



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.018
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.018
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):252-254.

· 病案报告 ·

戈谢氏病脾切除术 1 例报告

陈凌, 张恒, 赵礼金

(遵义医学院附属医院 肝胆外科, 贵州 遵义 563000)

关键词 戈谢氏病 / 诊断; 戈谢氏病 / 治疗; 脾切除; 病例报告
中图分类号: R657.6

患者 女, 34岁。因腹痛、腹胀 3 d 于 2018 年 5 月 30 日入院。3 d 前患者无明显诱因出现上腹部胀痛, 呈持续性疼痛, 无放射痛, 伴有鼻腔出血, 全身皮肤、巩膜轻度黄染。既往史: 患者患有“癫痫”5年, 长期口服“丙戊酸钠、卡马西平”治疗, 症状可控制。患者于 2005 年产检时发现“脾大”, 未做正规治疗; 2006 年产女至今就诊于国内多家医院, 5 年前在北京一家医院曾行骨髓穿刺, 并找到戈谢氏细胞, 诊断为“戈谢氏病”; 近年来肿块逐渐增大。体检: 体温 36℃, 心率 104 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 104/44 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 发育正常, 营养较差, 急性痛苦面容, 神志清晰, 全身皮肤轻度黄染, 无淤斑、淤点, 心肺体检未见异常。腹膨隆, 无腹壁静脉曲张, 全腹压痛, 无反跳痛及肌紧张, 触及巨大脾, 达中线右侧 4 横指, 下缘不可及肝未触及, 移动性浊音阴性。双下肢轻度凹陷性水肿。神经系统检查无异常。全腹 CT 平扫+增强: 脾脏明显增大并多发低密度病变及少许高密度影, 门

静脉增宽, 约 17 mm。血常规: 白细胞 $2.40 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.58 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 59 g/L, 血小板 $35 \times 10^9/L$ 。

入院后多次予以输血及血液制品 (红细胞、血小板、人血白蛋白) 对症治疗, 并请血液科、营养科会诊, 会诊意见: 改善患者营养状态后行脾切除术, 以纠正血细胞减少, 改善巨脾引起的压迫, 预防脾破裂、脾梗塞。患者于 2018 年 6 月 8 日行开腹巨脾切除术, 术中见: 腹腔内少量腹水, 脾脏明显增大, 充满腹腔, 上达膈顶, 下至盆腔, 色泽暗红, 质地较韧, 肝左叶明显萎缩。切除脾脏离体称重约 9 kg (图 1)。术后病理: 脾脏脂质贮积病, 结合临床病史符合戈谢氏病脾脏改变 (图 2A-C)。免疫组化结果: CD68 (+++); CD20 (B 淋巴细胞+); CD3 (T 淋巴细胞+); CK(-); Ki-67 (5%+); LCA (淋巴细胞+)。特染: 脂肪染色 (个别细胞+); D-PSA (个别+); PSA (个别+)。术后诊断: (1) 戈谢氏病 (I 型); (2) 脾脏肿大; (3) 脾功能亢进; (4) 癫痫。

患者术后一般情况可, 生命体征平稳, 白细胞、红细胞及血小板均上升, 特别是血小板明显增高, 术后 3 d 血常规: 白细胞 $11.60 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.32 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 99 g/L, 血小板 $162 \times 10^9/L$; 术后 1 周血常规: 白细胞 $10.56 \times 10^9/L$, 红细胞 $5.48 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 102 g/L, 血

小板: $62 \times 10^9/L$ 。由于经济原因, 患者拒绝检测 β -葡萄糖脑苷脂酶水平、基因突变位点及使用酶替代疗法, 患者于术后第 5 天出院。术后 1 个月患者返院复查: 血常规: 白细胞 $8.67 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.67 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 122 g/L, 血小板 $362 \times 10^9/L$ 。在随后的 3 个月的电话随访中, 患者自述可以完成一些较轻的家务活, 当地医院的血常规检查提示血小板轻度增高。



图 1 完整切除的脾脏

讨论 戈谢氏病 (Gaucher's disease, GD) 又称葡萄糖脑苷脂沉积病, 是溶酶体贮积病 (lysosomal storage disease, LSD) 中最常见的一种, 为常染色体隐性遗传病。神经类脂是神经鞘膜和细胞膜的重要组成部分。神经氨基醇与脂酸结合成神经酰胺, 后者与葡萄糖分子结合成为葡萄糖脑苷脂, 存在于集体的各组织中。GD 的病因主要是由于葡萄糖脑苷脂酶 (GBA) 编码的结构基因突变, 导致编码的 β -葡萄糖脑苷脂酶缺乏,

收稿日期: 2018-09-20;

