



# Pediatri Penceresinden Gaucher Hastalığı

Dr. Nihal Özdemir

Çocuk Hematoloji-Onkoloji

KSS Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Nadir hastalık?

- **Avrupa**: <5/10.000 kişiyi etkileyen
- **ABD** : <200.000'den kişiyi etkileyen

Batı toplumlarında: Sıklığı **≤1500/2000 kişide 1** ise  
**NADİR!**



## Alt Komiteler

- » Türk Hematoloji Derneği Bilimsel Alt Komitelerinin Oluşturulması Ve Çalışma İlkeleri Yönergesi
- » Bilimsel Alt Komite Kursları

Hemofili

Lenfoma

Hematopatoloji

Akut Lösemiler

Multipl Miyelom

Hemostaz  
Tromboz

Kemik İliği  
Yetersizliği

Laboratuvar  
Standartları

Kök Hücre  
Nakli

Moleküler  
Hematoloji ve  
Sitogenetik

Eritrosit  
Hastalıkları ve  
Hemoglobin

Kök Hücre  
Biyolojisi ve  
Araştırmaları

Hematolojide

Kronik Miyelositer

Transfüzyon

Gül Nihal Özdemir



Profile Giriş

Siteden Çıkış

Online Aidat Ödeme



Türk Hematoloji Okulu



Online Eğitim Platformu



Türk Kanbilimi Akademisi



Dernek Hakkında

Toplantılar

Ödül ve Destekler

Hematoloji Eğitimi

Online Kütüphane



## Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.

Ana Sayfa Tanıtım Toplantılar Çalışmalar

### Yönetim

#### Başkan

Sema Karakuş

#### 1.Sekreter

Gül Nihal Özdemir

#### 2.Sekreter

Şule Mine Bakanay Öztürk

#### 3.Sekreter

Eren Gündüz

### Diğer Bilimsel A.K

## Gül Nihal Özdemir



Profile Giriş

Siteden Çıkış



Online Aidat Ödeme

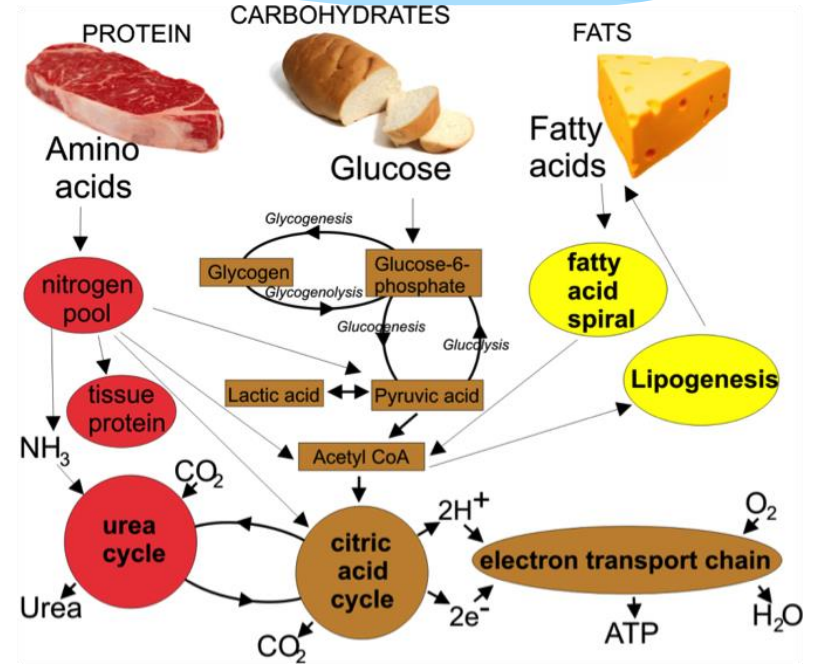


Türk Hematoloji Okulu



# Doğumsal metabolik hastalıklar

- \* Protein, karbonhidrat ve yağ asitlerinin sentezi ya da yıkımı ile ilgili olaylar sonucu gelişir.
- \* Akraba evliliği sıklığının fazla olduğu ülkelerde sorun!



# Doğumsal metabolik hastalıklar

- \* Birçok sistemi etkilemesi nedeniyle farklı kliniklere başvuru!
- \* Hematolojik bulgular sık:
  - \* anemi, trombositopeni, nötropeni, splenomegali, LAP, kemik bulguları, kanama, tromboz...





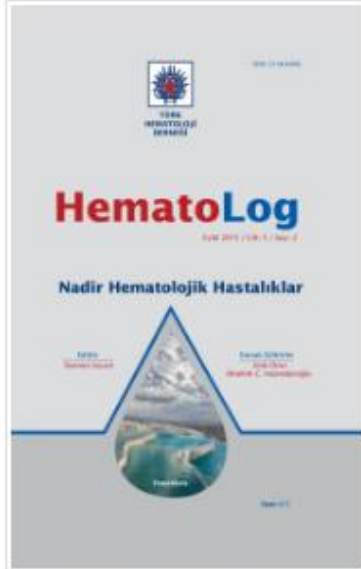
**KÖK HÜCRE BİYOLOJİSİ VE UYGULAMA ALANLARI**



**TROMBOZ**



**KAN BANKACILIĞI, TRANSFÜZYON TIBBİ VE AFEREZ**



**NADİR HEMATOLOJİK HASTALIKLAR**



**HEMATOLOGLAR İÇİN KORDON KANI UYGULAMALARI VE BANKACILIĞI**

**Tablo 1. Depo hastalıklarının sınıflaması**

**Lizozomal depo hastalıkları**

Sfingolipid metabolizma hastalıkları

Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, GM1 ve GM2 Gangliosidozis, Krabbe, Metakromatik lökodistrofi, Farber

Mukopolisakkaridozlar (MPS)

MPS tip 1 (Hurler's), 2 (Hunter's), 3 (Sanfilippo's), 4 (Morquio's), 6, 7 (Maroteaux-Lamy), I cell (Mukolipidoz tip 2)

**Glikojen depo hastalıkları**

Glikojen depo hastalığı tip 1 A/B

Glikojen depo hastalığı tip 2

Glikojen depo hastalığı tip 3

Glikojen depo hastalığı tip 4

Glikojen depo hastalığı tip 5

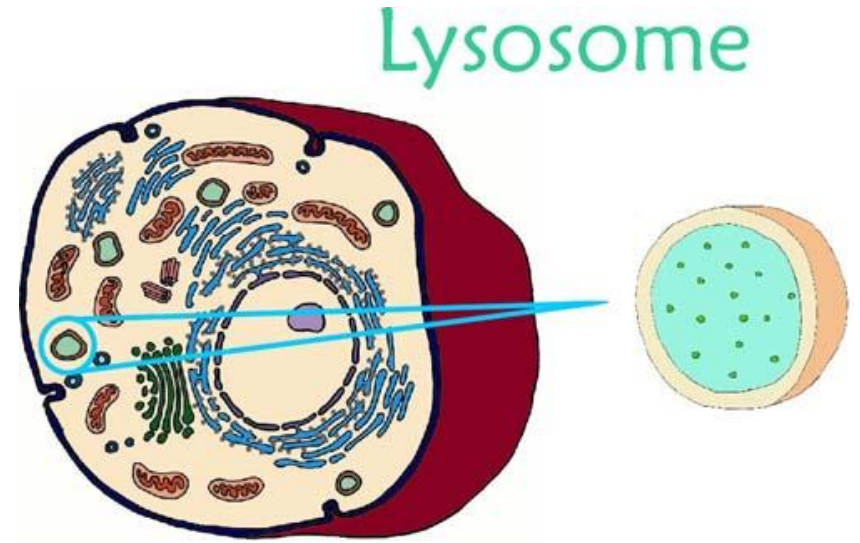
Glikojen depo hastalığı tip 6

Glikojen depo hastalığı tip 9



# Lizozomal depo hastalıkları

- \* Lizozomal fonksiyon bozuklukları
- \* Sistemik organlar ve nörolojik bulgular
- \* Çoğu tek bir lizozomal hidrolaz enziminin eksikliği sonucu





