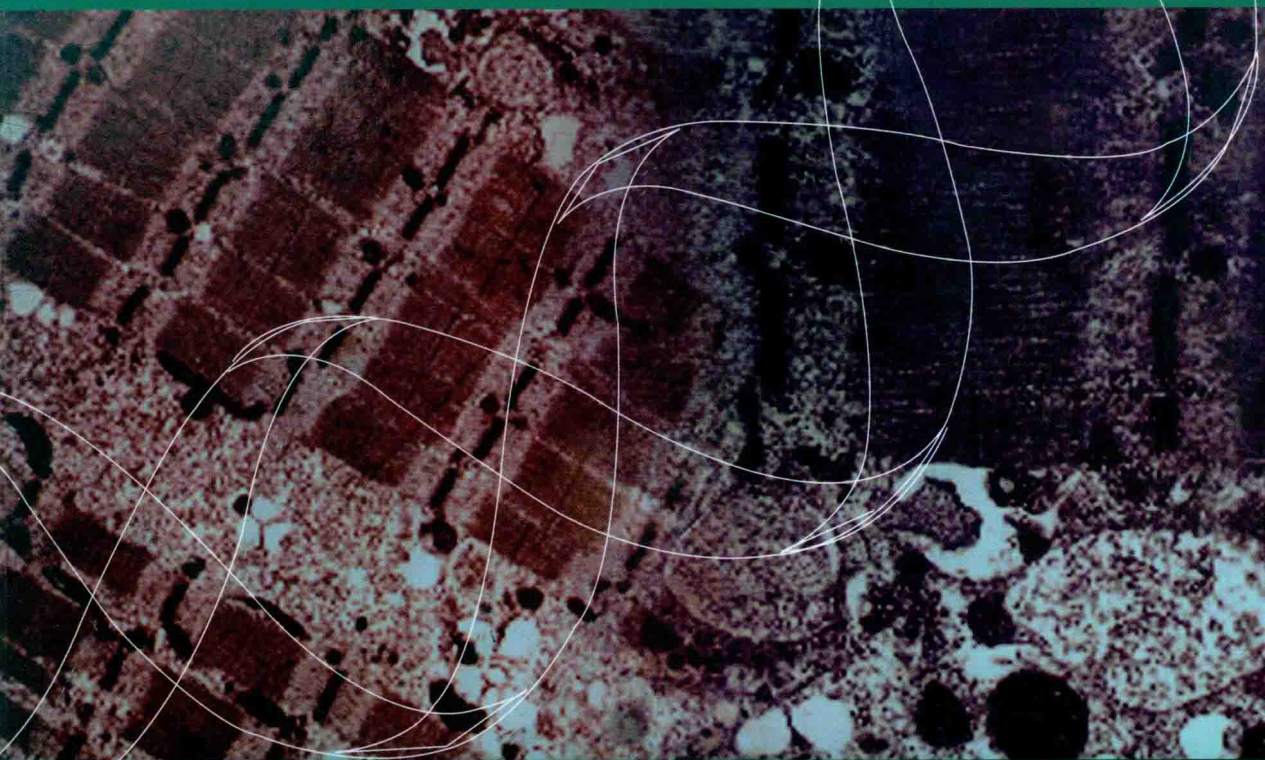


溶酶体贮积病 ——临床实践指南

Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide

原 著 Atul Mehta Bryan Winchester

主 译 任守臣



WILEY



北京大学医学出版社

溶酶体贮积病 临床实践指南

Lysosomal Storage Disorders *A Practical Guide*

原 著 Atul Mehta
Bryan Winchester

主 审 王拥军 焉传祝

主 译 任守臣

译 者 (按姓名汉语拼音排序)

陈 娜 (首都医科大学附属北京天坛医院儿科)

冯卫星 (首都医科大学附属北京儿童医院神经内科)

郭芒芒 (首都医科大学附属北京天坛医院儿科)

任守臣 (首都医科大学附属北京天坛医院儿科)

田亚萍 (北京大学国际医院儿科)

王 蕾 (首都医科大学附属北京天坛医院儿科)

王雅洁 (首都医科大学附属北京天坛医院儿科)

王拥军 (首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)

焉传祝 (山东大学医学院附属齐鲁医院神经内科)

姚春美 (首都医科大学附属北京天坛医院儿科)