修订日期: 2018-12-27。

作者简介: 陈凌, 遵义医学院附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆疾病方面的研究。

通信作者: 赵礼金, Email: 386421696@qq.com

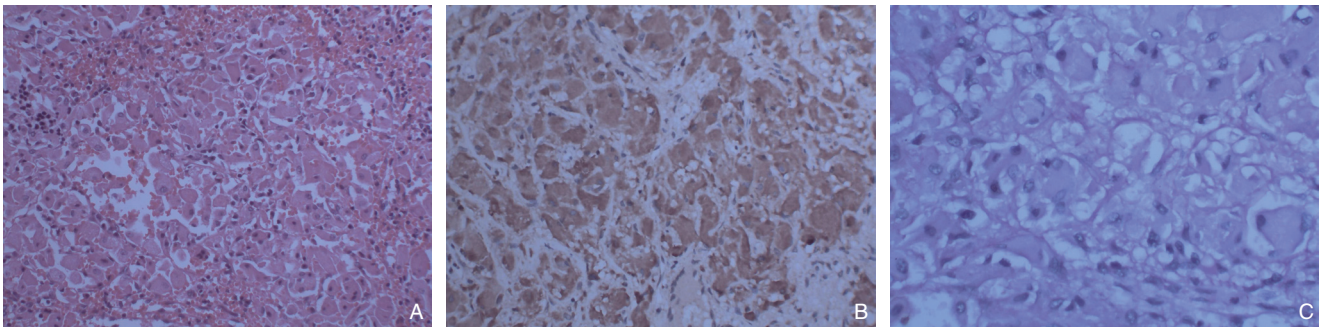


图2 术后病理 A: HE染色($\times 200$); B: CD68($\times 200$); C: PAS($\times 400$)

使得葡萄糖脑苷脂在肝、脾、骨骼、骨髓、肺、脑组织、淋巴结等器官的单核-巨噬细胞中蓄积,形成典型的戈谢氏细胞^[1-2]。该病在世界各地均有发病,不同群体中发病率有很大差别,以北欧犹太人的发病率较高,约1/450,而在犹太人群以外发病率约为1:10万^[3]。

GD的临床表现包括贫血、血小板减少、肝脾肿大、骨骼疾病、神经病变等^[4-6]。根据神经系统症状,临床上GD通常分为三种表型。I型(慢性非神经型)是迄今为止最常见的亚型并且不具有任何神经系统表现,任何年龄均可起病,主要表现为肝脾肿大、贫血、血小板较少,晚期可出现四肢骨痛,甚至出现病理性骨折,小儿患者其发育常受影响。此型GD进展缓慢,脾切除后可长期存活,预后最好。II型(急性神经型)是疾病的急性形式,患儿自出生即可有肝大、脾大,神经病变突出,病程短暂,多早期死亡,通常为2岁,预后差。III型(亚急性神经型)的特征是神经系统症状较晚发作,常于2岁至青少年期发病,临床病程较长,早期表现与I型相似,逐渐出现神经系统受累表现,患者常有惊厥、共济失调、肌张力增高表现,伴发育迟缓、智力落后。此型GD患者多由于后期神经症状较重,死于并发症,近年来由于酶替代治疗的应用,预后有了较大的改观^[6-8]。

GD的诊断通常可以根据肝脾肿

大或有中枢神经系统症状、骨髓涂片、酶学检查、基因诊断及病理活检进行,但最准确的是基于 β -葡萄糖脑苷脂酶的检测及DNA检测^[9]。(1)酶学检查:测定外周血白细胞中 β -葡萄糖脑苷脂酶活性。 β -葡萄糖脑苷脂酶低于15%是诊断性的。酶学检查敏感、特异,而且侵袭性小,可以在产前进行^[10]。(2)基因诊断:目前已鉴定出200多个不同的突变型GBA等位基因,其中最常见的是N370S、L444P、84GG和IVS2,约占致病等位基因的90%。突变分析对疾病进展有一定的预测价值,如N370S突变纯合子的患者,预后较好,一般无神经系统症状。但基因型与临床表型之间没有确定的联系^[10-11]。(3)骨髓涂片:在片尾、边缘处可找到戈谢细胞,这种细胞体积大、直径约20~80 μm ,有丰富胞浆,内充满交织成网状或洋葱皮样条纹结构,有1个或数个偏心核;糖原染色阳性^[10]。(4)其他:血常规可提示三系减少,B超检查可提示肝脾肿大,X线检查可提示广泛性骨质疏松等^[12]。

GD需与尼曼-皮克病、GM1神经节苷脂贮积症、GM1神经节苷脂贮积症等病相鉴别,可通过骨髓涂片查看有无戈谢细胞相鉴别。对于GD与具有戈谢细胞的疾病鉴别,如慢性粒细胞白血病、重型珠蛋白生成障碍性贫血及慢性淋巴细胞白血病,可通过患者的症状、 β -葡萄糖脑苷脂酶的测定相鉴别。

