

О.В. Наумова
С.М. Потапов

Харківський національний
медичний університет
Харків, Україна

Надійшла: 10.09.2024

Прийнята: 12.10.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.77-81>

УДК: 616-007-056.7-039.42-036-091.5

КЛІНІКО-ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ХВОРОБИ ГОШЕ I ТИПУ

Naumova O.V.  , Potapov S.M.  Clinico-pathological observation of Gaucher disease type I. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Gaucher disease is one of the most common autosomal recessive lysosomal storage diseases which characterize by accumulation of glucosylceramide in the macrophages what is leading to the formation of Gaucher cells in the bone marrow, liver, spleen, brain and other organs with the occurrence of clinical manifestations of varying severity and age of onset. **Objective.** To describe local and systemic changes in the organs at Gaucher disease type I for optimization of intravital and postmortem diagnostics. **Material and methods.** A description of autopsy case of Gaucher disease type I. Macroscopic and histological examination were performed using standard processing. **Results.** In a 24-year-old woman with clinically diagnosed in childhood Gaucher disease type I, who died from liver and kidney failure, pathological examination revealed the formation of characteristic Gaucher cells in the liver with hepatomegaly, fibrosis and reorganization of the liver tissue, in mesenteric lymph nodes, bones, pia mater. The disease was complicated by bilateral hydrothorax, ascites, edema-swelling of the brain tissue, small multiple acute erosions of the stomach and duodenum mucosa with minor acute gastric bleeding, anemia and thrombocytopenia. **Conclusion.** In the presented observation, in spite of the early diagnostics of Gaucher disease, the patient did not receive appropriate therapy, what led to the development of severe complications and death at young age.

Key words: Gaucher disease, autopsy, microscopic examination.

Citation:

Naumova OV, Potapov SM. [Clinico-pathological observation of Gaucher disease type I]. Morphologia. 2024;18(3):77-81. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.77-81>

 Naumova O.V. 0000-0003-3222-5426

 Potapov S.M. 0000-0002-5718-3341

 naumova_olga1@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Хвороба Гоше (ХГ) є однією з найпоширеніших лізосомних хвороб накопичення (ЛХН), групи з більш ніж 70 спадкових метаболічних захворювань із загальною частотою близько 1:5000 новонароджених [1]. Зокрема, захворюваність на ХГ у загальній популяції раніше оцінювалася в діапазоні від 0,39 до 5,80 на 100 000 новонароджених [2], а також у 1,5 (95% довірчий інтервал 1,0-2,0) на 100 000 новонароджених [3].

ХГ є аутосомно-рецесивною ЛХН, яка спричинена мутаціями в гені GBA1, що кодує фермент β-глюкоцереб्रोїдазу, який в свою чергу руйнує глюкозилцерамід [4]. Накопичення глюкозилцерамиду в макрофагах призводить до утворення клітин Гоше в кістковому мозку, печінці, селезінці, головному мозку та інших органах з виникненням ряду клінічних проявів різного ступеня

тяжкості та віку початку, які поділяються на три клінічні типи: ХГ I-III [5]. У широкому фенотиповому спектрі ХГ клінічні прояви можуть включати спленомегалію, гепатомегалію, аномалії крові та кісток; вони типові для ХГ I (тип, що вражає > 90% пацієнтів із ХГ з Європи та Північної Америки). Хворі із цим типом захворювання можуть прожити досить довго. Неврологічні симптоми характерні для ХГ II та ХГ III. ХГ II – гостра та тяжка неврологічна форма захворювання, при якій на першому році життя з'являються виражені неврологічні порушення (судоми, гіпертонус, затримка розумового розвитку), розвивається гепатоспленомегалія, прогресуюче пошкодження мозку, порушення моторики очей, ригідність кінцівок, спастичний параліч. Зазвичай хворі діти помирають віком трохи більше двох років. ХГ III –

хронічна неврологічна форма у більшості випадків характеризується повільним прогресуванням та помірністю неврологічних симптомів. У віці двох років у дитини збільшується селезінка. У міру розвитку захворювання з'являються косоокість, м'язова спастичність, судоми, порушення координації, недоумство, ураження інших органів та систем. Хворі на цю форму захворювання можуть дожити до дорослого віку [6, 7].

Мета

Описати локальні та системні зміни в органах при хворобі Гоше І типу для оптимізації прижиттєвої та посмертної діагностики.

Матеріали та методи

Наводиться опис аутопсійного випадку хвороби Гоше І типу. Було проведено макроскопічне та гістологічне дослідження з використанням стандартної обробки.

