论 文

GBA基因复合杂合型突变导致罕见戈谢病Ⅱ型患儿1例

孙芳¹, 鲁伟², 朱敏³, 杨艳玲⁴, 许鹏飞^{1*}

1. 中日友好医院儿科, 北京 100029;

2. 北京儿童医院顺义妇儿医院儿科, 北京 101300;

3. 广西壮族自治区柳州市融水苗族自治县中医医院儿科, 柳州 545300;

4. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034

* 联系人, E-mail: xpf@263.net

收稿日期: 2018-03-10; 接受日期: 2018-05-11; 网络版发表日期: 2018-07-26

摘要 本研究旨在探讨戈谢病Ⅱ型的临床特点及诊断思路. 先证者, 女, 1岁1个月时因“营养不良, 智力运动倒退”来院. 患儿生后“嗓子呼噜, 痰多”, 疑诊断“喉喘鸣”; 6个月后体重增长缓慢, 被诊断“营养不良”; 9个月后智力运动倒退, 接受康复训练无效; 1岁1个月时发现脾肿大、贫血、血小板减少, 并出现惊厥发作, 来院进行病因分析. 外周血白细胞葡萄糖脑苷脂酶(GBA)活性显著减低($0.4 \text{ nmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$, 正常对照 $2.63 \sim 25.6 \text{ nmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$), 血浆壳三糖酶活性显著升高($54000.5 \text{ nmol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$, 正常对照 $0 \sim 25145 \text{ nmol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$). 靶向捕获二代测序法及Sanger测序法验证对患儿GBA基因进行分析发现已知致病的复合杂合突变, c.703T>C(p.S235P)和c.1205A>G(p.Y402C), 两个突变分别来自父母, 确诊为戈谢病Ⅱ型. 患儿1岁4个月在家中“呛奶”, 窒息死亡. 戈谢病是一种常染色体隐性遗传代谢病, Ⅱ型为罕见的类型, 预后差. 本文患儿隐匿起病, 诊断过程曲折, 经外周血白细胞溶酶体酶活性分析及基因分析才获得诊断.

关键词 戈谢病, 遗传代谢病, 脾肿大, 葡萄糖脑苷脂酶, GBA基因

戈谢病又称葡萄糖神经酰胺贮积病, 是一种罕见的常染色体隐性遗传代谢病, 1882年由法国医生Gaucher首先报道. 由于溶酶体葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GBA; 又称为酸性 β -葡萄糖苷酶)缺乏, 导致其底物葡萄糖神经酰胺(也称为葡萄糖脑苷脂)及其脂质代谢产物在巨噬细胞溶酶体内蓄积, 影响细胞糖类脂类再循环^[1]. 葡萄糖脑苷脂广泛分布于许多器官的细胞膜, 故戈谢病受累组织器官广泛, 临床症状多样,

常见症状为不明原因的脾肿大、肝肿大、贫血、血小板减少、骨痛、神经系统病变、生长发育落后等^[2,3], 但上述症状并非戈谢病所独有, 因此仅凭临床症状难以确诊, 需依赖酶学及基因分析才能确诊. 根据神经系统是否受累, 戈谢病主要分为非神经病变型(I型)及神经病变型(Ⅱ型及Ⅲ型), 还有少见亚型如围产期致死型、心血管型^[1,2], 以及肌阵挛性癫痫、帕金森综合征^[4]. 迄今国内外已报道多种GBA基因突变^[1-5], 戈谢

引用格式: 孙芳, 鲁伟, 朱敏, 等. GBA基因复合杂合型突变导致罕见戈谢病Ⅱ型患儿1例. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1093–1100

Sun F, Lu W, Zhu M, et al. A case of Gaucher disease Type 2 due to compound heterozygous mutations in GBA gene (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1093–1100, doi: [10.1360/N052018-00008](https://doi.org/10.1360/N052018-00008)

