

Portal hipertansiyon ve retinitis pigmentosa ile birliktelik gösteren Gaucher hastalığı vakası (olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi)

Gaucher's disease associated with portal hypertension and retinitis pigmentosa; a case report and literature review

Çetin KARACA², Gülistan BAHAT¹, Kadir DEMİR², Filiz AKYÜZ², Ahmet DANALIOĞLU², Fatih BEŞİŞİK², Yılmaz ÇAKALOĞLU², Uğur ÇEVİKBAŞ³, Atilla ÖKTEN²

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı² ve Patoloji Anabilim Dalı³, İstanbul

Gaucher hastalığı; otozomal resessif kalıtımla geçen, nadir görülen ancak en sık lizozomal lipid depo hastalığıdır. Lizozomal "beta-glukoserebrozidaz" enzim eksikliğinden kaynaklanır ve substratı olan beta-glukoserebrozidin vücuttaki tüm retikülo-endotelial sistemde birikmesi ile karakterizedir. Nörolojik bulguların varlığı ve hastalığın seyrine göre 3 klinik alt grup tanımlanmıştır. Gaucher hastalığı; tanısı açıklanamayan hepatosplenomegali, ve/veya kemik ağrısı olan her hastada düşünülmelidir. Gaucher hücreleridir. Bu hastalık esnasında nadiren hepatoselüler disfonksiyon veya portal hipertansiyon gelişebileceği bildirilmiştir. Bu yazıda; nadir bir lipid depo hastalığı olan, kemik ve akciğer tutulumunun eşlik ettiği ve seyrinde portal hipertansiyonun da geliştiği bir Gaucher vakası sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Gaucher hastalığı, portal hipertansiyon.

Gaucher's disease, although rare is the most commonly seen lysosomal storage disorder, with autosomal recessive inheritance. It is due to deficiency of lysosomal beta-glucocerebrosidase so that the substrate beta-glucocerebroside accumulates in the reticulo-endothelial system. To date, three types have been defined. Gaucher's disease must be remembered in the setting of hepatosplenomegaly of unknown etiology and/or bone pain. During the course this disease, it was reported that hepatocellular dysfunction or portal hypertension might develop. In this report, a patient with Gaucher's disease associated with liver and bone involvement is presented.

Key words: Gaucher's disease, portal hypertension.

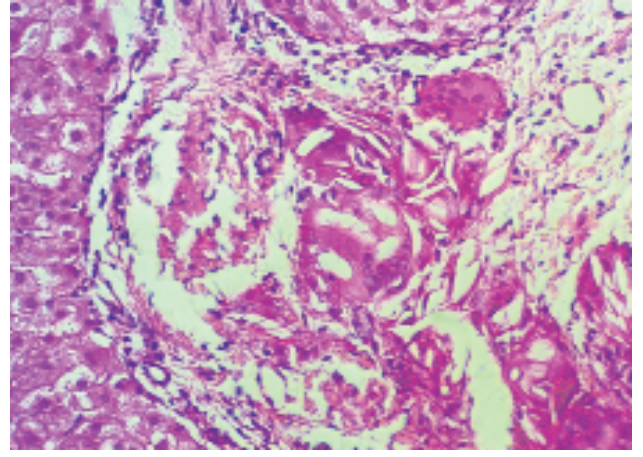
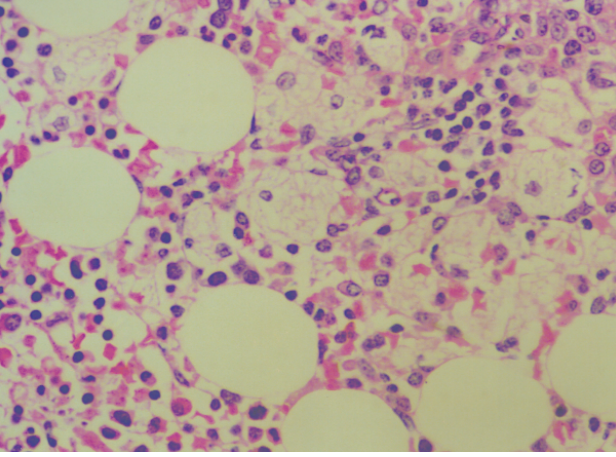
İlk kez 1882 yılında Phillipe Gaucher tarafından tanımlanan ve onun adı ile anılan Gaucher hastalığı; otozomal resessif kalıtımla geçen, nadir görülen ancak en sık lizozomal lipid depo hastalığıdır. Hastalık 1. kromozomda q21-q31 lokusunda yer alan genin kodladığı "lizozomal beta-glukoserebrozidaz" enzim eksikliğinden kaynaklanır ve substratı olan beta-glukoserebrozidin vücuttaki tüm retikülo-endotelial sistemde, özellikle karaciğer, kemik iliği ve dalakta birikmesi ile karakterizedir (1-6).