# GAUCHER'S DISEASE

CEREBROSIDE LIPIDOSIS SYNDROME

# Gaucher Hastalığı

- \* Kalıtsal bir metabolizma hastalığı
- \* En sık görülen lizozomal depo hastalığı
- \* Otozomal çekinik geçişli
- \* Glukoserebrosidaz (beta glukositoz) aktivitesinde eksiklik



# Gaucher Hastalığı

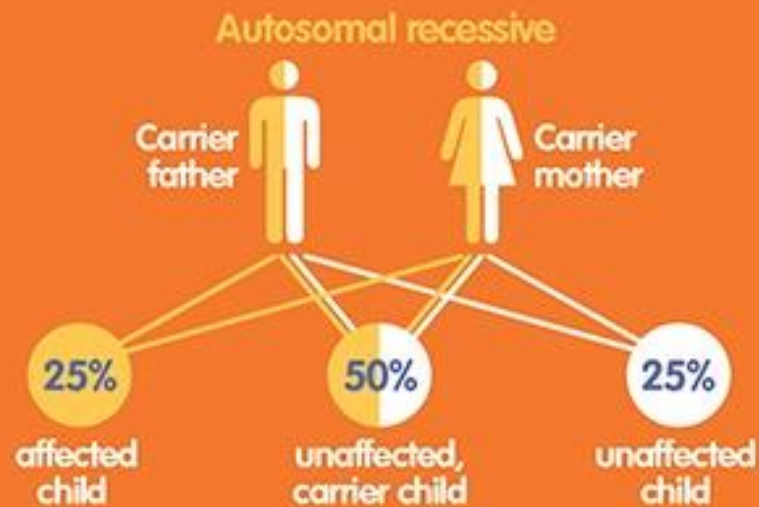
- \* İlk defa 1882 yılında Philippe C. E. Gaucher tarafından tanımlanmış
- \* 32 yaş kadın masif HSM, anormal histiositler
- \* Malinite sanılmış
- \* Tarihsel önemi: enzimi tanımlanıp tedavide ilk kullanılan lizozomal depo hastalığı

# Incidence & inheritance of Gaucher disease

**1 in 40,000**  
people worldwide

But type 1 is more common in people of Ashkenazi Jewish heritage: 1 in 855 people

Both parents must carry the faulty gene to have an affected child, and men and women are affected equally

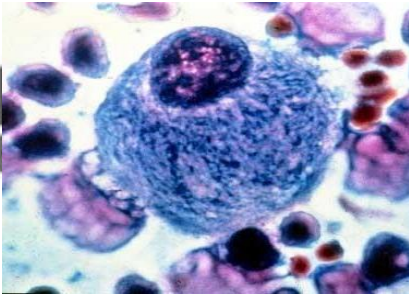


# Patofizyoloji

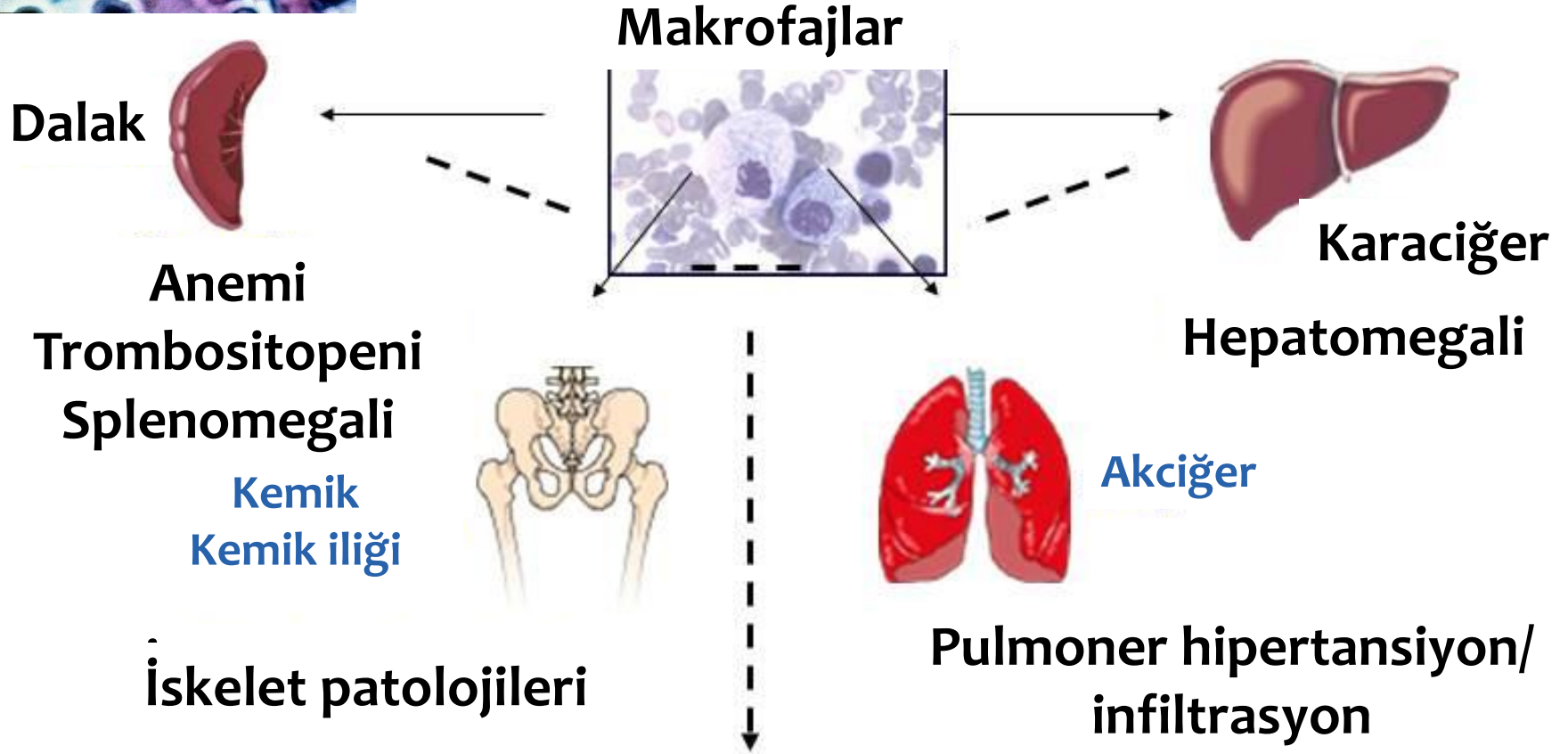
- \* Glukoserebrosidaz enzim eksikliği
- \* Bulgular enzimin ana substratı glukoserebrosid veya diğer ismi glukozilseramidin hücrelerin lizozomlarında depolanması sonucu (ana metabolit)
  - \* Bu substrat hücre zarlarında yaygın olarak bulunur...

# Patofizyoloji

- \* Lökositler hızlı metabolik hızları olmaları yanında yıkılamayan maddeleri fagosite ederler
- \* Depo hastalıklarında periferik lökositler ve kemik iliği monosit /makrofajları sıklıkla etkilenir
- \* Lipid yüklü makrofajların farklı organlarda birikmesi patofizyolojide önemli!



