

## 儿童法布里病的诊断及治疗进展

李小雪, 刘小荣

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院肾病一科, 北京 100045

通信作者: 刘小荣, E-mail: lrbch@sina.com

**【摘要】**法布里病 (FD) 是一种罕见的进行性的 X 连锁遗传溶酶体贮积症。GLA 基因突变导致  $\alpha$  半乳糖苷酶 A ( $\alpha$ -Gal A) 缺乏, 鞘糖脂尤其是三己糖酰基鞘脂醇 (GL-3) 及其衍生物脱乙酰基三己糖酰基鞘脂醇 (Lyso-GL-3) 在全身各种细胞中积聚, 造成多器官病变。儿童常见的症状包括神经病理性疼痛、胃肠功能障碍、血管角化瘤、角膜涡状浑浊等。临床表现缺乏特异性, 诊断往往延迟, 需要结合  $\alpha$ -Gal A 活性、GL-3 和 Lyso-GL-3 水平、病理及基因检测明确诊断。早期开始酶替代治疗可有效缓解症状和体征, 延缓疾病进展。

**【关键词】**法布里病; 儿童; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R596.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2022)03-0352-07

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.020

## Progress in Diagnosis and Treatment of Children having Fabry Disease

LI Xiaoxue, LIU Xiaorong

Department 1 of Nephrology, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: LIU Xiaorong, E-mail: lrbch@sina.com

**【Abstract】** Fabry disease (FD) is a rare progressive X-linked genetic lysosomal storage disorder. Mutations of the GLA gene result in deficiency of  $\alpha$ -galactosidase ( $\alpha$ -Gal A), and the accumulation of glycosphingolipids, particularly globotriaosylceramide (GL-3) and derivatives deacylated derivative globotriaosylsphingosine (Lyso-GL-3) in multiple tissues of the body systems, eventually leading to lesions in multiple organs. The symptoms commonly seen in childhood include neuropathic pain, gastrointestinal dysfunction, angiokeratoma and cornea verticillata, and others. The fact that early symptoms are not specific usually causes the delay in diagnosis of Fabry disease. Making definite diagnosis needs to involve the activity of  $\alpha$ -Gal A, GL-3, Lyso-GL-3, biomarkers, pathology and genetic tests. The early start of treatment using enzyme replacement therapy (ERT) is effective in alleviating the signs and symptoms of Fabry disease and in preventing disease progression.

**【Key words】** Fabry disease; pediatric; diagnosis; treatment

*J Rare Dis*, 2022,1(3):352-358

法布里病是一种 X 连锁遗传溶酶体贮积症，中国 2018 年将其列入首批罕见病目录（第 27 号）。由于 Xq22.1 的 *GLA* 基因突变， $\alpha$  半乳糖苷酶 A ( $\alpha$ -Galactosidase A,  $\alpha$ -Gal A) 的活性完全或部分丧失，导致三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramides, GL-3) 及其衍生物脱乙酰基三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylsphingosine, Lyso-GL-3) 在全身各细胞的溶酶体积聚，造成多脏器损伤，其中对肾脏、心脏和中枢神经系统的影响最为严重<sup>[1]</sup>。疾病的严重程度与  $\alpha$ -Gal A 活性呈负相关，与酶功能完全丧失相关的突变表现为经典型<sup>[2]</sup>。

经典型法布里病的临床表现多在儿童或青春期出现。早期特征性临床表现包括病理性神经疼痛、少汗/无汗症、血管角化瘤、角膜涡状营养不良和胃肠道症状。随着疾病的进展，患者在成年期出现严重的并发症，包括进行性肾衰竭、心血管病、脑血管病和预期寿命缩短。由于 X 染色体随机失活，杂合突变的女性有广泛的表型谱，从无症状到与经典型患者一样严重的症状。

法布里病的早期表现是非特异性的，临床医生对该病的认识有限，往往导致诊断延迟数十年。通过新生儿筛查及对家庭成员的检测，可以早期诊断法布里病。一旦确诊为法布里病，全面定期监测疾病进展十分必要，可能有助于决定何时开始治疗。早期采用酶替代疗法可有效缓解法布里病的许多症状和体征，限制或防止严重、不可逆的终末器官损伤。

