

Случай из практики: болезнь Гоше

Болезнь Гоше — редкое генетическое заболевание с недостаточностью фермента глюкоцереброзидазы и, как следствие, избыточным накоплением глюкоцереброзида в клетках мононуклеарных фагоцитов, образующих характерные клетки Гоше. Клиническая картина неспецифична и определяется системной пролиферацией клеток Гоше в тех или иных органах и тканях. Приведены два случая болезни Гоше, в одном из которых клиническая картина связана с диффузной инфильтрацией клетками Гоше легочной ткани, что привело к дыхательной недостаточности и развитию легочного сердца на фоне анемии и гепатоспленомегалии, а во втором наблюдалась анемия, поражение лимфоузлов, гепатоспленомегалия.

Ключевые слова:

болезнь Гоше, анемия, легочное сердце, дыхательная недостаточность.

Болезнь Гоше (БГ) относится к болезням накопления — тезоурисмозам. Это наследственное заболевание с недостаточностью фермента глюкоцереброзидазы и, как следствие, избыточным накоплением глюкоцереброзида в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Глюкоцереброзидаза участвует в деградации гликолипидов мембран разрушенных клеток. При ее отсутствии или низкой активности не утилизируемые липиды накапливаются в лизосомах мононуклеарных фагоцитов, образуя характерные клетки, которые называются клетками Гоше (КГ). КГ — это крупные, обычно одноядерные клетки с эксцентричным ядром и широкой зоной оксифильной цитоплазмы, напоминающие гистиоциты [2]. Клиническая картина связана с системной пролиферацией КГ в печени, селезенке, костном мозге, лимфоузлах, легких, головном и спинном мозге, других органах и тканях. Существуют три клинических типа БГ: тип I (взрослый) может возникнуть в любом возрасте и проявляется гиперспленизмом, тромбоцитопенией, анемией, желтухой, повреждением костей; тип II (тип грудных детей) начинается в грудном возрасте со спленомегалии, тяжелого поражения ЦНС и заканчивается смертью в течение первого года; тип III (ювенильный) — наиболее переменчивый тип, имеет те же симптомы, что и типы I и II, но длительное течение. Почти 2/3 больных БГ — евреи ашкенази. Недостаточность фермента лизосомальной глюкоцереброзидазы связана с наличием двух мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы GBA на хромосоме 1 в регионе q21. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В браке, где оба родителя имеют дефектный ген, шанс родить ребенка с БГ составляет 25 %, а 50 % детей будут носителями гена. Если один из родителей имеет дефектный ген, а второй здоров, все дети рождаются носителями гена. Бессимптомные пациенты составляют 10–25 % и выявляются только при целенаправленном семейном скрининге. Специфическим и достоверным признаком БГ является цитологическая картина пунктата костного мозга с наличием большого количества КГ, а также гистологического исследования трепанбиопсии костного мозга, увеличенных лимфоузлов и т.п.



**А.А. Молошок,
И.П. Ерко,
Ю.В. Рудич,
Л.В. Шеремок**

Черниговский
областной
онкологический
диспансер

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Молошок Алла Анатоліївна
зав. відділення онкопатології
Чернігівського обласного
патологоанатомічного бюро

14029, м. Чернігів, просп. Миру, 211
Тел. (046) 225-31-62
E-mail: svetlana@ok.net.ua

Стаття надійшла до редакції
28 вересня 2015 р.

Однако «псевдоКГ» встречаются при болезни Ниманна—Пика, миеломе, миелоидном лейкозе, лимфоме Ходжкина, талассемии. Поэтому диагноз может быть подтвержден биохимически — определение β -глокозидазной активности в лейкоцитах или фибробластах кожи [1]. Также проводят структурный анализ ДНК для определения мутации. Лечение БГ — это постоянная ферментозаместительная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой (церезим) [4]. В ходе лечения в большинстве случаев значительно уменьшается гепатоспленомегалия, анемия, костные изменения. Улучшается качество жизни больных [3]. Учитывая редкость заболевания, сложность прижизненной диагностики, своеобразие органной инфильтрации КГ, определяющей «пеструю» клиническую картину болезни, считаем целесообразным поделиться своими наблюдениями.