# Gaucher Hastalığı



**Sonuç: Ölüm ve hayat kalitesinde bozulma**



# Patofizyoloji

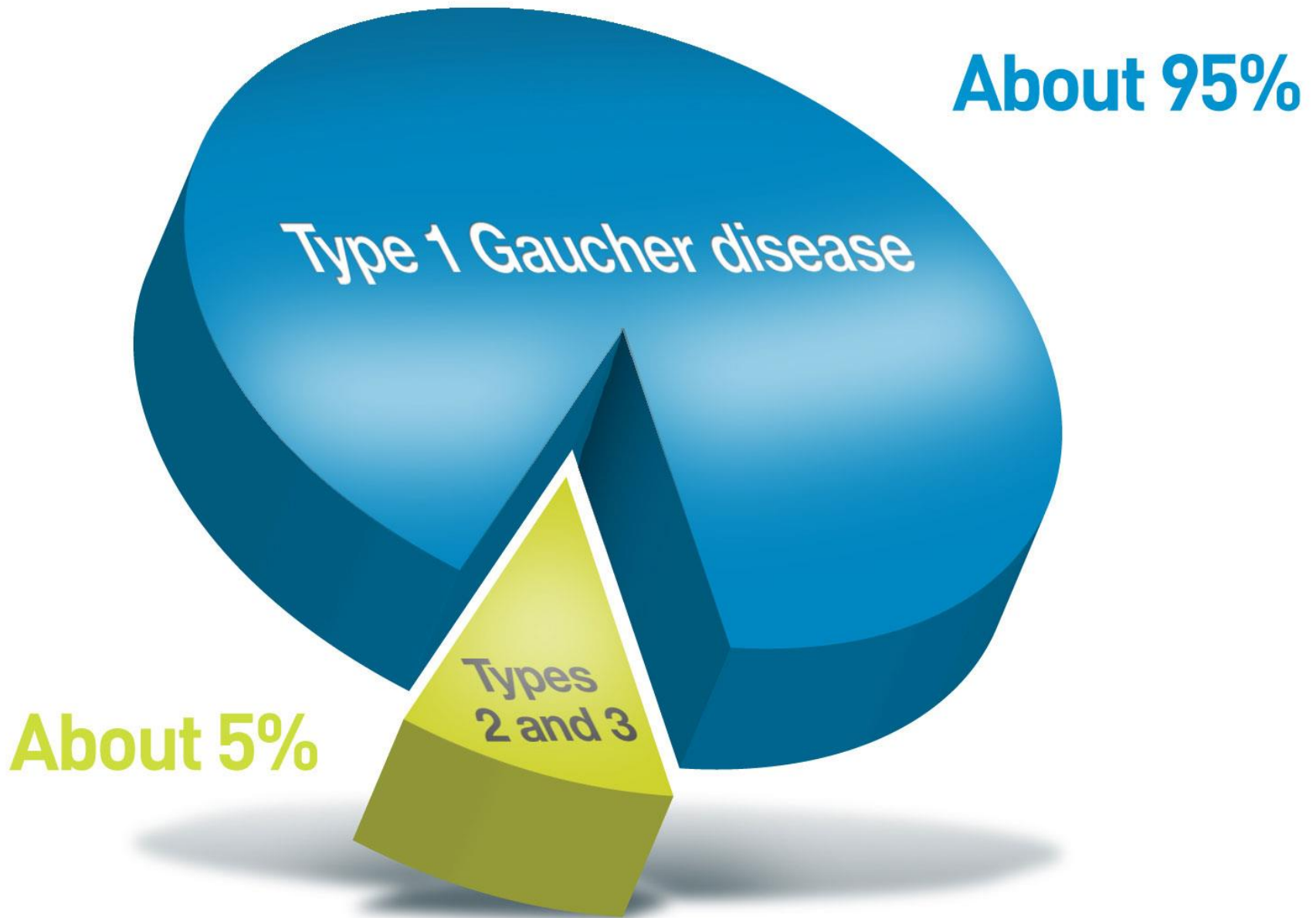
- \* Ancak makrofajlardaki patolojik lipid birikiminin karaciğer ve dalak dokusunda büyümedeki etkisi %2
- \* Kalan büyüme inflamasyon ve hiperplastik hücre yanıtı

*Cox TM. Inherit Metab Dis. 2001;24 Suppl 2:106.*

- \* GD patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak açıklığa kavuşmadı!
- \* Gaucher hücreleri ve çevredeki makrofajlar katepsin gibi lizozomal proteazları normalin üzerinde eksprese ederler ve inflamatuvar mediyatörlerde artış vardır (IL6, IL6, IL10 ve kemotaktik faktörler )

# GAUCHER HASTALIĞI-TİPLERDE KLİNİK

- \* Başlangıç yaşı, klinik bulgular ve nörolojik hastalık olup olmamasına ve ne hızda ilerlediğine göre 3 gruba ayrılmış
  - \* **Tip 1** : erişkin ya da kronik tip, nörolojik bulgu yok
  - \* **Tip 2**: infantil tip, akut hızlı seyrederek, hayatın ilk 1 yılında nörolojik bulgular, 2 yaşından önce kaybedilir
  - \* **Tip 3** : juvenil tip, çocukluk çağında nörolojik bulgular, yavaş seyir



# GAUCHER HASTALIĞI-KLİNİK 1

- \* **Farklı klinik bulgular!**
- \* Hematolojik bulgular ilk başvuru nedeni olabilir
- \* Trombositopeni, anemi, splenomegali (%85), nadiren lökopeni
- \* En sık ilk başvuru hematoloji kliniklerine
- \* Anemi ve trombositopeni multifaktöryel splenomegali ile orantılı değil

# GAUCHER HASTALIĞI-KLİNİK 2

- \* **Farklı klinik bulgular!**

- \* Hematolojik bulgularla birlikte kemik bulguları!
- \* Osteoporoz, patolojik kırık, osteonekroz, avasküler nekroz, kemik ağrıları
- \* Kemik ağrıları orak hücreli anemi benzer olabilir

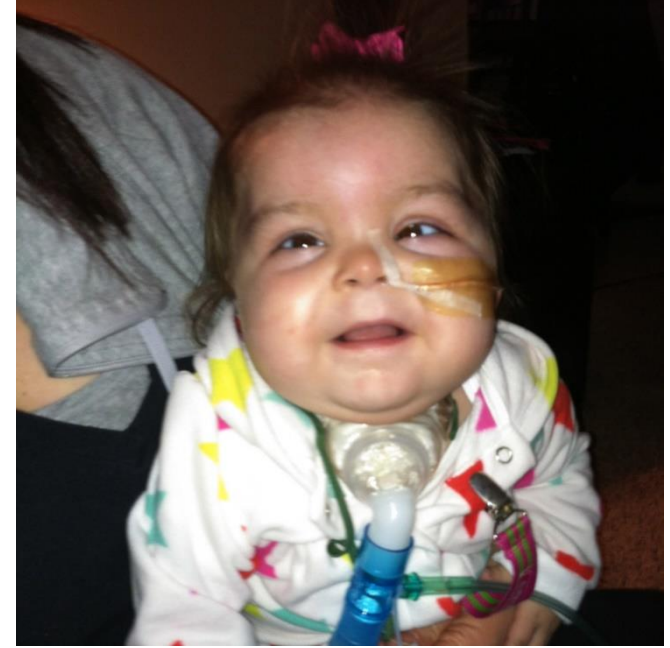
# Tüm gruplarda en sık klinik bulgular

Splenomegali	%85
Hepatomegali	%63
Trombositopeni	%68
Anemi	%34
Kanama	Sık (Yüzde bildirilmemiş)
Osteopeni	%55
Kemik ağrısı	%33
Patolojik kırıklar	%7
Kemik krizi	%7
Büyüme geriliği	%36

*The Gaucher Registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000; 160:2835.*

# Nörolojik Bulgular

- \* Okulomotor apraksi
- \* Supranükleer oftalmopleji
  - \* Horizantal ilk bulgu
- \* Ekstrapiramidal bulgular
- \* Miyoklonik veya jeneralize nöbetler
- \* Serebellar ataksi
- \* Gelişme geriliği
- \* Opistotonus
- \* Hipertonisite, rijidite
- \* Yutma güçlüğü



# Tip 1 de farklı

- \* Her yaşta ortaya çıkabilir
- \* Farklı organlarda hastalık ciddiyeti farklı olabilir
- \* Nörolojik bulgu yok! ancak tip 1'de Parkinson daha sık, periferik nöropati daha fazla
- \* Tip 1 malinite şüphesi splenektomi veya splenik rüptür sonrası tanı
- \* Tip 1 malinite sıklığı artmış hematolojik (lösemi, lenfoma, MM) ve solid tümörler



