

脾 Gaucher 病病理观察及文献复习

王萍, 谢群, 承泽农

[摘要]目的: 阐明 Gaucher 病的临床病理形态特征, 以提高对脾 Gaucher 病的认识, 减少误诊, 为临床诊断提供确切的依据。方法: 应用苏木精-伊红染色, 光镜组织形态学观察, 特殊染色 PAS、免疫组织化学染色技术, 结合相关文献对本病临床病理特点及治疗进行探讨。结果: 患者肝脾肿大, 光镜下见 Gaucher 细胞, PAS 阳性反应。结论: 慢性脾肿大患者应考虑本病可能, 但要与引起脾肿大的其他疾病相鉴别。

[关键词] Gaucher 病; 先天性遗传性新生儿疾病和畸形; 脾脏; 临床病理

[中国图书资料分类法分类号] R 722.11 [文献标识码] A

Gaucher disease A case report and review of the literature

WANG Ping XIE Qun CHENG Ze nong

(Department of Pathology, Bengbu Medical College Bengbu 233030 China)

[Abstract] **Objective** To study pathomorphologic characteristics of spleen Gaucher disease to improve the understanding diagnosis and treatment of it and to provide more information for clinical diagnosis. **Methods** HE, PAS staining and immunohistochemistry technique were used for the tissue sample. And literature concerned were reviewed. **Results** The patient presented with enlarged liver and spleen. Gaucher cells had abundant cytoplasm containing distinct striations and were strong positive for PAS. **Conclusions** Gaucher disease should be considered for the patient with chronic megasplenia. Differential diagnosis should be made among diseases with splenomegaly.

[Key words] Gaucher's disease; congenital hereditary and neonatal diseases and abnormalities; spleen; clinicopathology

Gaucher 病是少见的常染色体隐性遗传病。本文通过对 1 例儿童脾 Gaucher 病的观察诊断及文献复习, 对其临床病理特征、诊断、鉴别诊断及治疗加以探讨。

1 临床病理资料

1.1 临床资料 患儿, 男, 3 岁, 在无明显诱因情况下发现肝脾肿大 10 天而入院。病程中, 患儿间歇性发热, 最高体温 38.5℃, 伴腹泻, 为黄色水样便或稀便。查体: 精神尚好, 发育正常, 营养中等。B 超示肝脾肿大, 肝肋下 2 cm, 外型规则, 脾厚 4 cm, 下缘脐下 10 mm, 脾静脉直径 6 mm。术前实验室检查: WBC $5.5 \times 10^9/L$, Hb 105g/L, BPC $92 \times 10^9/L$, 骨髓穿刺查见 Gaucher 细胞。术后实验室检查: WBC $14.3 \times 10^9/L$, Hb 144g/L, BPC $322 \times 10^9/L$ 。

1.2 组织病理学检查 组织经 10% 甲醛溶液固定, 石蜡切片厚 4μm, 苏木精-伊红 (HE) 染色。巨检: 脾脏 20 cm × 10 cm × 5 cm, 表面光滑, 切面暗红, 脾小体不清; 镜下脾窦脾索内充满特征性 Gaucher

细胞, 其特征为细胞体积大, 胞质丰富红染, 胞质内可见细丝状平行纹理 (皱纹纸样结构), 细胞核小, 圆形或椭圆形, 位于细胞中央或一侧, 部分区域瘤细胞呈腺泡状排列, 少量残存脾索和脾小体结构 (见图 1、2)。

1.3 特殊染色 PAS 染色, Gaucher 细胞胞质呈红色阳性反应 (见图 3)。

1.4 免疫组织化学染色 CD68 (+); AACT (+); S100 蛋白 (-)。

2 讨论

2.1 发病机制 Gaucher 病是一种少见的先天性脂质代谢性疾病。因先天缺乏葡萄糖脑脂酶如 β-葡萄糖苷酶, 使葡萄糖脑脂的水解发生障碍, 致使脑苷脂蓄积在单核巨噬细胞内。由于此酶在不同的脏器其活力不同, 器官内脑苷脂沉积的程度也不同, 脾脏内该酶活力最低, 所以脾脏内脑苷脂沉积最明显, 其次是肝脏、骨骼、神经系统、淋巴结。

