

高雪病_血液内科疾病库 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/611/2021_2022_E9_AB_98_E9_9B_AA_E7_97_85_c22_611485.htm 高雪氏病 (gaucher's disease) 又称葡萄糖脑苷脂沉积病 (glucocerbroside lipidosis) 是因 - 葡萄糖脑苷脂酶 (- glucocerebrosidase) 减少或缺乏，使葡萄糖脑苷脂 (glucocerbroside) 不能分解成半乳糖脑苷脂或葡萄糖和n-酰基鞘氨醇，因而葡萄糖脑苷脂在单核巨噬细胞系统各器官中大量沉积、引起组织细胞大量增殖。由于不同组织中酶活性不同可有不同临床类型。本病为常染色体隐性遗传，以犹太人中多见，约每 50 人就有 1 人携带异常杂合子基因，故发病率较高，可达 8.3/10 万。国内已有不少报告。1982 年杨氏综合报道 46 例，北京儿童医院 30 年共收治 40 例。

【诊断】根据肝、脾肿大或有中枢神经系统症状、骨髓穿刺涂片以瑞氏染色找到高雪细胞，血清酸性磷酸酶增高即可诊断。高雪细胞体很大，直径约 20 ~ 80 μm，多呈卵圆形，含有一个或数个偏心的胞核，核为圆形、椭圆形或不整形，染色质很粗糙。胞浆量多，无空泡，呈淡蓝色，显示粗暗交织成网状的条纹结构，有如皱纹纸。电镜检查可见胞浆中有特异性的管状的脑苷脂包涵体。糖原组织化学染色 (pas) 和酸性磷酸酶染色呈强阳性，苏丹黑染色阳性或弱阳性。与高雪细胞类似的细胞可见于白细胞大量迅速破坏的情况，如慢性粒细胞白血病的骨髓片中，偶见于血小板减少性紫癜的骨髓中。此非缺乏 - 葡萄糖苷脂酶所致，而是由于血细胞大量破坏，红细胞葡萄糖苷脂和乳糖基酰基鞘氨醇大量进入吞噬细胞中，超过了其水介糖脂类的能力，而致葡萄糖脑苷堆积。脑

电图检查可早期发现神经系统浸润，在神经系统症状出现前即有广泛的异常慢波等波型，对于神经症状出现前鉴别成人型与少年型可有帮助。生化检查常可见血清酸性磷酸活性增高。有些病例有凝血因子减少，如因子Ⅱ、V、VII、IX、X，巨大是Ⅷ因子减少更常见，此病血清铁蛋白增高。组织和组织培养中的葡萄糖脑苷酶活性均降低。实验室常用洗涤的静脉血白细胞、血小板及体外培养的成纤维细胞测定其葡萄糖脑苷脂酶活性。大多数情况下，洗涤过的白细胞及体外培养的皮肤成纤维细胞的葡萄糖脑苷脂酶活性，约为正常人的 $1/2 \sim 1/3$ 。高血氏病杂合子携带者的诊断有一定困难，因杂合子携带者的酶活性降低程度较轻，而正常人的酶活性又有较大的个体差异性。宫内诊断可用羊膜穿刺法检查胎儿细胞培养提取物的葡萄糖苷脂酶活性，以鉴定胎儿是否为高雪氏病杂合子或纯合子型。在作监测时应注意：可疑胎儿的羊膜细胞与正常胎儿的羊膜细胞在相同条件下培养，然后取其提取物测定；对比的两种培养细胞应培养相同的时间。此外，还可测皮肤纤维母细胞中的 α -葡萄糖脑苷脂与半乳糖脑苷脂的比值做为诊断标准，正常值为 0.16 ± 0.08 ， I型 病人的比值降至 0.04 ± 0.02 。【治疗措施】对 I型 主要为对症治疗。 I型 与 II型 病儿由于脾脏极度肿大，继发脾功能亢时，可做脾切除手术。术后症状可明显好转，但不能防止 I型 神经系统症状的发生与发展。骨痛可用镇痛剂，短期应用强的松可使症状减轻。目前试用由人胎盘提取的 α -葡萄糖脑苷酶静脉注射，用药后药物迅速进入肝脏，使肝、红细胞和血冻中的葡萄糖脑苷脂含量下降。北京市儿童医院曾使用开卷有益国匹兹堡大学药厂生产的 α -葡萄糖脑苷酶治疗2例 I型 高雪

