

TRAITEMENT ENZYMATIQUE SUBSTITUTIF DE LA MALADIE DE GAUCHER CHEZ L'ENFANT : PREMIERE EXPERIENCE TUNISIENNE.

Hadhami Ben Turkia*, Hatem Azzouz*, Néji Tebib*, Mohamed S. Abdelmoula*, Amal Ben Chehida*, Youssef Hlel **, Catherine Caillaud ***, Héla Sahli****, Marie F. Ben Dridi*.

* Service de Pédiatrie, hôpital La Rabta, Tunis - **Service de Chirurgie pédiatrique, hôpital Habib Thameur, Tunis *** Laboratoire de Biochimie et de Génétique métabolique, Hôpital Cochin, Paris - **** Service de Rhumatologie, hôpital La Rabta, Tunis

H. Ben Turkia, H. Azzouz, N. Tebib, M. S. Abdelmoula, A. Ben Chehida, Y. Hlel, C. Caillaud, H. Sahli, M. F. Ben Dridi.

H. Ben Turkia, H. Azzouz, N. Tebib, M. S. Abdelmoula, A. Ben Chehida, Y. Hlel, C. Caillaud, H. Sahli, M. F. Ben Dridi.

TRAITEMENT ENZYMATIQUE SUBSTITUTIF DE LA MALADIE DE GAUCHER CHEZ L'ENFANT : PREMIERE EXPERIENCE TUNISIENNE.

ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR GAUCHER PAEDIATRIC DISEASE: THE ONLY TUNISIAN EXPERIENCE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 344 - 348

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 344 - 348

R É S U M É

But : L'objectif de ce travail est de rapporter à travers la première expérience tunisienne du traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher ; les objectifs, les indications actuelles et les recommandations de suivi du traitement dans la population pédiatrique.

Méthodes : Trois enfants atteints d'une forme viscérale et / ou osseuse de la maladie de Gaucher ont bénéficié d'un traitement par le Cérézyme®, les différents paramètres hématologiques, viscéraux, osseux et la croissance ont été évalués initialement et au cours du suivi.

Résultats : Deux enfants présentaient une atteinte viscérale et hématologique sévère avec atteinte myocardique et hypertension portale primitive chez l'un et une cirrhose chez l'autre. Des infarctus osseux récurrents et une ostéoporose ont justifié la mise sous traitement chez un autre enfant. Tous les patients ont reçu une dose initiale de 60U/Kg/2 semaines. Nous avons observé une disparition progressive de l'hépatosplénomégalie et une normalisation rapide des paramètres hématologiques chez deux patients. Une résistance au traitement a indiqué la splénectomie chez un patient. L'amélioration de la densité minérale osseuse a été plus lente. Un gain staturopondéral significatif a été observé chez les patients ayant un retard de croissance. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-Cérézyme.

Conclusion : Malgré son efficacité et son innocuité démontrée chez ces enfants, la thérapie enzymatique substitutive reste inaccessible du fait de son coût pour les pays émergents. L'allogreffe de moelle osseuse constitue une alternative thérapeutique à encourager et à proposer précocement pour les formes pédiatriques sévères de la maladie de Gaucher.

S U M M A R Y

Aim: We report through the first Tunisian experience with enzyme replacement therapy, the goals and consensus recommendations for treatment and monitoring of paediatric non neuropathic Gaucher disease.

Methods: Three children with Gaucher disease undergone enzyme replacement therapy with Cerezyme® for severe visceral and/or bone involvement. Visceral, hematologic, bone, and growth parameters were assessed initially and under treatment.

Results: Two children presented with severe visceral or hematologic picture. One patient had cardiomyopathy and primitive portal hypertension and another was diagnosed with cirrhosis related to Gaucher disease. Recurrent avascular necrosis and osteoporosis have justified treatment in another child. All patients received an initial dose of 60U/Kg/2 weeks. We have seen a gradual disappearance of hepatosplenomegaly and a rapid normalisation of hematological parameters in two patients. A resistance to treatment indicated splenectomy in one patient. The improvement in bone mineral density was slower. A significant growth gain was observed in patients with growth retardation. No patient had developed Cerezyme antibodies.

