

2세 여아에서 성장 부진과 다리 통증을 동반한 1형 고셔병 증례

부산대학교 의과대학 부산대학교어린이병원 소아청소년과¹, 영상의학과²
울산대학교의과대학 소아청소년과³, 서울아산병원 의학유전학과⁴

박예슬¹ · 황재연² · 황은하³ · 전종근¹ · 이범희⁴ · 유한욱⁴ · 김유미¹

A Case of a 2-year-old Girl with Type I Gaucher Disease Presenting with Growth Retardation and Leg Pain

Yesul Park¹, Jae-Yeon Hwang², Eun Ha Hwang³, Chong Kun Cheon¹,
Beom Hee Lee⁴, Han-Wook Yoo⁴, Yoo-Mi Kim¹

Department of Pediatrics¹, Department of Radiology²,
Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Republic of Korea.
Department of Pediatrics³, Ulsan University Hospital, Ulsan, Republic of Korea.
Medical Genetics Center⁴, Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Gaucher disease (GD) is caused by the deficiency of glucocerebrosidase. In pediatric patients with GD, especially Type I GD, enzyme replacement therapy (ERT) can reduce the hepatosplenomegaly and improve the hematologic finding and growth velocity. Herein, we report a 2-year-old girl with Type I GD presented with hepatosplenomegaly, bone pain and growth retardation. A 2 year-old-girl was referred to our hospital due to severe hepatosplenomegaly and growth retardation. She suffered from both leg pain and chronic fatigue. Simple x-ray showed widened distal long bones like that of an 'Erlenmeyer flask' which is associated with GD. The laboratory test showed anemia and thrombocytopenia. The enzyme activity was markedly reduced and the direct sequencing of the *GBA* gene showed the compound heterozygous mutations, p.G46E and p.L444P. As the G46E have been considered as the protective gene against neuropathic genotype, we could assess the Type I GD in this patient. After one year of ERT, the growth velocity became 11 cm per year. Bone pain and fatigue disappeared. The volume of liver and spleen was reduced from 683 cm³ and 703 cm³ to 590 cm³ and 235 cm³, respectively. Although GD is an extremely rare disease in Korea, growth retardation and bone pain in children are the important signs which lead to early detection of GD and a simple radiologic finding is helpful to assess the GD at outpatient clinic. We highlight that the early diagnosis and early ERT is important for good growth and outcome for pediatric patients with GD.

Key words: Gaucher disease, GBA, Growth, Bone pain, Enzyme replacement therapy

서론

고셔병은 염색체 1q21에 위치하는 *GBA* 유전자의

변이로 발생하는 상염색체 열성질환으로 리소좀축적병 (lysosomal storage disease)에서 가장 대표적인 질환이다^{1,2)}. Ashkenazi Jewish의 경우 850명당 1명의 높은 빈도를 보이지만 일반적으로 모든 인종에서 5-10만 명 당 1명의 빈도를 보이는 드문 질환으로 lysosomal

책임저자: 김유미, 경상남도 양산시 물금읍 금오로 20
양산부산대학교병원 부산대학교 어린이병원 소아청소년과
Tel: 055)360-3173, Fax: 055)360-3502
E-mail: ymk@pusan.ac.kr

hydrolase glucocerebrosidase의 결어로 리소좀 내 glucosylceramide 및 glucosylsphingosine이 점진적으로 축적되며, 이러한 기질이 대식세포를 비롯 망상내피계(reticuloendothelial system)에 축적됨으로써 비장비대, 간 비대, 골격계 증상, 빈혈, 혈소판 감소 등의 증상이 전신적으로 나타난다²⁾. 신경계 증상 여부에 따라 비신경형인 1형 고셔병, 신경형인 2형(급성), 3형(만성) 고셔병으로 분류되고 있다¹⁾. 고셔병은 과거에는 성인 질환으로 여겨졌으나 실제 환자들의 대부분은 소아기에 증상이 발현되어 절반이 10세 이전에 진단되는 것으로 보고되며 주로 뼈 통증(bone pain), 대퇴골두의 무혈관성 괴사, 병적 골절(pathologic fracture) 등의 골격계 질환 및 심한 비장비대 및 간비대, 빈혈, 혈소판 감소 등의 혈액학적 증상을 동반한다³⁾. 과거 심한 비장비대에 대해 수술적 적출술을 시행하기도 하였으나 1990년대 효소대체요법이 가능해진 이후 간비장비대(hepatosplenomegaly), 골 증상, 혈액학적 문제들이 효과적으로 해결 됨에 따라 비장절제술은 현재 금기로 여겨진다¹⁾. 고셔병은 소아에 발병한 환자에서 질환의 진행이 빠르고 합병증 발생 위험이 높아지기에 소아에서의 조기 진단 및 치료가 무엇보다 중요하며 이를 위해 소아청소년과 의사들의 질환에 대한 인지와 진단을 위한 역할이 강조된다^{2,3)}.

