

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童戈谢病诊治专家共识(2021)

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华医学会儿科学分会血液学组

中华医学会医学遗传学分会

中国罕见病联盟

通信作者:罗小平,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科,武汉 430030, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn; 邱正庆,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科 100730, Email: zhengqingqiu33@aliyun.com; 刘玉峰,郑州大学第一附属医院儿童医院血液肿瘤科 450052, Email: lyf6012@163.com

【摘要】 戈谢病是由于葡萄糖脑苷脂酶活性缺乏,溶酶体内葡萄糖脑苷脂贮积所致的一种肝、脾、骨骼、肺、脑等多器官受累的疾病,儿童患者大多症状较重,早期诊治对提高疗效、改善预后尤为关键。中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组、中华医学会儿科学分会血液学组、中华医学会医学遗传学分会与中国罕见病联盟组织专家共同撰写此共识,旨在帮助儿科医生早期准确识别并规范诊治和管理儿童戈谢病。

基金项目:科技部国家重点研发计划(2016YFC0905102、2016YFC0901500、2018YFC1002400);湖北省科技重大专项(ZDZX2020000020)

Expert consensus on diagnosis and treatment of pediatric Gaucher disease (2021)

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Society of Medical Genetics, Chinese Medical Association; China Alliance for Rare Diseases

Corresponding author: Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn; Qiu Zhengqing, Department of Pediatrics, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: zhengqingqiu33@aliyun.com; Liu Yufeng, Department of Hematology and Oncology, Zhengzhou Children's Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China, Email: lyf6012@163.com

戈谢病属溶酶体贮积症,为常染色体隐性遗传病。戈谢病是由于葡萄糖脑苷脂酶基因变异导致机体葡萄糖脑苷脂酶[又称酸性 β -葡萄糖苷酶(acid β -glucosidase, GBA)]活性缺乏,造成其底物葡萄糖脑苷脂(也称为葡萄糖神经酰胺)在肝、脾、

骨骼、肺、脑等脏器中的巨噬细胞溶酶体中贮积,受累的组织、器官功能受损而出现相应的临床表现。约50%的戈谢病患者在儿童期发病^[1],患儿大多出现明显生长发育落后、骨骼受累、脾脏肿大、脾功能亢进和神经系统受累均较成人重,严重影响患儿的

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210611-00494

收稿日期 2021-06-11 本文编辑 苗时雨

引用本文:中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会医学遗传学分会,等.中国儿童戈谢病诊治专家共识(2021)[J].中华儿科杂志,2021,59(12):1025-1031.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210611-00494.



生活质量和寿命,甚至出现严重畸形或早期死亡。如早期诊断后给予特异性酶替代治疗能显著改善患儿的症状和预后。为进一步促进国内儿童戈谢病的早诊断、早治疗,提高规范诊疗水平,在国内专家组临床经验基础上,借鉴 2015 版“中国戈谢病诊治专家共识”及国外相关指南共识和文献^[2],特制定针对儿童戈谢病的诊疗共识,供临床医生工作参考。

一、流行病学

在全球范围内,戈谢病的新生儿标化发病率为(0.39~5.80)/10 万,患病率为(0.70~1.75)/10 万^[3]。东欧和中欧犹太人的患病率为 118/10 万^[4]。中国尚无大样本量流行病学统计数据,华东(上海)地区和台湾地区开展的戈谢病新生儿筛查研究显示发病率分别约为 1/80 855 和 1/10 313^[5-6]。

二、临床分型及表现

戈谢病常有肝、脾、骨骼、肺、脑等多脏器受累的表现,根据神经系统是否受累及进展速度,分为非神经病变型(I型)、急性神经病变型(II型)、慢性或亚急性神经病变型(III型)3种亚型以及少见亚型(围生期致死型、心血管型等)^[7]。不同亚型戈谢病在全球范围内的患病构成比差异较大。欧美和中东国家的患者中,I型占90%以上;但东北亚地区,包括中国、日本和韩国,III型患者占比可高达30%以上,主要与基因变异型相关^[8-9]。

