

Splenectomy for Children with Gaucher's Disease

Weisheng Sun, Xianwei Zhang*, Guangjun Hou, Fei Zhang, Yuan Wei, Chunmiao Ma

Department of General Surgery of the Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan
Email: zhangxw956658@163.com

Received: Sep. 5th, 2018; accepted: Sep. 20th, 2018; published: Sep. 28th, 2018

Abstract

Objective: To explore the clinical efficacies of splenectomy for children with Gaucher's disease (GD). **Methods:** Retrospective analyses were conducted for 8 type I GD post-splenectomic patients from January 2014 to December 2017. There were 6 males and 2 females with a mean age of 1 month and 2 years (9 months - 6 months and 4 years). Quality of life was impaired with bleeding tendency. There were low levels of platelet ($40 - 90 \times 10^9/L$) and hemoglobin ($49 - 80 \times 10^9/L$) without bone pain and neurological symptoms preoperatively. The average operative age was 6.6 years. Two received enzyme replacement therapy and another did nothing. **Results:** 8 cases underwent splenectomy. The size of removed spleen was 28 cm * 21 cm * 14 cm to 30 cm * 20 cm * 11 cm. And the specimen weight was 2.25 - 3.75 kg. 6 cases had splenic infarction. Pathological examinations confirmed the diagnosis of GD and splenic infarction was present in 2 cases. The discharge levels of platelet ($120 - 780 \times 10^9/L$) and hemoglobin (87 - 115g/L) improved significantly. There was no mortality during a follow-up period of 1 - 24 months. Two patients discontinued enzyme replacement therapy after operation, but discounted enzyme replacement therapy at 6 months after operation, and the other one continued enzyme replacement therapy at a half dose. Growth development and quality-of-life significantly improved and the levels of platelet ($350 - 785 \times 10^9/L$) and hemoglobin (100 - 130/L) increased. **Conclusions:** Splenectomy is efficacious for relieving the clinical symptoms of GD so that it reduces the dosage of enzyme replacement therapy.

Keywords

Gaucher's Disease, Splenectomy, Curative Effect

脾切除治疗儿童戈谢病

孙维胜, 张现伟*, 侯广军, 张 飞, 韦 源, 马春淼

郑州大学附属儿童医院普外科, 河南 郑州
Email: zhangxw956658@163.com

*通讯作者。

摘要

目的: 探讨脾切除对治疗儿童戈谢病的临床意义。方法: 对2014年1月至2017年12月在我院确诊戈谢病并已经接受脾切除的8例患儿(男6例, 女2例)进行回顾性分析。8例患儿确诊年龄9月~4岁6个月, 平均为2岁1个月, 均为I型戈谢病, 存在脾大影响生活质量及出血倾向, 血小板($40\sim 90 \times 10^9/L$)、血红蛋白($49\sim 80 g/L$)低于正常, 手术前没有骨痛及神经系统症状。手术时平均年龄4岁9个月~9岁, 平均6岁5个月。2例术前接受酶替代治疗(ERT), 仍有明显脾肿大及血小板降低, 6例未做特殊治疗。结果8例患儿均经手术治疗行脾切除。切除脾脏大小 $28 cm * 21 cm * 14 cm\sim 30 cm * 20 cm * 11 cm$, 标本重量 $2.25\sim 3.75 kg$, 6例脾标本肉眼可见广泛局灶性梗死, 2例存在局灶梗死, 术后病理证实为戈谢病脾脏改变。出院时血小板($120\sim 780 \times 10^9/L$)、血红蛋白($87\sim 115 g/L$)得到明显改善。随访1~24个月无死亡病例。术后2例坚持酶替代治疗, 但剂量减半, 6例术后未特殊治疗。患儿生长发育得到改善, 生活质量得到明显提升, 血小板($350\sim 785 \times 10^9/L$)及血红蛋白($100\sim 130 g/L$)升高。结论: 脾切除可以有效缓解戈谢病患儿临床症状, 减少酶替代治疗的剂量。