北京大学医学出版社

RONGMEITI ZHUJIBING——LINCHUANG SHIJIAN ZHINAN

图书在版编目 (CIP) 数据

溶酶体贮积病: 临床实践指南/(英) 阿图尔·梅塔 (Atul Mehta), (英) 布莱恩·温彻斯特 (Bryan Winchester) 原著; 任守臣主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2017. 11

书名原文: Lysosomal storage disorders: a practical guide

ISBN 978-7-5659-1678-6

I. ①溶… II. ①阿… ②布… ③任… III. ①溶酶体—代谢病—诊疗—指南 IV. ①R58-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 240225 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2015-5259

Lysosomal Storage Disorders A Practical Guide, Atul Mehta & Bryan Winchester, ISBN 978-0-470-67087-3

© 2012 by John Wiley & Sons, Ltd.

All rights reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Peking University Medical Press and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Simplified Chinese translation copyright © 2017 by Peking University Medical Press.

All rights reserved.

溶酶体贮积病——临床实践指南

主 译: 任守臣

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 中煤 (北京) 印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 武翔靓 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 14.5 彩插: 4 字数: 376 千字

版 次: 2017 年 11 月第 1 版 2017 年 11 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1678-6

定 价: 95.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

溶酶体贮积病 临床实践指南

Lysosomal Storage Disorders

A Practical Guide

注 意

医学是一门不断探索的学科。随着新的研究和临床试验不断拓宽我们现有的知识，医学手段和药物治疗也在不断更新。这本书是作者和出版商通过不懈努力、查阅多方资料，为读者提供的完整且符合出版时标准的内容。然而，鉴于难以避免的人为错误或医学科学的不断进步，本书作者、出版商或其他参与本书准备和出版的工作人员均无法保证本书的每一方面都是完美无瑕的，当然他们对本书中所有错误、纰漏或引用信息所产生的后果也难以承担所有的责任。我们鼓励读者参阅其他资料来验证本书的内容。例如，我们特别建议读者在使用每一种药物时查阅相关产品信息以确保本书内容的信息准确性，确认本书推荐的剂量或使用的禁忌证有无变化，尤其是涉及新的或不常用的药物时。

原著名单

Andrea Ballabio, MD

Director, TIGEM (Telethon Institute of Genetics and Medicine)
Naples, Italy;
Professor, Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, TX, USA;
Jan and Dan Duncan Neurological Research Institute
Texas Children's Hospital
Houston, TX, USA;
Medical Genetics
Department of Pediatrics
Federico II University
Naples, Italy

Michael Beck

Children's Hospital
University of Mainz
Mainz, Germany

David J. Begley, BSc, PhD

Senior Lecturer in Physiology
Kings College London
London, UK

Erik J. Bonten, PhD

Department of Genetics
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, TN, USA

Thomas Braulke, PhD

Department of Biochemistry
Children's Hospital
University Medical Center Hamburg-Eppendorf
Hamburg, Germany

T. Andrew Burrow, MD

Assistant Professor
The Division of Human Genetics
University of Cincinnati Department of Pediatrics and
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, OH, USA

Joe T.R. Clarke, MD, PhD

Professor Emeritus (Pediatrics)
University of Toronto
Toronto, ON, Canada
Professor d'enseignement clinique
Centre Hospitalier Universitaire
Sherbrooke, QC, Canada

Jonathan D. Cooper, BSc(Hons), PhD

Professor of Experimental Neuropathology
Pediatric Storage Disorders Laboratory, Neuroscience
Centre for the Cellular Basis of Behaviour
King's Health Partners Centre for Neurodegeneration Research
James Black Centre
Institute of Psychiatry
King's College London
London, UK

Timothy M. Cox, MD, FMedSci

Professor of Medicine
University of Cambridge
Addenbrooke's Hospital
Cambridge, UK

Alessandra d'Azzo, PhD

Member and Endowed Chair
Department of Genetics
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, TN, USA

Robert J. Desnick, PhD, MD

Dean for Genetic and Genomic Medicine
Professor and Chairman Emeritus
Department of Genetics and Genomic Sciences
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY, USA

Graciana Diez-Roux

Telethon Institute of Genetics and Medicine
Naples, Italy

Deborah Elstein, PhD

Clinical Research Coordinator
Gaucher Clinic
Shaare Zedek Medical Center
Jerusalem, Israel