1. I型(OMIM 230800;非神经病变型)为最常见的亚型。约2/3患者在儿童期发病,症状轻重差异较大,通常发病越早,症状越重。无原发性中枢神经系统受累表现。(1)脏器表现:肝脾肿大为突出表现,以脾肿大为著,常伴脾功能亢进,甚至出现脾梗死、脾破裂等。还可出现肝功能异常,严重时发生肝硬化。(2)血液学表现:面色苍白、疲乏无力、鼻衄、牙龈出血和皮肤淤斑等^[10]。(3)骨骼表现:常有骨痛,严重者出现骨危象(骨痛急性发作,伴发热及白细胞增高、红细胞沉降率加快)。(4)生长迟缓:约2/3以上的患儿存在身高增长缓慢,40%左右体重偏轻^[11]。未经治疗的青少年患儿青春期明显延迟^[12]。(5)肺部表现:部分患儿可出现反复肺部感染、肺动脉高压等^[13]。(6)胆石症、胆囊炎:儿童期相对少见。若出现上腹痛,应注意胆石症、胆囊炎的可能性^[14]。

2. II型(OMIM 230900;急性神经病变型)较少见。新生儿期至婴儿期发病,主要表现为早发性快速进展的神经系统受累,如出现双侧固定性斜视、

动眼神经麻痹、吸吮和吞咽困难,还可有癫痫发作、角弓反张及认知障碍等。此外,本型可伴发与I型相似的症状、体征及实验室检查,如肝脾肿大、贫血、血小板减少、肝功异常、黄疸等,重度患儿可出现关节挛缩,通常于2~4岁死亡^[15]。

3. III型(OMIM 231000;慢性或亚急性神经病变型)国内较常见。早期表现与I型相似,逐渐出现轻重不一的神经系统症状,病情多进展缓慢^[16]。患儿可出现动眼神经受累、眼球水平运动障碍及共济失调、癫痫、肌阵挛发作,伴发育迟缓、智力落后等^[17]。通常存在脑电图异常,大多表现为慢波背景和发作间期癫痫样放电(尖波、棘波、多棘波、棘-慢复合波等)^[18]。根据临床表现的差异可分为3种亚型,IIIa型以较快进展的神经系统症状(眼球运动障碍、小脑共济失调、痉挛、肌阵挛及痴呆)为主要表现;IIIb型中枢神经系统症状较少,骨骼病变显著;IIIc型也称心血管型,主要表现为二尖瓣和主动脉瓣钙化,心脏瓣膜的钙化是导致此型患者死亡的原因,同时还可出现角膜混浊、核上型眼肌麻痹等症状^[19]。

三、实验室及辅助检查

1. 酶活性检测:GBA活性检测是戈谢病诊断的金标准。GBA活性的检测方法包括荧光分析法和串联质谱法。利用荧光分析法检测外周血白细胞或成纤维细胞酶活性,多用于确诊,当患者外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中GBA活性降低至正常值下限的30%以下时,可确诊戈谢病^[20]。串联质谱法用以检测干血纸片酶活性,多用于高危筛查和新生儿筛查,筛查阳性病例应进一步行GBA基因分析或外周血白细胞GBA活性测定以明确诊断。但全血样本中的残存酶活性与临床病程、疾病严重程度之间无明确相关性^[21]。

2. 基因检测:GBA基因检测是诊断戈谢病的方法之一,并用于携带者检测、家系验证和产前诊断。GBA基因位于1q21,cDNA全长2 564个碱基,包含12个外显子,其中外显子1为非编码外显子,GBA基因下游16 kb处有一个与其高度同源的假基因序列。目前在人类基因变异数据库中记录的GBA基因变异有500余种。GBA基因的变异类型具有种族差异,国际戈谢病协作组数据库统计显示,儿童戈谢病I型4个常见的变异是N370S、L444P、84GG和IVS2+1。已报道的中国人戈谢病基因变异中以L444P最为常见^[22-23]。基因型与表型的相关性尚不完全明确,即使相同基因型的患者,临床表现、病程

及治疗效果也有不同。但基因型分析仍有助于判断罹患神经病变型风险,如基因型 L444P/L444P、D409H/D409H 和 L444P/D409H 与神经病变型戈谢病高度相关,D409H 纯合变异导致 IIIc 型;若检测到至少 1 个 N370S 等位基因即可排除神经病变型戈谢病的发生^[24-25]。因此,即使通过酶活性确诊的患者也建议完善 GBA 基因检测,以明确变异类型,有助于遗传咨询和产前诊断。

