

โรค Gaucher

กัจจกร ตติยภวี่*

บัญญัติ เสกสรรค้*

ยง ภูวรวรรณ*

อายุตม์ ธรรมครองอายุตม์*

Tatiyakavee K, Seksarn P, Poovorawan Y, Dharmkrong-At A. Gaucher's disease. Chula Med J 1984 ; 28 (10) : 1149-1159

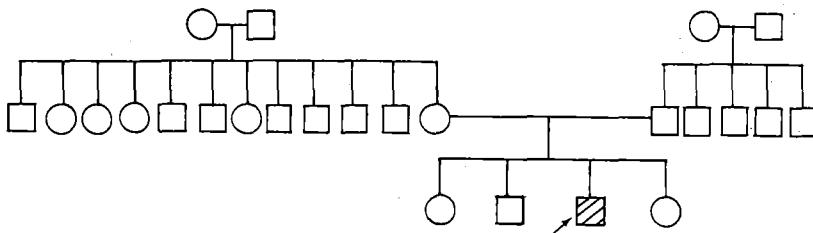
Gaucher's disease has been reported in Thailand since 1967. This paper is to report another 2 cases of Gaucher's disease in children seen at Pediatric Department, Chulalongkorn Hospital during 1982 to 1983. Both cases are boys, age $2\frac{1}{2}$ and 2 year respectively, presented with marked abdominal distension, pale and failure to thrive. They had hepatosplenomegaly, anemia and thrombocytopenia. The typical Gaucher cells were found from their bone marrow examinations. Serum acid phosphatase was increased and "Erlenmeyer-Flask" appearance at distal end of femurs from bone x-ray was noted in the second boy. The diagnosis of Gaucher's disease type I was made because there was no CNS abnormality. The collective reports of the Gaucher's disease in Thailand are also reviewed, the guidelines of diagnosis are summarized.

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรค Gaucher พบได้ไม่บ่อยในเด็ก เป็นโรคทางพันธุกรรม ถ่ายทอด แบบ autosomal recessive เกิดจากการขาด gluco-cerebrosidase enzyme ทำให้มีการคั่งของ sphingolipid ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบ reticuloendothelial ซึ่งทำให้อวัยวะต่าง ๆ เสียหน้าที่ในการทำงาน เกิดอาการ และอาการแสดงต่างๆ ที่พบบ่อยได้แก่ เจริญเติบโตช้า ตับโต ม้ามโตมาก อาการทางระบบโลหิตเกิดจากการมี hypersplenism ได้แก่ อาการซีด มีจ้ำเลือดออกง่าย ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น มีอาการตัวเกร็ง เท็นเซสตาเหล่ ชัก กลืนอาหารลำบาก หายใจลำบาก และ laryngospasm ในรายที่มีอาการทางระบบประสาท

กลางมาก มักจะมีการดำเนินโรคเร็ว และเสียชีวิตตั้งแต่วัยเด็ก ด้วยปัญหาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายพบอาการทางกระดูกและข้อได้ เช่น กระดูกเปราะหักง่าย