# Tip 2 de farklı

- \* Tip 2
- \* İlerleyici nörolojik bulgular
- \* Gelişme geriliği
- \* Nonimmün hidrops
- \* Konjenital iktiyoz
  
- \* Strabismus (tip 2 and 3)
- \* Tip 2 ve 3 viseral bulgular var ancak kemik bulguları nadir

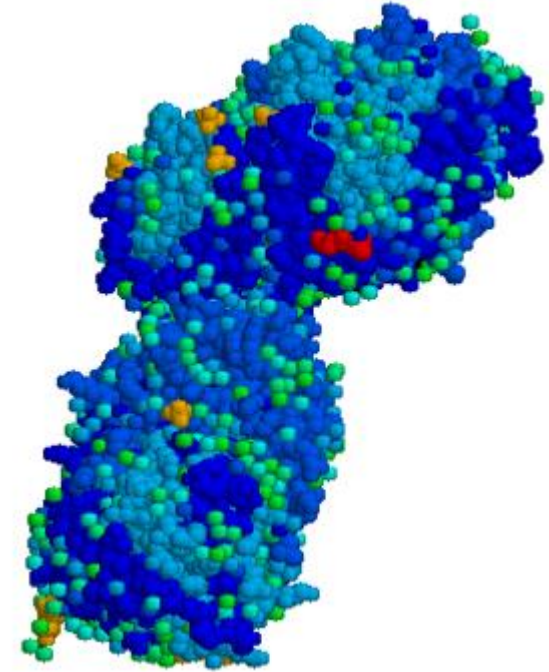
# Tip 3 de farklı

## \* Tip 3

- \* Hafif kognitif problemler daha sonra gelişme geriliğine ilerler
- \* İlerleyici demans, ataksi, ve miyoklonus (tip 3a, nadir)
- \* Korneal opasite (tip 3C, nadir)
- \* Kardiovasküler kalsifikasyon, hidrocefali (tip 3C, nadir)
- \* Tip 3 L444P homozigotlarda gibbus deformitesi!(tip 3b)

# Genetik

- \* OR
- \* Glukoserebrosidaz genindeki mutasyon
- \* Kromozom 1q21
- \* [Human Gene Mutation Database](#)
- \* 200 den fazla mutasyon tanımlanmış




# Genetik

- \* En sık c.1226A>G alel (N370S mutasyonu) : %53
  - \* missense mutasyonu (rezidü enzim aktivitesi)
  - \* Askenazi Yahudilerinde sık
  - \* Tip 1
  - \* Hafif hastalık
- \* c.1448T>C alel (L444P mutasyonu) %18:
  - \* Kuzey İsveç özellikle
  - \* Nörolojik bulgularla birlikte ağır fenotip (tip 2 ve 3)
  - \* Hangisi tip 2 hangisi 3 e ilerleyecek?

# Genetik

- \* c.84dupG alel (84GG mutasyonu): %7
  - \* null mutasyon (protein sentezi yok)
  - \* Compound heterozigot sadece, homozigotluk prenatal ölümlerle sonuçlanır.
  - \* Tip 1 hastalık
  - \* Compound heterozigot (ör, 84GG/IVS2+1) subakut hastalık seyri: ilerleyici akciğer tutulumu ve 2. dekatta ölüm

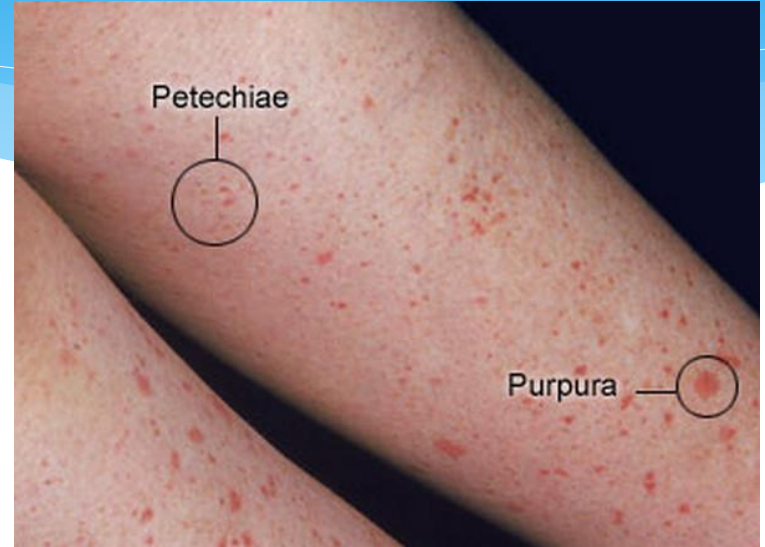
# Fenotipik Çeşitlilik!

- \* Gen mutasyonları ile tek başına açıklanamayan belirgin fenotipik farklılıklar mevcut...
  - \* Prenatal letal  Asemptomatik...
  - \* Bulgular farklı yaşlarda, farklı ağırlıkta
- \* Genetik modifiye edici polimorfizmler

*Characterization of variants in the glucosylceramide synthase gene and their association with type 1 Gaucher disease severity. AUAlfonso P, et al. Hum Mutat. 2013 Oct;34(10):1396-403.*

# HİKAYE/FİZİK BAKI

- \* Aile öyküsü
- \* Genel durum, duygusal ve psikolojik durum
- \* Kilo, boy, baş çevresi persentilleri
- \* Cilt bulguları; peteşi, solukluk, pigmentasyon değişiklikleri
- \* Göz muayenesi pinguekula (iris yanında sklerada kahverengi doku: nonspesifik ancak erişkinlerde sık)



# HİKAYE/FİZİK BAKI

- \* Strabismus ve ekstraokular hareket bozuklukları açısından göz muayenesi
- \* HSM takibi
- \* Yürüyüş, kas gücü, kemik hassasiyeti, eklem hareketleri

## Gaucher Disease Type 2

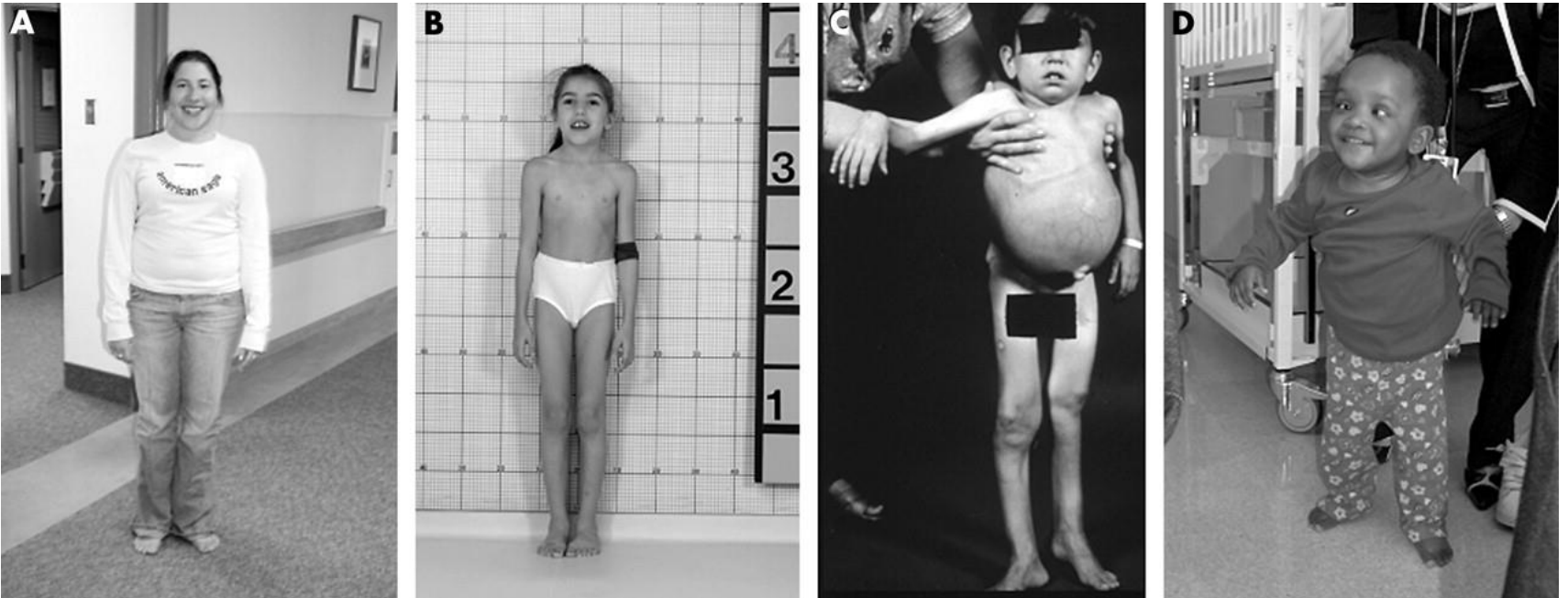
Hannah. She is 7-1/2 months old, and she is recently diagnosed with type 2 Gaucher's Disease .