Conclusion: Despite its effectiveness and safety demonstrated in these children, enzyme replacement therapy remains inaccessible because of its cost for emerging countries. The allogeneic bone marrow is an alternative therapy to encourage and to propose precociously for severe paediatric forms of Gaucher disease.

M O T S - C L É S

Maladie de Gaucher, Enfance, Traitement enzymatique substitutif, Allogreffe de moelle

KEY - W O R D S

Gaucher disease, Childhood, Enzyme replacement therapy, Bone marrow transplantation

العلاج الأنزيمي لمرضى " قوشي " عند الطفل التجربة التونسية الأولى.

الباحثون : بن تركية . هـ - عزوز - ح - تبيب - ن - عبد المولى - م . ص - بن شهبيا - أ - هلال - ي - كيلود - س - سهلي - هـ - بن دريدي - م - ف الهدف من هذه الدراسة هو استعراض أهداف و الدواعي الحالية وتوصيات متابعة العلاج عند الأطفال للعلاج الأنزيمي لمرضى " قوشي " . اشتملت دراستنا على 3 أطفال خضعوا كلهم إلى علاج بواسطة " السيريزيم " . وقع تقييم الوسمة الدموية و العضوية و العظمية و النمو قبل بدأ العلاج تناول الأطفال كجرعة أولية شظ/604 في الأسبوع و لاحظنا تحسنا ملحوظا على كل المستويات . ولكن ورغم نجاعة هذا العلاج فإنه يبقى صعب المنال نظرا لكلفته الباهظة ويمثل طعم النخاع أحسن بديل

الكلمات الأساسية : مرضى " قوشي " - طفولة - علاج أنزيمي - طعم النخاع

La maladie de Gaucher (MG) est l'une des rares maladies génétiques accessible à un traitement spécifique. C'est une pathologie héréditaire du métabolisme des sphingolipides de transmission autosomique récessive, due au déficit en β -Glucosidase acide. Le déficit conduit à l'accumulation pathologique du substrat non dégradé dans les lysosomes des cellules du système réticuloendothélial. Cette surcharge métabolique est responsable d'une maladie multisystémique avec hépatosplénomégalie, anémie, thrombopénie et atteinte osseuse de gravité variable [1-2]. La déclaration des manifestations cliniques dans l'enfance prédit un phénotype sévère, raison pour laquelle le monitoring régulier et codifié des différentes atteintes permet d'instituer une intervention thérapeutique précoce, de prévenir les complications et de permettre une croissance et une qualité de vie normales[3-7]. Actuellement et avec un recul de plus de 17 ans de la thérapie enzymatique substitutive par Cérédate® obtenue par purification de placentas humains puis par Cérézyme® : glucosylcéramidase recombinante (Genzyme Co, Boston, MA); les recommandations pour le traitement et le suivi sont bien établies aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant atteint de la MG. A travers notre expérience de traitement et de suivi de trois enfants atteints de la MG, nous nous proposons de rapporter les indications du traitement et les recommandations du suivi dans la maladie de Gaucher de l'enfant.

PATIENTS ET METHODES

Le traitement enzymatique par l'enzyme recombinante (TER) Imiglucérase, Cérézyme® a été institué chez trois enfants atteints d'une forme sévère de MG confirmée par le dosage enzymatique de la β -Glucocérébrosidase (GBA) leucocytaire. Le type 1 ou non neurologique a été documenté par la mise en évidence, sur au moins un allèle du gène GBA, de la mutation neuroprotectrice N370S. Tous les patients ont reçu une dose initiale de 60 unités /kg /2 semaines en perfusion de 2 à 3 heures

