372-378.
17. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, 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.
18. 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.
19. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, Malinova V, Heitner R, Sobriera E, Mersi M, Granovsky-Grinsaru S, Amato D, vom Dahl S. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Molecules and Diseases* 2009, 43, 264-288.