본 증례는 *GBA* 유전자에서 p.G46E 변이를 동반한 2세 한국인 여아에서 간비장비대 외에 성장 부진, 다리 통증을 보여 고셔병 1형을 진단하였고 조기에 효소대체요법을 시작하여 성장과 골 증상의 호전을 확인하여 이에 대해 보고하고자 한다. ☞

증 례

본 증례의 환아는 2세 10개월 여아로 재태 연령 40 주, 출생 체중 3,000 g, 자연분만으로 출생하였으며 내원 6개월 전부터 원인 미상의 심한 비장비대, 성장 부진을 보여 부산대학교 어린이병원으로 의뢰되었으며 당시 하루 중일 지속되는 걷기 힘들 정도의 양측 다리 통증을 호소하였다. 신체 진찰에서 키 89 cm (12 백분위수), 몸무게 12.1 kg (10 백분위수), 머리둘레 49 cm (50 백분위수) 확인되었고 부모 키는 아버지 173 cm,

어머니 153 cm으로 부모 중간키가 156.5 cm이었다. 간은 4횡지로 커져있었고 비장은 골반 끝에 닿을 만큼 비대해져 있었다(Fig. 1A). 연령에 따른 정상 발달을 보였고 수평주시마비는 관찰되지 않았다. 일반혈액검사에서 백혈구 $5,610/\text{mm}^3$, 헤모글로빈 9.4 g/dL, 혈소판 $53 \times 10^3/\text{mm}^3$ 으로 빈혈과 혈소판감소증이 있었고 페리틴 104 ng/mL, 인슐린유사성장인자-1은 111.3 ng/mL, 인슐린유사성장인자결합단백-3은 3770 ng/mL로 정상 범위였다. 단순 방사선 촬영에서는 양측 대퇴골 말단부가 넓어지는 Erlenmeyer flask 변형이 관찰되었다(Fig. 1B). 고셔병 진단을 위해 백혈구의 glucocerebrosidase 활성도, *GBA* 유전자 분석을 진행하였다. glucocerebrosidase 효소 활성도는 0.8 nmol/mg prt/hr (참고 범위: 9.1-20.9 nmol/mg prt/hr)로 현저한 감소되었고 *GBA* 유전자에 대한 염기서열 분석에서 p.G46E와 p.L444P의 두 개의 돌연 변이가 확인되었

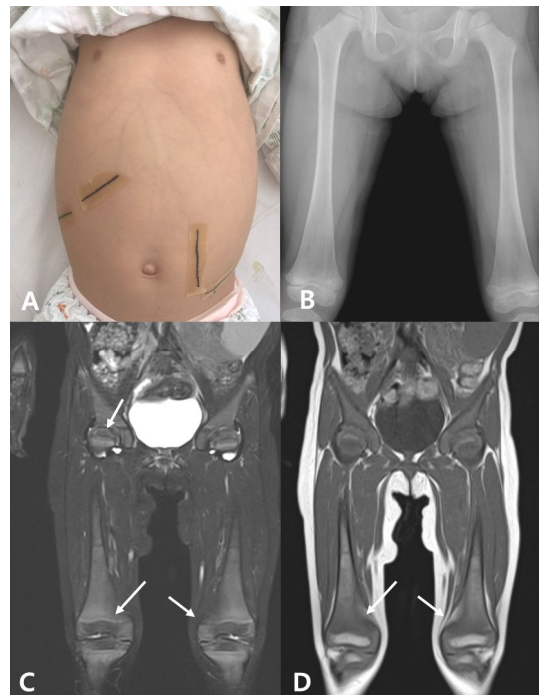


Fig. 1. Clinical photo of patient showing severe splenomegaly and hepatomegaly (A) and simple X-ray on upper leg showing distal femur widening like 'Erlenmeyer flask' which is associated with Gaucher disease. (B) Whole body magnetic resonance imaging showing the mild hyperintensity on T1WI and hypointensity on T2WI from bone marrow of the distal femur (C-D).

