

· 论著 · 罕见病研究 ·

维拉苷酶α治疗成人血液罕见病-戈谢病一例并文献复习*

向彩霞 丘妙玲 杨 华*

香港大学深圳医院血液科(广东 深圳 518000)

【摘要】目的 探讨酶替代治疗(ERT)药物维拉苷酶α治疗成人血液罕见病-戈谢病疗效。方法 回顾性分析1例45岁男性诊断戈谢病I型, CYP2D6基因为Ems型, 应用维拉苷酶α治疗过程。结果 患者2023年6月开始于患者行维拉苷酶α2400U(患者70kg, 足量应为4200U)患者因经济原因行维拉苷酶α半剂量替代治疗。后续予患者维拉苷酶α2400次/月, 共治疗8个月。脾不再增大, 血红蛋白及血小板维持正常水平, 骨密度恢复正常。结论 维拉苷酶α治疗成人戈谢病 I 型疗效较好, 能控制疾病进展, 改善血象异常, 维持脏器功能稳定。

【关键词】罕见病; 戈谢病; 维拉苷酶α

【中图分类号】R551.1

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市卫生经济学会科研基金(202375); 深圳市罕见病临床医学研究中心项目资助(LCYSSQ20220823091402005); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(SZSM202311022)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.9.008

Treatment of Gaucher's Disease, a Rare Hematological Disease in Adults with Velaglucerase-α: a Case Report with Literature Review*

XIANG Cai-xia ,QIU Miao-ling ,YANG Hua*.

Department of Hematology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of the enzyme replacement therapy (ERT) Velaglucerase-α in the treatment of adult hematological rare disease- Gaucher's disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on a 45 year old male diagnosed with Gaucher's disease type I, CYP2D6 gene Ems type, and treated with Velaglucerase-α. **Results** The patient started receiving half dose replacement therapy with Velaglucerase-α2400U (70kg, sufficient amount should be 4200U) in June 2023 due to economic reasons. The patient was treated with Velaglucerase-α at a rate of 2400 U per month for a total of 8 months. The spleen no longer enlarges, hemoglobin and platelets remain at normal levels, and bone density returns to normal. **Conclusion** Velaglucerase-α has a good therapeutic effect on adult Gaucher's disease type I, which can control disease progression, improve blood count abnormalities, and maintain organ function stability.

Keywords: Rare Diseases; Gaucher's Disease; Velaglucerase-α

戈谢病(gauchers disease, GD)是溶酶体中葡萄糖脑苷脂酶功能缺陷导致的罕见常染色体隐性遗传代谢病^[1], 是溶酶体贮积病(lysosomal storage disease, LSD)中最常见的一种。根据突变基因可分为 I 型、II 型和III型, I 型最为常见^[2]。目前国内对酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)维拉苷酶α治疗 I 型GD疗效报道少见, 现报道1例维拉苷酶α治疗的 I 型、CYP2D6基因为Ems型戈谢病, 并对相关文献进行复习。对成人戈谢病的治疗有指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者男性, 45岁, 2015年1月体检血常规: WBC $5.57 \times 10^9/L$; HGB 131g/L; PLT $51 \times 10^9/L$; MCV 82fL; 血小板减少, 肝肾功能正常。肝胆胰脾彩超提示: 脾大, 厚60mm, 未治疗。2017年4月19日“因左上腹隐痛, 深吸气及进食后加重”收入我科, 完善骨髓穿刺, 骨髓形态学符合戈谢病表现(见图2)。腹部增强CT检查: (1)脾脏明显增大(脾增大, 下缘达L5椎体水平, 上下长径约30cm), 门脉增宽(见图1)。2右髂骨和左股骨上段多发病变, 性质待定(见图3)。骨

密度检查在正常范围内。凝血因子活性: V因子活性63.0%, VII因子52.2%, VIII因子79%, IX因子69%, X因子47.3%, XI因子27%, XII因子 24%, VWF因子活性40.7%。APTT纠正试验: APTT46.3s, 0h 31.2s, 2h 33.7s。二项阴性。免疫功能三项: IgA 5.19g/L, IgG 22.23g/L; 血清游离lambda轻链, 73.43mg/L, 游离Kappa轻链: 73.37mg/L; 血清免疫固定电泳: 阴性。未治疗, 随后检测β-葡萄糖苷酶 0.8nmol/mg.h(10-25)明显低于正常值; 壳三糖苷酶 4285μmol/L.h; 戈谢CYP2D6基因突变: 发现c.484A>G杂合突变和c.1448T>C杂合突变。确诊为戈谢病I型, 基因图谱见图4, 未予诊治, 2017年11月前往外院, 行脾部分切除术, 术后腹胀症状好转, 并多次监测血常规正常, 血小板改善, 复查超声: 轻度脂肪肝, 肝脏体积增大(右叶斜径162mm); 脾脏部分切除术后脾脏轻度肿大(脾厚83mm, 长径132mm, 左肋缘下皮下极未探及, 上下级轮廓圆盾); 附脾(脾门大小约48×38mm)。2022年底患者复诊时再次出现血象下降, 再发腹胀、乏力、恶心症。2023年6月超声: 肝体积增大(体积增大, 右肝肋下约15.0mm)。脾脏增大、附脾(脾脏: 厚度约: 78.0m, 长度