3. 骨髓形态学检查:骨髓形态学检查可发现特征性细胞即“戈谢细胞”,该细胞体积大、核偏心,染色质和细胞质浓缩,呈“洋葱皮样”,多聚集于片尾,有时会被遗漏^[8]。在其他类型的溶酶体贮积症或慢性粒细胞白血病等血液病中可能会出现“类戈谢细胞”,因此骨髓中发现“戈谢细胞”不能确诊戈谢病,未检出“戈谢细胞”也不能排除戈谢病。

4. 生物标志物:壳三糖酶和葡萄糖鞘氨醇(glucosylsphingosine, Lyso-GL-1)是戈谢病的重要生物标志物。壳三糖酶是由活化的巨噬细胞在特殊环境下产生的,在戈谢病患者中一般可增高至数百甚至上千倍。但壳三糖酶基因存在多态性,少数携带纯合变异的个体壳三糖酶水平可明显降低甚至无法检测到。戈谢病导致底物葡萄糖脑苷脂及 Lyso-GL-1 的累积及血清浓度升高,其中 Lyso-GL-1 具有较高敏感性和特异性^[26],可用于戈谢病的辅助诊断和随访监测^[27-28]。

5. 影像学检查:用于戈谢病的早期诊断、疾病严重程度和相关并发症的评估以及治疗监测等。目前常用的临床影像学评估方法包括超声、X 线片、CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)等,详见表 1。CT 检查对患

儿身体有辐射,不推荐常规用于测量肝脾体积。

6. 其他辅助检查:神经病变型戈谢病患者脑电图监测可出现慢波背景、棘波、尖波等。无神经系统症状的患儿若出现听觉脑干诱发电位阈值增加、神经眼科检查发现眼球运动障碍时,有可能为神经系统早期受累的表现。戈谢病患儿血常规、血生化检查通常表现为血红蛋白降低、血小板减少、血脂异常(胆固醇降低、高密度脂蛋白和载脂蛋白 A 降低)以及血清铁蛋白升高等。

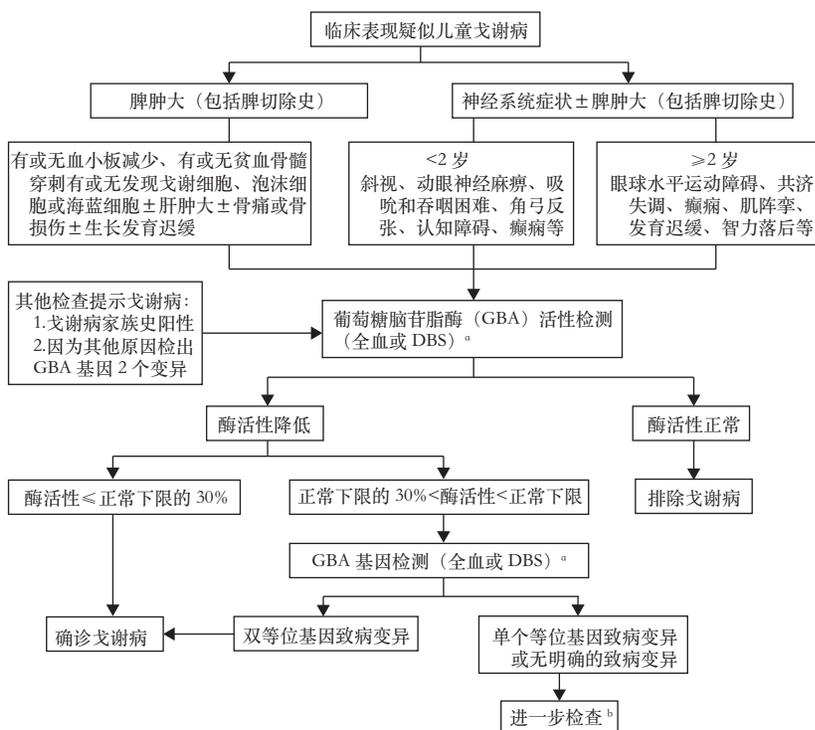
四、诊断和鉴别诊断

1. 诊断流程:戈谢病常于婴幼儿期发病,临床表现多样,主要表现为不明原因的脾肿大、肝肿大、贫血、血小板减少、骨痛和神经系统症状等,但以上症状并非戈谢病所特有,故需结合临床表现、实验室检查等进行综合判断。当患儿出现不明原因的脾肿大伴或不伴血小板减少、贫血以及神经系统症状等临床表现时,应及时合理选择辅助检查,综合分析、尽早确诊。对临床表现疑似戈谢病的患儿,应尽早行 GBA 活性检测和 GBA 基因分析。临床诊断路径见图 1。