Volkmar Gieselmann, MD

Professor of Biochemistry
Institut fuer Biochemie und Molekularbiologie
Rheinische-Friedrich-Wilhelms Universitaet
Bonn, Germany

Roberto Giugliani, MD, PhD

Professor, Department of Genetics,
Federal University of Rio Grande do Sul
Director, WHO Collaborating Centre
Medical Genetics Service, HCPA
Porto Alegre, RS, Brazil

Gregory A. Grabowski, MD

The A. Graeme Mitchell Chair in Human Genetics
Professor and Director, Human Genetics
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
University of Cincinnati
Cincinnati, OH, USA

Carla E.M. Hollak, MD, PhD

Internist, Professor of Inherited Metabolic Diseases in Adults
Department of Endocrinology and Metabolism
Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

John J. Hopwood, AM, FAA, PhD

Lysosomal Diseases Research Unit
SA Pathology at Women's and Children's Hospital
North Adelaide, SA, Australia

Alastair Kent

Director
Genetic Alliance UK
London, UK

Ingeborg Krägeloh-Mann, MD

Professor of Pediatrics
Director, Pediatric Neurology and
Developmental Medicine
University Children's Hospital
Tübingen, Germany

Christine Lavery, MBE

Chief Executive
Society for Mucopolysaccharide Diseases
Amersham, Buckinghamshire, UK

Gabor E. Linthorst, MD, PhD

Internist-Endocrinologist
Department of Internal Medicine, Endocrinology and
Metabolism
Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

Dag Malm, MD, PhD

The Tromsø Centre of Internal Medicine (TIS)
Tromsø, Norway

Jeremy Manuel, OBE

Chairman
European Gaucher Alliance
Dursley, Gloucestershire, UK

Atul Mehta

Clinical Director
Lysosomal Storage Disorders Unit
Department of Haematology, University College London
Royal Free Hospital
London, UK

Matthew C. Micsenyi

The Dominick P. Purpura Department of Neuroscience
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, NY, USA

Øivind Nilssen

Professor
Department of Clinical Medicine-Medical Genetics
University of Tromsø; Department of Medical Genetics
University Hospital of North-Norway
Tromsø, Norway

Marc C. Patterson, MD, FRACP

Chair, Division of Child and Adolescent Neurology
Professor of Neurology, Pediatrics and
Medical Genetics
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Sandra Pohl, PhD

Department of Biochemistry
Children's Hospital
University Medical Center Hamburg-Eppendorf
Hamburg, Germany

Annick Raas-Rothschild, MD

Associate Professor of Genetics
Department of Human Genetics and Metabolic Diseases
Hadassah Hebrew University Medical Center
Ein Kerem
Jerusalem, Israel

Uma Ramaswami, MBBS, MSc, MD, FRCPCH

Consultant Metabolic Paediatrician
The Willink Biochemical Genetics Unit
Genetic Medicine
St Mary's Hospital
Manchester, UK

Arnold J.J. Reuser

Department of Clinical Genetics
Center for Lysosomal and Metabolic Diseases
Erasmus MC University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Paul Saftig, PhD

Biochemical Institute
Christian-Albrechts-University Kiel
Kiel, Germany

Maurizio Scarpa

Department of Paediatrics
University of Padova
Padova, Italy

Edward H. Schuchman, PhD

Genetic Disease Foundation – Francis Crick Professor
Vice Chairman for Research
Department of Genetics and Genomic Sciences
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY, USA

Michael Schwake, PhD

Biochemical Institute
Christian-Albrechts-University Kiel
Kiel, Germany

Hilde Monica F. Riise Stensland, DrSc

Senior Scientist
Department of Medical Genetics
University Hospital of North-Norway
Tromsø, Norway

Ans T. van der Ploeg

Department of Pediatrics
Center for Lysosomal and Metabolic Diseases
Erasmus MC University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Marie T. Vanier, MD, PhD

Director of Research (Emeritus)
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
and Hospices Civils de Lyon
Lyon, France

Steven U. Walkley, DVM, PhD

Director, Rose F. Kennedy Intellectual and Developmental
Disabilities Research Center
Professor of Neuroscience, Pathology and Neurology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, NY, USA

Melissa P. Wasserstein

Department of Genetics and Genomic Sciences
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY, USA

David A. Wenger, PhD

Professor of Neurology
Thomas Jefferson University, Jefferson Medical College
Philadelphia, PA, USA