## 1 流行病学

法布里病存在于所有的人群和种族，尚不清楚其确切的患病率，普通人群中的患病率约为 1/100 000<sup>[3]</sup>。法布里病在欧洲新生儿中的发病率为 1/8882~1/3859<sup>[4,6]</sup>，美国为 1/2913<sup>[7]</sup>，日本为 1/11 854<sup>[8]</sup>，中国台湾男性为 1/1250，女性为 1/40 840<sup>[9]</sup>。随着新生儿筛查计划的开展，发现法布里病的发生率可能被低估。此外，迟发型法布里病在新生儿筛查中占比很高，美国为 1/7800~1/3000<sup>[10]</sup>，中国台湾为 1/1390<sup>[9]</sup>。高危人群如患有肾脏疾病（慢性肾脏病、透析）、心脏疾病（左心室肥厚、肥厚型心肌病）或神经系统疾病（缺血性卒中）的患病率更高。

## 2 临床表现

以法布里病的特征为进行性多系统的器官损害，临床表现多样，部分患者仅有一个或少数器官受累表现。由于法布里病是 X 连锁遗传，因此男孩比女孩更容易且更早出现症状。一项纳入 352 例法布里病患儿的研究显示，男孩出现症状的中位年龄为 6 岁，女孩为 9 岁<sup>[11]</sup>。

病理性神经疼痛是儿童最常见的早期症状，包括肢端感觉异常、阵发性疼痛危象和慢性疼痛，多出现在手掌、指尖和脚底<sup>[12]</sup>。约 2/3 的患儿有病理性神经疼痛，最早可在 2 岁出现<sup>[10-11]</sup>，男孩出现该症状的中位年龄为 7 岁，女孩为 9 岁。疼痛常被描述为灼痛、刺痛、枪击痛，可由运动、热刺激或发热诱发。部分患儿会出现阵发性疼痛危象，表现为疼痛从四肢远端开始，向近端扩散，持续数天，止痛药不能缓解。可通过评估疼痛发生的时间和部位鉴别生长期疼痛和法布里疼痛：生长期疼痛多为深夜或夜间的下肢痛，法布里疼痛一般发生在白天，主要是手和脚的灼痛、刺痛<sup>[13]</sup>。与自主神经系统功能障碍相关的其他症状包括少汗/无汗症和冷热不耐受。

胃肠道症状在儿童中也很常见。欧洲法布里病预后研究发现 10 岁以下儿童中有 60% 出现胃肠道症状，主要表现为腹痛腹胀、恶心呕吐、腹泻便秘交替发作，其中腹痛是最常见的胃肠道表现。该症状最早可在 1 岁出现，男孩出现胃肠道症状的中位年龄为 5 岁，女孩为 9.5 岁<sup>[10-11]</sup>。

血管角化瘤是法布里病特征性的皮肤表现，表现为小的、隆起的暗红色斑点，压之不变色。多分布在下肢和生殖器区域，也可出现在手掌、口唇和脐周围<sup>[14]</sup>，男孩多见。

眼部受累主要表现为角膜涡状浑浊、血管扩张和迂曲，一般不会影响视力<sup>[15]</sup>。最常见的眼部症状是角膜涡状浑浊，可在约 50% 的患儿中观察到<sup>[16]</sup>。在 1 名 22 周的男性胎儿和 1 名 6 个月大的婴儿眼中也观察到角膜涡状浑浊<sup>[10,14]</sup>，表明眼科检查有助于法布里病的早期诊断。此外，角膜涡状浑浊和血管迂曲与儿童疾病的严重程度相关，可能代表更严重的表型<sup>[15-16]</sup>。