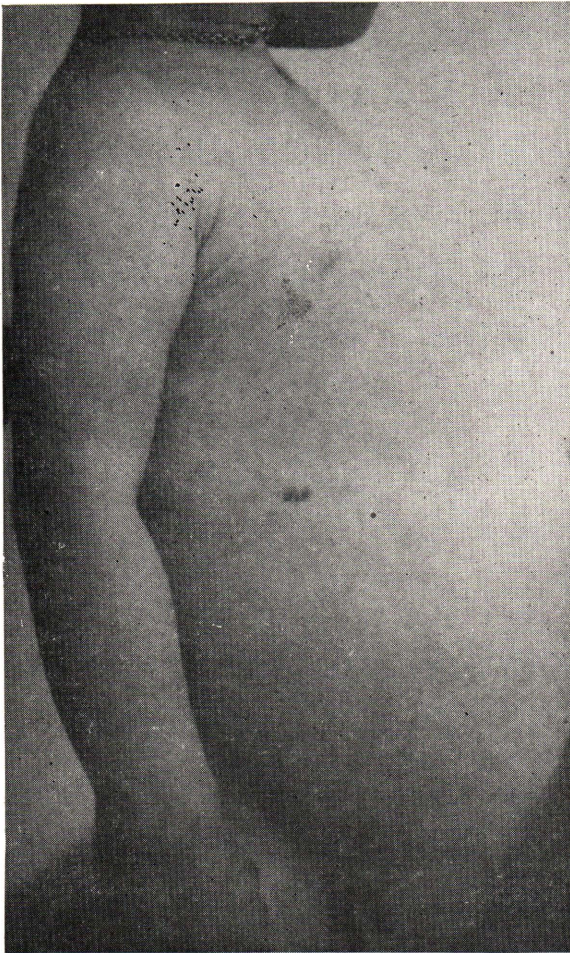
รายงานนี้แสดงถึงผู้ป่วยเด็ก 2 ราย ซึ่งได้รับการตรวจรักษาจากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในระหว่างปี 2525 ถึง 2526 ผู้ป่วยทั้ง 2 รายได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค Gaucher Type I รายงานนี้ได้รวบรวมและเปรียบเทียบรายงานผู้ป่วยโรคนี้ รายอื่น ๆ ซึ่งได้รายงานในวารสารของประเทศไทย เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาถึงโรคนี้ในประเทศไทย ทั้งในการให้การวินิจฉัย และให้การรักษาต่อไป



ผู้ป่วยรายที่ 1

เด็กชายไทยอายุ 2 ปี 5 เดือน บ้านอยู่กรุงเทพมหานคร มาด้วยประวัติว่า 11 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดท้อง ได้รับการตรวจรักษาและติดตามการตรวจรักษาจาก

โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ระหว่างนี้เจ็บป่วยบ่อยครั้ง มารดาผู้ป่วยสังเกตพบว่าท้องโตขึ้น ให้รับประทานยาแผนโบราณ ต่อมาไปรับการตรวจรักษาจากโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง แพทย์พบตับโต ซีด ได้ตรวจเจาะไข



รูปที่ 1 ผู้ป่วยรายที่ 1 แสดงท้องมีขนาดโตมากจากม้ามที่มีขนาดใหญ่

กระดูก เพื่อการวินิจฉัย ผู้ป่วยขาดการติดตามการตรวจรักษา จึงมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วย

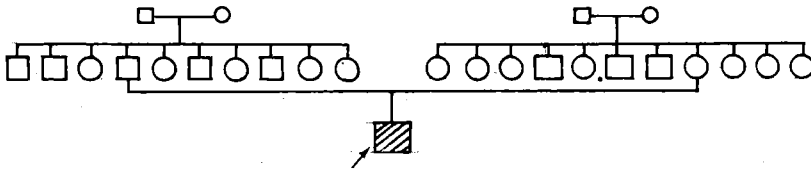
เป็นบุตรคนที่ 3 ในจำนวน 4 คน ไม่มีประวัติโรคเลือด วัณโรค และเบาหวานในครอบครัวรายละเอียดของครอบครัว ดังแสดงใน Pedigree.

การตรวจร่างกายผู้ป่วย พบว่าซีด ท้องโตมาก มีจ้ำเลือด ecchymosis ที่ขา ทั้ง 2 ข้างตับโต ม้ามโตมาก ไม่พบอาการผิดปกติทางระบบประสาท การตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 5.6 กรัม % WBC 4650 เซลล์/ลบ.มม. เป็น N 18 % B 2 % E 2 % L 78 % platelet 5000 เซลล์/ลบ.มม. reticulocyte 9.0% ลักษณะของ RBC เป็น anisopoikilocytosis hypochromic พบ nucleated RBC 2 cells/WBC 100 cells ตรวจปัสสาวะไม่พบความผิดปกติ ตรวจทางรังสีพบ ตับ ม้ามโต และมีน้ำในช่องท้อง ไม่พบความผิดปกติของกระดูกตรวจไขกระดูกพบ Gaucher's cells ได้รับการตรวจรักษาแบบประคับประคอง และนัดติดตามการตรวจรักษาต่อไป