Nörolojik bulguların varlığı ve hastalığın seyrine göre 3 klinik alt grup tanımlanmıştır; Tip 1 (erişkin, nöronopatik olmayan form), tip 2 (infantil veya akut nöronopatik form) ve tip 3 (juvenil form). Olguların %99'u tip 1 olup hastalığın insidansı 1/1000' dir .

Gaucher hastalığı; tanısı açıklanamayan hepatosplenomegali, ve/veya kemik ağrısı olan her hastada düşünülmelidir. Gaucher hastalığının özgün patolojik bulgusu retiküloendotelial sistemde, özellikle kemik iliğinde görülen Gaucher hücreleridir. Bu hastalık esnasında nadiren hepatoselüler disfonksiyon veya portal hipertansiyon gelişebileceği bildirilmiştir (2-4).

Gaucher hastalığının da tedavisinde semptomatik tedavi, enzim replasman tedavisi, (allojenik) kemik iliği nakli tedavileri uygulanmaktadır. Bunun yanısıra gen tedavisinin de seçeneklerden biri olacağı umut edilmektedir.

Bu yazıda; nadir bir lipid depo hastalığı olan, kemik ve akciğer tutulumunun eşlik ettiği ve



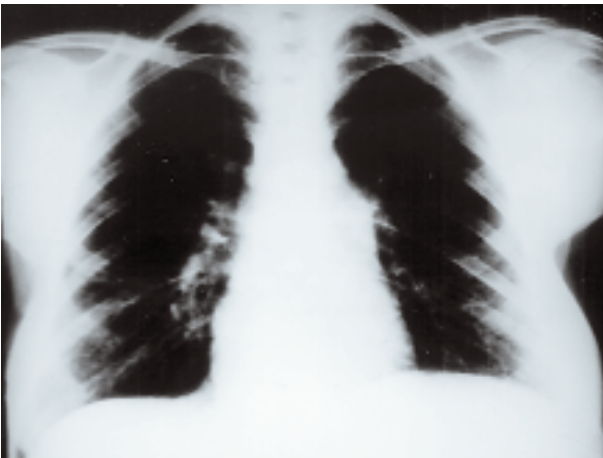
Resim 1,2. Karaciğer dokusunda der hücreler ve kristal şeklinde yabancı cisimler (HEX310)

seyrinde portal hipertansiyonun da geliştiği bir Gaucher vakası sunulmuştur.

OLGU

N.G., 27 yaşında kadın hasta; karında şişlik, ciltte kolay morarma ve halsizlik şikayetiyle başvurdu. Öyküsünde çocukluk çağından beri hepatosplenomegali nedeniyle çeşitli hastanelerde değerlendirildiği ancak tanı konulamadığı öğrenildi. Beş yıl önce başlayan görme sorunu giderek ilerleyip hastanın son 1 yıldır tam görme kaybına yol açmıştı. Fizik muayenesinde; tam görme kaybı yanı sıra solukluk, arteriyel örümcek, telenjektazi, palmar eritem, beyaz ve mat