2. 鉴别诊断:戈谢病需与白血病、淋巴瘤、尼曼匹克病、地中海贫血、黑热病、溶血性贫血、难治性血小板减少症,其他原因引起的门脉高压、肺动脉高压、肺间质病变等具有相似临床表现的疾病鉴别。戈谢病骨病的患儿应与 Legg-Calvé-Perthes 病(Legg-Calvé-Perthes disease, LCPD)、病因不明的儿童股骨头缺血性坏死、朗格汉斯细胞组织细胞增生症等累及骨骼系统的疾病鉴别。II 型患儿应与半乳糖血症等引起婴幼儿严重肝脑损伤的疾病鉴别。III 型患儿应与引起进行性肌阵挛癫痫的神经系统疾病鉴别。

表 1 儿童戈谢病的影像学检查特征^[29-34]

影像学检查	骨骼	腹部	胸部
超声	不适用	肝脾增大,回声不均匀脾病变及淋巴结受累,不如磁共振成像敏感,有赖于操作手法和经验	不适用
X 线片	检查部位:脊柱,下肢长骨 征象:骨质稀疏、长骨干骺端烧瓶样畸形且密度不同程度减低、骨皮质变薄、溶骨性破坏、骨硬化、骨囊性病变、病理性骨折等	不适用	不适用
CT	定量 CT 可精确评估患儿腰椎骨密度情况及治疗后的疗效反应,可预测骨折风险	肝脾肿大、肝脾密度改变及淋巴结受累;测量肝脾体积	肺小叶间隔增厚、磨玻璃样改变、网状结节浸润、空气潴留和支气管扩张等征象
磁共振成像	部位:脊柱,股骨 征象:早期骨髓 T1 加权成像、T2 加权成像信号减低, T2 加权成像脂肪抑制序列信号增高,骨梗死时可表现为混杂信号	肝脾肿大及病变,淋巴结受累及测量肝脾体积	不适用
双能 X 线吸收法	低骨矿物质密度,可预测病理性骨折风险。对骨坏死和压缩畸形部位不可靠,3 岁以下标准值不可靠	不适用	不适用



注:GBA 为葡萄糖脑苷脂酶,DBS 为干血斑;^a为荧光分析法;^b为包括皮肤成纤维细胞培养 GBA 酶活性测定、葡萄糖鞘氨醇检测、全外显子分析和专家会诊等

图1 儿童戈谢病诊断流程图

五、治疗

戈谢病的治疗主要包括特异性治疗与非特异性治疗。

(一) 特异性治疗

特异性治疗主要包括酶替代治疗 (enzyme replacement therapy, ERT)、造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、底物减少疗法 (substrate reduction therapy, SRT)、分子伴侣疗法和基因疗法。其中,ERT 可特异性地补充患者体内缺乏的酶,减少葡萄糖脑苷脂在体内的贮积,是戈谢病的标准治疗方案。SRT 作用机制是抑制底物形成,直接减少底物在细胞中的累积,目前该治疗方法仅适用于成人,不适用于儿童。基因疗法,尚处于临床研究阶段,有待评估。

1. ERT 能显著改善 I 型和 III 型患者的内脏和血液学指标,缓解骨痛,维持正常生长发育,提高生活质量。治疗越早,疗效越好^[35-36]。但 ERT 不能通过血脑屏障,对戈谢病的中枢神经系统受累无效。不建议戈谢病 II 型患者应用 ERT。中国 ERT 治疗戈谢病已有超过 20 年的临床使用经验。2008 年伊米苷酶在国内获批上市,用于治疗 I 型戈谢病,2017 年获批 III 型戈谢病非神经系统症状的治疗。伊米苷酶在 2 岁以上儿童患者中的有效性和安全

