

戈谢病骨损害发病机制及诊治的研究进展

步晓洁^{1*}, 赵艳霞^{2#}, 孙立荣², 宋亮¹

¹青岛大学附属医院急诊儿科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

戈谢病是一种溶酶体贮积症, 属于常染色体隐性遗传病。该病起病原因是葡萄糖脑苷脂酶基因发生突变, 导致溶酶体内葡萄糖脑苷脂酶缺乏, 葡萄糖脑苷脂无法被正常水解, 在肝脏、脾脏、骨骼、脑组织的巨噬细胞溶酶体中贮积, 形成戈谢细胞, 戈谢细胞浸润组织器官进而引发肝脏肿大、脾脏肿大、骨骼损害、癫痫等。戈谢病患者骨损害发生率高, 严重影响患儿的生长发育及生存质量, 因此, 本文将对戈谢病骨损害的机制、临床表现、评估以及防治的研究进展作一综述, 以期提高对戈谢病骨损害的认识。

关键词

戈谢病, 基因突变, 骨损害, 骨髓瘤

Research Progress on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Bone Damage in Gaucher Disease

Xiaojie Bu^{1*}, Yanxia Zhao^{2#}, Lirong Sun², Liang Song¹

¹Emergency Pediatrics Department in Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Pediatric Hematology and Oncology Department in Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Gaucher disease is a lysosomal storage disease, which belongs to autosomal recessive disease. The onset of the disease is due to the mutation of glucocerebrosidase gene, resulting in the lack of glu-

*第一作者。

#通讯作者 Email: 18753205085@163.com

cocerebrosidase in lysosomes. Glucocerebroside can not be hydrolyzed normally and is stored in macrophage lysosomes of liver, spleen, bone and brain to form Gaucher cells. Gaucher cells infiltrate tissues and organs, resulting in hepatomegaly, splenomegaly, bone damage, epilepsy, etc. The incidence of bone damage in children with gaucher disease is high, which seriously affects the growth, development and quality of life of children. Therefore, this paper will review the research progress of the mechanism, clinical manifestation, evaluation, prevention and treatment of bone damage in gaucher disease, in order to improve the understanding of bone damage in gaucher disease.

Keywords

Gaucher Disease, Gene Mutation, Bone Lesion, Myeloma

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 戈谢病概述

1882年,法国医生 Philippe Gaucher 在接诊一名脾脏肿大的女患者时发现该患者的脾脏含有不寻常的充血细胞,进行相关研究后提出了戈谢病的存在。1904年, Brill 认为戈谢病是一种遗传病,可以引发肝脏、淋巴结和骨骼并发症。后经研究证实,戈谢病系常染色体隐性遗传,该病基因位于 1q21。目前已经发现近 400 种基因突变。N370S 和 L444P 是最常见的突变类型。N370S 突变类型只发生在白种人群体中, L444P 突变类型可见于全部种族。戈谢病全球发病率可达 1:50,000 到 1:40,000,在德国犹太人中发病率可高达 1:855,我国自 1948 年首次报道以来,各地区均有报道,总体发病率为 1:50,000 到 1:200,000 [1]。

20 世纪 60 年代, Brady 等人发现戈谢病患者葡萄糖脑苷脂酶的初级衍生途径有明显的改变。该酶基因发生突变,溶酶体内葡萄糖脑苷脂酶缺乏,葡萄糖脑苷脂无法被正常水解,在肝脏、脾脏、骨骼、脑组织的巨噬细胞溶酶体中贮积,形成戈谢细胞,戈谢细胞浸润组织器官,受累部位出现病变。

