

- cancer undergoing primary tumor resection[J].Dis Colon Rectum, 2015, 58(11):1048-1057.
- [21]刘云, 杜成, 刘文超. 卵巢癌治疗新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(4):553-556.
- [22]YANG Z J, ZHANG B, HOU L K, et al. Pre-operative prognostic nutritional index predicts the outcomes for triple-negative breast cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12):12165-12171.
- [23]MOHRI T, MOHR Y, SHIGEMORI T, et al. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer[J].Bio Med Central, 2016, 14(1):170.
- [24]HUA X, LONG Z Q, HUANG X, et al. The value of Prognostic Nutritional Index (PNI) in predicting survival and guiding radiotherapy of patients with T1-2N1 breast cancer[J]. Front Oncol, 2020, 9:1562.
- [25]WANG Y, BATTSEREN B, YIN W, et al. Predictive and prognostic value of prognostic nutritional index for locally advanced breast cancer[J].Gland Surg, 2019, 8(6):618-626.
- [26]OBA T, MAENO K, TAKEKOSHI D, et al. Neoadjuvant chemotherapy induced decrease of prognostic nutrition index predicts poor prognosis in patients with breast cancer[J].BMC cancer, 2020, 20(1):160.
- [27]OBA T, MAENO K, TAKEKOSHI D, et al. Prognostic Nutritional Index is superior to neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in metastatic breast cancer patients treated with eribulin[J].Anticancer Res, 2021, 41(1):445-452.
- [28]CHEN L, BAI P, KONG X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator[J].Front Cell Dev Biol, 2021, 9:656741.

以难治性腹水为主要症状的戈谢病 1 例

马 梅, 曹 贤*, 钟伟志, 张健成 (广东医科大学附属第三医院消化内科, 广东佛山 528318)

提 要: 戈谢病是一种罕见的溶酶体贮积病, 出现顽固性腹水者则更为罕见。该文报道了 1 例因肝脾大、腹水被误诊为自身免疫性肝硬化 20 余年自幼行脾切除的戈谢病。

关键词: 戈谢病; 腹水; 肝硬化

中图分类号: R 589; R 596.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0358-03

A case of Gaucher disease with refractory ascites

MA Mei, CAO Xian*, ZHONG Wei-zhi, ZHANG Jian-cheng (Department of Gastroenterology, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, China)

Abstract: Gaucher disease is an uncommon lysosomal storage disease that rarely presents as refractory ascites. We report a case of Gaucher disease with hepatosplenomegaly and ascites who has been misdiagnosed as autoimmune cirrhosis for more than 20 years and underwent splenectomy in infancy.

Key words: Gaucher disease; ascites; liver cirrhosis

1 病例资料

患者男性, 35 岁, 因腹胀 10 余天于 2020 年 11 月 30 日入院。患者入院前 10 余天无明显诱因出现腹胀, 逐渐加重, 以“自身免疫性肝炎后肝硬化”收入院。患者 20 余年前在佛山某三甲医院诊断为“自身免疫性肝炎后肝硬化并脾功能亢进”, 于 14 岁行脾切除术。近年来多次于佛山市某三甲医院及我院住院治疗, 诊

断为: (1) 自身免疫性肝炎后肝硬化失代偿期, 大量腹水, 低蛋白血症, 脾切除术后; (2) 肾病综合征; (3) 高尿酸血症。体格检查: 体形消瘦, 全身皮肤无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 结膜无明显苍白, 腹膨隆, 腹壁静脉无曲张, 腹软, 无明显压痛, 肝脏扪及不满意, 脾未触及, 移动性浊音(+). 双下肢轻度水肿。辅助检查: 血白细胞计数 $17.65 \times 10^9/L$,