다. p.L444P는 신경형 유전자로 잘 알려져 있으나 같이 동반된 p.G46E 돌연변이의 경우 p.N370S와 같이 중추신경계의 침범이 없다고 알려진 유전자 변이를 확인하였다. 18세 언니와 부모에 대해 추가적인 유전자 분석을 시행한 결과 아버지가 p.G46E를 어머니가 p.L444P를 각각 보인하였고 언니는 두 변이 모두 가지고 있지 않았다. GBA 보인자인 아버지, 어머니의 부모, 형제, 자매에서의 파킨슨병에 대한 가족력은 없었다. 진단 후 추가적인 평가를 위해 복부 컴퓨터 단층 촬영과 전신 자기공명영상 촬영을 진행하였으며 고셔병 활성도를 평가하기 위해 angiotensin converting enzyme (ACE), acid phosphatase, chitotriosidase 검사를 시행하였다. 전신 자기공명영상에서는 몸통 뼈대(axial skeletons)와 긴 뼈(long bones)의 골수에서 T1, T2 신호 감소가 관찰되어 고셔 세포 침윤이 의심되었고 심한 비장비대와 간비대가 관찰되었다(Fig. 1C, D). ACE 350 U/L (참고 범위: 29-112 U/L), acid phosphatase 34.0 U/L (참고 범위: 0.0-6.5 U/L), chitotriosidase 4,062.5 nmol/hr/mL plasma (참고 범위: 4-76 nmol/hr/mL plasma)로 모두 증가되어 있었다(Table 1). 첫 효소 대체 요법은 입원하여 peniramine 0.1 mg/kg, hydrocortisone 1 mg/kg로 전 처치 시행 후 모니터링 하에 imiglucerase (cerezyme[®]) 60 IU/kg을 투여하였고 이후 2주 간격으로 외래에서 투여하였다. 투약 직후 발 뒷꿈치 주변의 발진 및 자극 없이 발

생된 비 출혈, 그리고 2-3일 간의 복통을 호소하였으나 이후 반복적으로 투약하며 이러한 증상은 호전되어 peniramine, hydrocortisone 등의 전 처치도 6주 뒤에는 중단하였다. 만성 피로감과 보행시의 다리 통증을 호소하는 횡수가 투약 1개월부터 호전되었다. 투약 6개월 후의 키는 95.3 cm (29 백분위수)로 치료 전과 비교하여 6.3 cm 증가하였으며 일반혈액검사에서 백혈구 7,960/mm³, 헤모글로빈 11.8 g/dL, 혈소판 84×10³/mm³로 헤모글로빈, 혈소판 모두 증가하였으며 고셔 세포 활성도는 ACE 112 U/L, acid phosphatase 11.9 U/L, chitotriosidase 1,579.3 nmol/hr/ml plasma로 큰 폭으로 감소되었다. 투약 12개월 후 키 100 cm (48 백분위수)로 1년 전과 비교하여 11 cm 증가, 6개월 전과 비교하여 4.7 cm 증가하였으며 일반혈액검사서 백혈구 5,830/mm³, 헤모글로빈 12.5 g/dL, 혈소판 127×10³/mm³, ACE 87 U/L, acid phosphatase 8.1 U/L, chitotriosidase 738.4 nmol/hr/ml plasma로 확인되었다. 효소 치료 전에 시행하였던 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 간과 비장의 크기는 683 cm³, 703 cm³이었으나 투약 12개월 후 컴퓨터 단층 촬영에서는 590 cm³, 235 cm³으로 현저히 감소하였다(Fig. 2). 현재 다리 통증은 사라졌고 효소 치료에 대한 부작용 없이 치료 진행 중으로 치료 2년째 골격계 침범에 대한 치료 반응을 확인하기 위해 전신 자기공명영상을 계획 중이다.