ผู้ป่วยรายที่ 2

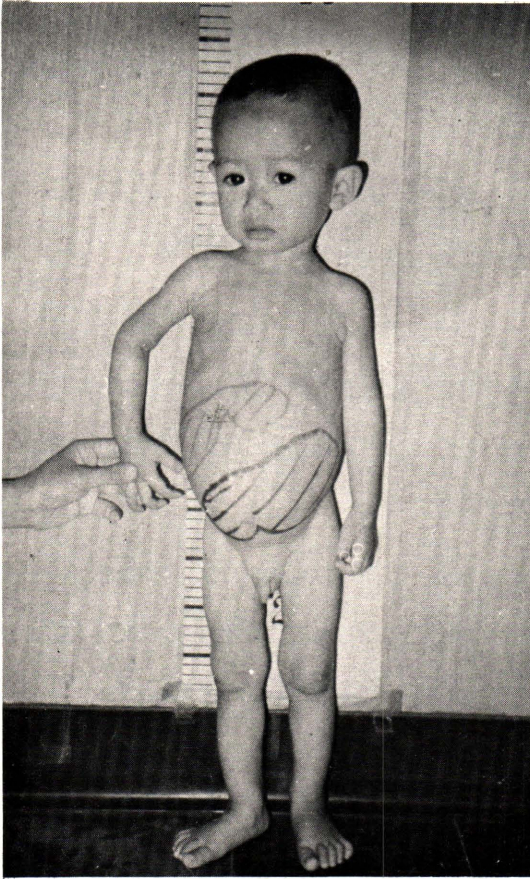
เด็กชายไทยอายุ 2 ปี บ้านอยู่สกลนคร ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลสกลนคร ด้วยเรื่อง ม้ามโต 1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ซีด ตรวจพบม้ามโต ได้รับการรักษาแบบ ประคับ-ประคองจากโรงพยาบาลสกลนคร ต่อมามีไข้

และเจ็บป่วยบ่อยครั้ง 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ไอ เนื่องจากม้ามโตมาก จึงส่งต่อผู้ป่วย มาเพื่อหาสาเหตุ และให้การวินิจฉัยโรค ผู้ป่วย เป็นบุตรคนแรก พัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ ปกติ รายละเอียดของครอบครัวดังแสดงใน pedigree

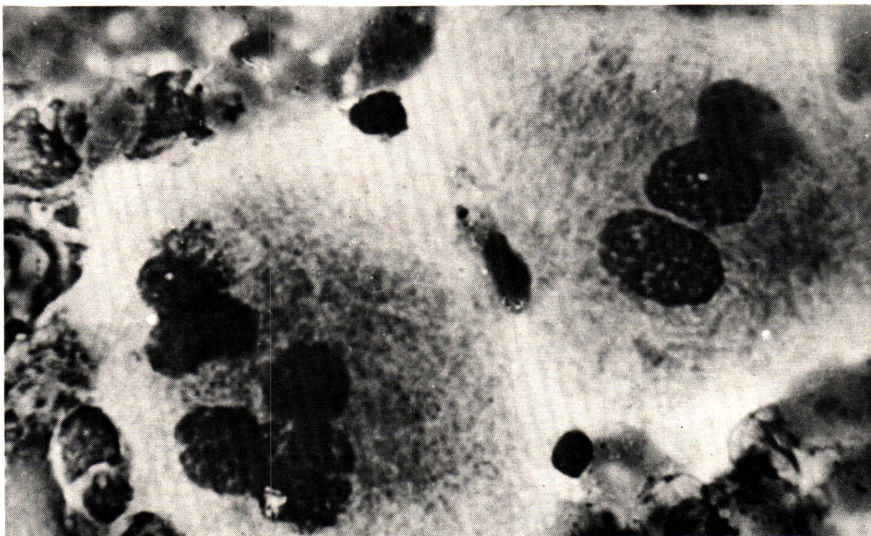


การตรวจร่างกาย ผู้ป่วยซีด ผอม ท้องโต อกนูนๆ 38.7° ซ. ชีพจร 140 ครั้งต่อนาที หายใจ 36 ครั้งต่อนาที น้ำหนัก 7.4 กก. สูง 74.5 ซม. ตรวจพบเสียง rhonchi ในปอดทั้งสองข้าง ตับโต ม้ามโตมาก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 9.2 กรัม % WBC 2600 เซลล์ ต่อ ลบ.มม. N 53% L 47% ตรวจปัสสาวะ ปกติ BUN 6 มก. % Cr 0.3 มก. % Na 131 mEq/L K 4.0 mEq/L HCO₃ 15 mEq/L Cl 97 mEq/L acid phosphatase 12.8 u