tırnak tespit edildi. İncelemede batın her iki üst kadranda karında öne doğru bombelik gözlemlendi, palpasyonda karaciğerin sağ lobu 6 cm., sol lobu 8 cm., orta sertlikte, künrt kenarlı, düzgün yüzeyli ve ağrısız palpe edilmekte idi. Dalak 15 cm. ve orta hattı geçmiş ve sert olarak palpe edildi. Diğer sistem muayeneleri normal idi. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit: $1470/\text{mm}^3$, hematokrit: %24, trombosit: $34000/\text{mm}^3$, ALT: 59 IU/L, AST: 89 IU/L, ALP: 145 IU/L, GGT: 28 IU/L, kolesterol: 102 mg/dL, total bilirubin: 1.9 mg/dL, albumin: 4 g/dL, gamma globulin: 1.6 g/dL, asit fosfotaz: 16.1 U/L, PT: 17.1" (kontrol: 12.6"), (INR: 1.47), aPTT: 34.4" (kontrol: 33"), idi. Üst gastroin-



Resim 3. PA akciğer grafisinde retikülönödüler görünüm



Resim 4. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide akciğerde buzlu cam görünümü, diffüz interstisyel tutulum



Resim 5. Direkt kemik grafisinde femurdaki "Erlenmeyer flask deformitesi"

testinal sistem endoskopisinde kırmızı renk bulgulu grade III özofagus varisleri mevcut idi. Daha önce tetkik edildiği bir hastanede yapılan karaciğer biyopsisinin yeniden değerlendirmesinde; Gaucher hücreleri, yaygın portal fibrozis" ve kemik iliği biyopsisi "köpüksü histiositlerin oluşturduğu yama tarzında infiltrasyon alanları içeren hiperselüler kemik iliği ve buruşmuş kağıt görünümünde bir iki odak halinde görülen iri histiositler" olarak değerlendirildi (Resim 1,2). Portal venöz sistem Doppler ultrasonografi (USG)'sinde ve arteriyel portografide portal damar sistemi açık olarak görüntüledi. PA akciğer grafisinde retikülönodüler izlerde artış (Resim 3) görülen hastanın yapılan yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde; sağ orta lob anteriorda buzlu cam opasitesi, bilateral peribronşial kalınlaşma ve diffüz interstisyel tutulumla uyumlu sekonder pulmoner lobül septalarında belirginleşme saptandı (Resim 4). Uzun kemikler ve vertebraların direkt grafisinde femurda Erlenmeyer flask deformitesi (Resim 5) dışında özellik gözlenmedi. Tam görme kaybı nedeniyle değerlendirilen hastanın göz muayenesinde retinitis pigmentosa saptandı.

TARTIŞMA

Çocukluğundan beri karaciğer ve dalak büyümesi bilinen ve fizik muayenesinde sert olarak palpe edilen hepatomegali ve orta hattı geçen, inguinale kadar uzanan massif splenomegalisi olan hastada öntanıda infiltratif bir hepatosplenomegali düşünüldü. Karaciğer biyopsisinde ve kemik iliği biyopsisinde sitoplazması buruşturulmuş kağıt görünümünde olan iri histiositler (Gaucher hücreleri)saptanan hastada, Gaucher hastalığı tanısı kondu. Yaş ve nörolojik tutulumun olmaması ile de tip 1 olduğu düşünüldü. Serum Asit fosfotaz değerinin yüksekliği tanı ile uyumlu değerlendirildi. Splenomegaliye özofagus varislerinin eşlik etmesi ile portal hipertansiyonun bulunduğu, bunun da literatür ile uyumlu ancak nadir olarak görülen karaciğer biyopsisinde yaygın portal fibrozis nedeniyle olduğu düşünüldü. Literatürde Gaucher Hastalığı' na bağlı portal hipertansiyon gelişiminin oldukça nadir görülmesi (2,3,4) nedeniyle portal venöz sistem Doppler USG ve arteriyel portografi yapıldı ve portal sistemin açık olduğu görüldü. Ekstrahepatik portal hipertansiyon nedenleri de ekarte edildi. Hastada kemik grafileri ve yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde kemik ve akciğer tutulumu da mevcuttu.

Bu hasta nedeniyle en sık görülen lizozomal depo ve lipid depo hastalığı olan, erişkinde genellikle sinir sisteminin tutulmadığı Tip 1 Gaucher Hastalığı' nı (48) ve nadir bir komplikasyonu olan portal hipertansiyon birlikteliğini hatırlatmak (2,3,4) ve tedavi seçeneklerini gözden geçirmek istedik. Bunun yanı sıra pek çok metabolizma hastalığına eşlik edebilen "retinitis pigmentosa", Gaucher hastalığı ile birlikteliği daha önce literatürde hiç yayınlanmamış idi.