氏病，开始给突击量，以后用维持量，并根据酶的活性和临床症状减少药量和处延长间隔时间，其中1例 -葡萄糖脑苷酶活性提高3倍，临床症状好转，身高增长，食欲改善，肝脏缩小。但此为替代疗法，彻底治疗有待基因治疗或骨髓移植植入含有 -葡萄糖脑苷酶的细胞，尚待进一步观察。也有试用骨髓移植，植入含有 -葡萄糖脑苷酶的细胞，其疗效也需要进一步观察。

【发病机理】本病由于 葡萄苷酶 (*- glucosidase*) 缺乏，致使葡萄糖脑苷脂 (glucocerebroside) 蓄积在肝、脾、骨骼和中枢神经系统的单核-巨噬细胞内，而造成肝脾肿大、骨骼受累和神经系统症状。葡萄糖脑苷脂是一种糖脂，溶解于水，是由长链的氨基乙醇神经鞘氨醇 (aminoalcohol sphingoside) 和长链的脂肪酸在c2的部位相连，此种化合物称为n-酰基鞘氨醇 (ceramide)，一个分子的葡萄糖由 糖苷链接于鞘氨醇的c1部位而合成。正常情况下葡萄糖苷脂经 葡萄糖苷酶水解葡萄糖和n-酰基鞘氨醇。由于

葡萄糖苷酶缺乏，则葡萄糖脑苷脂蓄积。在巨噬细胞内蓄积的脑苷脂来源于： 衰老红细胞中的红细胞糖苷脂 (globoside)，它是红细胞糖脂中的主要成份； 衰老的白细胞和血小板中的主要糖脂-乳糖基酰鞘氨醇 (ceramide lactoside)； 血型物质中的鞘磷脂 (blood group glycosphingolipids)。脑中堆积葡萄糖脑苷脂来源于神经节苷脂 (tanglioside)；此外，由于神经鞘脂类是哺乳动物细胞膜的组成部分，因此蓄积的葡萄糖脑苷脂尚可来自体内各种组织如肝、肾和肌肉组织等。正常人每克脾组织 (湿重) 含葡萄糖脑苷脂60～280 μg，病人的含量为3～40.5mg，高出正常近百倍，但其他中性鞘氨醇糖脂类和半乳糖脑苷脂

(galactocerebroside) 则含量正常。【临床表现】由于酶缺乏的程度不同，症状可有较大差异；但同一家族中发病的都是相同的类型。根据各器官受累的程度发病的急缓，以及有无神经系统受累，分类在型： 成人型或慢性型； 婴儿型或急性型； 少年型或亚急性型。 1. 型（慢性型）起病缓，可见于任何年龄，以学龄儿童发病者最多，以往称为成人型是不够恰当的。此型最多见，杨氏统计的46例中，此型占15例。基 - 葡萄糖苷酶的活力约相当于正常人的12～45%，发病早的具酶的活力相对地较低。起病隐匿，病程缓慢，常以肝脾大和贫血就诊。随病情进展，可出现皮肤、眼和骨关节症状，但无神经系统症状。按病情进展可分三期： 初期：一般状况好，仅有脾肿大和轻度正色素贫血，生长发育接近正常。 中期：肝脏亦逐渐增大，但不如脾大明显。浅表淋巴结多不肿大。随着贫血的加重，面色逐渐苍白。由于脾功能亢进，白细胞和血小板亦多减少，网络红细胞轻度增高。在暴露部位的皮肤呈现特殊的棕黄色。部分病人骨关节症状出现较早，可有骨和关节隐痛。 晚期：各型症状逐渐加重，贫血显著，白细胞与血小板明显减少，粒细胞甚至可低至1000/l以下，常合并感染和有皮肤粘膜出血倾向。淋巴结亦可轻度肿大。若肝脏浸润严重，可出现肝功能损害，甚至肝硬化，食道静脉曲张和凝血因子的减低，尤其 因子缺乏比较多见。骨和骨髓浸润可致骨痛，关节肿痛，有时需与风湿性关节炎鉴别。 线检查可见髓腔增宽、普遍性骨质疏松，并可见局限性骨质破坏；典型所见是股骨远端膨大，有如烧瓶样，常合并股骨颈和脊椎压缩性骨折。化骨核愈合较晚。两眼球结膜出现对称性棕黄色楔形斑块，其底在角膜边缘