# HİKAYE/FİZİK BAKI

- \* Puberte
- \* Gelişme geriliği



[Isr Med Assoc J.](#) 2000 Feb;2(2):158-63.

Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy.

# HİKAYE/FİZİK BAKI

Lateral spine radiograph of acutely angled kyphosis (gibbus deformity) in a patient with type 3 Gaucher disease

\* Kifo ve skolioz

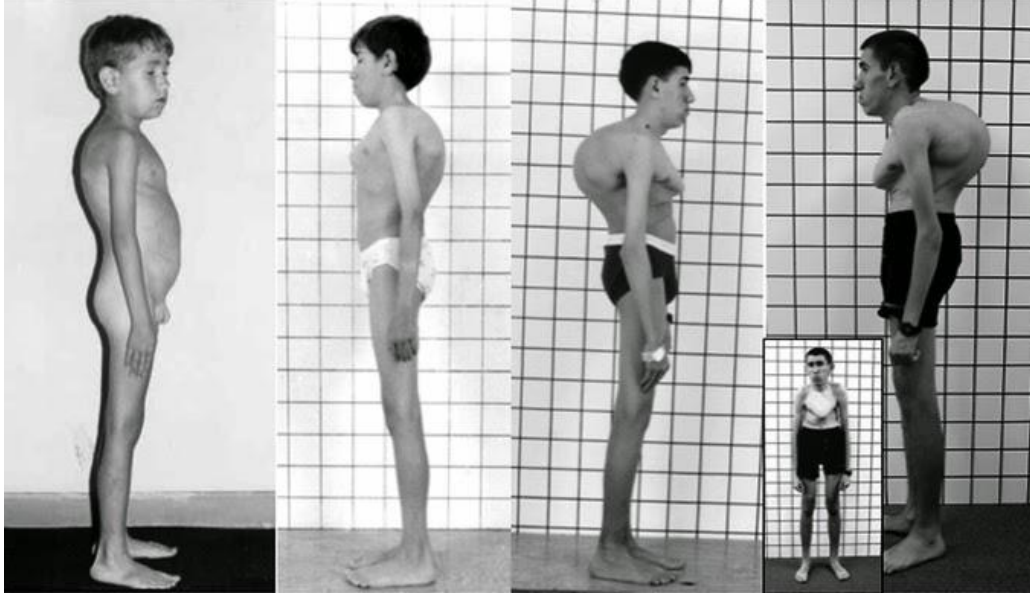
\* Gibus: kifo bir alt tipi, keskin açılı

6

14

19

27

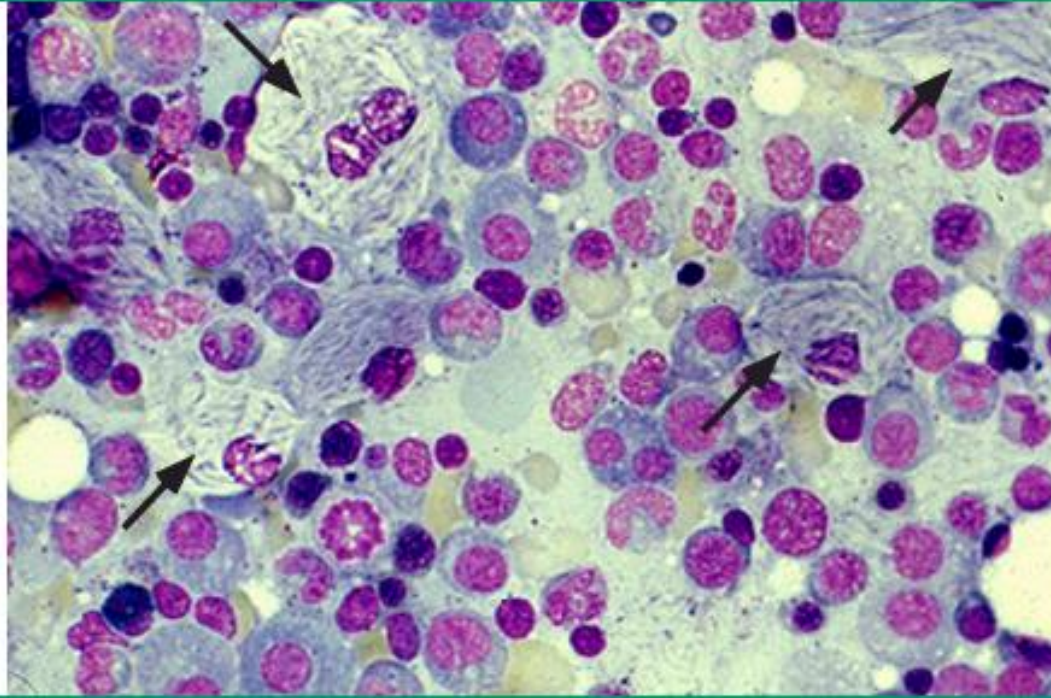


Patient 14



# GAUCHER HASTALIĞI-TANI

Gaucher cells on bone marrow aspirate



KİA: Lipid yüklü makrofajların gösterilmesi ana bulgu  
(Gaucher hücresi)