【第一作者】向彩霞, 女, 住院医师, 主要研究方向: 白血诊疗。E-mail: caixia.xiang@foxmail.com

【通讯作者】杨 华, 女, 主任医师, 主要研究方向: 恶性血液病的化疗及造血干细胞移植治疗。E-mail: yangh@hku-szh.org

约:166.0,脾静脉内径约:10.0mm,包膜完整,脾实质回声均匀,脾静脉主干内径正常,近脾门区见59m×50m,类圆形的低回声区边界清楚,与脾脏回声类似,考虑副脾)。考虑GD病情反复,

1.2 治疗方法 2023年6月开始于患者行维拉苷酶α2400U(患者70kg,足量应为4200U)患者因经济原因行维拉苷酶α半剂量替代治疗。后续予患者维拉苷酶α2400次/月,共治疗8个月。

2 结果

2024年1月复查超声:肝大(体积增大,右肝肋下约85.0mm),脾区异常回声包块,肿大的副脾(大小约185.0mm×186mm)。随访8个月血红蛋白、血小板较前恢复、趋于稳定状态、提示治疗非常有效。复查骨密度正常范围。后续患者改艾格司他胶囊口服。患者维拉苷酶α治疗期间血红蛋白、血小板变化情况如图5。

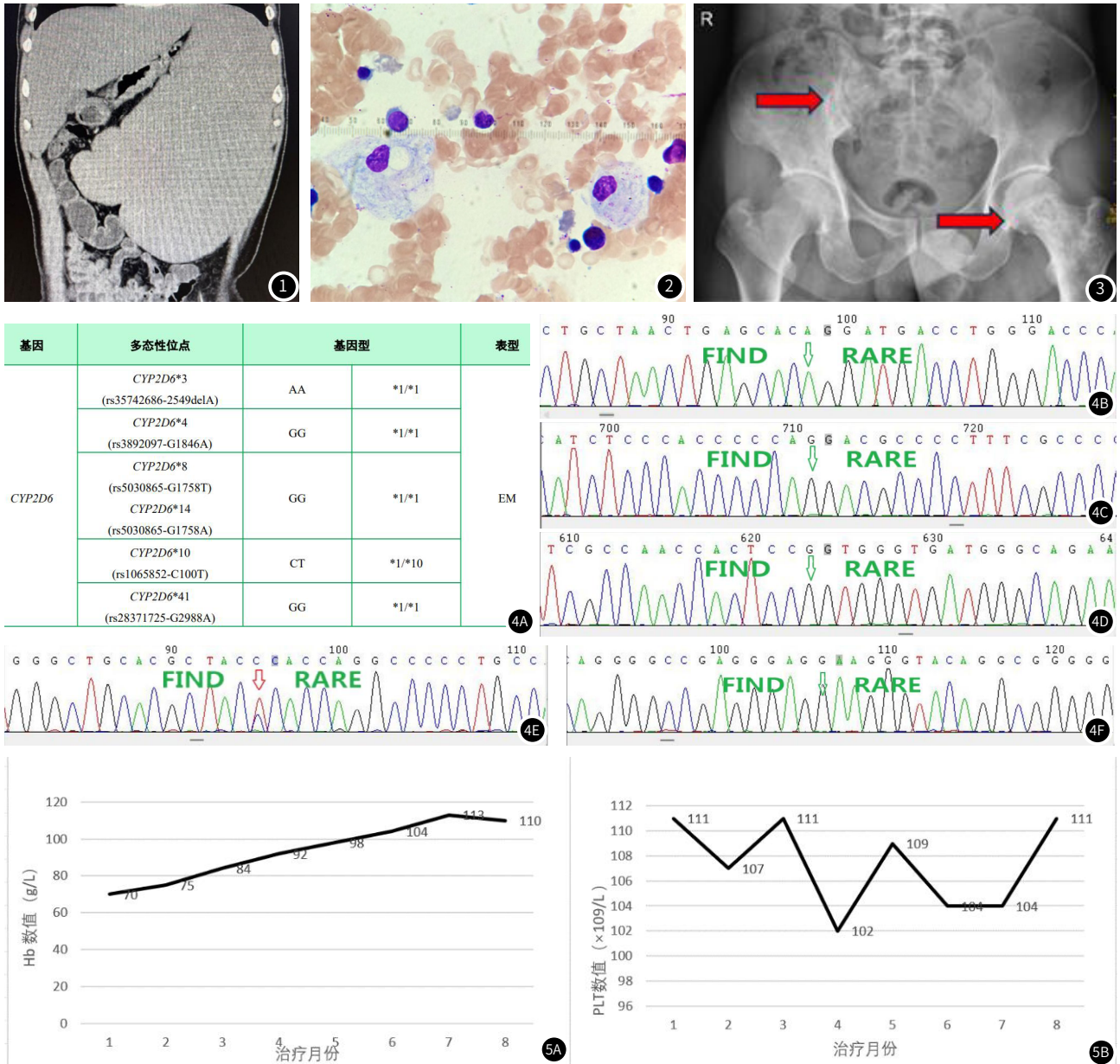


图1 腹部CT提示巨脾。图2 W-G染色戈谢细胞1000X。图3 骨骼受累。图4 图4A-图4F: 患者CYP2D6基因多态性位点检测(Sanger测序)图。图5 图5A-图5B: 患者行维拉苷酶α治疗后Hb、PLT变化。

3 讨论

成GD1治疗中,推荐早发现时优先特异性治疗。而特异性治疗目前各种专家共识仅推荐ERT用于I型和III型戈谢病患者^[1,15-16,21]。戈谢病I型特异性治疗主要包括造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、ERT、底物