2.2 临床表现 由于脑苷脂不断沉积, 病情逐渐加重, 早期症状不明显, 仅有轻度贫血及脾肿大, 中期症状加重并出现肝肿大, 低蛋白血症, 水肿, 腹腔积液, 皮肤黏膜茶黄色, 脾功能亢进致血小板、红细胞、白细胞减少, 晚期相继出现骨骼病变^[1]。

[收稿日期] 2005-04-20

[作者单位] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 王萍 (1966-), 女, 硕士, 副教授, 研究生导师。

2.3 病理特点 (1)肉眼所见:脾脏常显著肿大, 重达 8 000g, 质地坚实。切面均一呈灰红色, 油脂状, 有时可见灰白色条纹、斑点或结节, 为组织细胞局限性增生的结果, 骨髓萎缩而不清楚。(2)光镜:脾索和脾血窦内充满弥漫性或结节性排列的特征性 Gaucher 细胞, 这些细胞体积大, 20 ~ 100 μm , 细胞核小, 1 ~ 2 个, 居中或偏位。细胞质丰富, 微嗜酸性, 可见皱纹纸样平行排列的细条纹, 偶见吞噬的红细胞。(3)电镜:可见细胞质内有许多直径达 70 nm 的小管状包含物, 相应于光镜下的皱纹纸样表现, 这种小管状结构由葡萄糖神经酰胺(一种葡萄糖脑苷脂)组成。(4)特殊染色: Gaucher 细胞胞质呈 PAS(抗淀粉酶消化)、苏丹黑、普鲁士蓝和酸性磷酸酶阳性反应, 普通的脂肪染色和抗酸染色阴性反应。CD68、AACT 阳性, 进一步说明 Gaucher 细胞为单核巨噬系统细胞。(5)辅助检查: Hb 下降, RBC、WBE、BPC 减少, B 超、CT 示肝脾肿大, X 线晚期有骨骼病变, 骨髓穿刺找到 Gaucher 细胞, 外周血中不见 Gaucher 细胞。

2.4 鉴别诊断

2.4.1 Niemann-Pick 病 本病是由于神经鞘磷脂酶先天性缺陷导致神经鞘磷脂在组织内蓄积的常染色体隐性遗传性疾病。A 型 Niemann-Pick 病肉眼见脾脏显著肿大, 但肿大程度不如 Gaucher 病。镜下见脾索内聚集许多透光的泡沫状组织细胞, 体积较 Gaucher 病细胞略小。冷冻切片氢氧化钠酸性氧化苏木精染色和 Schu tz 胆固醇染色阳性。电镜下可见胞质内含有许多充满同心圆板层排列髓磷脂结构的次级溶酶体, 有时板层平行排列呈栅状, 形成所谓的斑马体(zebra bodies)^[1], 可与 Gaucher 病鉴别。

2.4.2 蜡样质组织细胞增生症 这是由于各种原因引起含蜡样质泡沫状组织细胞良性增生性病变。临床表现为肝脾肿大和淋巴结肿大、紫癜或出血倾向、贫血、血小板减少、神经系统症状和肺部条纹状浸润。呈良性经过。镜下见骨髓扩大, 脾索和脾血窦内充满良性表现的组织细胞, 细胞质丰富, 呈泡沫状, 有些细胞内可找见圆形、卵圆形或杆状浅棕色或黄褐色颗粒, Giemsa 染色呈海蓝色。

2.4.3 组织细胞增生性疾病 (1) Langerhans 细胞组织细胞增生症中的 Hand-Schüller-Christian 病和 Letterer-Siwe 病偶尔可累及脾脏。引起脾肿大。光镜下见骨髓弥漫性或结节状浸润, 病变由 Langerhans 组织细胞、嗜酸性粒细胞、多核巨细胞和