戈谢病分为 3 种类型,1 型戈谢病是最常见的类型,约占 94%,可发生于任何年龄。典型表现有肝脾肿大、贫血、发育迟缓、骨骼系统疾病。2 型戈谢病是一种爆发性神经系统疾病,一般影响 4~5 个月大的婴儿,典型表现包括延髓麻痹、强直、癫痫发作。3 型戈谢病主要见于亚洲和阿拉伯国家,特征是动眼神经失用症。有研究表明 2 型戈谢病患者发病年龄和死亡年龄均早于 1 型和 3 型,且 2 型戈谢病患儿的病死率明显高于 1 型和 3 型[2]。有研究提出戈谢病的临床特点的百分比如下所示:脾脏肿大 85%,血小板减少 68%,肝脏肿大 63%,骨质疏松 55%,生长迟缓 36%,贫血 34%,骨痛 33%,骨折 7%,骨危象 7%。其中骨骼系统损害常为首发症状,发生率高,严重影响患儿的生长发育及生存质量[3]。遗传代谢病相关的骨病属于代谢性骨病范畴。代谢性骨病以骨代谢、骨重建障碍为病理特征,临床表现以骨生长障碍、骨痛、骨折、骨变形为主,如骨质疏松、骨质软化、骨质硬化等。

在外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中发现葡萄糖脑苷脂酶的活性降至正常值的 30% 以下时即可确诊戈谢病。国内相关研究表明,戈谢病患者葡萄糖脑苷脂酶的活性常低于正常值的 28%。戈谢病的治疗方法包括酶替代疗法、底物减少疗法、药物分子伴侣治疗、造血干细胞移植等。依利格鲁司特是治疗戈谢病的一种口服药物[4]。酶替代疗法中伊米苷酶是目前国内唯一可获得的戈谢病特异性治疗药物。确诊之后迅速开始酶替代治疗是抑制病情进展的关键[5]。

2. 戈谢病骨损害的发病机制

2.1. 活化巨噬细胞引发骨骼损害

戈谢病导致骨损害的机制尚未完全明确, 研究发现与巨噬细胞有关。巨噬细胞是能以多种方式对刺激作出反应的多功能细胞。葡萄糖脑苷脂的累积诱导巨噬细胞的活化, 巨噬细胞来源的衍生因子和细胞因子的表达改变可以引发炎症。细胞因子和炎症介质, 如白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可以影响破骨细胞和成骨细胞的活性, IL-10 可能会抑制成骨细胞的活性, IL-1b、IL-6 和 M-CSF 可通过增加破骨细胞的活化和形成而促进骨吸收, 因此这些细胞因子的改变可以引起骨质疏松。此外, 多发性骨髓瘤患者中巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1a 和 MIP-1b 可以增加破骨细胞的骨吸收, 而且在伴有其他骨骼疾病的戈谢病患者中 MIP-1a 和 MIP-1b 的含量也升高, 因此 MIP-1a 和 MIP-1b 可能参与了戈谢病的病理性骨吸收过程。破骨细胞的活性发生改变, 骨的吸收增加、骨的形成减少, 破坏了成骨与破骨之间的原有的动态平衡, 导致骨质疏松, 进而引起骨折。活化破骨细胞分泌的组织蛋白酶 K (CatK) 的增加可能参与了溶骨性病变的发生。局灶性溶骨性病变似乎与髓腔内病理性巨噬细胞紧密聚集的戈谢组织密切相关。在戈谢病患者的骨组织分析中可以发现异质性的图像, 有充满戈谢细胞的活骨和骨髓区域、残留造血红骨髓的区域、非特异性的慢性炎症和纤维化的区域以及坏死细胞的区域。

2.2. 戈谢病骨损害与肿瘤

1863 年, 斐尔科提出了一个假说, 该假说认为癌症发生在有慢性炎症的地方。癌症风险的增加不仅与细胞增殖有关, 而且与在含有炎性细胞、细胞因子、活化基质和促进 DNA 损伤的药物的环境中细胞增殖时间的延长也有一定的关系[6]。戈谢病患者恶性肿瘤的风险显著增加[7]。骨相关恶性肿瘤在戈谢病中较为常见, 戈谢病与多发性骨髓瘤、白血病和肝细胞癌有很强的相关性。戈谢病的所有变异均涉及单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的参与[8]。