Результати та їх обговорення

Клінічна частина. Хвора Н., 24 років, ургентно поступила до гастроентерологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, нудоту, блювання шлунковим вмістом, відчуття нестачі повітря, серцебиття. З анамнезу відомо, що у віці 3 років встановлено діагноз хвороби Гоше, з приводу чого пацієнтці було проведено спленектомію; у 22 роки проведено ендопротезування лівого тазостегнового суглоба у зв'язку з коксартрозом. Замісної терапії не отримувала. Стан погіршився протягом доби, відзначалася короткочасна втрата свідомості. Об'єктивно: стан вкрай тяжкий, у свідомості, правильної статури, достатнього харчування, набряків немає, шкіра бліда з воскоподібним відтінком, склери субіктеричні, у легенях жорстке дихання, частота дихальних рухів 18-20 в 1 хвилину, тони серця звучні, ритмічні, частота серцевих скорочень дорівнює пульсу і становить 82 удари на 1 хвилину. Артеріальний тиск 60/20 мм ртутного стовпа. Живіт збільшений за рахунок щільної, горбистої печінки, яка займає 2/3 черевної порожнини і досягає гребня правої клубової кістки. При обстеженні в клінічному аналізі крові: гемоглобін – 112 г/л, еритроцити – $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, кольоровий показник – 1,07, лейкоцити – $23,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $53 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні сегментоядерні гранулоцити – 62%, лімфоцити – 24%, моноцити – 4%. У біохімічному аналізі крові: загальний білок сироватки крові – 60,7 г/л, АсАТ – 51,9 од., АлАТ – 43,8 од., білірубін загальний – 35 мкмоль/л, білірубін пов'язаний – 28 мкмоль/л вільний – 7 мкмоль/л, глюкоза плазми та сироватки – 11,8 ммоль/л, сечовина – 11,9 ммоль/л, креатинін – 105,7 мкмоль/л, фібриноген – нитки фібрину. У клінічному аналізі сечі: кількість – 70 мл, колір – жовтий, питома вага – 1048, білок – 0,57 грам у літрі, глюкоза – не виявлена, еритроцити змінені та незмінні – 6-8 у полі зору, лейкоцити – 10-12

у полі зору, епітелій плоский – багато, перехідний – 1-2 у поле зору, гіалінові циліндри – 0-1 у поле зору, слиз – багато. На 6-й годині перебування у стаціонарі стан хворої різко погіршився за рахунок наростаючої печінково-ниркової недостатності, діагностовано клінічну смерть. Реанімаційні заходи безуспішні протягом 30 хвилин, констатовано біологічну смерть. Тіло померлої спрямоване на патологоанатомічне дослідження із заключним діагнозом: Хвороба Гоше І типу. Хронічний стеатогепатит мінімального ступеня активності із синдромами холестазу, цитолізу, печінково-клітинної недостатності, коагулопатією, гепато-ренальним синдромом. Спленектомія. Диспластична дисметаболічна кардіоміопатія. Серцева недостатність І ст. Стан після ендопротезування лівого кульшового суглоба з приводу коксартрозу. Причина смерті: печінково-ниркова недостатність.

Результати патологоанатомічного дослідження. При зовнішньому огляді: труп молоді жінки нижче середнього росту, правильної статури, достатнього харчування, шкірні покриви дещо синюшні, видимі слизові оболонки субіктеричні. На шкірі передньої черевної стінки в лівому підребер'ї тонкий білуватий втягнутий післяопераційний рубець довжиною 20 см, на шкірі зовнішньої поверхні верхньої третини стегна аналогічного виду рубець довжиною 12 см. Об'єм живота збільшений за рахунок печінки, що спускається у малий таз. У плевральних порожнинах міститься по 400 мл, у черевній порожнині – 500 мл солом'яно-жовтої прозорої рідини. При дослідженні внутрішніх органів: печінка різко збільшена, масою 5300 г, щільна, капсула гладка, поверхня дрібногорбиста. Тканина на розрізі – жовтувато-коричнева, дрібновузлової будови. Рельєф слизової оболонки шлунку і 12-палої кишки згладжений з множинними дрібними ерозіями діаметром 0,1-0,2 см. Селезінка відсутня. Лімфовузли брижі розмірами від $1,0 \times 1,0 \times 0,7$ см до $2,0 \times 1,5 \times 1,0$ см, рожево-синюшні з червоними ділянками, лімфовузли інших груп не збільшені.

Результати мікроскопічного дослідження. У головному мозку – периваскулярний, перинуклеарний набряк речовини головного мозку, набряк та повнокров'я судин м'яких мозкових оболонок з дрібноосередковими периваскулярними скупченнями клітин Гоше (Рис. 1).