Table 1. Summary of the Characteristics at Diagnosis and Clinical Course after Enzyme Replacement Therapy in Gaucher Disease Patient

| Parameter | Normal range | Baseline | 3 month after ERT | 6 months after ERT | 12 months after ERT |
|------------------------------------|--------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Height, cm (percentile) | | 89 (12 th) | 93.2 (27 th) | 95.3 (29 th) | 100 (48 th) |
| Hb, mg/dL | 10.2-12.7 | 9.4 | 11.1 | 11.4 | 12.5 |
| Platelet, 10 ³ /uL | 189-394 | 53 | 54 | 85 | 127 |
| Ferritin, ng/mL | 22-158 | 104 | 179 | 241 | 142 |
| IGF-1, ng/mL | 13-187 | 111.3 | - | - | 130.6 |
| IGFBP-3, ng/mL | 1,000-4,700 | 3,770 | - | - | 2,420 |
| Angiotensin-converting enzyme, U/L | 29-112 | 350 | 178 | 122 | 87 |
| Acid phosphatase, U/L | 0.0-6.5 | 34.0 | 16.6 | 11.9 | 8.1 |
| Chitotriosidase, nmol/hr/mL plasma | 4-76 | 4,062.5 | 2,780.2 | 1,579.3 | 738.4 |
| Glucocerebrosidase, nmol/hr/mg | 23-53.9 | 11.8 | - | - | - |

Abbreviations: ERT, enzyme replacement therapy; IGF-1, insulin like growth factor-1; IGFBP-3, insulin like growth factor binding protein-3.

고찰

고셔병은 서양에서는 95% 이상이 비신경형인 1형 고셔병으로 대부분을 차지하는 반면, 일본, 중국, 한국에서는 신경형인 2형, 3형이 60%를 차지하여 인종에 따라 대조적인 분포를 보인다⁴⁾. 이러한 임상형 분포의 차이를 살펴보면 서양에서는 신경 보호 유전자로 여겨지는 N370S가 70%이상 대부분을 차지하는 반면, 한국, 일본은 N370S는 보고되지 않으며 오히려 신경형 유전자로 잘 알려진 L444P가 빈도가 높아 이러한 유전형의 차이로 신경형 고셔병의 빈도가 더 높은 것으로 여겨진다⁴⁾. 실제 한국인의 *GBA* 유전자 돌연변이에 대한 분석을 살펴보면 L444P가 20.8%로 가장 높았고

그 외 F231I, R257Q, N188S 등의 신경형 돌연변이가 주를 이루었다⁴⁾. 독특한 것은 본 증례의 환아에게도 발견된 G46E 변이가 한국인에서만 보고되었고 또한 1형 환자들에서만 발견되어 서양의 N370S와 같은 신경 보호 유전자로 생각된다^{4,5)}. 이전 연구들과 본 증례를 포함하여 G46E 변이를 동반한 14명의 한국인 고셔병 환자들의 특징들을 비교해보면 모두 비신경형 고셔병으로 간비대, 비장비대가 공통적으로 관찰되었으며 골격계 침범은 35.7% (5/14명)에서 관찰되었으며 진단 연령이 1세부터 57세까지 다양하였으나 본 증례와 같이 5세 미만에 진단된 영유아가 64.3% (9/14명)로 많았다(Table 2). 소아 고셔병에서 흔히 보이는 소견은 비장비대(95%), 간비대(87%), 혈소판 감소증(50%),



Fig. 2. Abdominal computed tomography scans showing severe hepatosplenomegaly at baseline (A) and remarkable reduction of liver and spleen at 1 year after enzyme replacement therapy (B).

Table 2. Clinical Characteristics in Gaucher Disease Patients having G46E of *GBA* from Present Case and Previous Reports

| Patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|--------------|
| Genotype | G46E/ L444P | G46E/ L444P | G46E/ L444P | G46E/ V191G | G46E/ F213I | G46E/ R120W | G46E/ G46E | G46E/ F213I | G46E/ R257Q | G46E/ Rec 8a | G46E/ L444P | G46E/ G46E | G46E/ L444P | G46E/ ? |
| Phenotype | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 | Type 1 |
| Sex | Female | Male | Female | Male | Female | Female | Female | Male | Female | Female | Female | Male | Male | Male |
| Age at diagnosis | 2y 10m | 2y | 2y 3m | 23y | 11 y | 1y 1m | 30y | 4y 6m | 1y 11m | 1y 10m | 2y 2m | 3y | 57y | 12y 3m |
| Age on ERT | 2y 10m | 9y | 3y 4m | 31y | 20y 3m | 1y 2m | 31y 3m | 4y 6m | 1y 11m | 1y 11m | 2y 2m | 3y | 57y | 12y 3m |
| splenomegaly | + | +, Sp | + | + | +, Sp | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Hepatosplenomegaly | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Thrombocytopenia | + | ND | ND | ND | ND | ND | + | ND | ND | ND | + | + | + | ND |
| Anemia | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | | | | | | | | pancytopenia | | |
| Bone pain, | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Skeletal involvement | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| | | | | | femur AVN | | | | | | | | femur AVN | femur AVN |
| Reference | Present case | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Abbreviations: ERT, enzyme replacement therapy; Sp, splenectomy; ND, not described; AVN, avascular necrosis.