Gaucher Hastalığı ilk kez 1882'de Phillipe Gaucher (5) tarafından splenik epitelyoma olarak tanımlanmıştır. 1934 yılında (6) Gaucher hastalığının glikolipidlerden glukoserebrozidin (glukozilseramidin) birikimi ile karakterize olan bir depo hastalığı olduğu anlaşılmıştır. Gluserebrozid; normalde lizozomal glukoserebrozidaz enzimi tarafından katabolize edilerek glukoz ve seramid (7,8) oluşur. Ender olarak nöropatik formlarda hastalık farklı bir kusur ile ısıya dayanıklı bir glukoserebrozidaz kofaktörü (9,10) olan- saposin eksikliğinden de kaynaklanabilir.

Nörolojik bulguların varlığı ve hastalığın seyrine göre 3 subgrup tanımlanmıştır. Tip 1 (erişkin, nöronopatik olmayan form), tip 2 (infantil veya akut nöronopatik form) ve tip 3 (juvenil form). Her 3 form da otozomal resessif kalıtıma sahiptir. Tip 1 olguların %99' unu oluşturur ve insidansı 1/1000' dir.

En sık klinik bulguları hepatosplenomegali, kemik lezyonları ve tip 2 ve tip 3 formlarında nörolojik semptomlardır. Makrofajlar glikolipid katabolizmasının ana yeridir, bu nedenle glukoserebrozidaz enzim eksikliği olan olgularda makrofajlarda glukoserebrozid birikir. Hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanan ve dolaşımında bulunan monositlerin dokulara geçmesiyle oluşan makrofajlar en çok karaciğer, dalak, kemik ve akciğerlerde bulunur. Bütün bu organlar Gaucher hastalığında tutulabilir. Gaucher hastalığında kemik tutulumunda osteoporoz, Erlenmeyer flask deformitesi, femur başında daha sık olmak üzere avasküler nekroz ve patolojik kırıklar görülür. Bu değişikliklerin çoğu radyografik olarak endosteal yüzeylerde ve medüller boşluklarda gözlenir (11). Histolojik olarak kemik biyopsilerinde hematopoetik iliğin yerini alan metakromotik lipid depolayan hücreler çoğunlukta görülür. Gaucher hastalığının tanısı için karakteristik lipid yüklü Gaucher hücrelerinin kemik iliğinde, karaciğer biyopsisinde veya cerrahi olarak çıkarılan dalakta görülmesi yeterlidir. Tipik bir Gaucher hücresinde sitoplazmadaki ince çizgilenmeler buruşturulmuş kağıt görünümüne benzetilmiş görünüme sebep olur. Ancak bu hücrelerin kemik iliğinde veya diğer dokularda bulunması Gaucher hastalığı için patognomonik değildir Gaucher benzeri hücreler kronik myelojen lösemisinin akslere fazında ve diğer pek çok rahatsızlıkta görülebilir (12-22). Gaucher hastalığında kesin tanı, periferik kan örneğinde enzim yetersizliğini gösteren noninvazif yöntem ile de konabilir. Periferik kan lökositlerinde glukoserebrozidaz aktivitesi radyoaktif doğal substrat kullanılarak ölçülebilir (23). Ancak heterozigotların tayininde enzim araştırmasının kullanılması sınırlıdır çünkü bu popülasyonda glukoserebrozidaz aktivitesinin spektrumu oldukça geniştir. Gaucher hastalarının çoğunda artan birkaç adet plazma enzim aktivitesi vardır. Bunlar asit fosfotaz (24), beta-hekzozaminidaz (25), angiotensin dönüştürücü enzim (26) ve şitotriozidaz (27,28)'dir. Muhtemelen depolanan madde lizo-

zomal enzimlerin sentezini uyarır ve takiben bu enzimler depo hücrelerinden plazmaya sızarlar. Bu enzim düzeylerinin ölçümü tanıyı desteklemekle birlikte hiçbir Gaucher hastalığı için spesifik değildir. Bu enzimlerin seviyeleri, hastanın enzim replasman tedavisi seyrinde düşer, bu da tedavinin başarısını değerlendirmede kullanılabilir, ancak yararlanımı sınırlıdır.