纤维母细胞等成分组成。Langerhans 组织细胞中等大小, 核有凹陷、折叠、扭曲或分叶, 常有纵沟。免疫组织化学染色表达 S-100 蛋白和 CD1a。Gaucher 细胞 S-100 蛋白阴性。(2) 恶性组织细胞增生症, 本病常累及脾脏, 脾脏常显著肿大, 可重达 3 800 g。切面暗红色, 无结节形成。光镜下示骨髓充血, 脾血窦和脾索内散布着许多不典型组织细胞。胞质内可找到吞噬的红细胞和其他血细胞。

2.4.4 脾白血病、淋巴瘤均可累及脾脏 大体上典型表现为脾脏肿大, 切面均匀一致暗红色, 牛肉样外观, 骨髓不明显。镜下血象、骨髓、HE 切片均可见异常白血病或淋巴瘤细胞, 临床有发热、贫血、出血等症状。

2.5 治疗 该病在社区医院以对症治疗为主, 包括输血、骨科处理及脾切除, 以减轻症状、缩短病程。也有学者提出儿童采取部分脾切除既能有效地预防脾切除后感染, 又可缓解病变在其余网状内皮系统的进展。酶替代治疗^[2](enzyme replacement therapy ERT)改善 I 型 Gaucher 病的症状, 但需要终身静脉给药, 且不能通过血脑屏障。底物减少法(substrate reduction therapy)^[3,4]是一种新方法, 中和酯脂类堆积物不是通过补充缺乏的酶, 而是降低酶的底物水平, 平衡酶的活性。口服 miglustat 可减少葡萄糖脑苷脂的合成, 能够缩小肝脾的体积, 但有一些副作用, 如体重减轻、腹泻、颤抖等。长期疗效尚需观察。

慢性脾肿大的原因多种, 无特异临床症状的慢性巨脾, 尤其在儿童均应考虑本病的可能, 确诊本病需要结合临床资料、骨髓穿刺及生化检测的支持, 测定白细胞中 β -葡萄糖苷酶的活性也是最可靠的诊断方法之一。

(本文图 1 ~ 3 见封四)

[参 考 文 献]

- [1] 武忠弼, 杨光华主编. 中华外科病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 357 - 359.
- [2] Rudzki Z, Okon K, Machaczka M, et al. Enzyme replacement therapy reduces Gaucher cell burden but may accelerate osteopenia in patients with type I disease: a histological study[J]. *Eur J Haematol* 2003; 70(5): 273 - 281.
- [3] Moyses C. Substrate reduction therapy: Clinical evaluation in type I Gaucher disease[J]. *Phibs Trans R Soc Lond (Biol)*, 2003; 358(1433): 955 - 960.
- [4] Zinran A, Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy[J]. *Phibs Trans R Soc Lond (Biol)*, 2003; 358(1433): 961 - 966.

脾 Gaucher 病病理观察及文献复习(正文见 32 页)

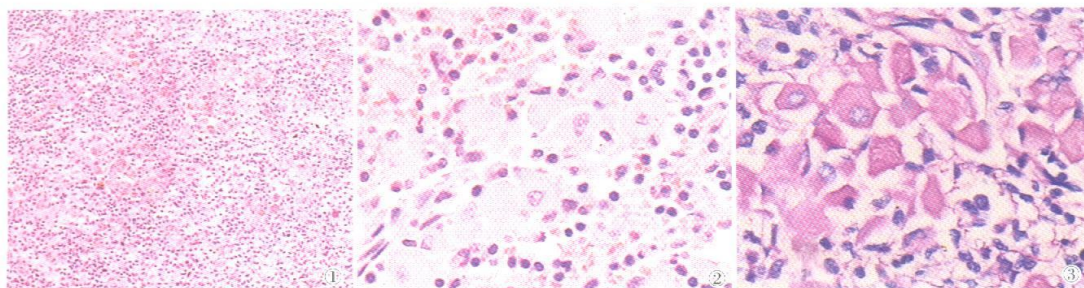


图1 脾窦脾索内充满特征性高雪细胞,部分区域瘤细胞呈腺泡状排列 10×10 图2 高雪细胞体积大,胞质丰富红染,胞质内可见细丝状平行纹理(皱纹纸样结构),细胞核小,圆形或椭圆形,位于细胞中央或一侧 40×10 图3 PAS染色,高雪细胞胞质呈红色阳性反应