빈혈(40%) 외에 성장 부진(34%), 뼈 통증(27%), 영상에서의 골격계 이상소견(81%)이 알려져 있어 이러한 임상 특징을 보이는 소아에서 고셔병 감별이 필요하다⁶⁾.

비장비대는 대개 1-2세 경에 발견되며 6세 미만의 소아의 99%가 첫 증상으로 보이는데 동반증상으로는 무증상에서부터 복부팽만, 조기 포만감, 복부 통증까지 다양하게 나타날 수 있다⁶⁾. 고셔병의 골격계 증상은 당 지질 물질의 조골 세포 침윤과 고셔 세포의 골수 침윤, 그리고 이러한 세포에서 분비되는 시토카인(cytokine)의 영향으로 발생된다⁶⁾. ICGG Gaucher registry 데이터에 따르면 영상에서 골격계 이상소견 중 가장 흔한 소견은 Erlenmeyer flask 변형(49%)이었다^{2,6,7)}. Erlenmeyer flask 변형이란 대퇴골의 원위부 골간단, 골단 부위의 이상소견을 뜻하며 이는 정상적인 뼈 곡선의 결여와 피질부가 얇아짐에 따라 Erlenmeyer flask 모양과 유사한 형태를 보이게 된다. 본 증례의 환아도 대퇴부의 단순 방사선 촬영검사에서 Erlenmeyer flask 변형이 있어 단시간 내에 고셔병을 진단할 수 있는 중요한 단서가 되었다. 국내 고셔병 분포에서 신경형 고셔병이 60%를 차지한다는 점을 고려할 때 신경형 고셔병 소아를 조기에 발견하기 위해 수평주시마비를 확인하는 것이 중요한 진찰 소견이 되겠다^{7,8)}. 수평주시마비를 동반하는 신경형 고셔병에서는 좌, 우를 주시하고자 할 때 눈동자 대신 고개를 돌리는 모습을 통해 확인할 수 있다^{6,9)}. 성장 장애는 5 백분위수 미만의 성장을 보이는 경우가 34%, 5-25 백분위수를 보이는 경우가 28%를 보였고 성장속도의 둔화는 6세 미만에 발병한 경우에 더 뚜렷하였다²⁾. 고셔병에서의 이러한 성장 지연의 원인은 간 침범으로 인해 인슐린유사성장인자들의 결여, 고셔병으로 인한 에너지 요구량의 증가 등이 제시되고 있다⁹⁾.

GBA 유전자에 대한 재조합 효소 대체 요법이 시행된 이후로 비신경형인 1형 고셔병 뿐만 아니라 신경형인 3형 고셔병 모두에게서 간비장비대와 빈혈, 혈소판 감소 등의 혈액학적 이상에 대해 주목 할 만한 임상적 변화를 가져왔다^{1,8)}.

1형 소아 고셔병 환자를 대상으로 884명의 효소 대체 요법에 대한 8년 간의 추적 연구에서도 702명 중

298명의 환아가 진단 시 키가 5 백분위수 이하였으나 8년 간의 효소 치료 이후에는 환아들의 키 중앙값이 일반 소아의 키 중앙값과 차이를 보이지 않을 정도로 급격한 성장을 보였으며 효소 대체 요법 치료 6.6년에 키 성장뿐만 아니라 골 밀도에서도 일반 소아와 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다¹⁰⁾. 심한 뼈 통증, 골 위기에 있어서도 효소 대체 요법 치료 2년 후 증상이 호전되어 효소 대체 요법을 통해 소아 고셔병에서 키 성장, 골 밀도, 뼈 통증에 모두 큰 호전을 보였다¹⁰⁾.