GD虽无特效疗法,但近20年来GD的治疗取得了突破性进展。尤其是酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT),它被认为是第一线疗法,ERT已经被证明可以改善血液学参数(血红蛋白浓度和血小板计数)、器官肿大和骨骼受累^[13-14]。但肺部及骨骼的一些病变是不可逆转的,如骨坏死、骨纤维化和溶解性病变,所以早期诊断、早期治疗显得尤为重要。对于ERT不适合的轻、中度GD1患者,考虑用葡萄糖苷酰鞘氨醇的结构类似物进行底物抑制剂治疗(Substrate reduction therapy, SRT)作为二线治疗选择^[15-16]。由于ERT花费较高,虽为一线用药,但很多患者仍无力支付,只能对症治疗,包括营养支持、输全血或红细胞、止痛、脾切除、免疫支持治疗等。此外药理性分子伴侣治疗、基因治疗剂细胞治疗也有了新进展,但仍在探索阶段^[2]。随着脾脏逐渐增大,严重影响生活,患者常伴有脾功能亢进,切脾可缓解脾亢症状、预防脾破裂、改善出血。本例患者从发现脾大至今足足13年,此次决定来院就诊行手术治疗是由于严重影响生活,在经济欠发达的地区,很多患者常常因为经济原因无法第一时间得到治疗,本例患者在5余年前便已明确诊断,但由于酶替代治疗价格昂贵,患者未能得到更早治疗。目前术后患者一般情况良好,生活质量得到了提高,规律随诊中。

由于GD以多器官受累为特征,

因其缺乏特异性往往使 GD 的诊断延迟,加之目前只有北京、上海、武汉及广州四个中心才能检测溶酶体贮积症的酶活性,使得许多远离测试中心的 GD 患者直到出现典型症状、体征时才能得到确诊,这使得大多数 GD 患者错过了最佳的治疗时机。本例患者也是多年辗转全国多地求诊,花了近 8 年时间才明确诊断。

参考文献

- [1] Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review[J]. Crit Rev Oncog, 2013, 18(3):163-175.
- [2] 刘林玉, 杜司晨, 张进, 等. 戈谢氏病致病机制及治疗方法[J]. 遗传, 2015, 37(6):510-516. doi:10.16288/j.ycz.14-459.
Liu LY, Du SC, Zhang J, et al. Pathogenic mechanism and therapies for Gaucher's disease[J]. Hereditas, 2015, 37(6):510-516. doi:10.16288/j.ycz.14-459.
- [3] Sobreira E, Pires R F, Cizmarik M, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest of the world[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(1):81-86. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.009.
- [4] Tyłki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(4):339-346. doi: 10.1007/s10545-009-9009-6.
- [5] 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.
- [6] Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease[J]. Curr Opin Pediatr, 2005, 17(4):519-524.
- [7] 李艳春, 刘蓓. 5例戈谢氏病病例报告及文献复习[J]. 卫生职业教育, 2004, 22(8):114-115. doi:10.3969/j.issn.1671-1246.2004.08.087.
Li YC, Liu B. A report of 5 cases of Gaucher's disease and literature review[J]. Health Vocational Education, 2004, 22(8):114-115. doi:10.3969/j.issn.1671-1246.2004.08.087.
- [8] Vellodi A, Tyłki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations[J]. J Inherit Metab Dis, 2009, 32(5):660-664. doi: 10.1007/s10545-009-1164-2.
- [9] Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83-A(5):748-762.
- [10] Mistry P, Germain DP. Phenotype variations in Gaucher disease[J]. Rev Med Interne, 2006, 27(Suppl 1):S3-10.
- [11] Futerman AH, Zimran A. Gaucher disease[M]. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007:13-48.
- [12] Rizk TM, Ariganjoye RO, Alsaeed GI. Gaucher disease. Unusual presentation and mini-review[J]. Neurosciences (Riyadh), 2015, 20(3):271-276. doi: 10.17712/nsj.2015.3.20140622.
- [13] Williams DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau[J]. Intern Med J, 2006, 36(10):652-660. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01153.x.
- [14] Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(1):119-126. doi: 10.1359/jbmr.061004.
- [15] European Medicines Agency. Zavesca® (miglustat). <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=zavesca&btnG=Search&mid=>. Accessed 26 Nov 2016.
- [16] Ceravolo F, Grisolia M, Sestito S, et al. Combination therapy in a patient with chronic neuronopathic Gaucher disease: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1):19. doi: 10.1186/s13256-016-1147-5.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈凌, 张恒, 赵礼金. 戈谢氏病脾切除术1例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(2):252-254. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.018

Cite this article as: Chen L, Zhang H, Zhao LJ. Splenectomy for Gaucher's disease: a report of one case[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(2):252-254. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.018