У серці – осередкова фрагментація кардіоміоцитів; інтерстиціальний набряк, повнокров'я інтрамуральних судин, дрібноосередковий фіброз ендокарда. У легенях – осередки ателектазу; різке повнокровність судин усіх калібрів, у частині полів зору у дрібних розгалуженнях легеневої артерії; гіперплазія та гіпертрофія гладком'язових клітин з частковим звуженням просвіту. У печінці – дифузне розташування клітин Гоше в печінкових часточках з порушенням балочної структури, у

стінках синусоїдів та навколо них; виражений фіброз порталних трактів та міжчасточкової стромы з формуванням хибних часточок; осередкова лімфогістіоцитарна інфільтрація фіброзованої стромы (Рис. 2).

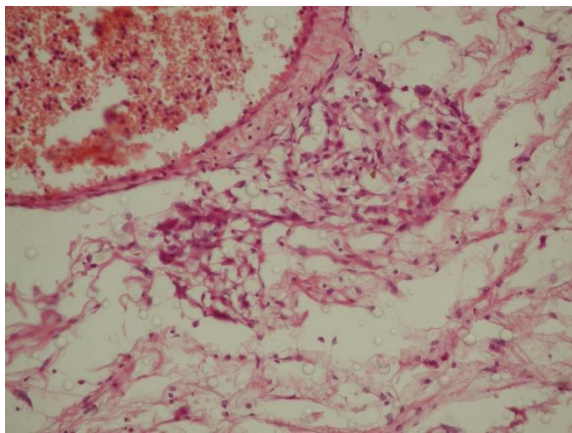


Рис. 1. Периваскулярний осередок клітин Гоше у м'яких мозкових оболонках. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 400$.

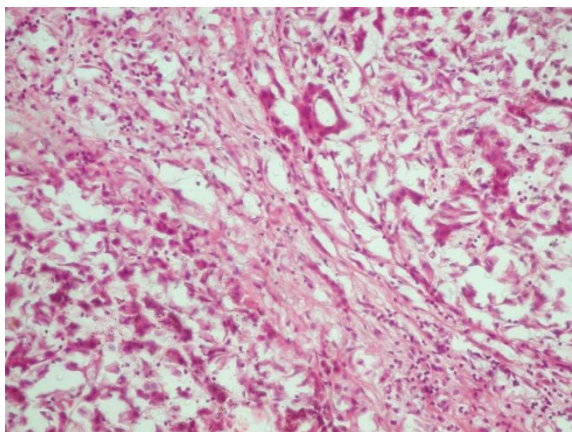


Рис. 2. Фіброз стромы печінки з дифузним розташуванням клітин Гоше у псевдочасточках. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$.

У 12-палій кишці: дрібні гострі ерозії, повнокров'я судин підслизового шару. У нирках – субтотальний некроз нефротелію; у просвіті проксимальних каналців – рожеві зернисті маси; виражене повнокров'я периканальцевих вен, нерівномірне кровонаповнення клубочків. У мезентеріальному лімфовузлі: дифузне розташування клітин Гоше з витісненням лімфоїдної тканини та фіброзом стромы (Рис. 3). У кістковому мозку: осередкові скупчення клітин Гоше, атрофія кісткових балок, розростання сполучної тканини.

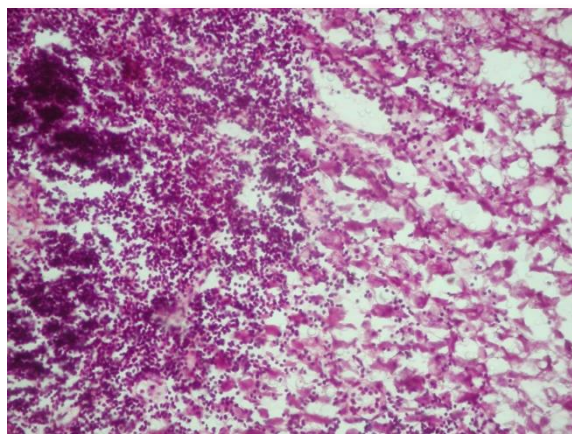


Рис. 3. Витіснення лімфоїдної тканини клітинами Гоше у брижовому лімфатичному вузлі. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

Підсумок

Таким чином, на підставі клінічних даних, проведеного патоморфологічного дослідження, основним захворюванням слід вважати хворобу Гоше I типу (E 75.2) з ураженням печінки (гепатомегалія з фіброзом та перебудовою печінкової паренхіми, маса печінки 5300 г), мезентеріальних лімфатичних вузлів, кісток, м'яких мозкових оболонок. З приводу основного захворювання в минулому виконано спленектомію, ендопротезування лівого тазостегнового суглоба з приводу коксартрозу. Захворювання ускладнилося двостороннім гідротораксом, асцитом, набряком-набуханням речовини головного мозку, дрібними множинними гострими ерозіями шлунку та 12-палої кишки з незначною гострою шлунковою кровотечею, анемією та тромбоцитопенією. Безпосередньою причиною смерті стала печінково-ниркова недостатність.