性明确。2021 年,维拉昔酶 α 在中国获批上市,用于 I 型戈谢病成人以及 4 岁以上的儿童患者。(1)启动时机、风险评估和剂量推荐:确诊戈谢病的儿童和青少年一旦出现症状,均需考虑立即开始 ERT,并建议长期使用。使用前,应对患儿进行疾病风险评估。当出现以下至少 1 种表现即为高风险,包括腹痛、骨痛、疲劳、活动受限、虚弱、恶液质等症状进展;生长落后;骨骼受累(包括仅有影像学改变);血小板计数 $\leq 60 \times 10^9/L$ 或异常出血;血红蛋白低于相应年龄及性别的正常下限 20 g/L 以上;出现神经系统症状或检测到神经病变型有关基因型;因戈谢病导致生活质量明显下降。患儿无上述表现即为低风险^[37]。高风险患儿的伊米苷酶推荐起始剂量为 60 U/kg,低风险患儿的伊米苷酶推荐起始剂量为 30~45 U/kg^[38];维拉昔酶 α 的推荐起始剂量为 60 U/kg;均

每 2 周 1 次静脉滴注。(2)治疗目标:需根据综合评估的结果,制定个体化的具体治疗目标,见表 2。(3)ERT 剂量调整:治疗过程中需根据患儿的个体情况调整 ERT 的剂量,病情严重时可使用较高的剂量或较多的给药次数。ERT 治疗 6 个月后,若内脏、血液学和生化指标无改善,需提高治疗剂量。改善骨病的剂量比改善内脏及血液系统病变所需剂量大且疗程长,通常需 60 U/kg,每 2 周 1 次^[39],骨病严重时,在病情明显改善后需维持原剂量至少 1 年。若达到治疗目标,对病情稳定的患儿可酌情减少 ERT 剂量并进行维持治疗。剂量下调的频率建议不超过每 6 个月 1 次。伊米苷酶治疗剂量不建议低于 30 U/kg,每 2 周 1 次^[40]。初治 1 年内的患儿,如存在疗效减退证据,应考虑可能产生 ERT 中和抗体,但国内目前无法检测^[37]。稳定期的患儿出现以下情况之一时,在排除其他致病原因的情况下,需恢复 ERT 的起始治疗剂量,①间隔 2 周以上进行的 2 次检查发现,与减量前的血红蛋白相比,降低幅度 $>12.5 g/L$,或血小板计数较减量前下降 $>25%$ (或 $<80 \times 10^9/L$);②肝脏和(或)脾脏体积较减量前增大 $>20%$;③有骨骼疾病进展证据,包括骨折、骨梗死、骨溶解或无菌性骨坏死;④骨痛频率及严重程度增加;⑤骨危象重复出现或频率增加;⑥出现

表 2 戈谢病患儿的治疗目标^[7, 19]

临床表现	治疗目标	达标时间
不适症状	减轻疲劳、易激惹,减轻腹部膨隆,改善食欲	6个月至1年
贫血	血红蛋白 ≥ 110 g/L 无输血需求	1~2年
血小板减少	血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,无淤斑及出血现象	1~2年
脾脏肿大	所有患儿避免脾切除 缓解症状(腹胀、早饱、新发脾梗死)、消除脾功能亢进 脾脏体积减小30%~50%	1年
肝脏肿大	肝功能正常 肝脏体积减小20%~30%	1~2年
骨病	无骨危象,无骨痛或轻度骨痛 防止骨折,达到与年龄相称的骨密度(Z评分)	1~2年
生长发育	身高和体重正常化 青春期正常开始	3年内
生活质量	生活质量评分改善 恢复日常活动	2~3年

与戈谢病相关的肺部症状或症状加重;⑦生长发育迟缓或倒退;⑧无其他原因的生活质量下降。除以上临床表现外,如患儿的壳三糖酶或其他生物标志物较减量前升高 $>20\%$ 时,或DEXA监测显示骨密度降低有临床意义时,也需考虑恢复ERT的起始治疗剂量^[2]。

2. HSCT:成功的HSCT能够纠正戈谢病患儿的酶缺陷,改善贫血和血小板减少,使肝脾体积缩小。部分已经发生的神经系统症状和骨病的患儿在移植后也趋于稳定^[41]。国内有HSCT成功治疗儿童戈谢病的病例报道,经验有待进一步积累。

3. 分子伴侣疗法:药物分子伴侣是一种能与错误折叠的蛋白质结合,并帮助其正确复性或成熟的小分子化合物,具有组织分布均匀和可穿透血脑屏障等特点。盐酸氨溴索作为一种药物分子伴侣,有临床研究报道其具有治疗戈谢病的潜在疗效,但仅对某些错义突变型有效,且酶稳定性和活性的增加存在个体差异^[42]。