抑制疗法(substrate reduction SRT)^[2]。HSCT是唯一可能治愈GD1的方法,但该方法存在死亡率高、供者选择难、移植并发症多,严重影响患者生活质量及生命,目前已经很少选择。SRT药物治疗GD1的主要是麦格司他,麦格司他作为GD的二线治疗选择,且其副作用明显^[3-4]。目前,尚未有临床试验比较其相对于ERT或

SRT的有效性和安全性^[5-6]。而ERT治疗中的伊米苷酶,不论患者的脾是否切除,伊米苷酶治疗对于肝脾体积、血红蛋白、血小板计数、骨痛均能得到显著改善和长期维持^[7-8]。随着ERT药物不断更新,维拉苷酶 α 开始用于针对GD1患者,该药2021年4月在中国批准上市,而国外文献表明维拉苷酶 α 能明显改善GD患者的脏器体积、血液学指标,降低生物标志物水平^[9-10]。在同等剂量下治疗,维拉苷酶 α 对I型戈谢病治疗具有长期疗效。其治疗可使血红蛋白及血小板计数均趋于正常或稳定、肝肿大也接近正常化,脾肿大显著减少^[11-12],有效缓解骨痛^[13-14]。且在治疗1型GD成人和儿童患者中优于伊米苷酶的疗效和安全性^[16-17]。且经过伊米苷酶治疗产生抗体患者可安全切换至维拉苷酶 α 治疗具有良好耐受性,不良反应事件发生较少^[18-19]。

到目前为止已发现戈谢病的基因突变类型约40余种,以c.1448T>C(L444P)为最常见的突变,有无神经系统症状戈谢病各型患者中均可出现,其次为N188S、F213I、M416V和V375L突变类型^[20-21]。

CYP2D6称异喹啉4-羟化酶。CYP2D6的活性呈现超强代谢者(UM)、中间代谢者(IM)、正常代谢者(EM)、弱代谢者(PM)。目前已发现该基因的70多种遗传变异。中国人群中CYP2D6常见的导致酶活性降低的基因包括CYP2D6*3(A2637 deletion)、CYP2D6*4(G1934A)、CYP2D6*5(CYP2D6 deletion)和CYP2D6*10(C100T),基因频率分别为1%、1%、6%和53%^[22]。