반면 소아기에 발병된 고셔병이 진단되기까지 오랜 시간이 걸릴 경우 성장 장애 뿐만 아니라 비가역적인 합병증이 발생하게 되는데 여기에는 대퇴골두 무혈관성 괴사, 간, 비장 또는 골수의 섬유화, 폐동맥 고혈압 등이 발생할 수 있다^{1,7)}. 고셔병 진단이 지연되어 치료가 늦어진 환자 중 25%가 이러한 비가역적 합병증을 동반하였다고 보고된다^{7,8)}. 국내 G46E 변이를 동반한 환자들에서도 5세 이후에 진단된 5명의 환자들 중 3명이 진단 시 대퇴골두의 무혈관성 골 괴사를 보였다 (Table 2).

고셔병 환자를 조기 진단하기 위해서는 비장 비대와 혈소판 감소 또는 빈혈을 동반한 환아에서 특징적인 Erlenmeyer flask 변형, 사시 또는 수평주시마비, 성장 부진, 고셔 세포 활성도와 관련된 biomarker의 증가 여부를 확인이 중요하겠으며 이 중 한 가지라도 해당이 될 경우 효소 분석을 고려하는 것이 고셔병을 진단하는데 도움이 될 수 있겠다⁷⁾.

최근 고셔병 치료제로 glucosylceramide synthase의 선택적 억제제인 경구약 eliglustat tartrate (cerdelga[®])이 개발되었는데 1형 고셔병 성인을 대상으로 시행한 기존의 imiglucerase (cerezyme[®]) 투약과 eliglustat tartrate (cerdelga[®])의 효과 및 안전성에 대한 비교 연구를 통해 혈액학적 지표 유지와 간비장비대 호전에서 큰 차이를 보이지 않았고 삶의 질과 연관되어 있는 골기질(bone matrix) 유지에도 차이를 보이지 않아 기존 주사 제제에서 경구약으로의 전환이 가능해졌다¹¹⁾. 무엇보다 소아 환자들에서 2주마다 효소 대체 요법을 위해 주사를 맞는 것이 가장 큰 어려움이기에 이러한 경구 치료제의 개발은 매우 고무적인 소식이나 아직 소아에서의 적정 용량, 안정성, 성장, 발달에

미치는 영향 등에 대해 충분한 조사와 임상 연구가 필요한 상태이다.

본 증례는 비장비대, 혈액학적 이상과 함께 성장 부진, 다리 통증을 호소하여 2세에 진단된 비신경형 고셔병 환아에서 단기간의 효소 대체 요법을 통해 혈액학적 지표, 간비대, 비장비대, 골 증상에서 호전을 보였고 빠른 성장 속도를 확인하였다. 또한 본 증례에서 확인된 G46E 변이는 한국인 비신경형 고셔병 환자에서만 발견되는 독특한 변이로 같은 유전형을 가지는 국내 환자들의 발병 특징, 치료 반응 및 장기적인 경과 등에 대한 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

고셔병은 리소좀축적병으로 lysosomal hydrolase glucocerebrosidase 결여로 간비장비대, 골격계 증상, 빈혈, 혈소판 감소증의 증상을 나타내는 드문 상염색체 유전 질환이다. 본 증례에서는 2세 여아에서 간비장비대, 다리 통증, 성장부진이 관찰되어 시행한 단순 방사선 촬영 검사에 Erlenmeyer flask 변형을 확인하여 고셔병을 의심하였고 효소 분석 및 유전자 검사를 통해 확진하였다. 환아에서 한국인 비신경형 고셔병에서만 관찰되는 G46E 돌연변이를 확인하였고 1년 간의 효소 대체 요법을 통해 성장, 혈액학적 지표, 간비장비대 및 골증상의 호전을 확인하였기에 본 증례를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and Complications. Br J Haematol 2014;165(4):427-40.
- 2) Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:603-8.
- 3) Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr 2004; 144:112-20.
- 4) Jeong SY, Park SJ, Kim HJ. Clinical and genetic characteristics of Korean patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2011;46:11-4.
- 5) Lee JY, Lee BH, Kim GH, Jung CW, Lee J, Choi JH, Yoo HW. Clinical and genetic characteristics of Gaucher disease according to phenotypic subgroups. Korean J Pediatr 2012;55:48-53.
- 6) Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. Eur J Pediatr 2013;172:447-58.
- 7) Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1905-9.
- 8) Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease—Diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol 2011;86:110-5.
- 9) Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr 2004; 163(2):58-66.
- 10) 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;122:1182-90.
- 11) Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2015;385:2355-62.