(0.5-5.0 u) การตรวจทางรังสีพบปอดอักเสบ ทั้งสองข้าง ตรวจกระดูกพบปลายกระดูก femurs ทั้งสองข้างบาน ออกคล้ายรูปกล้วย ตรวจไขกระดูกพบ Gaucher cells ได้ให้การ รักษาปอดอักเสบจนหาย ให้การรักษาแบบ ประคับประคองเกี่ยวกับโรค Gaucher บอกการ พยากรณ์โรค และให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม แก่บิดามารดาผู้ป่วย นัดติดตามการตรวจรักษา ต่อไป



รูปที่ 2,3 ผู้ป่วยรายที่ 2 แสดงให้เห็นขนาดของตับและม้ามที่มโตขนาดใหญ่มาก



รูปที่ 4 ลักษณะของ Gaucher cells เป็น histiocyte ขนาดใหญ่ที่มีหลายนิวเคลียส ลักษณะ cytoplasm ถูกลายขย้มไหม

อภิปราย

โรค Gaucher เริ่มมีรายงานครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1882 โดย Phillipe C.E. Gaucher ต่อมา มีรายงานผู้ป่วยโรคนี้มากขึ้นอีกกว่า 500 ราย อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแตกต่างกันเป็น 3 กลุ่มแบ่งตามอาการทางระบบประสาทกลาง และการดำเนินโรค กลุ่มที่ 1 (type I or adult type or chronic non-neuropathic type) พบได้บ่อยในชนชาติ Ashkenazi Jews กลุ่มนี้ไม่มีอาการทางระบบประสาทกลาง การดำเนินโรคช้า มักพบอาการทางระบบโลหิต และอาการทางระบบกระดูก และข้อมากกว่ากลุ่มอื่น กลุ่มที่ 2 (type II or infantile type or acute neuropathic type) พบในเด็กเล็กเริ่มมีอาการก่อน 6 เดือน มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ตัวเกร็ง คอแข็ง กลืนลำบาก ตาเหล่ ชัก การดำเนินโรคเร็ว มักเสียชีวิตก่อนอายุ 2 ปี กลุ่มที่ 3 (Type III or juvenile type or subacute neuropathic type) พบได้บ่อยในชนชาติ Sweden มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางไม่มาก เช่น บัญญาอ่อน ชัก การดำเนินโรคช้า

สำหรับรายงานในประเทศไทย

พ.ศ. 2510 พญ. สุกสาคร ตูจินดา ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 2 พี่น้องป่วยด้วยโรค

Gaucher ซึ่งเป็นรายงานครั้งแรกในประเทศไทย⁽¹⁾

พ.ศ. 2513 นพ. วิจารย์ พาณิช ได้รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 18 ปี⁽²⁾

พ.ศ. 2514 นพ. บัญจะ กุลพงษ์ ได้รายงานผู้ป่วยเด็กอายุ 8 เดือน บป่วยเป็นโรค Gaucher ชนิด infantile type รายแรกของประเทศไทย⁽³⁾

พ.ศ. 2519 นพ. วิจารย์ พาณิช และคณะ ได้อภิปรายคลินิกพร้อมพยาธิ (CPC) ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 2 ปี ซึ่งเป็นโรค Gaucher⁽⁴⁾

พ.ศ. 2520 พญ. วรพรรณ ต้นไพจิตร ได้รายงานผู้ป่วย 9 ราย ในการประชุมวิชาการของสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย⁽⁵⁾

พ.ศ. 2520 นพ. วิบูลย์ศักดิ์ สุมานพ ได้รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 9 ปี⁽⁶⁾

พ.ศ. 2524 พญ. วันเพ็ญ โชติชื่น ได้รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 20 ปี⁽⁷⁾

พ.ศ. 2527 นพ. วิชัย เหล่าสมบัติ ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 2 ราย⁽⁸⁾

ซึ่งรายงานที่นำมาจากวารสารต่างๆ ของประเทศไทย สามารถนำมาเปรียบเทียบกับรายงานผู้ป่วย 2 รายนี้ ได้ดังตารางที่ 1 และตารางที่ 2

Table 1 The comparison of clinical data from reports in Thailand.