，尖端指向眼眦，先见于鼻侧，后见于颞侧，此征多只见于成年人，儿童较少见。此类患儿身高及体重多在正常低限。

2. 型（急性型）发病多在1岁以内，可早在生后1~4周即出现症状。较慢性型少见，杨金氏总结46例中此型占9例。此型 葡萄糖苷酶的活力最低，几乎不能测出。此型脑组织中葡萄糖脑苷脂的量尚不清楚。正常情况下，脑组织中的脑苷脂几乎都是半乳糖脑苷脂。用薄层色谱测定，证实病人脑组织中尤其是额叶中蓄积的脑苷脂很大部分是葡萄糖脑苷脂。曾有报道此类病人灰质中的糖脂70%是葡萄糖脑苷脂，30%为半乳糖脑苷脂，而正常人脑灰质中，100%皆为半乳糖脑苷脂，说明高雪氏病 型的脑组织中，至少是某些部位葡萄糖脑苷脂含量增高。发病越早，病情进展越快。开始常出现消化不良症状，以后则导致生长发育迟缓。除肝脾肿大和贫血外，主要是神经系统症状，如意识障碍、斜视、颈强直、角弓反张、四肢肌张力增强以及下肢呈剪刀样交叉、牙关紧闭、咽下困难、喉喘鸣，亦可出现惊厥。肺内大量高雪氏细胞浸润，当病情严重时多有咳嗽，甚至出现呼吸困难和青紫。x线可见肺内浸润性病变，骨骼改变不明显。

3. 型（亚急性型）可在婴儿或儿童期发病，杨氏统计此型占9例。基 葡萄糖脑苷脂酶活力相当于正常人的13%~20%。起病缓慢，以进行性肝脾肿大、轻至中度贫血为常见。多在10岁左右逐渐出现神经系统症状，多有癫痫样发作、斜视或水平注射注视困难和娃娃眼。脑电图广泛异常。病情进展时，四肢渐僵直，全身肌肉消耗萎缩，行走困难，语言障碍。北京儿童医院曾见一家三个男孩，其中两例双胞胎同时发病，均于6岁行脾切除术，以后出现癫痫样发作，第三个孩子以后也出现同样的

神经系统症状，此型与Ⅲ型不同点除发病年龄外，一般无严重智力障碍，智商在70左右，以此与Ⅲ型鉴别。晚期出现骨髓症状，偶见病理骨折，由于血小板减少，常有出血症状。在杨氏分析的46例中有12例因诊断时年龄较小，尚未出现神经系统症状，须追踪观察方可定型。【预后】Ⅱ型多发于发病1年内死于继发呼吸道感染，少数可存活2年以上。Ⅲ型在神经系统症状出现后，逐渐消耗，并有运动障碍，多死于反复发作的继发感染。Ⅳ型进展很慢，脾切除后可存活至正常人的年龄，智力完全正常。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com