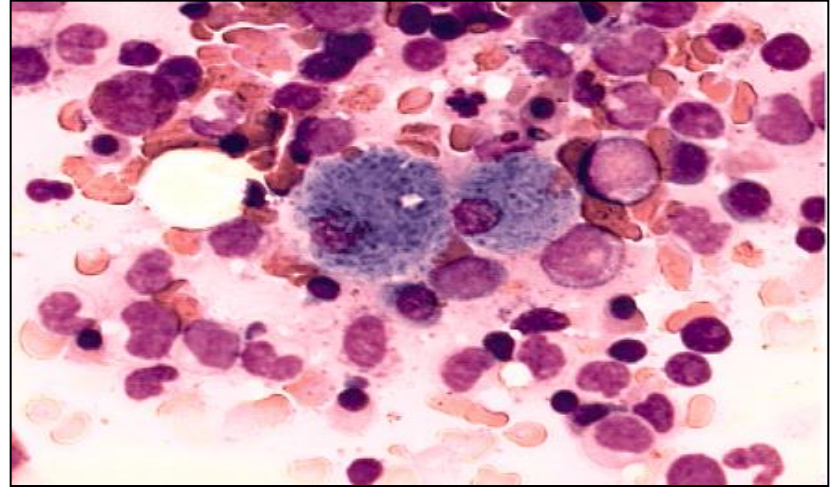
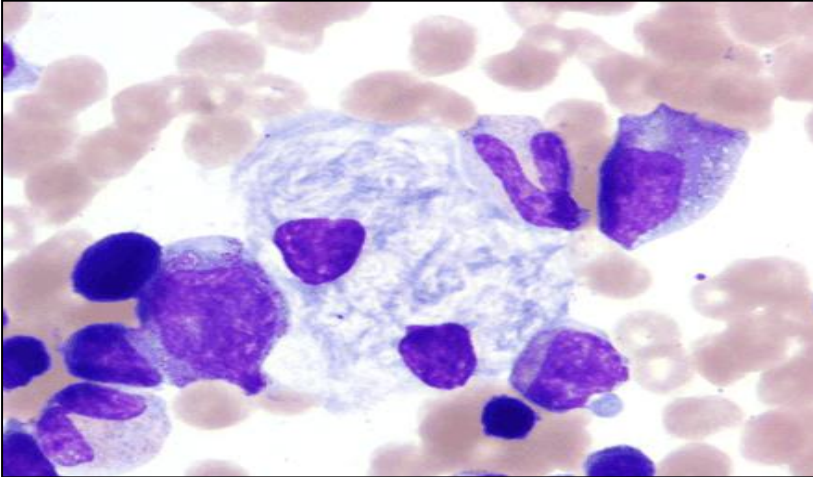
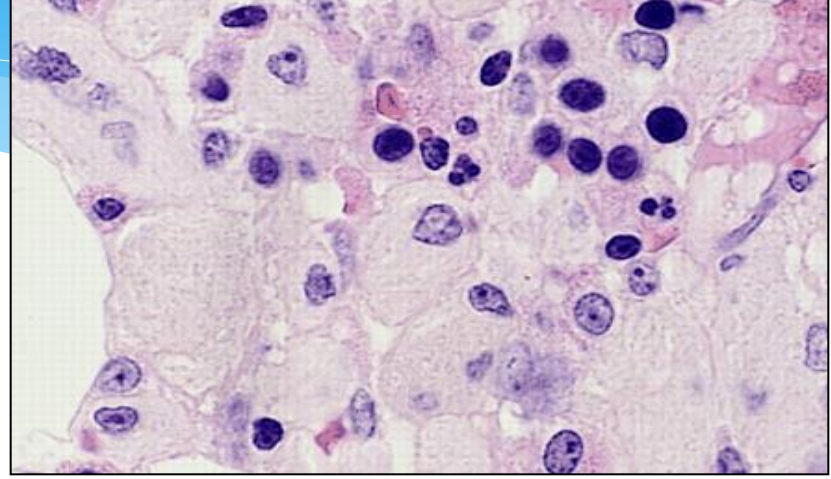
*Courtesy of David S Rosenthal, MD and William C Moloney, MD.*



# Yalancı Gaucher Hücreleri

## \* Yalancı Gaucher hücrelerinin görüldüğü hastalıklar

- \* KML
- \* MM
- \* Hodgkin hastalığı
- \* ALL



# Gaucher Cells or Pseudo-Gaucher Cells: That's the Question

## *Gaucher Hücreleri ya da Pseudo-Gaucher Hücreleri: İşte Soru Bu*

Deniz Gören Şahin<sup>1</sup>, Hava Üsküdar Teke<sup>1</sup>, Mustafa Karagülle<sup>1</sup>, Neslihan Andıç<sup>1</sup>, Eren Gündüz<sup>1</sup>, Serap Işıksoy<sup>2</sup>,  
Olga Meltem Akay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Eskişehir, Turkey

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Eskişehir, Turkey

## A Case with Gaucher-Like Cells

Tiraje CELKAN, Hilmi APAK, Lebriz YÜKSEL, Gökmen ERCAN, Tuğba ERENER,  
Puküfe DİREN, Alp ÖZKAN, Yıldıız CAMCIOĞLU, İnci YILDIZ

Department of Pediatrics, Cerrahpaşa Medical School, University of İstanbul, İstanbul, TURKEY

### ABSTRACT

Gaucher-like cells (GLC) are sometimes indistinguishable from real Gaucher cells. GLC can be detected in various diseases. We present a 4.5 year old boy with massive cervical lymphadenopathy and an intraabdominal mass mimicking lymphoma. Many GLC were seen in the fine needle aspiration material of an enlarged lymph node. Ziehl-Neelsen stain of the aspirate revealed many acid-fast bacteria in the GLC. Fine needle aspiration might provide valuable information in the evaluation of enlarged lymph nodes.

Key Words: Gaucher-like cells, Lymph node aspirate, Tuberculosis.

Turk J Haematol 2001;18(4):281-283.

Received: 02.03.2001 Accepted: 19.04.2001



# GAUCHER HASTALIĞI-LAB

- \* Anemi
- \* Trombositopeni
- \* Karaciğer enzimlerinde artış
- \* Serum ACE artışı: diğer lipid depo hst artar
- \* Asit fosfataz aktivitesinde artış
- \* Hiperferritinemi
- \* Poli- ve monoklonal gamopati sıklığında artış (eşlik eden miyelom ağısında dikkat!)

# GAUCHER HASTALIĞI-RADYOLOJİ

- \* Klasik radyolojik bulgu:
- \* Erlenmeyer flask deformitesi:
  - \* Femur distalinde kortikal incelme ve konkavlığın kaybolması
- \* Erlenmayer veya beher şişesi

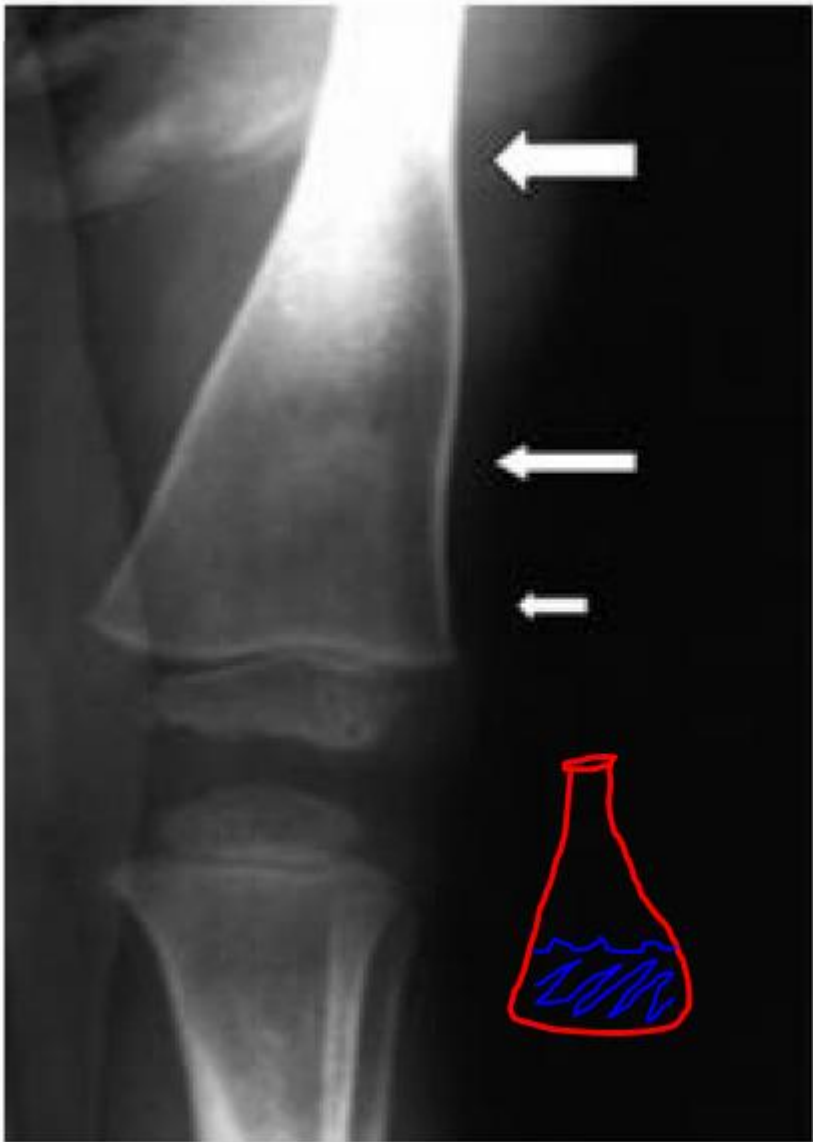


Erlenmeyer flask deformity



This 36-year-old gentleman has Gaucher's disease and the shape of his femur mimics the appearance of an Erlenmeyer flask.