	Report ⁽²⁾	Report ⁽³⁾	Report ⁽⁴⁾	Report ⁽⁶⁾	Report ⁽⁷⁾	Report ⁽⁸⁾		CASE 1	CASE 2
	in 1970	in 1971	in 1976	in 1977	in 1981	2 cases in 1984			
Sex	M	F	F	F	F	F	M	M	M
Age	18 yr	8 mo	2 yr	9 yr	20 yr	8 mo	11 mo	2½ yr	2 yr
Fail to thrive	-	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Hepatosplenomegaly	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Pale	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Petichiae	no	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes
CNS Symptoms*	no	yes	no	no	no	yes	yes	no	no
Bone Symptoms*	no	no	no	no	no	no	no	no	no

* CNS symptoms include dysphagia, hypertonicity or spasticity, strabismus, strabismus, laryngeal spasm, extrapyramidal tract signs, dyspnea.

• Bone symptoms include bone pain and fracture.

Table 2 The comparison of lab. and x-ray findings from reports in Thailand

	Report (2)	Report (3)	Report (4)	Report (6)	Report (7)	Report (8)		CASE 1	CASE 2
	in 1970	in 1971	in 1976	in 1977	in 1981	2 cases in 1984			
Anemia	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Thrombocytopenia	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes
Acid phasphatase	↑	N	-	↑	↑	-	↑	-	
Gaucher cell	+ve	+ve	+ve	+ve	+ve	+ve	+ve	+ve	+ve
Bone x-ray	-	-	-	Abnormal*	N	N	N	N	Abnormal*

(↑ = increased, N = normal, - = no data)

* Abnormal bone x-ray findings include "Erlenmeyer flask appearance", sclerotic changes and osteolytic changes.

ผู้ป่วยโรค Gaucher นี้ มักมาพบแพทย์ ด้วยปัญหา ตับ ม้ามโต และซีด ดังนั้น จึง จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยแยกโรค ที่อาจมาด้วย ปัญหาเดียวกัน ได้แก่

1. โรคติดเชื้อ เช่น มาลาเรีย ไทฟอยด์ วัณโรค การติดเชื้อในครรภ์มารดา
2. โรคทางโลหิตวิทยา เช่น thalassemia, congenital spherocytosis, leukemia
3. โรคทางเมตาบอลิซึม เช่น Niemann-Pick disease, Wolman's disease
4. โรคทางศัลยกรรม เช่น เนื้องอก ผนังหลอดเลือด, vascular anomalies
5. โรคอื่น ๆ เช่น histiocytosis-x, collagen disease, sarcoidosis

การวินิจฉัยที่ถูกต้องนั้นจำเป็นต้องอาศัย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ มักพบโลหิตจาง เกร็ดเลือดต่ำ บางครั้งอาจพบเม็ดโลหิตขาวต่ำ ด้วยเนื่องจากภาวะ hypersplenism ระดับซีรั่ม acid phosphatase เพิ่มขึ้นเป็นส่วนใหญ่⁽⁹⁾ acid phosphatase นี้ต่างจากที่พบในโรคมะเร็ง ของต่อมลูกหมากคือเป็นชนิดที่ non-tartrate inhibitable การตรวจไขกระดูกเป็นกุญแจ สำคัญในการให้การวินิจฉัยโรคนี้ จะพบเซลล์ Gaucher มีลักษณะเฉพาะตัวเป็น histiocyte ขนาดใหญ่ (20-100 ไมครอน) มีนิวเคลียส