大多数患儿存在感音性听力障碍，超高频听阈显著增加，少数患儿表现为中重度听力减退（感音神

经性耳聋)<sup>[17]</sup>。1/3 左右的患儿主诉耳鸣，部分患儿有眩晕表现<sup>[18]</sup>。

儿童期肾脏表现主要包括微量白蛋白尿、蛋白尿和足细胞尿。10% 的患儿出现蛋白尿或微量白蛋白尿<sup>[11]</sup>，少数患儿有血尿<sup>[19]</sup>。患儿的肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 可能不低，部分患儿的 GFR 甚至相对较高。大多数经典型法布里病患者 10 岁后出现足突节段性扁平<sup>[20]</sup>。随着足突增宽，远端肾小管上皮细胞和足细胞中的 GL-3 积累量增加<sup>[21]</sup>。足细胞尿通常在病理性蛋白尿之前出现，且与病理性蛋白尿的发生呈正比，可作为肾损害的早期标志物<sup>[22-23]</sup>。终末期肾病主要发生在成人，儿童少见，目前报道的出现法布里病相关终末期肾病的最小年龄为 16 岁<sup>[14]</sup>。

部分法布里病患者可以检测到心脏受累，如胸痛、瓣膜功能障碍、左心室肥厚、心律失常、传导异常等。大多数法布里病心脏并发症在成年期出现，但在年轻患者中可以观察到心脏早期进行性损害。儿童最常见的心脏表现是瓣膜功能障碍，其次是传导异常、心律失常和左心室肥厚<sup>[11]</sup>。窦性心动过缓是最常见的心律失常<sup>[24]</sup>。

脑受累主要发生在 40~50 岁，国外报道了一名无症状的 8 岁男孩早期大脑受累，其大脑磁共振成像显示有脑白质病变<sup>[25]</sup>。

目前已在 *GLA* 基因中发现了 1000 多种突变，突变的临床意义可在法布里病基因数据库 (fabry-

database.org) 查找。具有相同突变的患者也存在不同表型，因此很难确立基因型与表型之间的相关性。一般来说，使  $\alpha$ -Gal A 活性几乎完全丧失的突变通常导致经典型法布里病表型，残留部分  $\alpha$ -Gal A 活性的突变通常导致迟发型法布里病表型。

### 3 诊断

法布里病诊断检测方法见表 1。通过家族遗传史，法布里病特征性的临床表现、 $\alpha$ -Gal A 活性降低及血浆或尿液 GL-3、Lyso-GL-3 升高，男孩基本可以诊断。基因检测发现致病性 *GLA* 基因突变是诊断的金标准。女孩  $\alpha$ -Gal A 活性和血浆或尿液 GL-3、Lyso-GL-3 可能在正常范围内，诊断需要确定 *GLA* 基因突变。当患儿没有特征性的临床症状，*GLA* 基因为不明意义突变时，组织病理活检具有重要的诊断价值。若某人确诊法布里病，应该对其家庭成员进行筛查，并提供遗传学咨询。总之，法布里病的诊断需结合家族遗传史、临床表现、酶活性、生物标志物及基因检测等多项指标。

### 4 治疗与监测

#### 4.1 酶替代治疗

目前上市的酶替代治疗 (enzyme replacement ther-

表 1 法布里病诊断检测方法  
Tab. 1 Diagnostic methods of Fabry disease

诊断检测方法	意义
$\alpha$ -Gal A 活性	<ul style="list-style-type: none"> <li>在血浆、外周血白细胞或 DBS 中测量，操作简单快捷，但结果有一定的局限性。30%~50% 的确诊患者正常<sup>[26]</sup>，&lt;1% 高度提示经典型法布里病</li> <li>男性严重下降可提示患有法布里病；女性由于 X 染色体随机失活，多处于参考值范围</li> </ul>
血、尿 GL-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>评估疾病的活动性，敏感性在迟发型和/或女性中有限</li> <li>男性显著高于健康人群，而女性多处于健康人群水平</li> </ul>
血、尿 Lyso-GL-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>与 GL-3 相比敏感性更高，监测疾病的严重程度和进展，评价 ERT 效果及为不明意义突变且 <math>\alpha</math>-Gal A 活性正常的患者提供辅助诊断信息<sup>[27]</sup></li> <li>男性和经典型患者显著升高；部分女性正常，DBS 中的 <math>\alpha</math>-Gal A/Lyso-GL-3 比值可能是女性的良好诊断标志物<sup>[28]</sup></li> </ul>
组织病理学活检	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮肤、肾脏、心脏或神经组织活检，辅助诊断</li> <li>光镜下可见病变组织细胞呈空泡化；电镜下可见病变组织细胞胞质内充满圆形或卵圆形嗜铁性“髓样小体”，小体内部呈层状，类似洋葱皮或髓鞘结构，是溶酶体脂聚集的典型病理特征</li> </ul>
基因检测	<ul style="list-style-type: none"> <li>诊断金标准，有助于临床分型及家系筛查</li> <li>目前报告了大量 <i>GLA</i> 突变：无义突变、剪切突变和大多数移码突变与经典型法布里病相关，而部分错义突变和罕见的隐性剪接突变可能与迟发型法布里病相关</li> </ul>