(二)非特异性治疗

1. 脾脏切除:脾切除术是姑息治疗方法,虽能解除脾功能亢进和巨脾带来的并发症和功能紊乱,但也会导致肝脏肿大、骨痛和病理性骨折、肺动脉高压等风险增加,甚至会出现中枢神经系统受累加重的表现。一般不建议戈谢病患儿做脾脏切除。对于无法使用ERT的患儿出现严重的脾脏压迫症状、有威胁生命的细胞减少等并发症时,脾切除术可挽救生命。

2. 骨病治疗:对有严重骨病、低骨密度的患儿

可考虑联用双膦酸盐类药物。骨危象的支持治疗包括补液支持、镇痛和糖皮质激素治疗等。非甾体抗炎药可用于治疗非特异性疼痛。同时,还需改善患儿的营养状态、补充钙剂和维生素D₃。戈谢病患儿出现长管状骨骨折时,建议采用髓内固定,尽量不用钢板螺钉固定。儿童早期发现股骨头坏死时,可通过牵引、改变体位增加髋臼对股骨头的包容以尽量减少畸形程度,维持行走功能。

3. 抗癫痫治疗:根据Ⅲ型患儿的癫痫发作类型及脑电图改变,在神经科医生的指导下应用抗癫痫药物治疗。

4. 其他:戈谢病患儿可能同时存在血小板功能和凝血因子异常,需外科手术治疗时,术前需仔细评估出血风险并对症治疗。患儿的健康相关生活质量和心理功能受疾病影响较成人大,应重视儿童早期心理社会干预^[43]。

六、疾病管理

(一)治疗前临床评估

对新确诊的戈谢病患儿,需进行全面的治疗前临床评估。评估参数详见表3。

(二)持续临床监测

1. 有症状儿童:根据是否接受ERT及是否达到治疗目标,对患儿进行定期检查与评估。Ⅲ型戈谢病患儿除了与Ⅰ型相同的常规监测外,还需进行神经系统、眼科、肺部检查和心血管随访^[19]。Lyso-GL-1可作为患儿持续临床随访的常规监测指标。

2. 无症状儿童:对于无症状个体建议至少每年进行1次监测评估。由于兄弟姐妹患病而被诊断为戈谢病的无症状个体,至少每6个月进行1次监测^[19]。无症状患儿如血浆Lyso-GL-1水平逐渐升高提示需开始ERT^[28]。

七、遗传咨询

戈谢病是一种常染色体隐性遗传病,患儿父母均为携带者,患儿母亲再次妊娠胎儿患病概率为25%,且与性别无关,故需做产前诊断。患儿家系成员在生育前需做遗传咨询^[2, 8]。

(孟岩 梁雁 段彦龙 执笔)

参加本指南制定单位及人员(按单位及姓名拼音排序):安徽医科大学第二附属医院(王宁玲);北京大学第一医院(杨艳玲);复旦大学附属儿科医院(王宏胜);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰、刘丽);河北儿童医院(马夫天);河南省儿童医院(卫海燕);湖南省儿童医院(郑敏翠);华中科技大学附属同济医院(梁雁、罗小平);解放军总医院第一医学中心(孟岩);昆明市儿童医院书林院区(田新);南京医科大学附属儿童医院(方拥军);青岛大学医学院附

表 3 戈谢病患儿的治疗前临床评估^[2, 19]

评估项目	评估参数(推荐)	评估参数(可选)
体格生长发育评估	身高, 体重, 皮肤体征, 腹部检查, 关节活动范围和步态	头围, 青春期状态(Tanner 分期)
血液学评估	血常规(血红蛋白、血小板计数), 肝功能, 肾功能, 胆固醇, 高密度脂蛋白, 凝血功能, 生物标志物(葡萄糖鞘氨醇、壳三糖酶、血管紧张素转换酶、抗酒石酸酸性磷酸酶), GBA 基因变异分析	血清免疫电泳, 铁、总铁结合力、铁蛋白, 维生素 B ₁₂
内脏评估 ^a	超声	脾脏体积测定(MRI)、肝脏体积测定(MRI)
骨骼评估	X 线片(股骨正位, 脊柱侧位) 股骨 MRI(冠状, T1 和 T2 加权) DEXA 骨密度 ^b (腰椎、股骨颈, 3 岁以上)	骨龄(14 岁以下)定量 CT(有条件)
心肺评估	心电图, 胸部 X 线	肺功能
生活质量评估	SF-36 健康量表 ^c	PedsQL 或 KidscreenR
其他评估	疼痛、神经系统(颅脑 MRI 或 CT、脑电图)、眼科	外周听力等评估