病II型发病率、表型及基因型在不同种族间有很大差异。我国关于戈谢病的研究以I型为主, II型报道很少, 国内目前暂无准确的流行病学数据^[2]。戈谢病临床表现多样, 轻重程度差异很大, 常会出现误诊或延误诊断^[6]。本文拟通过一个罕见的II型患儿的困难诊断过程及临床表现, 结合文献复习戈谢病II型, 以提高对该病的认识。

1 材料方法

1.1 病史调查、材料收集及诊断

通过问诊、查体、化验及检查采集并分析患儿及其家系临床资料。

戈谢病常有多系统受累, 主要表现为肝脾肿大、贫血、血小板减少, II型伴急性或亚急性神经系统受累, 常于新生儿期至婴儿期发病, 进展较快, 病死率高^[2]。

1.2 溶酶体酶活性检测及*GBA*基因分析

采集患儿新鲜外周血, 提取白细胞, 采用酶标仪法测定葡萄糖脑苷脂酶活性及血浆壳三糖酶活性(北京智因东方转化医学研究中心有限公司)。采集患儿及其父母新鲜外周血, 用BloodGen Midi Kit (CWBIO, 北京)提取全基因组DNA, 用靶向捕获二代测序法寻找*GBA*基因潜在突变位点, 并采用Sanger测序法验证(北京智因东方转化医学研究中心有限公司)。

整个研究过程取得患儿家属知情同意, 并通过中日友好医院伦理委员会审查。

2 结果

2.1 临床资料

患儿, 女, 1岁1个月, 因“发现脾肿大2周, 间断发热、咳嗽4天”入院。患儿入院前2周因“发热、咳嗽、皮疹1周”于外院就诊, 发现脾肿大; 血常规显示贫血、血小板减少, 疑似朗格罕细胞组织细胞增生症, 取皮疹处皮肤活检未见朗格罕细胞。入院前4天患儿再次出现发热、咳嗽, 皮疹已消退。

出生史及家族史。患儿系G₁P₁, 足月顺产出生, Apgar评分^[7]10分, 出生体重3520 g, 否认新生儿窒息史, 母乳喂养, 大小便正常。患儿生后经常“嗓子呼噜, 痰

多”, 曾于外院诊断“喉喘鸣”, 予补钙治疗, 无明显好转。患儿3个月会抬头, 6个月时坐不稳, 6个月后体重增长缓慢, 被诊断“营养不良”, 9个月后智力运动倒退, 于外院就诊, 康复训练无效。1岁可扶站, 不会叫爸爸妈妈。患儿父母体健, 非近亲婚配, 母孕期无异常, 否认家族遗传代谢病史。

入院查体。体重7.2 kg, 身高73 cm, 头围45 cm, 全身皮肤黏膜苍白, 重度营养不良貌, 皮下脂肪菲薄, 前囟1.8 cm×1.8 cm, 吸气可见胸骨上凹陷, 肝肋下3 cm, 剑突下未及, 质软, 按压无哭闹, 脾脏I线5 cm, II线8 cm, III线+2 cm, 肌肉松软, 肌张力低下, 跟腱反射对称引出, 关节活动度可。

化验及检查。外周血白细胞 $5.58 \times 10^9/L$, 血小板 $45 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率65.9%, 血红蛋白91 g/L, C反应蛋白<8 mg/L; 肝肾功能、凝血功能、血沉、甲状腺功能正常; 尿有机酸、血液氨基酸及酯酰肉碱分析未见异常。腹部超声示脾肿大(10.2 cm×4.2 cm); 肝脏轻度增大。超声心动图未见异常。胸部CT示两肺间实质浸润, 两肺透光度欠均匀。鼻咽喉镜示喉软骨发育不良。头颅CT未见明显异常。