关键词

戈谢病, 脾切除, 疗效

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

戈谢病(Gaucher disease, GD)是一种常染色体隐性遗传性疾病, 也称高雪氏病(Gaucher Disease)。Brady等[1][2]在1964年提出由于溶酶体中 β -葡萄糖苷酶(β -glucosidase)缺陷, 导致溶酶体贮积, 贮积物为葡萄糖苷脂, 这一发现为戈谢病的诊断和治疗提供理论依据。1989年首先从人的胎盘中加工提取出 β -葡萄糖苷酶(Ceredase)并用于酶替代治疗(Enzyme replacement therapy, ERT), 并且取得显著效果, 但相当比例患儿ERT效果不理想, 仍出现肝脾肿大, 尤以脾肿大为主, 严重影响患儿的生活质量。外科医生采取脾切除, 以改善患儿生活质量。但脾切除是否安全、有效, 始终存在很大争议。近来国内外未见文献报道支持脾切除, 目前儿童戈谢病治疗仍然仅限于ERT, 大部分患儿失去缓解病情的机会, 生活质量低下。现将我院近4年来戈谢病并行脾切除的8例患儿予以报告。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

2014年1月至2017年12月在我院普外科行脾切除治疗戈谢病患儿8例, 患儿确诊年龄9个月~4岁6个月, 平均2岁1个月, 其中男6例, 女2例。脾切除时年龄4岁9个月~9岁, 平均年龄6岁5个月。2例术前接受酶替代治疗(ERT), 但仍有明显脾肿大及血小板降低, 6例未做特殊治疗。

2.2. 临床表现

患儿主要症状为腹胀, 食纳差, 生长发育较同龄儿明显落后, 6例患儿反复鼻出血或皮下出血, 2例

反复发热,所有患儿均无骨骼及神经系统症状。因脾肿大显著和严重腹胀等原因,1例患儿行走困难。术后脾脏标本病理验证了术前诊断,8例患儿均为I型戈谢病。

2.3. 治疗方法

2.3.1. 术前准备

8例患儿血红蛋白低于正常(49~110 g/L),2例予术前输注悬浮红细胞纠正贫血。2例血小板正常低值,6例患儿血小板低于正常,最低至 $45 \times 10^9/L$,术前输注血小板。2例合并轻度凝血功能异常,予以输注血浆纠正凝血功能。

2.3.2. 手术方法

8例患儿均行脾切除术,术中见脾脏肿大,呈暗红色,5例肉眼可见脾表面为白色组织,质韧,与周围组织粘连,与膈肌粘连较重。打开胃结肠韧带,在胰尾部分离、结扎脾动脉。将脾脏托出腹腔外,自脾脏下极逐一结扎脾门血管和脾胃韧带,电刀游离脾肾韧带等韧带,结扎脾脏动脉,脾静脉和胃短血管,均给予完整切除。

3. 结果

脾脏大小 $28 \text{ cm} \times 21 \text{ cm} \times 14 \text{ cm}$ ~ $30 \text{ cm} \times 20 \text{ cm} \times 11 \text{ cm}$,标本重量2.25~3.75 kg,体积巨大,与周围组织粘连,脾周围血管侧枝丰富。6例患儿脾标本肉眼可见广泛局灶性梗死,2例局灶梗死,脾切除术后病理检查均证实为戈谢病改变。术后3 d及7 d分别复查血常规提示血红蛋白及血小板均较术前升高,血小板平均高于 $260 \times 10^9/L$,呈上升趋势,最高达 $1050 \times 10^9/L$,为防止血小板凝集,给与口服双嘧达莫。8例患儿平均住院8.5 d,均无出血、腹胀、骨痛及神经系统症状,术前行走困难患儿术后改善明显,顺利出院。出院后8例患儿均给与随访,随访时间1~24个月,平均随访15个月,随访期间无死亡病例,随访内容包括血常规变化(血红蛋白、血小板是否正常),生长发育(主要为身高及体重),感染发生情况,骨痛和神经系统症状等。随访期间2例仍给与酶替代治疗,但剂量减半,6例未予特殊治疗。4例血小板升高明显,最高 $969 \times 10^9/L$,1例稍高于正常水平,所有患儿血红蛋白均已超过100 g/L;生长发育较术前得到明显改善,行走自如,无骨痛及神经系统症状,感染性疾病较术前无明显增加,病情稳定。

4. 讨论

戈谢病是最常见的溶酶体贮积病,全球发病率约为1/40,000~50,000,各种族间发病率差异较大[3]。GD β -葡糖脑苷脂酶活性明显减低,残存酶活性仅为正常酶的5%~25%,从而使葡糖脑苷脂不能水解,聚积于巨噬细胞溶酶体中导致细胞失去功能[4]。葡糖脑苷脂主要沉积于脾脏细胞,少数见于肝脏及骨骼。GD目前的主要治疗为ERT,周期长,费用高昂,多数家庭不能承受,临床应用受到明显限制。GD合并严重肺疾病(如肺动脉高压等)不推荐应用ERT[5]。有报道ERT不能改善血小板缺陷导致的出血症状,患儿需要长期反复输注血小板。血小板减少主要考虑脾脏功能亢进所致,切除脾脏可能改善血小板减少。