收稿日期: 2021-08-04

作者简介: 马 梅 (1987-), 女, 本科, 主治医师, E-mail: 460200454@qq.com

通信作者: 曹 贤, 男, 本科, 副主任医师, E-mail: 104857538@qq.com

中性粒细胞计数 $13.01 \times 10^9/L$, 钾 6.46 mmol/L , 钙 1.64 mmol/L , 尿素 17.33 mmol/L , 肌酐 $144 \mu\text{mol/L}$, 白蛋白 13.7 g/L , 谷草转氨酶 57 U/L , 碱性磷酸酶 423 U/L , 胆碱酯酶 $3\ 678 \text{ U/L}$, 尿潜血+++, 尿蛋白定性+++, 尿微量白蛋白 $>150 \text{ mg/L}$, 24 h 尿蛋白定量 $5\ 756 \text{ mg/24 h}$ 。入院后予补充白蛋白、利尿、改善肝功能等治疗后, 腹水消退不明显, 且腹水反复迅速增加, 低蛋白血症纠正欠佳。行骨穿检查未能抽出骨髓液, 骨髓干抽考虑骨髓纤维化。骨髓涂片: 增生尚活跃骨髓象, 粒系比例增高, 血小板呈大簇状分布。骨髓活检: 骨髓纤维化(MF-3级、胶原纤维-2级、骨硬化-0级)。HLA-B27-DNA 阳性(+). JAK2 基因突变阴性。红细胞CD55、CD59 阴性。抗磷脂酶A2 受体抗体阴性。腹水细胞学检查未见癌细胞。双侧肾静脉彩超未见异常。于2021年1月4日再次入我院肾内科住院治疗, 住院期间在B超引导下行右肾穿刺活检术。肾脏病理诊断: (1)膜增生性肾小球肾炎; (2)肾组织内散在皱纹纸样组织细胞见图1、2。考虑高雪细胞(戈谢病)可能性大, 行戈谢病GBA 基因测序(图3): 检测到基因变异。 β 葡萄糖苷脂酶活性为 $1.95 \text{ nmol/(h}\cdot\text{mg)}$, 远低于参考指标 $6.8 \text{ nmol/(h}\cdot\text{mg)}$ 。肾穿及戈谢病GBA 基因检测均提示戈谢病可能, β 葡萄糖苷脂酶活性降低大于30%, 戈谢病诊断明确。确诊I型戈谢病后建议应用酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT), 由于患者经济无法承担未行ERT, 给予口服吗替麦考酚酯胶囊 0.5 g , 每天2次, 联合激素泼尼松 50 mg , 每天1次, 以减少蛋白漏出, 输注人血白蛋白及食用高蛋白食物提高蛋白质摄入, 呋塞米利尿。4个月后患者白蛋白提升明显, 复查白蛋白

29.6 g/L , 腹水消退。患者腹水的颜色比普通肝硬化患者腹水颜色澄清, 达到几乎与生理盐水一致的颜色。

2 讨论

戈谢病又称高雪病、高歇病、葡萄糖脑苷脂沉积病, 是一种罕见的溶酶体贮积病, 为常染色体隐性遗传代谢病^[1]。该病主要发病机制是体内编码 β -葡萄糖脑苷脂酶的基因突变, 致患者巨噬细胞中溶酶体内该酶缺乏或降低^[2], 造成其底物葡萄糖脑苷脂在肝、脾、肾、骨骼、肺、甚至脑的巨噬细胞中贮积, 形成典型的贮积细胞即戈谢细胞^[3], 从而引起以显著肝脾肿大、贫血、骨质疏松及神经系统受损等临床表现为特征的疾病。临床上分为3种类型, I型(非神经病变型): 约占戈谢病的90%~95%, 临床上主要表现为肝脾肿大, 常伴有脾功能亢进, 血液学表现为血小板减少和贫血。而此型患者中累及肾脏导致低蛋白血症、顽固性腹水者罕见。II型(急性神经病变型): 临床上主要表现为神经系统受累, 婴幼儿期发病, 一般2~3岁前死亡。III型(亚急性神经病变型): 常发病于儿童期, 早期表现与I型相似, 逐渐出现神经系统受累表现, 伴发育迟缓、智力落后, 病情进展缓慢^[4]。戈谢病临床上常用的实验室检测有葡萄糖脑苷脂酶活性检测、骨髓细胞学监测、壳三糖酶活性监测和基因检测, 其中葡萄糖脑苷脂酶活性检测是戈谢病诊断最有效、最可靠的方法, 当外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中葡萄糖脑苷酯酶降低至正常值的30%以下时, 即可确诊戈谢病^[5]。戈谢病的治疗主要包括酶ERT、造血干细胞移植、底物抑制疗法。ERT作为戈谢病的一线治疗药物已有20余年, 可纠正贫血、血小板减少, 使肝脾体积回缩, 体格发育, 骨痛