Больная Ш., 34 лет, направлена в онкодиспансер для исключения онкологической патологии. Пациентка поступила в тяжелом состоянии с жалобами на общую слабость, выраженную одышку. Две недели назад был удален 8 зуб нижней челюсти справа. Больная прижигала лунку 96-градусным спиртом, появился отек щеки, боль. При осмотре состояние больной тяжелое, бледность кожных покровов, выраженная одышка, частота дыхания — 40 в 1 мин. При осмотре ротовой полости на слизистой ретромолярной области справа с переходом на боковую стенку глотки и слизистую оболочку правой щеки изъязвление, покрытое серым налетом. Периферические лимфоузлы не увеличены. При рентгенографии ОГК выявлен диссеминированный процесс в легких, кардиомегалия. При УЗИ органов брюшной полости — спленомегалия, гиперплазия забрюшинных лимфоузлов. В ходе обследования состояние больной прогрессивно ухудшалось, больная потеряла сознание, выраженная одышка: частота дыхания — 60 в 1 мин, артериальное давление — 60 и 40 мм рт. ст., запах ацетона изо рта. В анализе крови: эритроциты — 3,8 Т/л, Hb — 107 г/л, ЦП — 0,8, тромбоциты — 190,6 Г/л, лейкоциты — 18,0 Г/л, миелоциты — 1 %, метамиелоциты — 1 %, палочкоядерные — 14 %, сегментоядерные — 72 %, лимфоциты — 8 %, моноциты — 4 %, СОЭ — 20 мм/ч. Биохимический анализ: общий белок — 78,9 г/л, мочевины — 9,3 ммоль/л, креатинин — 100 мкмоль/л, хлор — 107 ммоль/л, калий — 6,0 ммоль/л, натрий — 129 ммоль/л, АлАТ — 0,34, АсАТ — 0,45, билирубин — 19,35 мкмоль/л, глюкоза крови — 2,9 ммоль/л. Температура тела — 36,8 °С. С диагнозом одонтогенный сепсис, полиорган-

ная недостаточность, спленомегалия, дыхательная недостаточность больная госпитализирована в реанимационное отделение, где проводился курс инфузионной терапии, затем была переведена на ИВЛ. Наступила остановка сердца. Непрямой массаж сердца эффекта не дал, через 1 час после госпитализации больная умерла. При патологоанатомическом исследовании кожные покровы бледные. Легкие в плевральных полостях расположены свободно, при пальпации легочная ткань уплотнена, на разрезах серые и красно-коричневые чередующиеся участки без четких границ размерами от 1 до 3 см, с поверхности разрезов стекает в значительном количестве розовая жидкость. В переднем средостении пакеты лимфоузлов до 2 см в диаметре, на разрезах серые, мягкие. Аналогичны перибронхиальные лимфоузлы. Сердце 11 × 10 × 8,5 см, вес 290 г, толщина миокарда левого желудочка 1,6 см, правого — 0,6 см. Полости сердца расширены. Печень 32 × 22 × 12 × 9 см, вес 2500 г, капсула напряжена, на разрезах чередующиеся светло-серые и коричневые участки без четких границ. Забрюшинные лимфоузлы до 2—3 см в диаметре, серые, мягкие. Селезенка 19 × 12 × 9 см, вес 950 г, капсула серая, гладкая, на разрезах ткань вишневая с серыми узелками от 0,5 до 1 см, расположенными диффузно, соскоба пульпы нет. Костный мозг грудины сочный, красный. Другие органы малокровны, без особенностей. При патологогистологическом исследовании обнаружена инфильтрация КГ разной интенсивности в различных органах. Диффузная инфильтрация КГ наблюдалась в селезенке (рис. 2, 9), забрюшинных (рис. 1), перибронхиальных лимфоузлах и лимфоузлах переднего средостения, а также в легочной ткани с инфильтрацией межальвеолярных перегородок и периваскулярной инфильтрацией (рис. 3) в мягких тканях десны. Мелкоочаговая диффузная инфильтрация КГ в печени (рис. 5), очаговая — периваскулярно в ткани головного мозга (рис. 7, 8), в костном мозге грудины (рис. 4), корковом слое почек (рис. 6). Диффузная инфильтрация КГ легких сопровождалась гипертензией в малом кругу кровообращения с развитием легочного сердца и выраженной дыхательной недостаточностью III степени, которая явилась непосредственной причиной смерти.