入院后予抗感染及对症支持治疗。热退后患儿出现2次惊厥发作, 均表现为全身大发作, 持续约1~3 min, 缓解后出现喉喘鸣, 伴一过性呼吸困难, 予镇静吸氧后缓解。建议继续完善眼科检查、脊柱及四肢X射线、头颅MRI、脑电图、视听诱发电位等检查, 家长拒绝检查并要求出院。出院后患儿喂养困难, 呛咳, 精神萎靡。门诊随访数据表明: 患儿智力运动进行性倒退, 喂养困难, 1岁4个月时于家中“呛奶”, 窒息死亡。

诊断思路。患儿隐匿起病, 6个月后体重不增, 体格发育落后, 智力运动倒退, 1岁1个月时发现脾肿大、贫血、血小板减少, 出现惊厥发作。已排除朗格罕细胞组织细胞增生症及常见的氨基酸、有机酸代谢病, 考虑到戈谢病的可能, 与家长充分沟通, 签署知情同意书后, 分别留取患儿及其父母新鲜外周血, 进一步进行葡萄糖脑苷脂酶、血浆壳三糖酶活性检测及*GBA*基因分析。

2.2 溶酶体酶活性及基因分析结果

患儿外周血白细胞葡萄糖脑苷脂酶活性 $0.4 \text{ nmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (正常对照 $2.63 \sim 25.6 \text{ nmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$),

仅为正常低值的15.2%，显著减低。血浆壳三糖酶活性 $54000.5\text{ nmol L}^{-1}\text{ min}^{-1}$ (正常对照 $0\sim25145\text{ nmol L}^{-1}\text{ min}^{-1}$), 为正常高值的2.14倍, 显著升高。

患儿*GBA*基因存在2个杂合突变, 均为已报道的致病性突变, 即c.703T>C(p.S235P)^[8]和c.1205A>G(p.Y402C)^[9], 分别来自其父母(表1), 患儿父亲携带c.703T>C (图1), 患儿母亲携带c.1205A>G (图2)。

患儿于婴儿期发病, 多脏器进行性广泛损害, 有急性神经系统受累表现, 结合溶酶体酶活性及基因分析结果, 诊断为戈谢病 II 型。

3 讨论

戈谢病 II 型也称为急性神经病变型戈谢病或婴儿脑型戈谢病, 发病率为 $1/150000$ ^[10], 为戈谢病的罕见亚型, 患者的寿命很短。在国际戈谢病合作组(Interna-

tional Collaborative Gaucher Group, ICGG)登记数据库中绝大部分为 I 型, II 型仅占约1%, III型约为5%。II 型常于新生儿期至婴儿期发病, 进展较快, 在三型戈谢病患者中预后最差, 神经系统病变迅速恶化, 婴幼儿期病死率高^[1,2,10]。II 型患儿除有与 I 型相似的肝脾肿大、贫血、血小板减少等表现外, 伴急性神经系统损害, 如迅速进展的延髓麻痹、动眼障碍、癫痫发作、角弓反张及认知障碍等, 还可有精神运动发育落后。

戈谢病 I 型占欧美戈谢病患者的90%, 东北亚患者中占比例略低^[6]。患者多系统受累, 如肝、脾、骨骼、肺, 但无原发性中枢神经系统受累表现。I 型在各年龄段均可发病, 发病越早, 症状越重^[1,2], 病情通常呈进行性发展, 进展速度不同^[11]。有报道未经治疗的成人 I 型患者的并发症随时间推移而保持稳定^[12], 甚至疾病出现自发性消退^[13]。一些 I 型患者可能死于脾切

表 1 患儿*GBA*基因分析^{a)}

基因	染色体位置	核酸改变	氨基酸改变	rs编号 [*]	杂合/纯合	来源	与疾病相关性报道
<i>GBA</i>	chr1:155207983	c.703T>C(exon7)	p.S235P	rs1064644	杂合	父亲	有 ^[8]
	chr1:155206055	c.1205A>G(exon9)	p.Y402C	rs76228122	杂合	母亲	有 ^[9]

a) *: 该变异在dbSNP数据库中的编号

图 1 患儿及其父亲*GBA*基因突变位点

患儿为c.703T>C点突变杂合子, 其父亲是该突变的携带者. 箭头示突变位点

图2 患儿及其母亲*GBA*基因突变位点

患儿为c.1205A>G点突变杂合子, 其母亲为该突变携带者. 箭头示突变位点

除术后遗症、严重的骨病、出血并发症、感染、肝衰竭、严重肺疾病、或恶性肿瘤等^[14,15].