Ruth E. Williams

Department of Paediatric Neurology
Evelina Childrens Hospital
Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
London, UK

Bryan Winchester

Biochemistry Research Group
UCL Institute of Child Health at Great Ormond Street Hospital
University College London
London, UK

J. Edmond Wraith, MBChB, FRCPCH

Professor of Paediatric Metabolic Medicine
Manchester Academic Health Sciences Centre;
Willink Biochemical Genetics Unit
Royal Manchester Children's Hospital
Manchester, UK

Ari Zimran, MD

Gaucher Clinic
Shaare Zedek Medical Center
The Hebrew University – Hadassah Medical School
Jerusalem, Israel

译者前言

溶酶体贮积病是一组遗传性疾病，目前已经命名的大概有 60 余种，均属于罕见病。了解这样一组疾病，面临许多困难：首先是每种疾病的发病率均比较低，其次是这类疾病从发病的病理生理机制来讲，涉及的分子生物学基础理论比较复杂，范围也比较广，每种疾病都有其独特的病理生理学特点，临床表现也复杂多样。但是，这类疾病的一个共同的特点是，发病以后，病情将持续进展。

就目前的治疗手段来讲，能够改变疾病进程的治疗方法少之又少，目前国内更是仅限于对症和支持治疗，病情进展以后的临床结局非常悲观。绝大多数溶酶体贮积病都会影响患者的预期寿命，严重的甚至是在其婴儿期就导致死亡了，这对于患病的家庭来讲无异于一场灾难。并且，因为这类疾病均属于遗传性疾病，更大的灾难就是同一个家庭

中连续出现两人，甚至更多人患病。出现这种局面，很大一部分是因为先证者不能被及早明确诊断，导致影响了对疾病的早期治疗和遗传咨询。

因此，提高广大医务工作者对这类疾病的认识已刻不容缓，只有大多数医务人员认识了这类疾病，才能及时地识别它、重视它，共同推进对这类致死性疾病的诊疗和预防工作。国内针对这类疾病的专业书籍鲜见，这无疑会影响大家对这类疾病的认识。在日常工作之余，把 *Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide* 一书翻译成更容易查阅的中文版，是希望借此让更多的国内业界人士认识这类疾病，进而为更好地开展这类疾病的防治工作贡献微薄之力。限于个人能力和精力，疏漏之处在所难免，谨以此抛砖，寄期于引玉。

任守臣

2017 年 4 月 23 日于北京

原著前言

自提出溶酶体贮积病这一概念至今约有50年了，我们觉得，现在应该对这类疾病进行系统的回顾了。

“溶酶体”这个词是由 Christian de Duve 首先提出来的^[1]。他之所以这样命名，是为了反映出这种细胞器的功能——溶酶体在细胞内的主要作用是为酶降解大分子物质提供场所，这样大分子物质才能被重新利用。随后又发现，有一种糖原贮积病（庞贝病，酸性麦芽糖酶缺乏）是由缺乏一种溶酶体酶所引起的，于是 Hers HG 首先提出了溶酶体贮积病的概念^[2]。当把两名患有不同类型溶酶体贮积病患者的成纤维细胞共同培养之后，发现它们的缺陷可以相互得到纠正，所以 Elizabeth Neufeld 和他的研究小组提出了“交叉修正”的理念^[3]，并由此引出了“酶替代治疗（enzyme replacement therapy, ERT）”的概念。Roscoe Brady 不仅发现了戈谢病和法布里病的酶学改变基础，还首先把酶替代疗法应用于人类^[4-5]。

最近的二十年来，这一领域的研究有了非常大的进展，无论是在基础科学，还是在临床研究方面，我们都对溶酶体贮积病有了更加深入的认识^[6]。在基础科学层面，已知溶酶体作为胞内体/溶酶体网络的一部分，在细胞代谢过程的各个环节都发挥了关键性的作用，溶酶体参与了细胞膜和其他细胞器

的循环再利用过程，参与了生物大分子的胞饮、吞噬、摄入和转化过程，溶酶体在细胞的凋亡和自噬过程中也起着非常重要的作用。从临床层面来讲，已有一些可行的治疗方法用于减少底物沉积或促进底物降解。不过，现在也逐渐认识到，这类疾病除了单纯的溶酶体内代谢物的沉积和溶酶体本身的破坏以外，在它的病理生理演进过程中，还会出现复杂的多系统的损害。