DBS: 干血滤芯纸片; GL-3: 三己糖酰基鞘脂醇; ERT: 酶替代治疗; Lyso-GL-3: 脱乙酰基三己糖酰基鞘脂醇;  $\alpha$ -Gal A:  $\alpha$  乳糖苷酶 A

apy, ERT) 药物包括两种: 由人成纤维细胞产生的阿加糖酶  $\alpha$  和从中国仓鼠卵巢巢细胞中提取的阿加糖酶  $\beta$ 。这两种药物均每隔一周静脉注射, 推荐治疗剂量分别为 0.2 mg/kg 和 1.0 mg/kg。

多项儿童临床试验和观察性研究表明, ERT 能够显著降低或使血浆 GL-3 水平正常化, 缓解疼痛, 改善胃肠道症状, 提高患儿的生活质量<sup>[29]</sup>。与较晚接受 ERT 的患者相比, 较早接受 ERT 的患者足细胞 GL-3 清除率显著升高<sup>[30]</sup>, 由于足细胞的完整性对蛋白尿的预防十分重要, 因此及时开始 ERT 可能有助于患者的长期预后。对 12 例患者 (中位年龄为 16.5 岁) 进行了为期 5 年的 ERT 治疗, 发现足细胞 GL-3 清除率和累积阿加糖酶剂量之间存在显著相关性<sup>[31]</sup>, 意味着足细胞 GL-3 的清除似乎对 ERT 剂量敏感。此外, 蛋白尿、胃肠道症状及疼痛改善可能也存在 ERT 剂量依赖性。儿童对 ERT 具有良好的耐受性。主要不良反应是输注反应, 典型表现包括僵硬、潮红、恶心和发热, 伴或不伴头痛。多数为轻至中度, 通过输注前服用抗组胺药和/或类固醇, 或延长输注时间, 可以预防不良反应。

现有指南建议所有患者在出现症状或器官受累时开始 ERT。然而, 对于无症状男孩开始 ERT 的年龄存在分歧: 2006 年国际指南建议 10~13 岁, 2015 年欧洲指南建议 16 岁。基于 GL-3 在肾脏的沉积先于临床症状的发生, ERT 早期应用有助于患者的长期预后, 年龄较小患者的研究数据缺失且输注难度较大等原因, 2016 年美国指南建议 8~10 岁无症状男孩应用 ERT。2019 年法国共识遵循药品说明书建议对 7 岁以上无症状男孩考虑预防性 ERT 治疗<sup>[13]</sup>。无症状女孩的治疗也存在类似分歧。2021 年中国法布里病诊疗专家共识建议<sup>[32]</sup>: ①表现出法布里病相关症状的所有患儿均应考虑接受 ERT; ②经典型无症状男孩, 根据具体情况判定。如果患儿有家族史、 $\alpha$ -Gal A 活性显著降低、血浆 Lyso-GL-3 显著升高, 可以考虑早期预防性使用 ERT; ③迟发型无症状男孩及女孩, 密切监测, 在出现症状体征或活检证据提示法布里病时开始 ERT。

ERT 还存在一些问题<sup>[33-34]</sup>: ①产生针对重组  $\alpha$ -Gal A 的抗药物抗体 (anti-drug antibodies, ADA), 主要为 IgG 抗体。ADA 多在 ERT 过程的前 3~6 个月产生, 主要发生在经典型男性患者。阿加糖酶  $\alpha$  和阿加糖酶  $\beta$  治疗均可产生 IgG 抗体, 但阿加糖酶  $\beta$  治疗 IgG 抗体的发生率更高。3%~5% 接受阿加糖酶  $\alpha$