戈谢病Ⅲ型又称慢性或亚急性神经病变型, 早期表现与Ⅰ型相似, 逐渐出现神经系统受累表现, 常发病于儿童期, 病情进展缓慢, 寿命可较长^[1,2]. 通常Ⅲ型比Ⅰ型更严重且更具脏器侵袭性, 其临床病程比Ⅱ型变化更大^[16]. Ⅲ型发病比Ⅱ型迟, 但是Ⅲ型患者也可能在2岁前发病, 而病情进展十分缓慢. 因此Ⅲ型与Ⅱ型的鉴别往往十分困难, 需要依靠基因分析.

本文患儿起病隐匿, 生后有喉喘鸣, 呼吸困难, 6个月起生长缓慢, 9个月起智力运动倒退. 1岁1个月时因“发热、咳嗽、皮疹一周”在外院就诊时发现脾肿大、贫血、血小板减少, 疑诊“朗格罕细胞组织细胞增生症”, 但皮肤活检未发现朗格罕细胞. 一周后患儿皮疹消退, 考虑皮疹可能与感染相关. 戈谢病的肺部受累可表现为间质性肺病、肺实变、肺动脉高压等^[2]. 患儿胸部CT扫描显示, 两肺间实质浸润, 两肺透光度欠均匀, 提示患儿2次因“发热、咳嗽”入院并非炎症性肺炎, 可能为戈谢病的肺部受累表现. 患儿肝脏仅轻度增大, 无明显骨骼受累表现, 家长拒绝行进一步影像学检查. 入院期间患儿出现无热惊厥, 合并喉喘鸣及呼吸困难. 随访患儿1岁1个月以后智力运动进行性倒

退, 提示神经系统损害进展较快. 患儿1岁4个月时在家中呛奶窒息死亡, 临床经过符合戈谢病Ⅱ型.

许多遗传代谢病导致多系统损害, 临床表现缺乏特异性, 仅凭临床症状无法确诊, 很容易出现误诊. 对于疑似戈谢病的患者, 需要进一步进行实验室检查才能确诊. 常规检验应注意血液血红蛋白浓度、血小板计数、肝功能、铁蛋白含量及骨髓细胞学检查, 有条件的实验室可进行血清免疫蛋白电泳. 贫血及血小板减少可见于多种遗传代谢病及血液系统疾病, 需要结合临床及实验室检查进行鉴别诊断. 大多数戈谢病患者骨髓细胞学检查能发现泡沫细胞即戈谢细胞^[17], 即充满脂质的巨噬细胞, 具有特征性的皱纸或洋葱皮样外观, 电子显微镜下可见充满葡萄糖脑苷脂的、与膜结合的包涵体. 但是骨髓细胞学检查存在假阴性及假阳性的可能^[18], 需在鉴别区分其他疾病的同时, 进行葡萄糖脑苷脂酶活性测定^[19]. 骨髓细胞学检查仅是鉴别诊断戈谢病的线索之一, 不是确诊方法.