对于这本书，我们有一个宏伟的设想，期望通过这本书能够全面地回顾溶酶体贮积病的基础科学和临床医学的各个方面，我们认为这需要一本足够份量的书来综述这一类疾病的新近进展。虽说目前已有了有效的治疗方法，但仍要对该病有个清醒的认识，以便于在疾病的早期能够给予恰当的治疗^[7]。此外，在这个瞬息万变的时代，对那些费用昂贵的治疗方法，也的确需要做些改进。在本书的第一部分，对溶酶体贮积病在病理生理方面的最新进展进行了综述，同时我们也尝试对其进行重新分类。第二部分为疾病的各论，对每种具体的疾病进行综述，分别从患者和专家的角度提出对未来治疗方向的展望。本书的读者对象涵盖了科学家、临床医生、医务工作者和管理者，还有制药公司从业人员、患者以及患者组织。

在本书的成书过程中，承蒙 Christine

Lavery 的恩惠,她是英国黏多糖贮积病 (mucopolysaccharidosis diseases, MPS) 协会的创建者和执行主席。Christine 从最初就是这一计划的合作伙伴,本书的出版过程也有她的参与,直到最后完成,她也一直在给予悉心的指导。最值得称道的是,因为她的努力,使我们召集了当代国际上这一领域最杰出的科学家和临床医生。此外,所有作者和编辑人员都把他们的稿酬捐赠给了 MPS 协会,以此来促进对这类疾病的研究,帮助患者和他们的家属。我们也对 Shire HGT 公司表示感谢,他们通过对 MPS 协会的无限制教育拨款,使得计划得以落实。编辑人员和作者对本书的内容完全负责,在此也声明:Shire HGT 公司、MPS 协会和 Wiley-Blackwell 出版社均未对本书的内容有任何干预和影响。

我们也对在本计划实施的每个阶段都给予了帮助的 Wiley-Blackwell 出版社产品经理 Elisabeth Dodds,还有出版社的工作人员 Nick Godwin 和 Rob Blundell 表示感谢。本书作者们在百忙之中,积极准备并修订他们的文稿,在此我们也对他们在投稿时所表现出来的耐心、守时以及行为上的高风亮节和乐善好施表示感谢。

此外,还有我们中的多位学术顾问要相互致谢,对 Atul 来讲,要感谢 Lucio Luzzatto,其作为一名临床医生和科研工作者,在 Atul 学术生涯的早期给予其指导,他强调在科学研究中需要仔细的观察和翔实的记录。Atul 还要对 Victor Hoffbrand 表达感谢,因为他在 Atul 作为临床医生、学

者以至于后来成为一名作者期间,一直给予了弥足珍贵的鼓励。Bryan 要对 Don Robinson 表达感谢,因为是他引导 Bryan 进入了溶酶体贮积病的研究领域,并为 Bryan 提供了第一份工作,还有 Bob Jolly,是他通过动物实验让 Bryan 了解了病理和生物化学之间相互关联的重要性。最后,我们两人都对各自的妻子和家人表示感谢,感谢他们一直以来的支持和宽容。

Atul Mehta

Bryan Winchester

任守臣 译

王拥军 焉传祝 审校

参考文献

- 1 de Duve C, Pressman B, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies: Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem J* 1955;64:604-617.
- 2 Hers HG. Alpha glucosidase deficiency in generalised glycogen storage disease (Pompe Disease). *Biochem J* 1963; 86:11-16.
- 3 Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler and Hunter Syndromes II deficiency of specific factor involved in mucopolysaccharide degradation. *Proc Nat Acad.Sci USA* 1969; 64:360-366.
- 4 Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:1913-6.
- 5 Brady RO. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases *Annu Rev Med* 2006; 57: 283-296.
- 6 Cox TM, Cachon-Gonzales MB. The cellular pathology of lysosomal diseases. *J Pathol* 2012; 226:241-254.
- 7 D'Aco K, Underhill L, Rangachani L *et al*. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I; findings from the MPS I registry. *Eur J Pediatr* 2012: Advance online publication.