pendant une durée variable. La posologie initiale a été ensuite maintenue après stabilisation des différents paramètres de la maladie, malgré la prise de poids chez un patient, et adapté au poids, chez les deux autres patients, pendant les trois premières années de TER. La sévérité du phénotype clinique a été jugée par l'index de sévérité de Zimran [5]. Les paramètres viscéraux, hématologiques, osseux et la croissance ont été évalués initialement et au cours du suivi. L'évolution des paramètres viscéraux s'est basée sur la surveillance de la taille du foie et de la rate aussi bien clinique que par échographie abdominale pratiquée tous les 6 mois en l'absence de disponibilité de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) volumétrique, celle des paramètres hématologiques sur l'hémogramme réalisé tous les 3 mois pendant la première année puis tous les 6 à 12 mois au delà ou au changement des doses. Une ostéodensitométrie et une IRM des fémurs et du rachis ont été pratiqués annuellement. Deux patients ont bénéficié d'un contrôle de la chitotriosidase sérique sous traitement. La recherche des AC anti-Cérézyme® par ELISA a été réalisée dans un laboratoire centralisé en Hollande tous les six mois pendant la première année de traitement.

RÉSULTATS

Les trois patients, deux garçons et une fille étaient diagnostiqués à l'âge de 13, 9 et 2.5 ans respectivement. Une hépatosplénomégalie massive et une pancytopenie ont orienté le diagnostic dans deux cas (P1, P3). Des épisodes récurrents pseudo-ostéomyélitiques des extrémités inférieures des fémurs ajoutés à une splénomégalie légère ont marqué l'entrée dans la maladie chez le troisième patient (P2). Le tableau 1 résume les caractéristiques phénotypiques initiales et le génotype des patients atteints.

Le phénotype était modérément sévère chez deux patients comme en témoigne le score de sévérité (SS) supérieur à 10 ; néanmoins la chitotriosidase sérique considérée comme un des

Tableau 1 : Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des patients traités

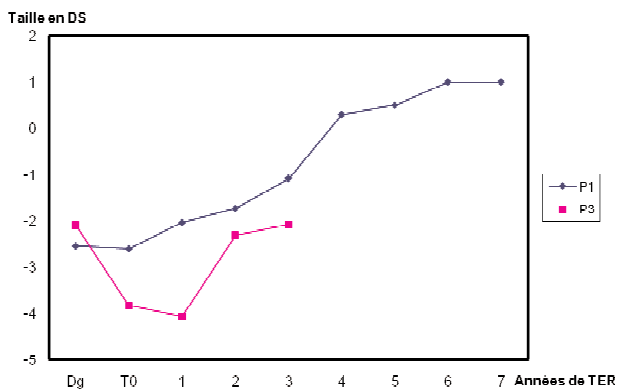
	Age / début	Age /Dg	Génotype	SMG	HMG	OS	Hb g/dl	Pq G/l	SS ³	Chitotriosidase sérique
P1	10 ans	13 ans	N370S/recNci1	Massive ¹	Massive cirrrose	Ostéoporose fracturaire	8	111	12	24000
P2	5 ans	8 ans	N370S/recNci1	Légère ²	légère	Ostéopénie ONA ⁴⁺ infarctus	13	298	6	16000
P3	10 mois	2,5 ans	N370S/ ?	massive	Massive HTP	Ostéoporose Infarctus	2,7- 7,8	7	21	26500

1 massive : organes dépassant l'ombilic et /ou plongeant dans le pelvis, 2 légère : pointe de l'organe au dessus de l'ombilic. 3SS : score de sévérité (légère : <10, modérée : 11-25, sévère >= 26). 4 ONA : ostéonécrose têtes fémorales.

marqueurs de sévérité corrélé à la surcharge en cellules de Gaucher étaient à des taux élevés supérieurs à 15.000nmol/ml/h chez les trois patients et supérieurs à 20.000 nmol/ml/h chez les patients avec un SS supérieur à 10. Une cirrhose avec une insuffisance hépatocellulaire débutante a été documentée chez P1. Une cardiomyopathie restrictive et une hypertension portale primitive sans cirrhose ont été notées à l'âge de 4 ans chez P3. Un hypersplénisme sévère a nécessité des transfusions itératives de sang et de plaquettes chez deux patients. Une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales et des lésions d'infarctus diaphysaires ont justifié la mise sous traitement chez P2. Le traitement a été instauré après un délai moyen de 11 mois par rapport au diagnostic (extrêmes : 6-18 mois). Au plan génotypique, deux de nos trois patients présentaient à l'état hétérozygote l'allèle complexe recNciI corrélé à un phénotype sévère.