酶学分析如葡萄糖脑苷脂酶及壳三糖酶活性测定、基因检测是确诊的关键技术^[1-3]. 外周血白细胞或皮肤成纤维细胞葡萄糖脑苷脂酶活性测定是诊断戈谢病的金标准, 葡萄糖脑苷脂酶活性低于正常值的30%以下时, 即可确诊戈谢病. 壳三糖酶是一种几丁质酶,

是戈谢细胞过表达的一种“替代”型巨噬细胞活化的标志物. 与正常人及某些溶酶体病患者相比, 戈谢病患者血浆壳三糖酶活性显著升高, 未经治疗的戈谢病患者壳三糖酶活性高于正常人水平数百至上千倍, 是目前戈谢病众多生物标记物中升高最显著的一种^[20]. 应用酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)有效的患者, 血浆壳三糖酶活性会显著下降^[21]. 故血浆壳三糖酶活性检测适用于戈谢病患者的辅助诊断和治疗效果评估^[1-3,22]. 6%~8%的具有壳三糖酶基因突变的患者缺乏壳三糖酶活性^[23], 可以采用CC趋化因子配体18 (chemokine C-C motif ligand 18, CCL18)作为替代指标^[24]. 本患儿外周血白细胞葡萄糖脑苷脂酶活性显著降低, 血浆壳三糖酶活性显著升高, 符合戈谢病酶学改变.

*GBA*基因位于染色体1q21, 其cDNA全长2564 bp, 包含12个外显子, 其中外显子1为非编码外显子^[3]. *GBA*基因下游16 kb处有一个长度稍短的真基因(*GBAP*基因), 与*GBA*基因有相同排列结构的外显子和内含子, 与*GBA*基因的外显子序列高度同源(96%以上), 因而大大提高了同源重组的可能性^[25]. *GBA*与*GBAP*基因之间可表现为相互及非相互重组, 可出现缺失、重复、插入以及融合等重组类型^[25]. 迄今国内外已发现400余种不同类型的*GBA*突变, 大部分突变是单核苷酸置换, 其余是插入、缺失以及其他复杂的等位基因重组(人类基因突变数据库, www.hgmd.cf.ac.uk). *GBA*突变导致葡萄糖脑苷脂酶催化功能或稳定性下降^[26]. *GBA*突变类型具有种族差异, 有一定的临床表型相关性, 但相似的表型可有多种不同的基因型, 而相同基因型的患者其临床表现、病程及治疗效果也不尽相同^[1,2].

戈谢病患者常见*GBA*基因3种突变: (i) c.1226A>G(p.N370S)错义突变, 占ICGG登记数据库中*GBA*突变的53%^[27]. c.1226A>G纯合突变或复合杂合突变都会导致I型, 常见于非犹太欧洲人和阿什肯纳兹犹太人, 发生频率为0.032^[28]. (ii) c.1448T>C(p.L444P)突变, 占戈谢病登记数据库中*GBA*突变的18%^[27]. c.1448T>C纯合突变常导致神经病变型戈谢病, 常见于瑞典北部和北欧其他地区^[29]. (iii) c.84dupG(84GG)突变, 约占戈谢病登记数据库中*GBA*突变的7%^[27]. c.84dupG是一种无效突变, 即没有蛋白质合成. 患者为复合杂合子, 迄今尚无c.84dupG纯合子患者报道, 这可能与c.84dupG纯合突变胎儿出生前死亡有关. 上述3种突变约占阿什

肯纳兹患者的突变*GBA*基因突变的94%, 分别为70%, 12%和12%^[28]. 前2种突变约占欧洲非阿什肯纳兹患者的70%^[30,31]. 亚洲人群*GBA*突变种类与欧美不同, 一项韩国戈谢病患者*GBA*基因突变研究中没有发现c.1226A>G^[32].

迄今已报道了中国人戈谢病*GBA*基因突变类型约40种, 以c.1448T>C最常见, 患者可有或无神经系统症状^[4]. 少数突变与患者的临床分型具有一定相关性, 对判断疾病程度和预后具有指导作用, 如c.1226A>G的纯合子或复合杂合子患者以及具有c.1297G>T(p.V394L), c.1246G>A(p.G377S)和c.680A>G(p.N188S)的纯合子患者易患I型, 临床表现较轻; c.1448T>C突变虽然在各型戈谢病患者中都被检出, 但纯合子患者大多表现为III型; 而基因型为c.1448T>C/重组等位基因的个体易患II型; 重组等位基因纯合子则与围产期致死型戈谢病有关; c.1342G>C(p.D409H)纯合子患者通常表现为心血管型^[2,3]. 各型戈谢病治疗方案及预后有所不同, 明确基因型有助于预测患者合并神经损害的风险, 以确定治疗、随访方案^[2,3].