有研究认为, 戈谢病患者处于肿瘤疾病的易感阶段, 1 型戈谢病患者最常见的癌症相关疾病是意义未明的单克隆丙种球蛋白血症和多发性骨髓瘤[7]。多发性骨髓瘤可以从癌前阶段的意义未明的单克隆免疫球蛋白血症通过无症状阶段再进展为临床症状性疾病。高丙种球蛋白血症和戈谢病中单克隆免疫球蛋白的存在是促使多发性骨髓瘤发生的两个因素, 戈谢病患者骨髓瘤的发生率似乎增加, 相对危险度至少为 5.9 (95%CI: 2.8~10.8) [9]。葡萄糖鞘氨醇与戈谢病患者骨髓瘤、淋巴瘤的发生有关[10]。意义未明的单克隆丙种球蛋白血症的患病率往往随着年龄的增长而增加, 特别是从 50 岁开始, 当时估计为 2%, 每年进展为多发性骨髓瘤的风险为 1% [11]。骨髓瘤与免疫功能障碍的加剧有一定的关系[11]。骨髓瘤细胞与骨髓基质细胞的相互作用是发病的重要决定因素。骨髓瘤标本的免疫组化显示大量 CD68+、CD16+、S100-巨噬细胞浸润, CD3+T 淋巴细胞呈现弥散分布。树突状细胞形态的肿瘤相关巨噬细胞、CD68+细胞占有核细胞的 2%~12%, 均匀分布于骨髓内, 每个树突状细胞与许多浆细胞紧密接触。

戈谢病不仅可以引发骨骼损害, 还会影响骨髓和骨矿化成分, 骨损害的发生率在各年龄段戈谢病患者中均较高[12]。葡萄糖脑苷脂在骨髓腔内累积可以引起骨髓扩张, 并且红骨髓会出现进行性离心扩张。周围的红骨髓置换失活的黄骨髓, 还会影响血管的形成, 进而阻塞和压迫血管, 导致骨梗死。骨梗死是由戈谢细胞的浸润导致血管的改变和额外的炎症过程引起的。人体的免疫系统已经进化出保护宿主、抑制癌症发展的机制, 控制机制受损之后, 癌症会继续发展。成骨细胞和破骨细胞之间相互作用的动态平衡与骨密度的稳定性有关[13]。一些免疫细胞亚型 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和树突状细胞以及分泌因子参与骨骼系统与免疫系统的相互作用, 影响成骨细胞、破骨细胞参与的骨骼重塑过程[14] [15]。雌激素、睾酮、甲状旁腺激素、甲状腺激素等激素的作用也是影响因素, 戈谢病患者的这些激素通常在正常范围内,

但是如果发生改变，它们可以直接通过位于成骨细胞和破骨细胞上的激素受体或者通过免疫系统的其他细胞间接影响破骨细胞和成骨细胞的活性。因此，骨髓、免疫细胞和骨细胞相互作用的复杂网络，改变的血管和各种细胞因子，可能是戈谢病并发骨骼损害的原因。

3. 戈谢病骨损害的临床表现及评估

3.1. 临床表现

戈谢病骨骼系统损害的主要临床表现可分为导致血小板减少、贫血的骨髓疾病和结构性病变。结构性并发症可进一步细分为局灶性梗死导致的缺血性坏死(骨坏死)、硬化症和溶骨性病损；全身性骨质疏松和骨质减少，导致骨密度降低和骨折频发；局部表现，包括结构畸形(锥形瓶畸形)和皮质变薄。具体的骨骼系统异常情况有：骨髓浸润、血浆细胞紊乱、骨骼建模异常、骨骼重塑异常、骨矿物发育变化和丢失、骨质稀少或骨质疏松症、皮质变薄、溶解性损伤、脆弱性骨折、骨坏死、髓质梗死、骨硬化、皮质梗死、关节破坏、关节畸形等。戈谢病并发的骨骼疾病多呈现进行性发展，是最损害患儿身体健康状况的方面之一。所有 1 型戈谢病患者都有发生骨骼并发症的可能，而且与发病年龄、内脏或血液疾病的存在和严重程度、基因型无关。慢性骨痛和急性骨危象是 1 型戈谢病常见的骨骼损害。骨骼损害在 1 型戈谢病中的发生率是最高的，骨骼受累以股骨和骨盆最为常见。