Après un recul thérapeutique respectif actuel de 7,5 ; 5 et 3 ans, aucune réaction d'hypersensibilité n'a été notée et aucun des trois patients n'a développé d'AC anti-Cérézyme*. L'asthénie profonde a disparu dès le troisième mois de traitement et une prise pondérale de 12 kg a été notée au terme de la première année chez P1. Une accélération de la vitesse de croissance (10 cm /an a été observée au cours des trois premières années de traitement chez P1 et un gain statural de 2DS est noté chez P3 au bout de 2 ans (Fig.1).

Figure 1 : Evolution du niveau statural



Une disparition de l'hépatomégalie a été notée chez les 2

Tableau 2 : Evolution des paramètres sous TER

Recul thérapeutique (Age ans)	Dose Actuelle U/kg/15j	HMG	SMG	Hb g/dl	Pq G/l	Chitotriosidase nmol/h/ml	Taille (DS)	Z score (L2-L4)
7.5 (20)	25	0	Reprise SMG Légère après disparition	13.9	427	6600 (5 ans)	+ 1	-0.7
5 (14)	42	0	0	13.5	234	2200 (3 ans)	+0.47	-1.64
3 (7.5)	60	0	splénectomie	10.9	595	Non contrôlée	-2.07	-1.7

patients ayant une hépatomégalie massive (P1 et P3) au bout de 6 et 2 ans de traitement respectivement. La splénomégalie a disparu après 3 et 4 ans de traitement chez P2 et P1 respectivement. Une ré-augmentation de la taille de la rate a été observée chez P1 après une réduction de la posologie au dessous de 30U/kg /2 semaines mais sans retentissement hématologique. Un hypersplénisme sévère (hémoglobine et plaquettes constamment inférieures à 4 g/dl et 30.000/mm3 respectivement) a justifié le recours à la splénectomie totale avec conservation des rates accessoires suite à l'inefficacité initiale de 6 mois d'enzymothérapie substitutive chez la patiente P3. Un gain d'hémoglobine de 2.4 grammes en six mois a été ensuite noté et maintenu mais sans normaliser le taux d'hémoglobine après 3 ans de traitement. Une normalisation du chiffre de l'hémoglobine a été observée chez P1 avec un gain d'Hb de 4.3 g obtenu en trois ans de traitement. Un gain plaquettaire de +109 et + 169 % a été observé respectivement à 2 et 3 ans de traitement chez ce patient.

Au plan osseux ; une normalisation de la densité minérale osseuse (DMO) a été obtenue à 6 ans de TER chez P1 qui présentait une ostéoporose fracturaire. Un traitement adjuvant par les biphosphonates a été nécessaire chez P2 en raison de l'amélioration très lente de la DMO au bout de 2.5 ans de TER. Une diminution de l'étendue des lésions diaphysaires fémorales a pu être obtenue chez P2 et P3. Le profil actuel des patients est représenté sur le tableau 2.

DISCUSSION

Les formes pédiatriques de la MG sont rares, elles ont constitué 20% des patients inclus dans le registre international de la MG en 2001 (The international collaborative Gaucher group : ICGG) bien que 50 % de ces patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 10 ans[8]. En France ; 44 % des patients suivis par le comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher (CETG) avaient moins de 15 ans au moment du diagnostic [3]. En Tunisie, on a relevé une prédominance des formes pédiatriques concernant le type 1 de la MG à travers une étude multicentrique nationale conduite en 2005: 25 enfants versus 11 cas adultes. Ceci semble être le fait d'un sous diagnostic des formes adultes paucisymptomatiques (données personnelles non publiées). La déclaration de la MG dans l'enfance ou durant les deux premières décades est prédictive d'une évolution rapidement progressive associée à la survenue de complications morbides irréversibles [3-4,6]. Le jeune âge