本患儿临床表型为戈谢病II型, *GBA*基因发现两个已知致病突变, 分别为父亲来源的c.703T>C(p.S235P)和母亲来源的c.1205A>G(p.Y402C). Hodanová等人^[8]在捷克斯洛伐克的II型患者中首次发现了c.703T>C突变, 并指出该突变位于假基因中, 为重组等位基因的一部分, 本研究首次在中国患者发现了该突变; 而Tang等人^[9]首次报道了中国II型患者c.1205A>G突变, 并采用DNA重组技术证实携带该突变的酶蛋白结构尚稳定, 但其催化活性几乎丧失. 这两个突变均不同于国内外报道的常见突变. Smith等人^[26]指出, *GBA*含有3个功能域, 功能域I和II关系到酶结构的稳定性, 功能域III关系到酶的催化活性; 并分析了酶的活性位点以及常见突变对酶的结构和功能的影响, 其中多个常见突变位于本研究发现的突变位点附近.

戈谢病的基本治疗目标是消除或改善症状, 预防不可逆性并发症, 改善整体健康状况, 提高生存质量^[23,33]. 对于儿童患者, 优化生长是重要的治疗目标^[33]. 鉴于戈谢病的临床表现、疾病严重程度及进展存在差异性, 应个体化治疗^[34]. 戈谢病是目前少数酶替代治疗经验成熟的遗传代谢病之一^[1,2,35]. 根据ICGG戈谢病登记数据库以及国内外专家共识制定的戈谢病儿童和成人患者治疗指南, 可分别针对I型^[36,37]

和III型^[38]进行酶替代治疗. 对于II型患者, 酶替代治疗可能缓解内脏损害, 但不能改变致命性神经系统损害的结局, 因此一般不进行酶替代治疗^[38,39]. 其他治疗措施包括减少底物治疗(substrate-reduction therapy, SRT)^[40,41]、脾切除术^[42]、造血干细胞移植^[43]、基因治疗^[44]等以及对症支持性治疗措施. 本例患儿病情迅速恶化, 1岁4月死亡, 未能接受有效的针对性治疗. 患儿父母均为表型正常的携带者, 如果再次生育, 其子女患病风险为25%, 未来可通过胎盘绒毛或羊水细胞基因分析进行胎儿产前诊断.

本患儿隐匿起病, 病程后期迅速进展并最终死亡, 曾多次就医但未能明确诊断. 本研究发现患儿*GBA*活性显著下降, *GBA*基因存在两个不常见的已知致病性复合杂合突变, 最终确诊患儿为戈谢病II型. 本研究中的c.703T>C突变首次在中国II型患者中发现, 扩充

了中国人戈谢病的基因型与表型库. 多数戈谢病患者就诊过程曲折, 容易被误诊, 对不明原因脾肿大、肝肿大、血小板减少、贫血、骨痛及神经系统异常等状况的患儿, 需考虑本病的可能. 临床医生需要提高对本病的认识, 结合相应实验室检查、骨髓细胞形态学检查、酶活性测定及基因检测综合分析, 争取做到早诊断早治疗, 减少患儿及其家庭的痛苦, 避免不必要的医疗纠纷.

为提高出生人口素质、减少出生缺陷, 我国已广泛开展滤纸干血片法进行苯丙酮尿症和甲状腺功能减低的新生儿筛查, 通过早期诊断和治疗, 极大地改善了这两种疾病患儿的预后, 取得了巨大的社会效益. 近期已有国内外学者^[45,46]采用滤纸干血片法对戈谢病高危患儿进行筛查, 为戈谢病的早期诊断和防治进行了有意义的探索.