อยู่ริมเซลล์ ใน cytoplasm มีลักษณะเป็น ลายเส้นคล้ายขี้มไหม หรือกระดาษทิชชู ยับ ๆ อย่างไรก็ดีตามบางครั้งอาจพบเซลล์ ลักษณะคล้ายเซลล์ Gaucher ได้ในผู้ป่วย chronic myelocytic leukemia^(10,11,12) acute leukemia⁽¹³⁾ และใน thalassemia ซึ่งเชื่อว่า เกิดจากการเพิ่ม turnover rate ของเซลล์นั้นเอง นอกจากนี้ยังพบเซลล์ดังกล่าวได้ในโรค Lobomycosis⁽¹⁴⁾ และ Granular cell tumor⁽¹⁵⁾ การตรวจทางรังสีอาจพบความผิดปกติของกระดูก ได้โดยเฉพาะบริเวณปลายล่างของกระดูก femur มักพบลักษณะบานออกคล้ายรูปกรวย "Erlenmeyer flask" นอกจากนี้ยังอาจพบการ เปลี่ยนแปลงแบบ sclerotic หรือ osteolytic ของกระดูกได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม Adult Type⁽¹⁶⁾ ความผิดปกติของปอดจากการตรวจ ทางรังสีอาจพบได้ เนื่องจากมีการ infiltration ที่ alveoli, interstitial tissue และ bronchial tree อย่างไรก็ดีตามต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ ติดเชื้อของปอดซึ่งพบได้บ่อยกว่า

การตรวจวัดระดับ glucocerebrosidase พบว่าระดับ glucocerebrosidase ลดลง ทั้ง จากเนื้อเยื่อของผู้ป่วยหรือจาก peripheral polymorpho nuclear leukocyte ถึงแม้ว่าการ ตรวจหาระดับเอนไซม์นี้ไม่จำเป็นในการยืนยัน ในการวินิจฉัยโรค แต่ก็มิใช่ประโยชน์ในการ

ตรวจหา heterozygous carrier⁽¹⁷⁾ และเพื่อการวินิจฉัยตั้งแต่ทารกในครรภ์⁽¹⁸⁾ ในรายที่มีอัตราเสี่ยงสูง การตรวจดังกล่าวนี้ยังทำไม่ได้ในประเทศไทย

ในปัจจุบันการรักษาโดยระดับประคองการตัดม้ามเลือกทำในรายที่มีภาวะเลือดออกง่ายอย่างมาก ซึ่งเป็นผลจากภาวะ hypersplenism และทำในรายที่ม้ามมีขนาดใหญ่มากจนทรมาณต่อผู้ป่วย ทำให้หายใจลำบาก โดยทั่วไปการผ่าตัดม้ามก่อนข้างปอดคัมยและได้ผลพอสมควร⁽¹⁹⁾ ปัจจุบันได้มีการศึกษาการทำ partial splenic embolization เพื่อลดปัญหาแทรกซ้อนจากการตัดม้ามพบว่าได้ผลในเบื้องต้นดีพอสมควร⁽²⁰⁾ การรักษาโดยการปลูกม้าม⁽²¹⁾ และปลูกไต⁽²²⁾ ซึ่งเป็นอวัยวะที่มีระดับ glucocerebrosidase สูง, ยังมีปัญหาอยู่มาก การรักษาทดแทนโดยการให้ purified human

placental glucocerebrosidase⁽²³⁾ พบว่าได้ผล อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวทำได้ในต่างประเทศเพียงบางแห่งเท่านั้น

สรุป

โรค Gaucher เริ่มมีรายงานในประเทศไทยมากกว่า 20 รายในช่วง 16 ปี การวินิจฉัยทำได้ไม่ยาก ลักษณะเด็กเลี้ยงไม่โต ตับม้ามโต ร่วมกับอาการซีด มักเป็นอาการนำของผู้ป่วย การตรวจห้องปฏิบัติการได้แก่ การตรวจวัดระดับของ acid phosphatase ที่เพิ่มขึ้น และการตรวจพบลักษณะของเซลล์ Gaucher ในไขกระดูก เป็นกุญแจสำคัญในการยืนยันการวินิจฉัยโรค นอกจากการรักษาแบบประคับประคองและตัดม้ามในรายที่มีข้อบ่งแล้ว การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมและการพยากรณ์โรคนับเป็นสิ่งจำเป็นไม่น้อยเช่นกัน