治疗的男孩出现 IgG 抗体<sup>[35-37]</sup>, 79% 接受阿加糖酶  $\beta$  治疗的男孩出现 IgG 抗体<sup>[38]</sup>, 其中 1 例接受阿加糖酶  $\alpha$  治疗的男孩在治疗的第 1.5 年、第 2 年再次出现 IgG 抗体<sup>[35-36]</sup>。ADA 和血浆中的重组  $\alpha$ -Gal A, 导致巨噬细胞活化, 减少细胞对重组  $\alpha$ -Gal A 的摄取, 但关于其是否影响 ERT 的临床疗效目前无统一结论。现有的儿童临床试验表明, ADA 对 ERT 的安全性和有效性无显著临床影响<sup>[35-38]</sup>, 但部分成人研究报道 ADA 可能会减弱 ERT 的疗效: ADA 与较高的 GL-3 内皮细胞沉积率、血浆 Lyso-GL-3、尿液 GL-3、左心室质量指数和疾病严重程度评分及较差的肾功能有关。对存在 ADA 的患者, 增加酶的剂量可能会减轻其不良影响<sup>[34]</sup>; ②低效的生物分布。大多数注射的重组  $\alpha$ -Gal A 进入肝脏, 而受累最严重的心肌细胞和足细胞吸收的重组  $\alpha$ -Gal A 有限, 这可能会减少这些细胞中的 GL-3 清除; ③不能通过血脑屏障; ④治疗成本高, 需终身输注。在美国和欧洲, 一例体重 30 kg 的患儿 ERT 治疗 1 年的花费约为 300 000 美元。

新形式的 ERT 药物如聚乙二醇半乳糖苷酶  $\alpha$ 、苔藓衍生的  $\alpha$ -Gal A 等正在临床试验和研发中<sup>[33]</sup>。

#### 4.2 分子伴侣治疗

法布里病患者中的部分错义突变已被证明可以产生具有正常  $\alpha$ -Gal A 催化活性的突变蛋白。携带这些 GLA 突变的患者, 由于突变蛋白错误折叠、蛋白不稳定, 在到达溶酶体之前过早降解, 导致酶活性降低。分子伴侣通过促进蛋白正确折叠, 提高其稳定性, 以发挥酶活性。

米加司他 (migalastat) 是目前唯一经美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (The European Medicines Agency, EMA) 批准的治疗法布里病的口服药物, 中国暂未批准上市。米加司他通过可逆性地结合到  $\alpha$ -Gal A 的突变位点, 防止酶在内质网中降解, 促进酶运输到溶酶体发挥作用。进入溶酶体后酶与米加司他分离, 降解 GL-3 等特定脂质, 清除贮积的底物。

对 22 例 12~18 岁未接受 ERT 或接受过 ERT 但停药超过 14 d 的患儿使用米加司他, 发现米加司他可以降低血浆 Lyso-GL-3 水平和左心室质量指数, 改善胃肠道症状, 缓解疼痛, 稳定肾功能。部分患儿出现头痛、背痛、皮疹、呕吐及感染, 但未发生严重不良事件。有研究显示, 米加司他治疗降低了肾间质毛细血管内皮细胞 GL-3 及其相关底物水平, 然而其对于肾功能的影响存在争议<sup>[34]</sup>。总的来说,