au moment du diagnostic est un critère majeur de gravité selon Zimran [5]. Quatre décès ont été enregistrés parmi les formes pédiatriques tunisiennes de MG type 1 contre un seul chez les adultes. La mise en place précoce d'une TER optimale est nécessaire chez les enfants tant que le squelette est encore immature afin de leur permettre d'atteindre le pic de masse osseuse à l'âge adulte. En 2001, des experts multidisciplinaires de l'ICGG se sont réunis à Barcelone pour uniformiser les recommandations et les objectifs thérapeutiques ainsi que des modalités de monitoring et d'ajustement de la TER chez l'enfant [7,9]. Il est actuellement recommandé de traiter tous les enfants atteints d'une MG symptomatique à fortiori en présence de facteurs de haut risque de survenue des complications liées à la MG représentés sur le tableau 3 [10]. Beutler et al. pensent qu'il est justifié de traiter tous les enfants dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 6 ans et ceux dont le génotype est corrélé à une forme habituellement plus sévère [4-5]. Le but principal du traitement spécifique vise plus la réduction des signes et des symptômes à un niveau tel qu'il n'interfère pas avec la qualité de vie qu'un retour à un état de " normalité ". Les objectifs d'un tel traitement sont la normalisation du taux d'hémoglobine, l'amélioration du chiffre de plaquettes au dessus du risque hémorragique, la réduction du volume des organes au point de réduire les symptômes et de limiter la survenue de crises douloureuses osseuses et par conséquent de fractures et permettre une croissance optimale[7,11]. Eviter le recours à la splénectomie est aussi un objectif primordial du traitement sachant que la splénectomie en plus du risque infectieux auquel elle prédispose constitue un facteur aggravant de l'atteinte osseuse, hépatique et pulmonaire [11-12]. La seule indication actuellement acceptée de la splénectomie est une réponse médiocre à la TER [2].

Tableau 3 : Facteurs de haut risque de survenue de complications chez les enfants atteints de MG

Signes physiques associés à au moins un des signes suivants :

- Douleurs abdominales ou osseuses, fatigue, limitation de l'activité, cachexie
- Retard de croissance
- Atteinte osseuse incluant un aspect de flacons d'Erlenmeyer des fémurs
- Thrombopénie < 60.000/mm³ et/ou épisode hémorragique anormal documenté
- Hémoglobine < 2 g/dl de la limite inférieure de la normale pour l'âge et le sexe.
- Altération de la qualité de vie liée à la MG

La dose initiale d'Imiglucérase recommandée pour les adultes et les enfants à haut risque est de 60 U/kg/2 semaines ; les doses seront ensuite réduites par paliers de 15 à 25 % tous les 3 à 6 mois dès qu'on aura atteint les objectifs sans descendre au dessous d'une dose seuil de 30U/kg/2 semaines pour l'adulte[7,10]. Chez l'enfant une attention particulière est envisagée lors de la réduction des doses vu que la dose seuil appropriée pour prévenir les complications à long terme n'est pas encore connue. En cas d'atteinte squelettique sévère, il est licite de maintenir les doses initiales pendant une durée minimale d'une année. L'absence d'amélioration des paramètres selon les timings habituels incitera l'augmentation