以阴道出血为首发症状的盆腔卵黄囊瘤 1 例(正文见 110 页)

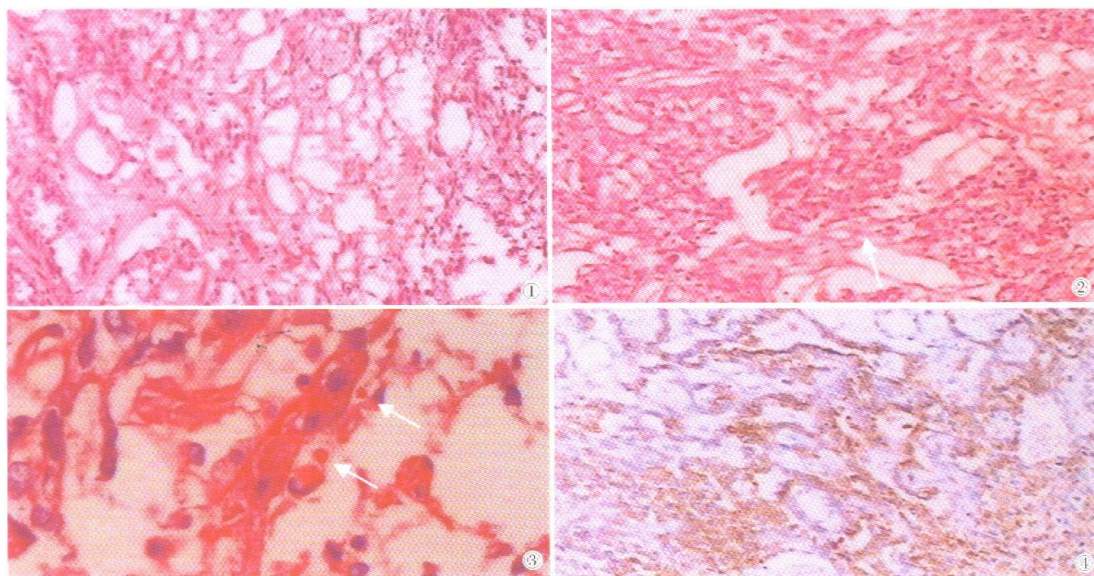


图1 疏松网状结构 图2 内胚囊小体(箭头) 图3 嗜酸性小体(箭头) 图4 AFP(+)免疫组化染色(SP法)

蚌埠医学院学报

双月刊(1976年3月创刊)

2006年 第31卷 第1期(总第139期)

2006年1月15日出版

主管单位:安徽省教育厅

主办单位:蚌埠医学院

主 编:祝 延

编辑出版:蚌埠医学院学报编辑部

(安徽省蚌埠市大学城 233030)

电话:(0552)3175456

电子信箱:bang@chinajournal.net.cn

印 刷:蚌埠市光大彩色印刷有限公司

国内订阅:全国各地邮政局

国内总发行:蚌埠市邮政局

国外总发行:中国国际图书贸易总公司

(北京 399 信箱)

Journal of Bengbu Medical College

Bimonthly (Founded in March 1976)

2006, Vol. 31, No. 1 (Sum 139)

January 15, 2006

Responsible Institution The Education Department of Anhui Province

Sponsored by Bengbu Medical College

Editor in Chief ZHU Yan

Edited and Published by The Editorial Board of Journal of

Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China

Tel: (0552)3175456

E-mail bang@chinajournal.net.cn

Printed by Bengbu Guangda Color Printing Co. Ltd

Domestic Subscription Local Post Offices

Domestic Distribution Bengbu Post Office

Foreign Distribution China International Book Trading Corporation

(P. O. Box 399, Beijing, China)