注: MRI 为磁共振成像; DEXA 为双能 X 线吸收法; PedsQL 为儿童生存质量量表; Kidscreen 为儿童青少年健康相关生存质量量表; ^a为 MRI 或 CT 肝脾体积表示为正常值倍数, 其中脾脏体积正常值=2 mL/kg×体重(kg), 肝脏体积正常值=25 mL/kg×体重(kg)^[38]; ^b骨密度随着年龄增长而增加, 3~18 岁参考范围为男孩 0.412~0.948 g/cm², 女孩 0.399~0.853 g/cm²^[44]; ^c在低龄儿童中评估价值有限

属医院(孙立荣); 山东省立医院(戴云鹏); 山西省儿童医院(郝国平); 上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、张惠文); 首都医科大学附属北京儿童医院(段彦龙、王天有、张宁宁、张永红); 天津儿童医院(陈森); 天津武清医院(任秀智); 浙江省儿童医院(汤永民); 郑州大学第一附属医院(刘玉峰); 中国医学科学院北京协和医院(邱正庆); 中华儿科杂志编辑部(李伟); 中华医学杂志编辑部(陈新石); 中山大学附属第一医院(罗学群)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(18):2835-2843. DOI: 10.1001/archinte.160.18.2835.

[2] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国戈谢病诊治专家共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 256-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.006.

[3] Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature[J]. Hematology, 2017, 22(2): 65-73. DOI: 10.1080/10245332.2016.1240391.

[4] Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms[J]. Am J Hematol, 2011, 86(1): 110-115. DOI: 10.1002/ajh.21888.

[5] Kang L, Zhan X, Gu X, et al. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China[J]. J Hum Genet, 2017, 62(8): 763-768. DOI: 10.1038/jhg.2017.36.

[6] Liao HC, Chiang CC, Niu DM, et al. Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry--a national newborn screening program in Taiwan[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431: 80-86. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.030.

[7] Puri RD, Kapoor S, Kishnani PS, et al. Diagnosis and management of Gaucher disease in India-consensus guidelines of the Gaucher disease task force of the society

for Indian academy of medical genetics and the Indian academy of pediatrics[J]. Indian Pediatr, 2018, 55(2): 143-153.

[8] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(24):1841-1849. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200222-00405.

[9] El-Beshlawy A, Tylki-Szymanska A, Vellodi A, et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the international collaborative gaucher group gaucher registry[J]. Mol Genet Metab, 2017, 120(1-2):47-56. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.001.

[10] Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160(6): 603-608. DOI: 10.1001/archpedi.160.6.603.

[11] 段彦龙, 张永红, 臧晏, 等. 酶替代治疗戈谢病 72 例[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 653-656. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.09.004.

[12] Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy[J]. Isr Med Assoc J, 2000, 2(2): 158-163.

[13] Banjar H. Pulmonary involvement of Gaucher's disease in children: a common presentation in Saudi Arabia[J]. Ann Trop Paediatr, 1998, 18(1): 55-59. DOI: 10.1080/02724936.1998.11747927.

[14] Avdaj A, Fanaj N, Osmani M, et al. Case report of cholelithiasis in a patient with type 1 Gaucher disease[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 29: 227-229. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.008.

[15] Piña-Garza JE, James KC. Fenichel's clinical pediatric neurology: psychomotor retardation and regression[M]. 8th ed. Elsevier, 2019:129.

[16] Choy FY, Zhang W, Shi HP, et al. Gaucher disease among Chinese patients: review on genotype/phenotype correlation from 29 patients and identification of novel and rare alleles[J]. Blood Cells Mol Dis, 2007, 38(3): 287-293. DOI: 10.1016/j.bcmd.2006.11.003.