在ERT尚未应用于临床之前,脾切除是治疗戈谢病脾肿大和脾功能亢进的主要方法。随着ERT的应用,并且效果较好,学者发现脾切除,去除了葡糖脑苷脂沉积的主要靶器官,反而会加速其他器官病情恶化,出现骨病变及增加肺动脉高压、恶性肿瘤的风险[6]。普遍认为脾切除术后2年内是感染的高发时期,甚至儿童败血症的发生率较成人增加3倍,约为7.5% [7],因此脾切除治疗戈谢病受到了明显的限制。目前文献也很少支持戈谢病患者行脾切除术,因此临床医生的治疗目光局限于ERT,逐渐放弃外科手术治疗戈谢病,致使部分患儿失去改善生活质量的机会。

戈谢病是全身性疾病,脾脏的切除或保留不能决定预后,而是由基因表型等本质原因决定。随着研

究的进展, 中国戈谢病专家共识(2015) [8]较 2011 版本做了更新, 旧版共识中不建议脾切除治疗戈谢病, 2015 版共识中明确提出: 在无法接受 ERT 的情况下, 而病情进展时可考虑脾切除[9]。研究显示 20%~33% GD 患儿存在脾脏损害, 并且损害随年龄增长而增加, 绝大多数患儿的脾脏损害表现为局部纤维化, 即使进行 ERT, 脾脏损害并不能逆转[10], 预示着脾在逐渐恶化, 所以适时进行脾切除是有必要的。危及患儿生命的血小板减少, 需大量输注血小板纠正的, 可以行脾切除以改善患儿生活质量[11]。我们的研究中, 所有患儿行脾切除后体重、身高等情况明显改善。美国南佛罗里达有研究显示, I 型戈谢病仅行 ERT, 仅仅约 30.4%患儿实现了血小板升高、肝脾肿大缩小的治疗目标。而脾切除联合 ERT 的患儿, 约 40%实现了上述治疗目标[2]。考虑到脾切除术后可能出现的并发症机率增加的风险, 有学者主张部分脾切除, 认为部分脾脏切除可以明显减少并发症, 然而部分脾切除手术难度较大, 如何留取脾脏血供血管较难把握, 剩余脾会出血, 约 90%的部分脾切除患儿因残留脾脏继续生长需再次手术治疗[12], 目前未作为常用手术方式。部分患儿存在副脾是否可予保留副脾, 保留副脾相当于部分脾切除, 且没有特殊的手术难度, 便于临床操作, 国内学者认为保留副脾优于切除副脾[13]。

当然戈谢病考虑切除脾脏时, 需严格把握手术适应症。必须戈谢病诊断明确, 患儿年龄 4 岁以上, 并且无骨骼及神经系统症状, 如果存在以下症状时, 可考虑行脾切除手术, ① ERT 效果不理想; ② 脾功能亢进导致血小板明显降低, 反复出现出血, 需大量输注血小板; ③ 脾过大, 压迫下腔静脉、胸腹腔脏器, 影响患儿呼吸以及活动受限; ④ 脾梗死; ⑤ 因各种原因无法进行 ERT; ⑥ 合并其他脾的病变, 如脾破裂[14]等。本组病例, 脾脏纤维化显著, 与周围粘连较重, 体积超大, 并且脾脏绝大部分梗死, 符合脾切除适应症。实际上, 因脾脏肿大明显, 脾梗死并不少见, 本组 8 例患儿中有 6 例患儿脾广泛梗死。国内报道腹腔镜切除脾脏治疗血液病效果满意[15], 同样可以用于戈谢病患儿的脾切除治疗, 但肿大的脾常常占据大部分空间, 操作难度将增加, 需做好术前评估。