За даними літератури запізнена або неправильна діагностика ХГ зазвичай відбувається через складну клінічну картину цього мультисистемного розладу в поєднанні з недостатньою поінформованістю про це рідкісне захворювання [8-10]. Результати лікування пацієнтів можуть бути покращені за рахунок своєчасного призначення замісної ферментної або субстратредукуючої терапії на ранніх стадіях перебігу захворювання [11-13]; і, навпаки, затримка на початку відповідної терапії може призвести до незворотної шкоди здоров'ю [10, 13]. Необхідно відзначити, що у наведеному спостереженні, незважаючи на раннє встановлення діагнозу хвороби Гоше, хворій не проводилася відповідна терапія, що зумовило розвиток тяжких ускладнень та смертельний результат у молодому віці.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
2. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22(2):65-73. doi: 10.1080/10245332.2016.1240391. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27762169.
3. Wang M, Li F, Zhang J, Lu C, Kong W. Global Epidemiology of Gaucher Disease: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(4):181-188. doi: 10.1097/MPH.0000000000002506. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35867706; PMCID: PMC10115488.
4. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008;29(5):567-583. doi: 10.1002/humu.20676. PMID: 18338393.
5. Sidransky E. Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder. *Discov Med*. 2012;14(77):273-281. PMID: 23114583; PMCID: PMC4141347.
6. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(1):12-18. doi: 10.1002/ajh.24063. PMID: 26096741.
7. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(3):163-175. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006060. PMID: 23510062.
8. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Di Rocco M, Panahloo Z, Kuter DJ, Hughes D. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):122-129. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.002. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28847676.
9. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, Helena Solano M, Spigelman Z, Villarrubia J, Watman NP, Massenkil G. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86(1):110-115. doi: 10.1002/ajh.21888. PMID: 21080341; PMCID: PMC3058841.
10. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol*. 2007;82(8):697-701. doi: 10.1002/ajh.20908. PMID: 17492645.
11. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW, Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013;88(3):166-171. doi: 10.1002/ajh.23381. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23386328.
12. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, Kisinovsky I, Giraldo P, Bavdekar A, Hangartner TN, Wang N, Crombez E, Zimran A. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol*. 2015;90(7):584-591. doi: 10.1002/ajh.24012. PMID: 25801797; PMCID: PMC4654249.
13. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol*. 2009;147(4):561-570. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07872.x. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19732054; PMCID: PMC2774157.

Наумова О.В., Потапов С.М. Клініко-патологоанатомічне спостереження хвороби Гоше І типу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Хвороба Гоше – одна з найпоширеніших аутосомно-рецесивних лізосомних хвороб накопичення, при якій в макрофагах накопичується глікозилцерамід, що призводить до утворення клітин Гоше в кістковому мозку, печінці, селезінці, головному мозку та інших органах з виникненням ряду клінічних проявів різного ступеня тяжкості та віку початку. **Мета.** Описати локальні та системні зміни в органах при хворобі Гоше І типу для оптимізації прижиттєвої та посмертної діагностики. **Методи.** Наводиться опис аутопсійного випадку хворобі Гоше І типу. Було проведено макроскопічне та гістологічне дослідження з використанням стандартної обробки. **Результати.** У 24-річної жінки з клінічно встановленим у дитячому віці діагнозом хвороби Гоше І типу, померлої від печінково-ниркової недостатності при патологоанатомічному дослідженні було встановлено утворення характерних клітин Гоше у печінці з гепатомегалією, фіброзом та перебудовою печінкової паренхіми, у мезентеріальних лімфатичних вузлах, кістках, м'яких мозкових оболонках. Захворювання ускладнилося двостороннім гідротораксом, асцитом, набряком-набуханням речовини головного мозку, дрібними множинними гострими ерозіями слизових

оболонок шлунку та 12-палої кишки з незначною гострим шлунковою кровотечею, анемією та тромбоцитопенією. **Підсумок.** У наведеному спостереженні, незважаючи на раннє встановлення діагнозу хвороби Гоше, хворій не проводилася відповідна терапія, що зумовило розвиток тяжких ускладнень та смертельний результат у молодому віці.

Ключові слова: хвороба Гоше, аутопсія, мікроскопічне дослідження.