Gaucher hastalığının klinik bulguları büyük ölçüde değişkendir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve normal bir yaşam sürerler. Dokuzuncu dekada asemptomatik splenomegali tetkikinde Gaucher hastalığı tanısı konulabilirse de akut nöronopatik formlu hastalarda prognoz kötüdür ve genellikle 18 aya kadar ölürlere. Tip 1 Gaucher hastalığı en sık görülen formdur ve merkezi sinir sisteminin primer tutulumu yoktur. Viseral bulgular, sıklıkla anemi ve trombositopeni ile beraber olan karaciğer ve dalak büyüklüğü, fonksiyon yetersizliği ve değişik derecelerde iskelet sistemi tutulumudur. Hastada var olan mutasyon klinik bulguların ciddiyetini tayin etmede çok önemli olmakla birlikte aynı genotipe sahip hastalarda dahi hastalığın ciddiyeti ve tutulan organlar arasında önemli farklılıklar vardır. Bazı hastalarda sadece kemik tutulumu olup hiç hepatosplenomegali ve hematolojik değişiklik olmaz iken, diğerlerinde masif organ tutulumu olup, hiç iskelet sistemi tutulumu olmayabilir. Genellikle Tip 1 hastalık; lipid birikimi ve katabolizması arasında denge nedeni ile stabil seyretmektedir. Hepatomegali tip 1 Gaucher hastalığında sık görülmektedir ve karaciğerin patolojik makrofajlarla infiltrasyonu ile birlikte (27). Pek çok hastada anlamlı bir klinik bulgu olmamakla birlikte, nadiren parenkimal karaciğer yetersizliğine ilerleyebilecek hepatik fibroz ve portal hipertansiyon gelişebilir. Portal hipertansiyon Gaucher hastalığının oldukça nadir bir komplikasyonudur (1). Histolojik olarak ilerlemiş karaciğer hastalığı, santral zondaki belirgin fibroz ile karakterizedir (2). Portal hipertansiyonun gelişiminde Gaucher hücrelerinin sinüzoidlere basısı suçlanmaktadır (1). Bu olgularda çoğu kez birlikte diğer organlarda tutulum mevcuttur ve genellikle çocukluk çağında splenektomi yapılmışlardır (3). Portal hipertansiyonun Gaucher hastalığına bağlı geliştiğini söylemek için portal hipertansiyon ile ilişkili diğer nedenlerin ekarte edilmesi zorunludur (1).

İskelet lezyonları genellikle çok yavaş olarak

yıllar içinde ilerler. Bazı hastalarda akciğerlerde Gaucher hücrelerinin olması ile karakterize pulmoner tutulum olabilir. Bazı hastalarda intrapulmoner shunt ve pulmoner hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler gelişebilir. Parenkimal akciğer tutulumu olmayan olgularda bu değişiklikler ciddi karaciğer hastalığına sekonder olarak da görülebilir (29-31). Tip 2 Gaucher Hastalığı ise nörolojik hastalığın erken başlaması ile karakterizedir. Yaygın visseral hastalık genellikle vardır ve prognozu en kötü formdur. Tip 2 Gaucher Hastalığı hidrops fetalisle prezente olabilir veya doğumda ciddi ihtiyoz benzeri deri rahatsızlığı ile kendini gösterebilir ve "collodion bebekler" olarak adlandırılırlar (32). Tip 3 Gaucher Hastalığı prognoz açısından tip 1 ve tip 2 arasındadır. Hastaların yarısında ilk dekatta nörolojik bulgular görülür. Bu hastalarda az miktarda visseral tutulum vardır.

Gaucher Hastalığı'nın tedavi seçenekleri semptomatik tedavi, allojenik kemik iliği nakli ve enzim replasman tedavileridir. Gen transferi tedavisi ise gelecekte umut verici olacaktır.