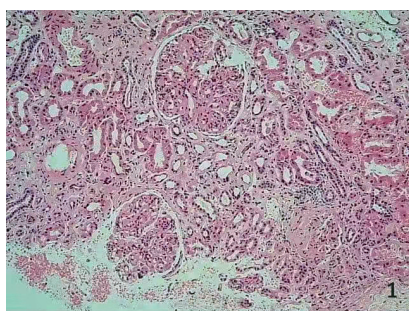


图1 戈谢细胞(HE染色 $\times 100$)

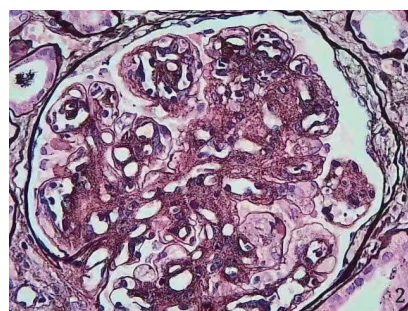


图2 戈谢细胞(PASM六胺银染色 $\times 400$)

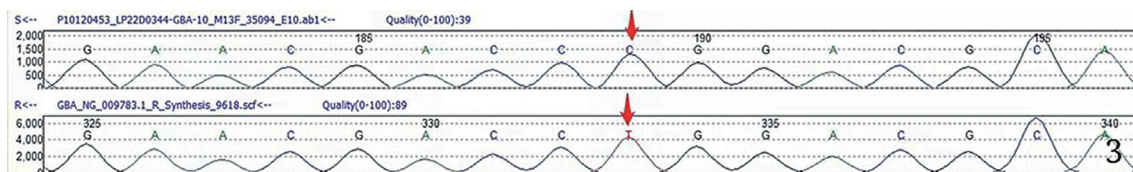


图3 基因测序检测到基因变异峰图

缓解,从而提高其生存质量,但需经静脉给药,并且费用较高,需终生使用^[6-7]。目前各种指南及共识仅推荐ERT用于I、III型戈谢病患者。若II型戈谢病患者ERT效果差,可行脾切除、分子伴侣疗法、骨病的支持治疗、基因疗法及对症治疗的非特异性治疗。

戈谢病临床罕见,本例幼时起病,以肝脾大为主要表现,误诊为肝硬化多年,成年后因合并严重腹水反复就诊效果欠佳,行肾穿发现戈谢细胞诊断戈谢病。本例患者成年后严重腹水考虑为葡萄糖脑苷脂在肾脏贮积导致肾小球滤过膜受损,形成大量蛋白尿所致。此案例提醒我们凡是诊断肾病综合征的患者一定要行肾穿刺,以明确病理分型,和排除戈谢病等继发性因素。临床上能够引起腹水的病因有很多^[8],而同时伴有肝脾大的常见于肝硬化,但肝硬化失代偿期肝脏基本缩小。此病例肝脏持续性增大,与大部分肝硬化失代偿期患者症状不符合,且患者无门体侧支循环的形成及门脉高压性胃病,与典型肝硬化失代偿期表现不吻合。临床上遇有大量腹水、脾大、低蛋白血症与肝硬化失代偿期症状相类似的患者,除了考虑肝硬化同时需考虑戈谢病可能,应进一步行肝穿刺活检以明确

诊断。

参考文献:

- [1] 黄霜, 陈素琴. 一个戈谢病II型中国家族GBA基因突变分析及文献复习[J]. 新医学, 2021, 52(11):879-884.
- [2] OFFMAN M N, KROL M, SILMAN I, et al. Molecular basis of reduced glucosylceramidase activity in the most common Gaucher disease mutant, N370S [J]. J Biol Chem, 2010, 285(53): 42105-42114.
- [3] 韩冰, 陈苗, 杨辰. 戈谢病多学科诊疗专家共识(2020)[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(6):682-697.
- [4] MHANNI A A, KOZENKO M, HARTLEY J N, et al. Successful therapy for protein-losing enteropathy caused by chronic neuronopathic Gaucher disease[J]. Mol Gen Metab Rep, 2016, 6:13-15.
- [5] 张永红, 罗学群, 邱正庆. 戈谢病临床诊断研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4):313-315.
- [6] 李亚萍, 杨合英. 戈谢病的临床治疗进展[J]. 实用临床医学, 2018, 19(2):103-107.
- [7] 商春阳, 陈春雷, 贾敦茂, 等. 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.
- [8] 孙艳丽, 李家斌. 不明原因腹水患者 266 例病因及临床特点分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(30):69-72.