Больная К., 34 лет, поступила с подозрением на лимфому с поражением лимфоузлов шеи и средостения, анемией средней степени, жалобами на слабость, сухой кашель, повышение температуры тела до 38 °С, похудела на 10 кг. Считала себя больной 4 мес, не лечилась. При

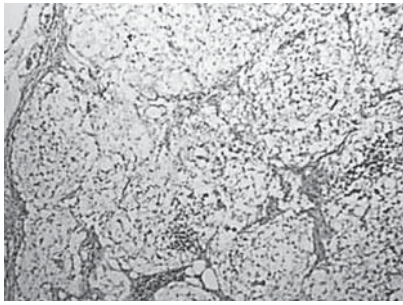


Рис. 1. Диффузная інфільтрація КТ парааортального лімфоузла
Окраска гематоксилином и эозином × 100

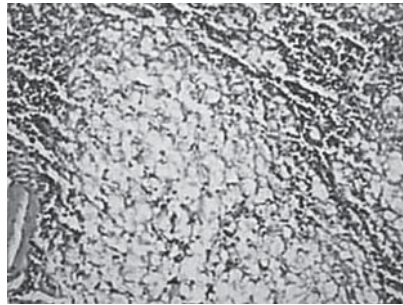


Рис. 2. Диффузная інфільтрація КТ ткани селезенки
Окраска гематоксилином и эозином × 100

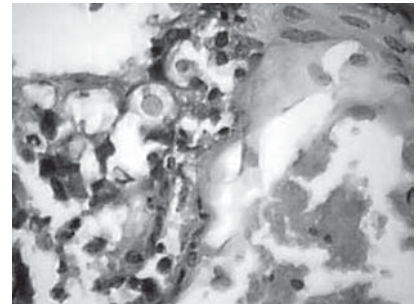


Рис. 3. Інфільтрація КТ межальвеолярної перегородки
Окраска гематоксилином и эозином × 400

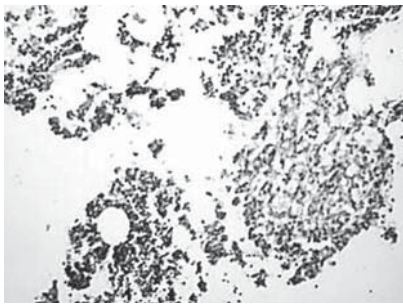


Рис. 4. Очаговая інфільтрація КТ в ткани костного мозгу грудни
Окраска гематоксилином и эозином × 100

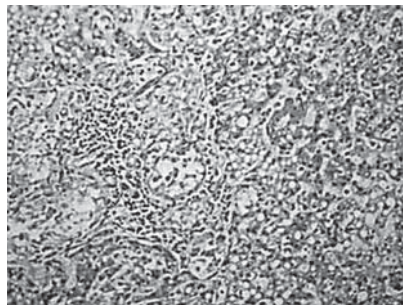


Рис. 5. Очаговая інфільтрація КТ в ткани печени
Окраска гематоксилином и эозином × 100

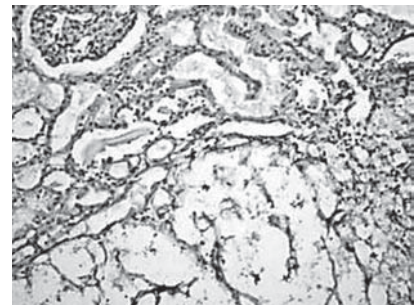


Рис. 6. Очаговая інфільтрація КТ в ткани почки
Окраска гематоксилином и эозином × 100

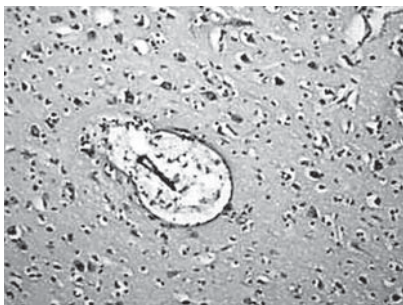


Рис. 7. Периваскулярна інфільтрація КТ в ткани головного мозгу
Окраска гематоксилином и эозином × 100