戈谢病常常会引发慢性骨关节疼痛、残疾、畸形，严重影响生活质量。骨坏死常见于股骨头、颈部、肱骨近端、胫骨和椎骨；缺血性坏多见于股骨头或肱骨头，较少见于股骨髁或胫骨平台，足(距骨、跟骨)、手和脊柱(椎板)更为少见。大约 50% 的患者可能会出现骨坏死，这一进展过程可能归因于骨髓中戈谢细胞堆积引发的骨髓内原位血栓的形成。骨坏死可累及皮质骨、松质骨，当累及范围足够广泛时，可发生骨危象，表现为重度疼痛、高热、寒战、活动受限、白细胞升高、血沉增快等。烧瓶样畸形是一种特征性征象，是长骨干骺端再塑形障碍引起的，是一种明显的干骺端-骨干区重塑异常，由于戈谢细胞浸润局部骨髓，干骺端区域逐渐增大，典型的凹面双干骺端曲线缺失，形成烧瓶样外观。大约十分之一到四分之一的患者会出现病理性骨折，骨骼损害严重的患者需要进行关节置换术等专业的骨科治疗[5]。在一项涉及 1698 例戈谢病患者的研究中，有 82% 的患者在治疗前有骨疾病的影像学证据，其中 94% 为 1 型戈谢病。戈谢病患儿可能会有线性生长迟缓和青春期发育迟缓的现象。1 型戈谢病患儿最早的骨骼表现之一是骨量减少[16]。骨量减少的严重程度可能与基因型、肝脾肿大有关。骨密度的监测在预测骨坏死和病理性骨折的风险方面具有重要作用[17]。骨量严重减少后的胸椎后凸和椎体塌陷是儿童常见的并发症。儿童戈谢病严重程度评分系统(PGS3) [18]还将生长障碍作为年轻人群的一个关键考虑因素。急性疼痛性骨危象在儿童中较为常见(占 1 型戈谢病儿童的 30%)，通常进程超过 7~10 天，与局部炎症、轻度发热、多核白细胞增多和中度炎症综合征有关。这些症状与骨髓炎相似，因此有时会误诊。

3.2. 戈谢病骨病变程度的评估方法

X 射线常用于骨折、关节脱位、骨局部畸形以及关节置换术的评价，可用来初步评估骨骼损害程度。骨质疏松、病理性骨折、囊状或斑驳样的骨质破坏是常见的骨骼损害 X 线表现。随着病情的进展会出现骨骼的增生硬化、骨膜的增生。影像学检查通常很难发现骨坏死和骨梗死等早期骨骼并发症，骨膜反应易与骨髓炎相混淆。但 X 线敏感性较低，MRI 对戈谢病的各种骨骼病变均有较高的敏感性，MRI 是戈谢病治疗前和治疗后评估骨骼系统病变程度的首选方法，也是检测股骨头坏死最敏感的方法。骨髓浸润以近端和远端为主。由于长骨中存在红骨髓，因此评估儿童骨髓浸润程度比较困难。磁共振成像可以用来评估病变的范围、推测并发症的发生时间。初步评估应包括骨盆、脊柱、股骨、胫骨和肱骨的放射成像。在 MRI 上可以更精准地测量器官体积，减少了对专业读者的依赖。戈谢细胞逐渐累积，将正常脂肪细胞

从骨髓腔中置换出来,导致了“暗骨髓”的产生。这个过程开始于中轴骨骼,然后逐渐进展到四肢骨骼。骨髓信号强度降低的区域(“暗骨髓”)出现在 T1 加权序列中。建议使用 T1 加权 MRI 来检测和量化骨髓浸润的程度,使用 T2 加权 MRI 来识别局灶性病变、活动性骨梗死、骨坏死和骨髓炎。