从国外文献看脾切除后患儿的确存在一定风险, 随着葡萄糖脑苷脂主要靶器官的去除, 可能加速其在骨髓、肝脏、肺脏等器官的蓄积, 增加多种致命的戈谢病并发症的发生风险, 应高度重视, 应对肝、肺、骨骼的不良反应情况进行定期评估。GD 的基因表型差异大, 因此治疗效果及预后也会有较大差异。本组患儿手术后随访发现, 所有患儿血小板及血红蛋白明显升高, 皮下出血等症状明显缓解, 活动不再受限, 生存质量改善, 这对没有经济条件进行 ERT 的患儿尤为重要。2 例术前曾接受 ERT 的患儿, 术后 1 例停药, 1 例减量, 病情稳定, 显示脾切除在治疗 GD 中的有效性。当然, 对于术前术后并不主张将 ERT 停药, 有条件者应继续实施 ERT, 以便进一步降低发生并发症的风险。如果无法接受 ERT, 需加强对肝、肺和骨骼进行定期评估[10]。

5. 结论

总之, 脾切除对戈谢病的治疗是安全和有效的, 严格把握手术指征, 脾切除是有效的戈谢病的治疗手段, 改善患儿生存质量的方法。究竟是行脾脏切除, 还是部分脾切除(包括保留副脾), 目前没有大样本数据支持。不过可以肯定的是, 通过腹腔镜行脾切除, 是创伤最小、恢复最好的手术方式, 这也是儿童戈谢病脾切除的趋势。

参考文献

- [1] Brady, R.D., Kanfer, J.N. and Shapiro, D. (1965) Metabolism of Glucocerebrosidase Evidence of Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **18**, 201.
- [2] Orenstein, M., Barbouth, D., Bodamer, O.A., et al. (2014) Patients with Type 1 Gaucher Disease in South Florida, USA: Demographics, Genotypes, Disease Severity and Treatment Outcomes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **9**, 45. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-45>

- [3] 张永红. 戈谢病的临床研究进展[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(40): 2879-2880.
- [4] Grabowski, G.A. (2008) Phenotype, Diagnosis, and Treatment of Gaucher's Disease. *Lancet*, **372**, 1263-1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61522-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61522-6)
- [5] Lee, N.C., Chien, Y.H., Wong, S.L., *et al.* (2014) Outcome of Early-Treated Type III Gaucher Disease Patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **53**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.05.007>
- [6] Lo, S.M., Stein, P., Mullaly, S., *et al.* (2010) Expanding Spectrum of the Association between Type I Gaucher Disease and Cancers: A Series of Patients with up to 3 Sequential Cancers of Multiple Types-Correlation with Genotype and Phenotype. *American Journal of Hematology*, **85**, 340-345.
- [7] Freud, E., Cohen, M., Neuman, C., *et al.* (1997) Should Repeated Partial Splenectomy Be Attempted in Patients with Hematological Diseases? Technical Pitfalls and Causes of Failure in Gaucher's Disease. *Journal of Pediatric Surgery*, **32**, 1272-1276. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90300-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90300-6)
- [8] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国戈谢病诊治专家共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 256-261.
- [9] Liao, H.C., Chiang, C.C., Niu, D.M., *et al.* (2014) Eiecting Multiple Lysosomal Storage Diseases by Tandem Mass Spectrometry: A National Newborn Screening Program in Taiwan. *Clinica Chimica Acta*, **431**, 80-86.
- [10] Stein, P., Malhotra, A., Haims, A., *et al.* (2010) Focal Splenic Lesions in Type I Gaucher Disease Are Associated with Poor Platelet and Splenic Response to Macrophage-Targeted Enzyme Replacement Therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **33**, 769-774.
- [11] Rosenbloom, B.E. and Weinreb, N.J. (2013) Gaucher Disease: A Comprehensive Revie. *Critical Reviews in Oncogenesis*, **18**, 163-175. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013006060>
- [12] Zimran, A., Elstein, D., Schiffmann, R., *et al.* (1995) Outcome of Partial Splenectomy for Type I Oaucher Disease. *Journal of Pediatrics*, **126**, 596-597. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70358-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70358-6)
- [13] 莫志强, 王大勇, 李小松, 等. 脾切除及保留副脾治疗儿童戈谢病的疗效观察[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 7(36): 537-540. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.07.012>
- [14] Essabar, L., Meskini, T., Lamahni, N., *et al.* (2015) Gaucher's Disease: Report of 11 Cases with Review of Literature. *The Pan African Medical Journal*, **20**, 18. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.18.4112>
- [15] 顾志成, 朱雪明, 吴缤, 等. 比较腹腔镜与开腹脾切除术在治疗儿童血液病的应用[J]. 中华小儿外科, 2014, 35(6): 439-443.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org