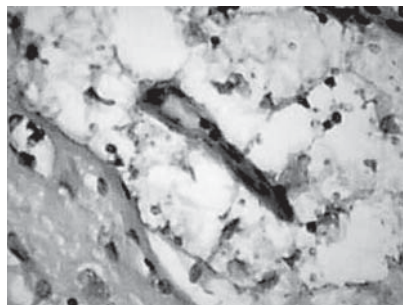


Рис. 8. Периваскулярна інфільтрація КТ в ткани головного мозгу
Окраска гематоксилином и эозином × 400



Рис. 9. Скопление КТ в мазке из селезенки
Окраска гематоксилином и эозином × 400

осмотре: лимфоузлы н/3 шеи и подключичные с обеих сторон плотные, безболезненные, подвижные от 0,5 до 1 см. Другие группы лимфоузлов без особенностей. При УЗИ — гепатоспленомегалия. Анализ крови: Нб — 77 г/л, эритроциты — 3,1 Т/л, ЦП — 0,7, лейкоциты — 3,6 Г/л, тромбоциты — 200 Г/л, СОЭ — 50 мм/ч, глюкоза крови — 4,4 ммоль/л. Выполнена биопсия лимфоузла подключичной области. При патолого-

гистологическом исследовании — диффузная инфильтрация лимфоузла КТ.

Трудности в диагностике БГ связаны с редкостью данной патологии, разнообразием неспецифических симптомов, связанных с более выраженной инфильтрацией КТ тех или иных органов и нарушением их функции. Своевременная диагностика и лечение церезимом улучшает качество жизни больных.

Список літератури

1. Головенко Н.Т., Недобой А.М., Ольхович Н.В. и др. Визначення хітотриозидазної активності в плазмі крові як критерій підтверджуючої діагностики хвороби Гоше // Вісник українського товариства генетиків і селекціонерів.— 2006.— № 4 (1).— С. 68—75.
2. Франк Г.А., Гласко Е.Н., Капланская И.Б. Болезни крови, кроветворной и лимфоидной системы. Патологическая анатомия. Национальное руководство.— М.: Гэотар-Медиа, 2011.— С. 260—261.
3. Andersson H., Kaplan P., Kacena R., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type I // *Pediatric*.— 2008.— Vol. 112.— P. 1182—1190.
4. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease // *Lancet*.— 2008.— Vol. 372 (9645).— P. 1263—1271.

А.А. Молошок, І.П. Єрко, Ю.В. Рудич, Л.В. Шеремок

Чернігівський обласний онкологічний диспансер

Випадок з практики: хвороба Гоше

Хвороба Гоше – рідкісне генетичне захворювання з недостатністю ферменту глюкоцереброзидази і, як наслідок, з надмірним накопиченням глюкоцереброзиду в клітинах мононуклеарних фагоцитів, що утворюють характерні клітини Гоше. Клінічна картина неспецифічна і визначається системною проліферацією клітин Гоше в тих чи інших органах і тканинах. Наведено два випадки хвороби Гоше, в одному з яких клінічна картина пов'язана з дифузною інфільтрацією клітинами Гоше легеневої тканини, що викликала дихальну недостатність і розвиток легеневого серця на фоні анемії та гепатоспленомегалії, в другому – спостерігалась анемія, ураження лімфовузлів, гепатоспленомегалія.

Ключові слова: хвороба Гоше, анемія, легеневе серце, дихальна недостатність.

A.A. Moloshok, I.P. Jerko, Yu.V. Rudich, L.V. Sheremok

Chernihiv Regional Oncology Center

The cases report: Gaucher disease

Gaucher disease is an orphan genetic disorder with glucocerebrosidase enzyme deficiency and, as a consequence, with excessive accumulation of glucocerebroside in cells of mononuclear phagocytes, resulting in the formation of specific Gaucher cells. The clinical picture is nonspecific and is determined by systemic proliferation of Gaucher cells in various organs and tissues. Two cases of Gaucher disease are presented in the abstract. In the one case, the clinical picture is associated with diffuse infiltration of Gaucher cells of the lung tissue, which led to respiratory failure and the development of cor pulmonale against the background of anemia and hepatosplenomegaly. In the second case, anemia, nodal involvement, hepatosplenomegaly were observed.

Key words: Gaucher disease, anemia, cor pulmonale, respiratory insufficiency.