Copyright © Jeanne Chow, MD.





# Diğer radyolojik kemik bulguları

- \* Kırık ve litik lezyonlar %15 ve % 8 percent
  - \* Geri dönüşümsüz kemik lezyonları
  - \* c.1226A>G homozigotlarda %17;
  - \* c.1226A>G kompond heterozigot tip 1'lerde %26
- \* %40 hastada MRI da KI tutulumu
- \* Kemik enfarkları ve osteonekroz MRI da %25
- \* DEXA'da osteopeni %42

# GAUCHER HASTALIĞI-TANI

- \* Glukoserebrosidaz (**asid  $\beta$  glukosidaz**) aktivitesinin kanda ölçümü (lökositlerde, cilt fibroblastlarında)
- \* Hiperferritinemi, poliklonal gamopati
- \* KiA: Glukolipid yüklü makrofajların gösterilmesi ana bulgu (Gaucher hücresi)-yalancı Gaucher hücreleri
- \* Genetik

# GAUCHER HASTALIĞI-TANI

- \* Glukoserebrosidaz (**asid  $\beta$  glukosidaz**) aktivitesinin kanda ölçümü (lökositlerde, cilt fibroblastlarında)
  - \* Farklı lökositlerde düzey değişebilir: monosit, lenfosit, granülosit azalarak
  - \* Genellikle tip 1 hastalarda rezidü enzim düzeyi var (%10-15)
  - \* Ancak tip ayrımı düzeye göre yapmak zor
  - \* Taşıyıcıları tanımada yetersiz

# Kuru Kan Örneği Dried blood spot (DBS)













  
 2015-07 Whatman 903™  
 6930512W/112  
 Do not touch sample area,<sup>12</sup>  
 Do not use if damaged.<sup>13</sup>  
**10182637**

Patient Surname<sup>1</sup>  Patient Forename<sup>2</sup>   
 Date of Birth<sup>3</sup>  Sex<sup>4</sup>  M  F Date of Collection<sup>5</sup>   
 Patient Identification Number<sup>6</sup>   
 Requesting Physician<sup>7</sup>   
 Hospital Name<sup>8</sup>   
 Address   
 Country<sup>9</sup>   
 Telephone   
 E-mail   
 Test Requested:<sup>10</sup>  Fabry Disease  Pompe Disease  Gaucher Disease  MPS I

Top Copy: Requesting Physician<sup>11a</sup>

REF1163980 RevA  
Please remove this stub before returning

CE Marking Ltd  
 10182637  
 CE Marking Ltd  
 10182637  
 CE Marking Ltd  
 10182637  
 CE Marking Ltd  
 10182637

# GAUCHER HASTALIĞI-TANI

## Genetik:

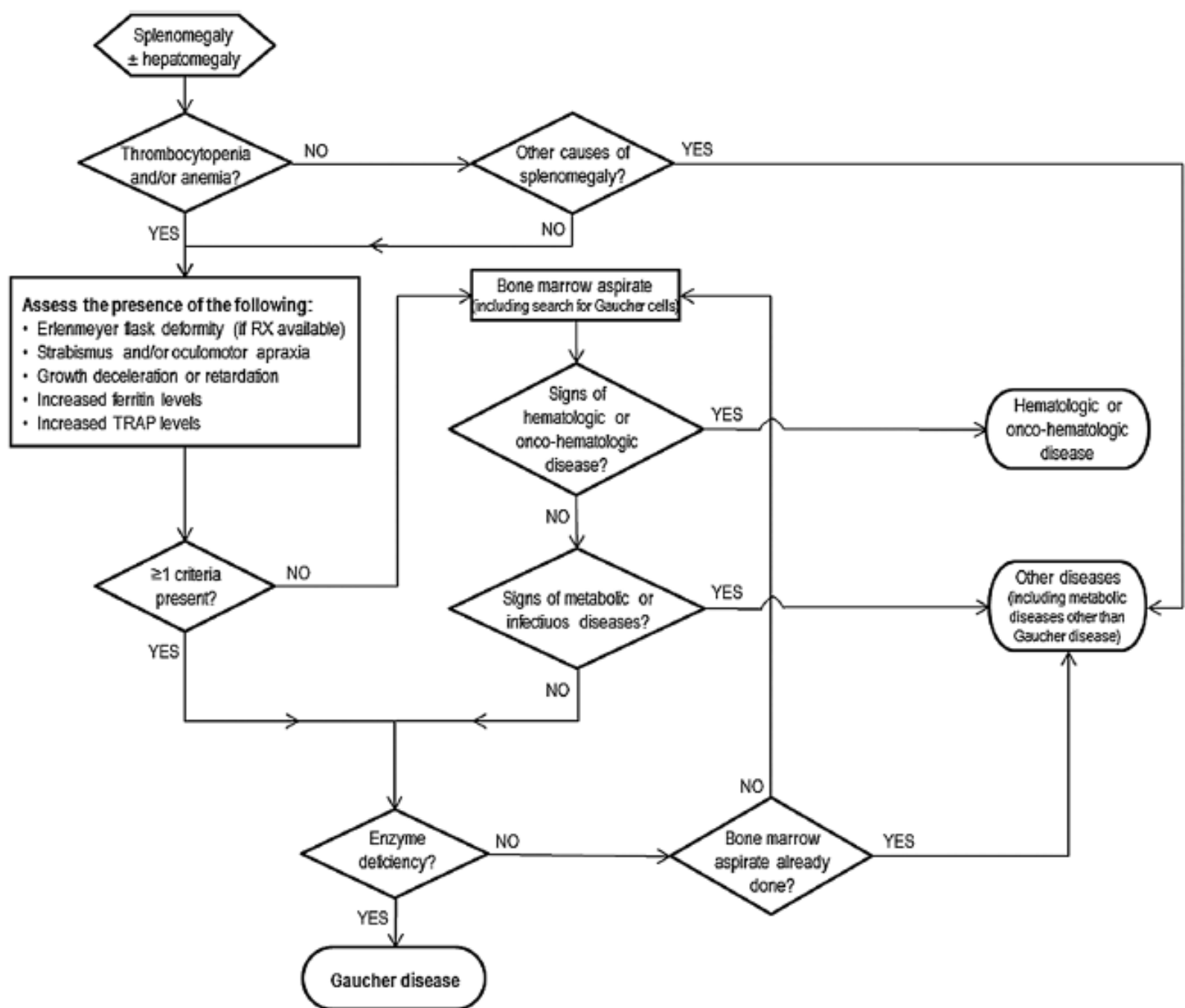
- \* Taniyı kesinleştirmek: ancak kısıtlı sayıda mutasyon alışılabiliyor  
Taniyı ekarte ettirmez
- \* Taşıyıcı ve asemptomatik aile bireylerin tanısında faydalı
- \* Genotip-fenotip ilişkisi:
  - \* c.1226A.G homozigot mutasyonu %675 nörolojik bulgu yok, %25-35 asemptomatik.
  - \* c.1342G>C alel (D409H mutasyonu) kardiovasküler ve korneal tutulumla ilişkili: tip 3c GD

# GAUCHER HASTALIĞI- PRENATAL TANI

- \* Koryosentez veya amniosentez enzim düzeyi bakılarak
- \* DNA mutasyonu biliniyorsa genetik tanı mümkün
- \* Pre-implantasyon genetik tanıda faydalı
  
- \* Prenatal tanı konulan hastalarda hastalık ciddiyetini belirlemek zor: genotip fenotip ilişkisi birebir değil!, ancak yön gösterebilir

# AYIRICI TANI

- \* Lösemi
- \* Lenfoma
- \* RA
- \* Diğer depo hastalıkları: ör. Niemann Pick : daha ağır karaciğer ve nörolojik bulgular
- \* Metabolik kemik hastalıkları: rikets, Paget hastalığı
- \* Orak hücreli anemi



. A proposed algorithm for early diagnosis of GD in the pediatric age group.