Semptomatik tedavi, hastaların yaşam kalitesini yükseltmekte başarılı olmuştur. Cerrahi splenektomi çoğu kez trombositopeniyi düzeltir. Normal büyüme ve gelişimi engelleyebilen ve semptomatik olan massif splenomegali durumunda da tam veya kısmi splenektomi yapılabilir. Kemik tutulumuna ait komplikasyonları engellemek için hastaların iskelet sistemine ani stress bindiren aktivitelerden kaçınmaları önerilir. Osteonekrozlu bazı hastalarda eklem replasmanları yapılabilir (33).

Bir diğer tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre naklidir. Aslında allojen kemik iliği nakli başarılı bir şekilde Gaucher hücrelerinin ilikten yok olması ve hastalığın klinik bulgularının düzelmesini sağlamaktadır. Ancak en iyi koşullarda dahi allojenik kemik iliği naklinin morbiditesi yüksektir (34-36). İlik nakli enzim replasman tedavisinden daha ucuz ve daha kalıcı bir tedavi şekli olmakla birlikte nakil sırasında fizik durumları en iyi olan hastalarda dahi %10 mortalite olduğu bilinmektedir.

Tip 1 Gaucher hastalığı primer SSS tutulumu olmadığı ve hedef hücre makrofajlar olduğu için bulunmayan enzimin ekzojen verilmesi için özellikle uygun bir durumdur. Glikoproteinler, özellikle makrofajlar tarafından doyurulabilen bir şekilde mannoz-spesifik reseptörler ve kalsiyuma

bağımlı olarak, hücreye alınırlar (37-39). Bunun için ekzojen enzimi makrofajlara yöneltmek için, insan plasentasındaki glukoserebrozidaz mannoz birimlerine sahip olacak şekilde değiştirilmiştir. Ortaya çıkan enzim günümüzde ticari olarak algluseraz (Ceredase) olarak kullanımdadır. Bu preparatın hastalığın viseral ve hematolojik bulgularının ve daha az derecede iskelet sistemine ait bulgularının baskılanmasında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Glukoserebrozidaz enziminin rekombinant formu imigluseraz'dır. (Cerezyme, Genzyme Corporation). Klinik çalışmalar etkin olduğunu göstermiştir ve ticari olarak sınırlı miktarda bulunmaktadır. Ancak hastalar klinik olarak algluseraza cevap vermekle birlikte bu enzimin yeterince makrofajları hedef almadığı tespit edilmiştir (40,41). Enzimin sadece çok az bir kısmı makrofajların klasik mannoz reseptörlerine bağlanır. Terminal kısmına mannoz bağlanmış enzimin çoğunun kalsiyuma bağlı olmayan değişik bir mannoz reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. Bu yüzden algluserazın çoğu başta endotel olmak üzere diğer dokulara bağlanır. Algluseraz enzim tedavisi ile ilgili az sayıda istenmeyen etki bildirilmiştir. Enzim saflaştırılması sırasında HIV dahil olmak üzere bilinen infeksiyöz virüslerden arındırılır. Yüksek dozda ve geniş aralıklarla tedavi alan hastaların %15.6'sında (42) ve düşük doz ancak sık aralıklarla tedavi alan hastaların %3.6'sında antikor gelişmiştir (43). Antikor gelişimi olan hastaların en az 2'sinde enzim infüzyonu sırasında anafilaksi geliştiği bildirilmiştir (42). Preparat içinde insan koryonik gonodotropini de bulunmaktadır ancak buna ait bir yan etki bildirilmemiştir (44). Takip eden ciddi yan etkiler olmadan enzim infüzyonu sırasında bazı hastalarda kaşıntı olabilir. İlk klinik çalışmalarda algluseraz 1-2 haftada bir 60 U/kg dozunda iv olarak verilmiştir. Ancak 70 kg'lık bir hasta için sadece enzim tedavisinin fiyatı bu şekilde 400.000-800.000 \$ arasındadır. Son çalışmalarda algluserazın 15U/kg /ay dozunda verilmesinin yeterli olduğu ancak düşük doz tedaviye cevap vermeyen olgularda daha yüksek dozların verilmesi önerilmektedir (45,46). Organomegalisi belirgin olan hastalarda tedaviye cevabın daha iyi olduğu gösterilmiştir (47). Günümüzde tedaviye Hollak ve ark'larının önerdiği şema ile- 15 U/kg/ay, dozaj sıklığı haftada 3 kez başlanması önerilmektedir (46-49).