目前米加司他主要用于部分错义突变的成年法布里病患者，儿童使用本药的安全性和有效性需进一步研究。

### 4.3 底物减少治疗

底物减少治疗 (substrate reduction therapy, SRT) 是法布里病的另一种口服疗法，其基本原理是限制由于酶缺陷而无法降解的代谢物形成。葡萄糖神经酰胺合成酶 (glucosylceramide synthase, GCS) 抑制剂，如文格鲁司他 (venglustat) 和 lucerastat，通过阻断鞘糖脂合成所需的催化酶，减少葡萄糖基神经酰胺和 GL-3。对于保留部分酶活性的患者，可以通过 GCS 抑制剂将 GL-3 降到残余酶活性可控制的水平；对于酶活性极低或无残留的患者，GCS 抑制剂需与 ERT 联合使用。文格鲁司他可以减少小鼠血浆和组织 (包括大脑) GL-3 及 Lyso-GL-3 水平，与 ERT 联用时下降效果更为明显，但大脑中 GL-3 水平无变化；还可以减少经典型法布里病患者浅表皮肤毛细血管内皮细胞和血浆 Lyso-GL-3 水平<sup>[33-34]</sup>。尽管该药没有 ADA 产生，并可能通过血脑屏障，但完全阻断单一酶反应可能会破坏细胞内稳态，因此给药时应谨慎。

### 4.4 mRNA 治疗

包裹在脂质纳米粒中的 mRNA 在肝细胞中产生治疗性酶，替代突变或缺失的酶。小鼠和非人类灵长类动物的研究已经证实，mRNA 治疗可以减少心脏、肾脏和血浆中 GL-3 及 Lyso-GL-3 水平，且输注后疗效维持时间长达 6 周，意味其输注间隔更大<sup>[39]</sup>。与 ERT 相比，mRNA 治疗产生的  $\alpha$ -Gal A 更接近内源性靶蛋白；与 DNA 治疗相比，其不存在插入突变的风险。

### 4.5 基因治疗

利用病毒或非病毒载体通过体内或体外技术引入正确的 GLA 基因。第一批法布里病患者在 I 期和 II 期临床试验中采用体外方法进行治疗：招募患者的造血干细胞，用慢病毒进行转染，然后重新给患者注射<sup>[40]</sup>。基因治疗的主要挑战是针对所有受影响的细胞类型和组织。此外，经典型法布里病男性是否会产生针对所表达酶的抗体和/或免疫反应还不清楚<sup>[32-33]</sup>。

### 4.6 对症治疗

病理性神经疼痛应减少或避免疼痛触发因素，如酷热、剧烈运动等，可能对抗癫痫药、三环抗抑郁药、5-羟色胺-去甲肾上腺素摄取抑制剂等有反应。胃肠道症状需要饮食限制，如少食多餐、有效控制便秘等。出现病理性蛋白尿的患儿可以给予血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂类药物。

### 4.7 监测

确诊法布里病后，应进行器官受累的基线评估，并对男孩进行每年 1 次，女孩每 2~3 年 1 次的监测。具体内容及监测频率见表 2。

## 5 结语

法布里病是一种罕见的多系统疾病，儿童期表现多样，诊断往往延迟。当儿童出现不明原因的病理性神经疼痛、胃肠道症状、少汗或无汗、血管角质瘤时，应考虑法布里病。及时开始 ERT 可以延缓疾病的进展，但关于开始治疗的时间及潜在的局限性仍是需要解决的问题。儿童使用米加司他的安全性和有效

表 2 儿童法布里病临床监测内容及频率

Tab. 2 Content and frequency of clinical monitoring of Fabry disease in children

项目	监测内容	监测频率
常规	病史和体检，包括家族史、身高体重、胃肠道症状、皮肤表现、生活质量评估、学习表现、抑郁/焦虑程度	每次就诊
肾脏	尿素、肌酐、血尿酸、eGFR、胱抑素 C、白蛋白尿、蛋白尿	男孩每年 1 次，女孩每 2~3 年 1 次
心脏	心电图、超声心动图	男孩每年 1 次，女孩每 2~3 年 1 次
神经系统	脑核磁共振 疼痛评估	成年时考虑 必要时
代谢	血浆 Lyso-GL-3、抗阿加糖酶抗体	男孩每年 1 次，女孩每 2~3 年 1 次
眼	裂隙灯检查	建议在基线评估时完成
其他	25 羟维生素 D3 听力	男孩每年 1 次，女孩每 2~3 年 1 次 必要时