参考文献

- 1 Stone W L, Master S R. Gaucher Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018
- 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). 中华儿科杂志, 2015, 53: 256–261
- 3 张永红, 罗学群, 邱正庆. 戈谢病临床诊断研究进展. 中华儿科杂志, 2015, 53: 313–315
- 4 张为民, 邓亮生, 孟岩, 等. 中国人戈谢病基因突变分析. 中华医学杂志, 2009, 89: 3397–3400
- 5 Bulut F D, Kör D, Şeker-Yılmaz B, et al. Four Gaucher disease type II patients with three novel mutations: a single centre experience from Turkey. *Metab Brain Dis*, 2018, in press doi: 10.1007/s11011-018-0236-0
- 6 Mistry P K, Cappellini M D, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*, 2011, 86: 110–115
- 7 AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The apgar score. *Pediatrics*, 2015, 136: 819–822
- 8 Hodanová K, Hřebíček M, Cervenková M, et al. Analysis of the beta-glucocerebrosidase gene in Czech and Slovak Gaucher patients: mutation profile and description of six novel mutant alleles. *Blood Cells Mol Dis*, 1999, 25: 287–298
- 9 Tang N L S, Zhang W, Grabowski G A, et al. Novel mutations in type 2 Gaucher disease in Chinese and their functional characterization by heterologous expression. *Hum Mutat*, 2005, 26: 59–60
- 10 Gupta N, Oppenheim I M, Kauvar E F, et al. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis*, 2011, 46: 75–84
- 11 Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, Van Eysden-Plaisier M, et al. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherited Metab Dis*, 2000, 23: 77–82
- 12 Piran S, Roberts A, Patterson M A, et al. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 43: 289–293
- 13 Boomsma J M F, van Dussen L, Wiersma M G, et al. Spontaneous regression of disease manifestations can occur in type 1 Gaucher disease; results of a retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 44: 181–187
- 14 Lee R E. The pathology of Gaucher disease. In: Desnick R J G S, Grabowski G A. Gaucher Disease: A Century of Delineation and Research. New York: Alan R. Liss, 1982. 177
- 15 Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, et al. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the

- literature. *Br J Haematol*, 2013, 161: 832–842
- 16 Wang R Y, Bodamer O A, Watson M S, et al. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med*, 2011, 13: 457–484
- 17 Boven L A, van Meurs M, Boot R G, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122: 359–369
- 18 Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood*, 1990, 76: 646–648
- 19 Charrow J, Esplin J A, Gribble T J, et al. Gaucher disease. *Arch Intern Med*, 1998, 158: 1754–1760
- 20 张惠文, 顾学范. 应重视戈谢病的实验室诊断. *中华医学杂志*, 2009, 89: 3099–3100
- 21 王瑜, 张惠文, 叶军, 等. 两种血浆壳三糖酶活性测定方法的比较及其临床应用. *中华儿科杂志*, 2012, 50: 834–838
- 22 Cox T M, Aerts J M F G, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31: 319–336
- 23 Pastores G M, Weinreb N J, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*, 2004, 41: 4–14
- 24 Boot R G, Verhoek M, de Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*, 2004, 103: 33–39
- 25 Velayati A, Knight M A, Stubblefield B K, et al. Identification of recombinant alleles using quantitative real-time PCR. *J Mol Diagn*, 2011, 13: 401–405
- 26 Smith L, Mullin S, Schapira A H V. Insights into the structural biology of Gaucher disease. *Exp Neurol*, 2017, 298: 180–190
- 27 Charrow J, Andersson H C, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 2835–2843
- 28 Beutler E, Nguyen N J, Henneberger M W, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*, 1993, 52: 85–88
- 29 Dahl N, Lagerström M, Erikson A, et al. Gaucher disease type III (Norrbotnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet*, 1990, 47: 275–278
- 30 Amaral O, Lacerda L, Santos R, et al. Type I Gaucher disease: molecular, biochemical, and clinical characterization of patients from northern Portugal. *Biochem Med Metab Biol*, 1993, 49: 97–107
- 31 Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo J I, et al. Mutation prevalence among 51 unrelated spanish patients with gaucher disease: identification of 11 novel mutations. *Blood Cells Mol Dis*, 2001, 27: 882–891
- 32 Jeong S Y, Park S J, Kim H J. Clinical and genetic characteristics of Korean patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*, 2011, 46: 11–14
- 33 Grabowski G A, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*, 2004, 163: 58–66
- 34 Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*, 2011, 118: 1463–1471
- 35 Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD010324
- 36 Jmoudiak M, Futerman A H. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*, 2005, 129: 178–188
- 37 Charrow J, Andersson H C, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatrics*, 2004, 144: 112–120
- 38 Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies E H, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*, 2009, 32: 660–664
- 39 Prows C A, Sanchez N, Daugherty C, et al. Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet*, 1997, 71: 16–21
- 40 Cox T M. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebroside synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11: 1169–1181
- 41 Peterschmitt M J, Burke A, Blankstein L, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51: 695–705
- 42 Zimran A, Elstein D, Schiffmann R, et al. Outcome of partial splenectomy for type I Gaucher disease. *J Pediatr*, 1995, 126: 596–597
- 43 Ringdén O, Groth C G, Erikson A, et al. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation*, 1995, 59:

864–870

- 44 Enquist I B, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 13819–13824
- 45 Lei K, Zhao Y, Sun L, et al. A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13: 48
- 46 Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, et al. High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms. *J Hum Genet*, 2018, 63: 717–721

A case of Gaucher disease Type 2 due to compound heterozygous mutations in *GBA* gene

SUN Fang¹, LU Wei², ZHU Min³, YANG YanLing⁴ & XU PengFei¹

1 Department of Pediatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

2 Department of Pediatrics, Shunyi Maternal and Children's Hospital of Beijing Children's Hospital, Beijing 101300, China;

3 Department of Pediatrics, The Hospital of Traditional Chinese Medicine of Rongshui Miao Autonomous County, Liuzhou 545300, China;

4 Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

This study aimed to explore the clinical features and diagnostic strategy of Gaucher disease type 2. The female proband was hospitalized at the age of 13-month-old because of malnutrition and psychomotor regression. She presented “snoring from throat and profuse sputum” after birth and was suspected as “laryngeal stridor”. Malnutrition was observed because of failure to thrive from the age of 6 months. Since the age of 9 months, she presented with mental and motor regression. Rehabilitation training was not effective. When she was 13 months old, splenomegaly, anemia, thrombopenia, and convulsion were noticed. The glucocerebrosidase (GBA) activity of her fresh peripheral leucocytes was significantly decreased ($0.4 \text{ nmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$, normal control $2.63\text{--}25.6 \text{ nmol g}^{-1} \text{ min}^{-1}$), while the activity of chitotriosidase was increased greatly ($54000.5 \text{ nmol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$, normal control $0\text{--}25145 \text{ nmol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$). In her *GBA* gene, two pathogenic compound heterozygous mutations, c.703T>C (p.S235P) and c.1205A>G (p.Y402C), were detected by target genomic DNA capture for next generation sequencing method and validated by Sanger sequencing method. Each parent carried one mutation. The results confirmed the diagnosis of Gaucher disease type 2. Unfortunately, the girl died of asphyxia at the age of 16 months due to milk choking at home. Gaucher disease is a disorder of inborn error of metabolism inherited as autosomal recessive mode due to *GBA* mutations. Type 2 is the rare type of the disease with poor prognosis. In this study, the girl with occult onset had experienced difficult diagnostic process. Analysis of lysosomal enzyme activities and gene studies are keys for the diagnosis.

gaucher disease, inborn error of metabolism, splenomegaly, glucocerebrosidase, *GBA* gene

doi: 10.1360/N052018-00008