4. 戈谢病骨损害的治疗和预防

4.1. 规律的酶替代疗法可延缓骨病变进展

戈谢病患者在无内脏及血液系统病变时也可出现骨骼病变,酶替代治疗可降解戈谢细胞沉积物,目前是缓解和逆转骨病变最有效的治疗方法。经过规范治疗,通常需要 1 到 2 年才能缓解脏器损害症状,而骨髓病变的逆转需要更长时间。伊米苷酶是酶替代疗法中的标准用药,改善骨病所需的伊米苷酶剂量比改善内脏及血液系统病变所需剂量大,且所需疗程也比改善内脏及血液系统病变所需疗程长,严重骨骼疾病应在病情明显好转后维持原剂量至少 1 年,并需持续治疗。严重者也可通过关节置换术等骨科专科疗法辅助治疗骨病变。影像学研究提示 94%未治疗的患者存在骨受累情况,75%有骨损害症状。X 线平片检查骨的异常征象高达 70%~100%,仔细阅片不难辨认。MRI 比 X 线对戈谢病的各种骨骼病变均有较高的敏感性。文献数据显示初诊 1 型戈谢病患者骨痛发生率是 49%~82%,既往有脾切除的患者更常见;骨坏死约 30%;局部或全身骨密度(bone mineral density, BMD)下降分别是 49%和 36%。1 型戈谢病患者腰椎、股骨颈或桡骨远端等处 BMD 均低于同龄同性别对照人群,往往达不到理想峰值骨量。BMD,尤其是椎体 BMD 与骨骼受累影像学严重程度相关,低 BMD (腰椎 Z 值 < -1.0)是 1 型戈谢病患者骨折的高危因素;当腰椎 BMD Z 值小于 -1.0 时,应积极干预,提高 BMD。

4.2. 早期发现和及时治疗可预防骨病变

在病例基因型确定的情况下,可通过基因分析进行戈谢病的产前诊断[19]。葡萄糖鞘氨醇的敏感性和特异性均优于壳三糖酶和 CCL18 [20],可用来评估病情的严重程度[21]、监测病情严重程度的变化[22]、评价治疗效果。早期确诊戈谢病后规范应用伊米苷酶治疗可以预防骨病变的发生。戈谢细胞浸润骨骼系统,干扰患儿的正常生长发育和生长临界期最佳骨量获得,甚至可导致残疾。儿童戈谢病病情的进展速度较成人迅速,因此早发现、早干预儿童戈谢病可比成人更明显控制病情进展速度。

5. 总结与展望

戈谢病是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,其骨骼系统并发症常为首发症状,严重降低了患者的生活质量。一方面,临床医师可通过识别戈谢病患者的早期骨骼损害表现来筛查、确诊戈谢病,进行早干预、早治疗,可以更好地控制戈谢病患者病情的进展;另一方面,确诊戈谢病之后,全面细致地评估骨骼系统损害程度,可早期干预戈谢病对儿童生长发育的影响。目前,戈谢病骨骼损害的具体机制仍不清楚,骨损害程度的全面、定期评估覆盖率不高,戈谢病与肿瘤的关系也需进一步研究。

利益冲突声明

文章不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 商春阳, 陈春雷, 贾敦茂, 乔海泉. 戈谢病治疗方式研究进展[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(5): 442-444.
- [2] 吴小英, 甘川, 许红梅, 张祯祯. 不同类型戈谢病患者感染风险差异分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(2): 152-155.
- [3] Biegstraaten, M., Cox, T.M., Belmatoug, N., Berger, M.G., Collin-Histed, T., Vom Dahl, S., *et al.* (2016) Management