- [17] Goker-Alpan O, Wiggs EA, Eblan MJ, et al. Cognitive outcome in treated patients with chronic neuronopathic Gaucher disease[J]. *J Pediatr*, 2008, 153(1): 89-94. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.12.023.
- [18] Poffenberger CN, Inati S, Tayebi N, et al. EEG abnormalities in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease: a retrospective review[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 131(3): 358-363. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.10.010.
- [19] Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(4): 447-458. DOI: 10.1007/s00431-012-1771-z.
- [20] Fateen E, Abdallah ZY. Twenty-five years of biochemical diagnosis of Gaucher disease: the Egyptian experience[J]. *Heliyon*, 2019, 5(10): e02574. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02574.
- [21] Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, et al. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(6):e37. DOI: 10.1136/jmg.2004.028019.
- [22] 张为民, 邓亮生, 孟岩, 等. 中国人戈谢病基因突变的分析[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(48): 3397-3400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.48.004.
- [23] Feng Y, Huang Y, Tang C, et al. Clinical and molecular characteristics of patients with Gaucher disease in southern China[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 68: 30-34. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.026.
- [24] Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements[J]. *Eur J Pediatr*, 2004, 163(2):58-66. DOI: 10.1007/s00431-003-1362-0.
- [25] Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: new considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes[J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 132(2): 49-58. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.01.002.
- [26] Saville JT, McDermott BK, Chin SJ, et al. Expanding the clinical utility of glucosylsphingosine for Gaucher disease [J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43(3): 558-563. DOI: 10.1002/jimd.12192.
- [27] Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with Gaucher disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3033. DOI: 10.3390/ijms20123033.
- [28] 占霞, 张惠文, 高晓岚, 等. 血浆葡萄糖鞘氨醇检测在戈谢病患者治疗随访中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(40): 3169-3173. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200717-02138.
- [29] 张宁宁, 段晓岷, 段彦龙, 等. 儿童戈谢病骨骼影像特征分析[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(5): 468-472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.05.011.
- [30] 北京协和医院罕见病多学科协作组. 戈谢病多学科诊疗专家共识(2020)[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(6): 682-697. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.06.010.
- [31] 张宁宁, 曹琪, 段彦龙, 等. 儿童戈谢病脊柱定量CT骨密度测定随访研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(11): 984-987. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2012.11.004.
- [32] 胥晓明, 王玲, 蒋雯, 等. 美国放射学院、儿科放射学会和骨骼放射学会关于定量CT扫描应用指南(2018版)解读[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(4):343-346. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20200729-00970.
- [33] Gawad Tantawy AA, Moneam Adly AA, Madkour SS, et al. Pulmonary manifestations in young Gaucher disease patients: phenotype-genotype correlation and radiological findings[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(2): 441-448. DOI: 10.1002/ppul.24544.
- [34] 李笛, 陶晓娟, 张宁宁, 等. 戈谢病胸部CT特征分析[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(1): 23-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.01.005.
- [35] Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2011, 46(1): 66-72. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.10.011.
- [36] Weinreb N, Taylor J, Cox T, et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(12):890-895. DOI: 10.1002/ajh.21280.
- [37] Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease[J]. *Genet Med*, 2005, 7(2): 105-110. DOI: 10.1097/01.gim.0000153660.88672.3c.
- [38] Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(1): 112-120. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.10.067.
- [39] Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F, et al. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice [J]. *Adv Ther*, 2014, 31(12): 1197-1212. DOI: 10.1007/s12325-014-0174-0.
- [40] Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring[J]. *Eur J Pediatr*, 2004, 163(2):67-75. DOI: 10.1007/s00431-003-1363-z.
- [41] 唐湘风, 卢伟, 井远方, 等. 非血缘脐血或单倍体来源的造血干细胞移植治疗戈谢病的临床研究[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25(4): 195-199. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.04.003.
- [42] Jiang W, Yi M, Maegawa G, et al. Ambroxol improves skeletal and hematological manifestations on a child with Gaucher disease[J]. *J Hum Genet*, 2020, 65(3): 345-349. DOI: 10.1038/s10038-019-0704-3.
- [43] Alioto AG, Gomez R, Moses J, et al. Quality of life and psychological functioning of pediatric and young adult patients with Gaucher disease, type 1[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(5):1130-1142. DOI: 10.1002/ajmg.a.61533.
- [44] Liu J, Wang L, Sun J, et al. Bone mineral density reference standards for Chinese children aged 3-18: cross-sectional results of the 2013-2015 China Child and Adolescent Cardiovascular Health (CCACH) study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(5):e014542. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014542.