eGFR: 肾小球滤过率估计值

性需进一步研究。一些新的治疗方法正在研发中，但还不清楚最佳治疗方法是单一治疗还是联合治疗。

**作者贡献：**李小雪、刘小荣共同参与综述选题、文献检索、分析、论文撰写与修改。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease [J]. *Lancet*, 2008, 372: 1427-1435.
- [2] Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, 1864: 129437.
- [3] Nowicki M, Bazan-Socha S, Blazejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130: 91-97.
- [4] Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria [J]. *Lancet*, 2012, 379: 335-341.
- [5] Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176: 1075-1081.
- [6] Burlina AB, Polo G, Salvati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2018, 41: 209-219.
- [7] Hopkins PV, Campbell C, Klug T, et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri [J]. *J Pediatr*, 2015, 166: 172-177.
- [8] Sawada T, Kido J, Yoshida S, et al. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 22: 100562.
- [9] Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30: 1397-1405.
- [10] Laney DA, Peck DS, Atherton AM, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review [J]. *Genet Med*, 2015, 17: 323-330.
- [11] Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry [J]. *Pediatr Res*, 2008, 64: 550-555.
- [12] Burlina AP, Sims KB, Politei JM, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 61.
- [13] Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients [J]. *Clin Genet*, 2019, 96: 107-117.
- [14] Ellaway C. Paediatric Fabry disease [J]. *Transl Pediatr*, 2016, 5: 37-42.
- [15] Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, et al. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94: 1602-1605.
- [16] Kalkum G, Pitz S, Karabul N, et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity [J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16: 202.
- [17] Suntjens E, Dreschler WA, Hess-Erga J, et al. Hearing loss in children with Fabry disease [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40: 725-731.
- [18] Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2009, 32: 739.
- [19] Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey [J]. *Acta Paediatr*, 2006, 95: 86-92.
- [20] Chimenz R, Chirico V, Cuppari C, et al. Fabry disease and kidney involvement: starting from childhood to understand the future [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37: 95-103.
- [21] Tondel C, Kanai T, Larsen K, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria [J]. *Nephron*, 2015, 129: 16-21.
- [22] Politei J, Alberton V, Amoreo O, et al. Clinical parameters, LysoGb3, podocyturia, and kidney biopsy in children with Fabry disease: is a correlation possible? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33: 2095-2101.
- [23] Liern M, Collazo A, Valencia M, et al. Podocyturia in paediatric patients with Fabry disease [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2019, 39: 177-183.
- [24] Wilson HC, Hopkin RJ, Madueme PC, et al. Arrhythmia and clinical cardiac findings in children with anderson-Fabry disease [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120: 251-255.
- [25] Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, et al. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease [J]. *J Pediatr*, 2005, 147: 102-105.

- [26] Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, et al. Biomarkers in Fabry disease. Implications for clinical diagnosis and follow-up [J]. *J Clin Med*, 2021, 10: 1664.
- [27] Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 124: 189-203.
- [28] Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, et al. alpha-Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 27-32.
- [29] Spada M, Baron R, Elliott PM, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease- A systematic literature review by a European panel of experts [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126: 212-223.
- [30] Skrunes R, Bostad L, Larsen KK, et al. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32: 807-813.
- [31] Tondel C, Svarstad E, Kampevold LK, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 137-148.
- [32] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识 (2021年版) [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60: 321-330.
- [33] van der Veen SJ, Hollak C, van Kuilenburg A, et al. Developments in the treatment of Fabry disease [J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43: 908-921.
- [34] Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, et al. Fabry disease therapy: State-of-the-Art and current challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22: 206.
- [35] Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease [J]. *Pediatrics*, 2006, 118: 924-932.
- [36] Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47: 1222-1230.
- [37] Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey [J]. *Clin Genet*, 2012, 81: 485-490.
- [38] Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease [J]. *J Pediatr*, 2008, 152: 563-570.
- [39] Zhu X, Yin L, Theisen M, et al. Systemic mRNA therapy for the treatment of Fabry disease: preclinical studies in wild-type mice, Fabry mouse model, and wild-type non-human primates [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104: 625-637.
- [40] Khan A, Barber DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 1178.

(收稿: 2022-05-25 录用: 2022-06-26)

(本文编辑: 唐牧云)