- Goals for Type 1 Gaucher Disease: An Expert Consensus Document from the European Working Group on Gaucher Disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **68**, 203-208. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.008>
- [4] Belmatoug, N., Di Rocco, M., Fraga, C., Giraldo, P., Hughes, D., Lukina, E., *et al.* (2017) Management and Monitoring Recommendations for the Use of Eliglustat in Adults with Type 1 Gaucher Disease in Europe. *European Journal of Internal Medicine*, **37**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.011>
- [5] Clarke, L.A. and Hollak, C.E.M. (2015) The Clinical Spectrum and Pathophysiology of Skeletal Complications in Lysosomal Storage Disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **29**, 219-235. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.010>
- [6] Durnas, B., Watek, M., Wollny, T., Niemirowicz, K., Marzec, M., Bucki, R., *et al.* (2016) Utility of Blood Procalcitonin Concentration in the Management of Cancer Patients with Infections. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 469-475. <https://doi.org/10.2147/OTT.S95600>
- [7] Mistry, P.K., Taddei, T., vom Dahl, S. and Rosenbloom, B.E. (2013) Gaucher Disease and Malignancy: A Model for Cancer Pathogenesis in an Inborn Error of Metabolism. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*, **18**, 235-246. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013006145>
- [8] Pandey, M.K. and Grabowski, G.A. (2013) Immunological Cells and Functions in Gaucher disease. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*, **18**, 197-220. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013004503>
- [9] Arends, M., van Dussen, L., Biegstraaten, M. and Hollak, C.E.M. (2013) Malignancies and Monoclonal Gammopathy in Gaucher Disease; A Systematic Review of the Literature. *British Journal of Haematology*, **161**, 832-842. <https://doi.org/10.1111/bjh.12335>
- [10] Nair, S., Branagan, A.R., Liu, J., Boddupalli, C.S., Mistry, P.K. and Dhodapkar, M.V. (2016) Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **374**, 555-561. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal508808>
- [11] Kyle, R.A., Larson, D.R., Therneau, T.M., Dispenzieri, A., Kumar, S., *et al.* (2018) Long-Term Follow-Up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*, **378**, 241-249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal709974>
- [12] Masi, L. and Brandi, M.L. (2015) Gaucher Disease: The Role of the Specialist on Metabolic Bone Diseases. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, **12**, 165-169. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.165>
- [13] Jeon, O.H., Panicker, L.M., Lu, Q., Chae, J.J., Feldman, R.A. and Elisseeff, J.H. (2016) Human iPSC-Derived Osteoblasts and Osteoclasts Together Promote Bone Regeneration in 3D Biomaterials. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26761. <https://doi.org/10.1038/srep26761>
- [14] Srivastava, R.K., Dar, H.Y. and Mishra, P.K. (2018) Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00657>
- [15] Ponzetti, M. and Rucci, N. (2019) Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk between Bone and Immune System. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 236. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>
- [16] Yang, A.C., Bier, L., Overbey, J.R., Cohen-Pfeffer, J., Desai, K., Desnick, R.J., *et al.* (2017) Early Manifestations of Type 1 Gaucher Disease in Presymptomatic Children Diagnosed after Parental Carrier Screening. *Genetics in Medicine*, **19**, 652-658. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.159>
- [17] Khan, A., Hangartner, T., Weinreb, N.J., Taylor, J.S. and Mistry, P.K. (2012) Risk Factors for Fractures and Avascular Osteonecrosis in Type 1 Gaucher Disease: A Study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1839-1848. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1680>
- [18] Kallish, S. and Kaplan, P. (2013) A Disease Severity Scoring System for Children with Type 1 Gaucher Disease. *European Journal of Pediatrics*, **172**, 39-43. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1830-5>
- [19] Yoshida, S., Kido, J., Matsumoto, S., Momosaki, K., Mitsubuchi, H., Shimazu, T., *et al.* (2016) Prenatal Diagnosis of Gaucher Disease Using Next-Generation Sequencing. *Pediatrics International*, **58**, 946-949. <https://doi.org/10.1111/ped.13069>
- [20] Fuller, M., Szer, J., Stark, S. and Fletcher, J.M. (2015) Rapid, Single-Phase Extraction of Glucosylsphingosine from Plasma: A Universal Screening and Monitoring Tool. *Clinica Chimica Acta*, **450**, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.026>
- [21] Mirzaian, M., Wisse, P., Ferraz, M.J., Gold, H., Donker-Koopman, W.E., Verhoek, M., *et al.* (2015) Mass Spectrometric Quantification of Glucosylsphingosine in Plasma and Urine of Type 1 Gaucher Patients Using an Isotope Standard. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **54**, 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.01.006>
- [22] Murugesan, V., Chuang, W.L., Liu, J., Lischuk, A., Kacena, K., Lin, H., *et al.* (2016) Glucosylsphingosine Is a Key Biomarker of Gaucher Disease. *American Journal of Hematology*, **91**, 1082-1089. <https://doi.org/10.1002/ajh.24491>