原著序言

在发现戈谢病所存在的代谢异常后不久，就有人提议对这类遗传性酶缺陷病患者采用酶替代治疗，以观察患者是否可以从获益^[1]。于是，人们就开始寻找所需酶的合适来源。考虑到异种蛋白有可能使受者致敏，人们就希望能够避免使用那些来自人类组织以外的酶。最终，我想起了人类胎盘组织可能是一个适用于提取葡糖脑苷脂酶的原材料，而戈谢病患者正是因为缺乏这种酶而患病的，由此我们就开始了提取该酶的试验。

由于酶具有疏水性，我们也缺乏处理这种蛋白质的经验，所以想要获取足够量的所需要的酶，遇到很多困难。最终有少量的足够纯度的葡糖脑苷脂酶被提取出来了，首先试用于一个3型戈谢病患者，随后又用于一个1型戈谢病患者^[2]。结果，这两个接受治疗的患者肝中葡糖脑苷脂均下降了26%，血淋巴细胞内的葡糖脑苷脂量也有显著下降。另一组戈谢病患者在进行了酶替代治疗以后，也显示出了良好的治疗效果，但显效时间有明显的延迟^[3]。

本书及时地对酶替代治疗这一快速发展的领域作了系统的回顾。在此，对编辑们表示祝贺，因为供稿专家均是来自业界著名的科学家和临床医生，从而保证了文稿的质量。酶替代治疗对于各种鞘磷脂贮

积病或黏多糖贮积病的治疗效果，以及还有哪些不尽如人意的地方，都将在疾病的各论章节进行专门的讨论。尽管目前用酶替代治疗在对代谢性贮积病的全身症状改善方面取得了巨大的成功，但对于这类疾病引起的中枢神经系统损害，这种方法的治疗效果却差强人意、令人失望。目前，这方面的研究正如火如荼地进行着，所预期的成果值得期待。现在也有几种其他的治疗方法正在进行临床研究，一种是用小分子，比如说，用分子伴侣来加强酶的稳定性或促进突变的酶转运至它发挥作用的溶酶体；另一种是研究组蛋白脱乙酰酶抑制剂对突变酶含量和功能的影响。最终的目标是通过发展有效的基因疗法，彻底治愈溶酶体贮积病患者。

最后，我想对黏多糖贮积病（MPS）协会的工作表示肯定，他们一直在为了改善患者及其家属的生活质量而努力，本书的编辑和作者们也已经把他们的稿酬捐赠给了这一番有价值的慈善事业，我也非常希望这本书能成功地唤醒大家对这类疾病的关注。

Roscoe O. Brady, MD

任守臣 译

王拥军 焉传祝 审校

参考文献

- 1 Brady RO. The sphingolipidoses. *N Engl J Med* 1966; **275**: 312–318.
- 2 Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS.

Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1974; **291**: 989–993.

- 3 Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency — macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1464–1470.

目 录

第一部分 溶酶体贮积病总论 1

- 第一章 溶酶体系统：生理与病理 3
- 第二章 溶酶体贮积病的临床表现和诊断 14
- 第三章 溶酶体贮积病的实验室诊断 21
- 第四章 溶酶体贮积病的遗传学和遗传咨询 31
- 第五章 溶酶体贮积病的分类 40

第二部分 溶酶体病各论 51

- 第六章 戈谢病 53
- 第七章 法布里病 62
- 第八章 神经节苷脂贮积病 67
- 第九章 异染性脑白质营养不良和球形细胞脑白质营养不良 74
- 第十章 尼曼匹克病 A 型和 B 型 85
- 第十一章 尼曼匹克病 C 型 92
- 第十二章 黏多糖贮积病 99
- 第十三章 庞贝病 107
- 第十四章 糖蛋白贮积病 114
- 第十五章 半乳糖唾液酸贮积病：保护蛋白/组织蛋白酶 A 缺乏 122
- 第十六章 多种酶缺陷病 128
- 第十七章 溶酶体膜缺陷病 138
- 第十八章 神经元蜡样脂褐质贮积病 144
- 第十九章 其他溶酶体病 150

第三部分 有关治疗和患者的问题 161

第二十章 当前的治疗方法 163

第二十一章 中枢神经系统方面：神经变性和血脑屏障 178

第二十二章 新兴疗法与前景展望 187

第二十三章 溶酶体贮积病的新生儿、高危人群和携带者筛查 196

第二十四章 罕见病患者的处境 201

索引 208

第一部分

溶酶体贮积病总论

PART 1 General Aspects of Lysosomal Storage Diseases