อ้างอิง

1. Tuchinda S. Gaucher's disease, the first case report in Thailand. Annual Scientific Meeting of Pediatric Society of Thailand, 1967
2. Panich V, Na-Nakorn S, Krutatrachu M. Gaucher's disease : report of a case. Siriraj Hosp Gaz. 1970 Jan ; 22 (1) : 23-34
3. Kulapong P, Saeng-Udom C, Huansuriya S. The acute infantile Gaucher's disease : report of the first case in Chiang Mai. Chiang Mai Med Bull 1971 Apr ; 10 (2) : 99-109
4. Panich U, Tuchinda M, Ratanarapee S. CPC No 10/2518. Siriraj Hosp Gaz. 1976 May ; 28 (5) : 820-828
5. Tanpaichitr V. Gaucher's disease, report of a cases. Presented at the Scientific Meeting of Pediatrics Society of Thailand. June 23, 1977
6. Sumalnop V, Intawaree S. Gaucher's disease : report of a case. J Med Assoc Thai 1977 Mar ; 60 (3) : 142-147

7. Chotchun W, Noeypatimanond S, Na-Nakorn C, Innada P. Gaucher's disease : a case report. *J Med Assoc Thai* 1981 Jan ; 64 (1) : 31-35
8. Laosombat V. Acute neuronopathic (Type 2) Gaucher disease in siblings in Southern Thailand. 1984. Personal communication (unpublished data).
9. Tuchmann LR, Suna H, Carr JJ. Elevation of Acid Phosphatase in Gaucher's disease. *J Mt. Sinai Hosp* 1956 Mar-Apr ; 23 (2) : 227-229
10. Smith WC, Kaneshiro MM, Goldstein BD. Gaucher cells in chronic granulocyte leukemia. *Lancet* 1968 Oct 5 ; 2 (7571) : 780-781
11. Kattlove HE, Williams JC, Gaunor E, Spivack M, Bradley M. Gaucher cells in chronic myeloid leukemia : an acquired abnormality. *Blood* 1969 Feb ; 33 (2) : 379-390
12. Lee RE, Ellis LD. The storage cells of chronic myelogenous leukemia. *Lab Invest* 1971 Apr ; 24 (4) : 264
13. Witzleben CL. Gaucher cells in acute leukemia of childhood. *J. Pediatr* 1970 Jan ; 76 (1) : 129-131
14. Bhawan J, Bain RW, Purtilo DT, Gomez N, Dewan C, Whelan CF, Dolorum SM. Lobomycosis, histochemical and immunologic study. *J Cutaneous Pathol* 1976 ; 3 (1) : 5-16
15. Bhawa J, Malhotran R, Naik DR. Goucher-like cells in a granular cell tumor. *Hum Pathol* 1983 Aug ; 14 (8) : 730-733
16. Silverstein MN, Kelly PJ. Osteoarticular manifestation of Gaucher's disease. *Am J Med Sci* 1967 May ; 253 (5) : 569-576
17. Brady RO, Johnson WG, Uhlendorf BW. Identification of heterozygous carriers of lipid storage diseases. *Am J Med* 1971 Oct ; 51 (4) : 423-431
18. Schneider EL, Ellis WG, Brady RO, McCulloch JR, Epstein DJ. Infantile (Type II) Gaucher's disease : in utero diagnosis and fetal pathology. *J Pediatr* 1972 Dec ; 81 (6) : 1134-1139
19. Salky B, Kreef I, Gelernt I, Bauer J, Aufses AH. Splenectomy for Gaucher's disease. *Ann Surg* 1970 Nov ; 190 (5) : 592-594
20. Thanopoulos BD, Friman CA. Partial splenic embolization in the management of hypersplenism secondary to gaucher disease. *J Pediatr* 1982 Nov ; 101 (5) : 740-743
21. Groth CG, Hagenfeldt L, Dreborg S, Lofstrom B, Ockerman PS, Samuelsson K. Splenic transplantation in a case of Gaucher's disease. *Lancet* 1971 Jun 19 ; 1 (7712) : 1260-1264
22. Groth CG, Collste H, Dreborg S, Hakansson G, Lundgren G, Svennerholm L. Attempt at enzyme replacement in Gaucher disease by renal transplantation. *Acta Pediatr Scand* 1979 July ; 68 (4) : 475-479
23. Bradt RO, Oentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekeban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency : use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Eng J Med* 1974 Nov ; 291 (9) : 989-993