Sonuç olarak; yazıda çocukluğundan beri hepatosplenomegali nedeni ile bir çok kez tetkik edilmiş, ancak tanısı konulamamış, kemik ve akciğer tutulumunun yanısıra nadir olarak görülen portal hipertansiyonlu bir Gaucher hastalığı vakası literatür eşliğinde kapsamlı olarak gözden geçirilmiştir. Beraberinde görülen

ve metabolik bir çok hastalığa eşlik edebilen retinitis pigmentozanın ise tesadüfi bir beraberlik mi? yoksa hastalık seyrinde nadir görülen klinik bir antite mi? sorusunun cevabını vermek zor ve literatür desteğinden yoksundur. Ancak sonraki yıllarda bildirilecek vakalar bu soruların cevabına ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Lachmann M. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinical-pathological and radiological features. *RH QJM* 2000; 93: 237-44.
2. Choulot JJ -Portal hypertension complicating Gaucher's disease *Arch Fr Pediatr* 1981; 38:267-8.
3. Cano Ruiz A -Gaucher's disease type I, an infrequent cause of portal hypertension *An Med Interna* 1998;15:483-4.
4. James SP - Gaucher disease; hepatic abnormalities in 25 patients. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:131-42.
5. Gaucher PCE. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie la rate sans leucemie [thesis]. Paris, 1882.
6. Aghion H. La maladie de Gaucher dans l'enfance [Ph.D. thesis]. Paris, 1934.
7. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Res Commun* 1965;97: 17C-18C.
8. Patrick AD. Short communications: A deficiency of glucocerebrosidase Gaucher's disease. *Biochem* 1965;97: 17C-18C.
9. Rafi MA, De Gala G, Zhang X. Mutational analysis in patient with a variant form of Gaucher disease caused by SAP-2 *Somat Cell Mol Genet* 1993;19:1-7.
10. Schnabel D, Schroder M, Sandhoff K. Mutation in the sphingolipid protein 2 in a patient with a variant of Gaucher disease. *Lett* 1994;284: 57-59.
11. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al. Skeletal complications Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)* 1985;64: 310-22.
12. Baumgartner C, Bucher U. Blaue Pigmentmakrophagen (sea blue histiocytes) and Gaucher-ähnliche Zellen. Vorkommen und Bedeutung. *Blut* 1975 ;30:309-24.
13. Hopfner C, Potron G, Adnet J, et al. Histiocytes bleus et de Gaucher " avec surcharges splénique et ganglionnaire au d'une leucémie myeloïde chronique. *Nouv Rev Fr Hematol* 1974;14: 607.
14. Kattlove HE, Williams JC, Gaynor E, et al. Brady Gaucher cells in chronic myelocytic leukemia: An acquired abnormality. *1969; 33: 379-90,*
15. Lee KS, Chen KTK, Ahmed F, et al. Acquired Gaucher's in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1982;73: 290-4.
16. Lee RE, Ellis LD. The storage cells of chronic myelogenous leukemia. *Invest* 24: 261-64, 1971.
17. Papadimitriou JC, Chakravarthy A, Heyman MR. Pseudo-Gaucher preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. *Am J Pathol* 1988;90: 454-58.
18. Rosner F, Dosik H, Kaiser SS, et al. Gaucher cell in JAMA 1969; 209: 935-37.
19. Scullin DCJ, Shelburne JD, Cohen HJ. Pseudo-Gaucher cells in multiple *Am J Med* 1979;67:347-52.
20. Solis OG, Belmonte AH, Ramaswamy G, et al. Pseudogaucher in *Mycobacterium avium* intracellular infections in acquired deficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol* 1986;85:233-35.
21. Zaino EC, Rossi MB, Pham TD, et al. Gaucher's cells in thalassemia. 1971; 38: 457-62.
22. Zidar BL, Hartsock RJ, Lee RE, et al. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a with Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 533-6.
23. Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN. Diagnosis of Gaucher's disease Ninemann-Pick disease with small samples of venous blood. *Science*.
24. Robinson DB, Glew RH. Acid phosphatase in Gaucher's disease. *Clin* 1980;26:371-82.