de la dose initiale ou le retour au palier thérapeutique ayant permis d'atteindre les objectifs [10]. Notre expérience de TER bien que limitée est encourageante et a permis de démontrer l'efficacité et l'innocuité de ce traitement. En effet il a été clairement démontré que l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques est obtenue en quelques mois alors que la réponse osseuse est plus lente et requiert de plus fortes doses[11-14]. Ceci a été démontré chez nos patients puisque l'hépatomégalie a disparu à 1 an de traitement chez deux patients et au bout de quatre ans chez le patient au stade de cirrhose. Une réduction de 30 % et 44 % du volume du foie a été observée à 2 ans et 5 ans de TER respectivement chez les patients de l'ICGG. La rate a diminué de moitié puis de 63 % à 2 et 5 ans respectivement sachant qu'il est difficile de faire disparaître les SMG les plus volumineuses[8]. Comme c'est le cas de P1, la normalisation de la DMO peut nécessiter plusieurs années de traitement bien que l'amélioration soit plus rapide chez l'enfant que l'adulte du fait d'un turnover plus rapide du métabolisme osseux. Si certaines anomalies osseuses peuvent répondre au TER, les lésions d'ostéonécrose, d'ostéosclérose et de tassement vertébral risquent d'être irréversibles [12-13]. L'examen par résonance magnétique reste l'examen le plus sensible pour l'évaluation de l'infiltration médullaire [14]. De même, l'IRM mieux que la TDM volumétrique permet d'évaluer de façon précise et reproductible le volume des viscères, l'étendue des zones d'infarctus et des nodules. Du fait de leur subjectivité et de leur imprécision, ni la palpation ni l'échographie abdominale ne sont recommandées pour le suivi des paramètres viscéraux [15-16]. Malgré l'efficacité et l'innocuité démontrée du TER, le coût excessif de cette thérapeutique constitue une limite considérable même pour les pays les plus développés, le coût annuel du traitement d'un patient adulte de 50 kg, estimé à 200.000 dollars permet de vacciner 6000 enfants contre quatre agents pathogènes (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B et poliomyélite) [17]. Face à cette limite, l'allogreffe de moelle osseuse, comme alternative thérapeutique au traitement enzymatique substitutif devrait être envisagée dans les pays en voie de développement. Cette option thérapeutique initialement proposée pour le traitement de la maladie de Gaucher expose à un risque de mortalité et de morbidité non négligeable mais à l'avantage de constituer un traitement radical [18-19]. A ce jour quatre enfants atteints d'une forme sévère de MG ont été greffés avec succès en Tunisie avec un recul de un an pour trois d'entre eux (données non publiées).

CONCLUSION

L'enzymothérapie substitutive a certes transformé le pronostic des formes sévères de la maladie de Gaucher, elle reste du fait de son coût exorbitant inaccessible pour les pays en voie de développement où on s'attend à une fréquence plus élevée de la maladie du fait de la consanguinité. Un comité d'étude multidisciplinaire de la MG est actuellement mis en place dans le cadre du registre national de la MG afin d'évaluer l'ampleur de cette pathologie et de proposer aux autorités des stratégies thérapeutiques spécifiques adaptées au contexte socioéconomique du pays.

RÉFÉRENCES

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. 2001 New York: McGraw-Hill: 3635-68
2. Germain DP. Gaucher disease: clinical, genetic and therapeutic aspects. *Pathol Biol* 2004; 52 :343-50
3. Caubel I, Billette de Villemeur T, Belmatoug N. Comité d'étude du traitement de la maladie de Gaucher. Gaucher's disease in children: first clinical signs, natural course and benefits of enzyme replacement therapy. *Arch Pediatr*. 2003;10 :681-8
4. Beutler E, Demina A, Laubscher K et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1995;21 :86-108.
5. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet*. 1989; 12; 2:349-52.
6. Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ, Raghavan SS, Topol J, Sullivan JL. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comment on type 2 patients. *Prog Clin Biol Res*. 1982;95:33-65
7. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144:112-20
8. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease *Arch Intern Med*. 2000 ;160 :2835-43
9. Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004; 163:67-75.
10. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P et al. International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005; 7: 105-10
11. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC; International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004; 41(4 Suppl 5):15-22
12. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics*. 1995;96:629-37
13. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2002;28:288-296.
14. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol*. 1997;26:687-96.
15. Elstein D, Hadas-Halpern I, Azuri Y, Abrahamov A, Bar-Ziv Y, Zimran A. Accuracy of ultrasonography in assessing spleen and liver size in patients with Gaucher disease: comparison to computed tomographic measurements. *J Ultrasound Med*. 1997;16:209-11
16. Glenn D, Thurston D, Garver P, Beutler E. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasound in evaluating liver size in Gaucher patients *Acta Haematol*. 1994;92:187-9
17. Beutler E Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects *Mol Genet Metab*. 2006 ;88:208-15
18. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. The European Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet*. 1995;345 :1398-402
19. Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Månsson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation*. 1995; 59 :864-70