本例患者为一例基因表型CYP2D6-EM的I型戈谢病患者,经脾切除后患者病情控制后病情进展,而又因经济条件局限,未有早期行ERT治疗。故我们根据国外对于GD1患者ERT治疗的药物-维拉苷酶 α 疗效治疗报道及我国最新指南推荐予患者该药物半剂量治疗。初始起效及后续维持效果明显,随访半年,患者血红蛋白维持110g/L,血小板维持 $110 \times 10^9/L$ 以上,期间应用放射学CT复查骨密度正常范围^[23-24],后续复查脾脏未有进一步增大。目前国内针对维拉苷酶 α 对于儿童戈谢病患者有报道,但对成人戈谢病疗效报道甚少,故本例患者疗效仍处于维持治疗探索阶段。本文对于血液罕见成人戈谢病的治疗提供借鉴。

参考文献

- [1] 张连生,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (24): 1841-1849.
- [2] 孟岩. 戈谢病的特异性治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2024, 63 (7): 702-710.
- [3] Cox TM, Aerts JM, Andria G, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement [J]. J Inher Metab Dis, 2003, 26 (6): 513-526.
- [4] Hughes DA, Deegan P, Giraldo P, et al. Switching between enzyme replacement therapies and substrate reduction therapies in patients with Gaucher disease: data from the Gaucher Outcome Survey (GOS) [J]. J Clin Med, 2022, 11 (17): 5158.
- [5] Anurathapan U, Tim-Aroon T, Zhang W, et al. Comprehensive and long-term outcomes of enzyme replacement therapy followed by stem cell transplantation in children with Gaucher disease type 1 and 3 [J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70 (3): 30149.

- [6] Somaraju UR, Tadeballi K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 10 (10): 6974.
- [7] Weinreb NJ, Camelo JS Jr, Charrow J, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment [J]. Mol Genet Metab, 2021, 132 (2): 100-111.
- [8] Uurelu N, Blăni ă D, Boiciuc C, et al. Gaucher disease type 1: the first experience of enzyme replacement therapy in pediatric practice in Moldova-case report [J]. Med Pharm Rep, 2021, 94 (Suppl No 1): S57-S60.
- [9] Meng Y. Advances in the specific treatments of Gaucher disease [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2024, 1; 63 (7): 702-711.
- [10] Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials [J]. Am J Hematol, 2015, 90 (7): 584-591.
- [11] Bengherbia M, Berger M, Hivert B, et al. A Real-world investigation of MRI changes in bone in patients with type 1 gaucher disease treated with velaglucerase alfa: The EIROS Study [J]. J Clin Med, 2024, 13 (10): 2926.
- [12] Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study [J]. Am J Hematol, 2013, 88 (3): 166-171.
- [13] Velmishi V, Troja E, Tanka M, et al. Skeletal manifestations, bone pain, and BMD changes in albanian type 1 gaucher patients treated with taliglucerase alfa [J]. J Osteoporos, 2023, 3254533.
- [14] Bengherbia M, Berger M, Hivert B, et al. A real-world investigation of MRI changes in bone in patients with type 1 gaucher disease treated with velaglucerase alfa: The EIROS Study [J]. J Clin Med, 2024, 13 (10): 2926.
- [15] Meng Y. Advances in the specific treatments of Gaucher disease [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2024, 63 (7): 702-711.
- [16] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会医学遗传学分会, 等. 中国儿童戈谢病诊治专家共识(2021) [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59 (12): 1025-1031.
- [17] Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease [J]. Am J Hematol, 2013, 88 (3): 179-184.
- [18] Zimran A, Pastores GM, Tytki-Szymanska A, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase [J]. Am J Hematol, 2013, 88 (3): 172-178.
- [19] Sagara R, Ishigaki M, Otsuka M, et al. Long-term safety and effectiveness of velaglucerase alfa in Gaucher disease: 6-year interim analysis of a post-marketing surveillance in Japan [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16 (1): 502-506.
- [20] 张为民, 邓亮生, 孟岩, 等. 中国人戈谢病基因突变的分析 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89 (48): 3397-3400.
- [21] 中华医学会儿科学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人戈谢病诊治专家共识(2020) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (24): 1841-1849.
- [22] 周健, 吕红. 康恩雄. 药物代谢酶CYP2D6和CYP2C19的SNP与个体化治疗 [J]. 中国医药生物技术, 2009, 4 (4): 299-302.
- [23] 高江晖, 马洪宇, 王国庆等. 中老年骨质疏松症、脊柱脆性骨折发生情况调查及其与腰椎定量CT骨密度的关系分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23 (4): 168-171.
- [24] 文帅, 李华兵. 放射学及放射组学在骨质疏松症的研究进展 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (9): 181-183.

(收稿日期: 2024-09-15)

(校对编辑: 翁佳鸿、赵望淇)