25. Natowicz MR, Prenc EM, Cajolet A. Marked variation in blood betahexosaminidase Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 1991; 203: 17-22.
26. Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1976;294:742-44.
27. Beutler E, Demina A, Laubscher K, et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis* 1995;21: 86-108.
28. Hollak CEM, van Weely S, van Oers MHJ, et al. Marked elevation plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher J. *Clin Invest* 1994;93: 1288-92.
29. Dawson A, Elias DJ, Bartz SH, et al. Hepatopulmonary syndrome type I Gaucher's disease: Hypoxemia improves after therapy but pulmonary hypertension may progress [abstract]. *Res* 1995;43:277a.
30. Peline M, Boice D, O'Neil K, et al. Glucocerebrosidase treatment type I Gaucher disease with severe plumonary involvement. *Intern Med* 1994;121:196-97.
31. Roberts WC, Fredrickson DS. Gaucher's disease of the lung causing pulmonary hypertension with associated acute recurrent pericarditis. *1967;35:783-89.*
32. Lipson AH, Rogers M, Berry A. Colloid babies with Gauer's disease. A further case. *Arch Dis Child* 1991;66: 667.
33. Beutler E. Newer aspects of some interesting lipid storage diseases: Tay-Sachs and Gaucher's diseases. *West J Med* 1977;126:46-54.
34. Hobbs JR, Shaw PJ, Jones KH, et al. Beneficial effect pre-transplant splenectomy on displacement bone marrow transplantation Gaucher's syndrome. *Lancet* 1987;1: 1111-5.
35. Rapoport JM, Gins EI. Bone-marrow transplantation in severe Disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 84-8.
36. Ringden O, Groth CG, Errikson A, et al. Sparrelid Ten years' experience of bone marrow transplanation for Gaucher Transplantation 1995; 59: 864-70.
37. Achord DT, Brot FE, Bell CE, et al. Human beta-glucuronidase: In vivo clearance and in vitro uptake by a glycoprotein recognition system on reticuloendothelial cells. *Cell* 1978;15: 269-78.
38. Ezekowitz RAB, Sastry K, Bailly P, et al. Molecular characterization the human macrophage mannose receptor. Demonstration of carbohydrate recognition-like domains and phagocytosis of in *Cos-1* cells. *J Exp Med* 1990;172:1785-94.
39. Lennartz MR, Wileman TE, Stahl PD. Isolation and characterization a mannose-specific endocytosis receptor from rabbit alveolar macrophages. *J* 1987;245:705-11.
40. Beutler E, Kuhl W, Vaughan LM. Failure of alglucerase infused

Portal hipertansiyon ve retinitis pigmentoza ile birliktelik gösteren Gaucher hastalığı vakası

- into disease patients to localize in marrow macrophages. *Molecular* 1995;1: 320-24.
41. Sato Y, Beutler E. Binding, internalization, and degradation of mannose-terminated by macrophages. *J Clin Invest* 1993;1909-17.
42. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher type 1: Dosage efficacy and adverse effects in thirty-three treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993;82:408-16.
43. Zimran A, Elstein D, Abrahamov A. Enzyme replacement therapy in 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet* 1995;345:451-2.
44. Cohen Y, Elstein D, Abrahamov A, et al. HCG contamination of glucocerebrosidase: Clinical implications in low-dose regimen. *Am Hematol* 1994; 47: 235-6.
45. Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 346: 581-2.
46. Hollak CEM, Aerts JMFG, Goudsmit R, et al. Individualised low-dose glucocerebrosidase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345: 1474-8.
47. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child* 1983; 147:1175-83.
48. Beaudet LA. Lysosomal storage disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1999; 2: 2174-75.
49. Williams & Wilkins, *Gaucher Disease TMedicine*, Volume 74 o Number 6 o November 1995.