# TEDAVİ

- \* **Enzim yerine koyma (replasman) tedavileri (ERT)-rekombinan**
  - \* **(Aglucerase: insan kaynaklı ilk ürün, piyasadan kalktı)**
  - \* İmiglucecase (Cerezyme ®, Genzyme, Sanofi)
  - \* Velaglucecase alfa
  - \* Taliglucecase-
  - \* Avrupa'da
  - \* Semptomatik hastalarda-pahalı
  - \* Tip 1 hastalarda, tip 3 viseral bulgu olan seçilmiş
  - \* Tip 2 klinik gidişatı durdurmuyor

## Summary of European consensus guidelines for treatment of neuronopathic Gaucher disease

### ERT with imiglucerase

#### Indications:

Patients with **chronic neuronopathic** (type 3) GD\*.

Siblings of patients with chronic neuronopathic GD who are proven to have GD.

Patients with the following high-risk genotypes:

- L444P/L444P (c.1448T>C homozygote)
- D409H/D409H (c.1342G>C homozygote)
- L444P/D409H (c.1448T>C/c.1342G>C heterozygote)

Onset of severe systemic GD at  $\leq 2$  years of age.

#### Dose:

60 units/kg every two weeks<sup>A</sup>, initiated as soon as possible after diagnosis or identification.

#### Duration:

Treatment with 60 units/kg every two weeks should be continued until the patient attains adulthood and clearly has mild GD and stable neurologic involvement. At this point a dose reduction (to as low as 30 units/kg every two weeks) may be considered.

#### Splenectomy:

Total splenectomy should be avoided if at all possible. Partial, rather than total, splenectomy should be considered if splenectomy is required in an emergency situation.

# TEDAVİ

- \* **Substrat azaltma tedavisi**
  - \* Bazı tip 1 erişkin hastalar için
  - \* Glukoserebrosiz yapımını azaltarak
  - \* **Miglustat:** ERT alamayan erişkin hastalar için
  - \* **Eliglustat**

# TEDAVİ

## \* Splenektomi:

- \* ERT sonrası ihtiyaç azaldı
- \* Hayatı tehdit edici kanamaya neden olan trombositopeni
- \* Tekrarlayan splenik enfarktlara bağlı ciddi, düzelmeyen karın ağrısı
- \* IVC sendromu
- \* ERT alamayan hastalar
- \* Splenektomi yapılanlarda kemik bulgularında kötüleşme?
- \* Malinite, portal HT, enfeksiyon ve pulmoner HT riski artar

# TEDAVİ

- \* **KİT**

- \* Nörolojik bulguları henüz ortaya çıkmamış neuronopatik hastalarda

- \* **Gen tedavisi**

- \* Gelecekte...

## Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease

Manifestation	Goals
<b>Anemia</b>	
<p>Hgb &lt;12 g/dL in males &gt;12 years</p> <p>Hgb &lt;11 g/dL in females &gt;12 years</p> <p>Hgb &lt;10.5 g/dL in children 2 to 12 years</p> <p>Hgb &lt;9.5 g/dL in children 6 months to 2 years</p> <p>Hgb &lt;10.1 g/dL in children &lt;6 months</p>	<p>Increase Hgb within 12 to 24 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ To <math>\geq 11</math> g/dL for children and females &gt;12 years</li> <li>■ To <math>\geq 12</math> g/dL for males &gt;12 years</li> <li>■ Eliminate dependency on blood transfusions</li> <li>■ Reduce fatigue, dyspnea, angina</li> <li>■ Maintain improved Hgb values achieved after the first 12 to 24 months of therapy</li> </ul>
<b>Thrombocytopenia</b>	
<p>Moderate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Platelet count between 60,000 and 120,000/microL</li> </ul> <p>Severe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Platelet count &lt;60,000</li> </ul> <p>Risk for surgical or obstetrical bleeding:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Platelet count &lt;30,000/microL</li> </ul>	<p>All patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Increase platelet count in the first 12 months of treatment to prevent surgical, obstetrical, and spontaneous bleeding</li> </ul> <p>Patients with splenectomy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Normalization of platelet count by one year of treatment</li> </ul> <p>Patients with intact spleen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate thrombocytopenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Increase the platelet count by 1.5- to 2-fold in first year; approach low normal level by second year</li> </ul> </li> <li>■ Severe thrombocytopenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Increase the platelet count by 1.5-fold during the first year and continue to increase slightly during the second through fifth years; double platelet count by second year; complete normalization is not expected</li> <li>● Avoid splenectomy</li> <li>● Maintain stable platelet counts to eliminate risks of bleeding after a maximal response has been achieved</li> </ul> </li> </ul>
<b>Hepatomegaly</b>	
<p>Moderate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Liver mass &gt;1.25 times the normal 2.5 percent of total body weight in kg (assessed by quantitative imaging, preferably MRI)</li> </ul> <p>Severe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Liver mass &gt;2.5 times normal volume</li> </ul>	<p>Reduce and maintain the liver volume to 1 to 1.5 times normal volume</p> <p>Reduce liver volume by 20 to 30 percent within the first two years of treatment and by 30 to 40 percent by the third to fifth year</p>

<b>Splenomegaly</b>	
<p>Splenic mass &gt;the normal 0.2 percent of total body weight in kg</p> <p>Moderate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;5 and ≤15 times normal volume</li> </ul> <p>Severe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;15 times normal volume (assessed by quantitative imaging, preferably MRI)</li> </ul>	<p>Reduce and maintain spleen volume to ≤2 to times normal</p> <p>Reduce the spleen volume by 30 to 50 percent within the first year and to 50 to 60 percent by the second to fifth years</p> <p>Alleviate symptoms due to splenomegaly (abdominal distension, early satiety, new splenic infarction)</p>
<b>Skeletal pathology</b>	
<p>Focal disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lytic and sclerotic lesions associated with infarction, thrombosis, and inflammatory processes that can progress to osteonecrosis</li> </ul> <p>Local disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Remodeling defects of the long bones and long bone deformities</li> </ul> <p>Generalized osteopenia and osteoporosis</p>	<p>All patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retain skeletal function by preventing the onset of new skeletal complications</li> <li>▪ Lessen or eliminate bone pain within first or second year</li> <li>▪ Prevent bone crises or decrease frequency</li> <li>▪ Prevent osteonecrosis and subchondral joint collapse</li> <li>▪ Improve bone mineral density</li> </ul> <p>In children:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Attain normal or ideal peak skeletal mass</li> <li>▪ Increase cortical and trabecular BMD by second year</li> </ul> <p>In adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Increase trabecular BMD by three to five years</li> </ul>
<b>Growth</b>	
	<p>Normalize growth such that child achieves a normal height according to population and family history by the third year of treatment</p> <p>Achieve normal onset of puberty</p>
<b>Pulmonary involvement</b>	
	<p>Reverse hepatopulmonary syndrome and dependency on oxygen</p> <p>Ameliorate pulmonary hypertension (ERT plus other therapies)</p> <p>Improve functional status and quality of life</p>
<b>Functional health and well being</b>	
	<p>Improve or restore physical function for carrying out normal daily activities and fulfilling functional roles</p> <p>Improve scores from baseline of validated quality-of-life instruments within the second or third year, depending upon disease burden</p>

Hgb: hemoglobin; MRI: magnetic resonance imaging; BMD: bone mineral density; ERT: enzyme-replacement therapy.

Data from:

1. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41:4.
2. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 176:57.

## Resources for information on Gaucher disease

**Children's Gaucher Research Fund**

[www.childrensgaucher.org](http://www.childrensgaucher.org)

**Gaucher's Association**

[www.gaucher.org.uk/](http://www.gaucher.org.uk/)

**National Gaucher Foundation**

[www.gaucherdisease.org](http://www.gaucherdisease.org)

**International Gaucher Disease Associations**

[www.gaucher.org.uk/links/associations\\_around\\_the\\_world](http://www.gaucher.org.uk/links/associations_around_the_world)



