

肝糖原累积病1例

左丽丽, 吴华美, 杨黎宏, 唐映梅, 杨晋辉

左丽丽, 吴华美, 杨黎宏, 唐映梅, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省肝病中心 云南省昆明市 650101

左丽丽, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由左丽丽完成; 吴华美、杨黎宏、唐映梅及杨晋辉审核。

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路112号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, 云南省肝病中心。zll_2011321@163.com

电话: 0871-65351281-2288

收稿日期: 2013-07-09 修回日期: 2013-08-06

接受日期: 2013-08-13 在线出版日期: 2013-09-08

Hepatic glycogen storage disease: A case report

Li-Li Zuo, Hua-Mei Wu, Li-Hong Yang, Ying-Mei Tang, Jin-Hui Yang

Li-Li Zuo, Hua-Mei Wu, Li-Hong Yang, Ying-Mei Tang, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Center for Liver Diseases, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Center for Liver Diseases, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 112 Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. zll_2011321@163.com

Received: 2013-07-09 Revised: 2013-08-06

Accepted: 2013-08-13 Published online: 2013-09-08

Abstract

A 14-year-old male patient was admitted due to recurrent epistaxis for twelve years and growth retardation for more than five years. Physical examination revealed that he had hepatosplenomegaly, mild liver function abnormalities and fasting hypoglycemia. He was diagnosed with hepatic glycogen storage disease by a liver biopsy. Glycogen storage disease is a rare clinical entity whose prognosis greatly relies on early diagnosis and reasonable treatment.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Glycogen storage disease; Hepatomegaly; Diagnosis; Treatment

Zuo LL, Wu HM, Yang LH, Tang YM, Yang JH. Hepatic glycogen storage disease: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(25): 2623-2626 URL: http://

www.wjgnet.com/1009-3079/21/2623.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i25.2623

摘要

患儿, 男, 14岁, 主因反复鼻出血12年, 生长发育迟缓5年余入院。入院后检查发现患儿肝脾肿大、肝功能轻度异常、空腹血糖低, 经肝穿刺活检确诊为肝糖原累积病。肝糖原累积病临床少见, 早期诊断及合理治疗对本病预后非常重要。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 糖原累积病; 肝肿大; 诊断; 治疗

核心提示: 肝糖原累积病作为一种遗传代谢性疾病, 临床少见, 临床医师应提高对本病的认识, 以减少漏诊、误诊, 从而做到早发现、早诊断和早治疗, 这对本病的预后非常重要。同时需长期随访了解疾病的进展, 指导临床治疗, 改善预后。

左丽丽, 吴华美, 杨黎宏, 唐映梅, 杨晋辉. 肝糖原累积病1例. 世界华人消化杂志 2013; 21(25): 2623-2626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2623.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i25.2623

0 引言

糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)是一种罕见的由先天性酶缺陷所导致的糖代谢障碍疾病, 由于糖原代谢的酶缺陷, 以致过量的糖原或异常分子的糖原、中间代谢产物贮存于组织器官内如肝脏、肌肉、心脏、肾脏等而引起临床病变。本病临床少见, 临床表现各异, 早期诊断困难, 而早期诊断及合理治疗对本病预后非常重要。本病国内报道极少, 现将我院1例典型病例并文献复习报道如下。

1 病例报告

患儿, 男, 14岁, 因反复鼻出血12年, 生长发育迟缓5年余于2012-11-04入院。患儿12年前无明显诱因反复出现鼻出血, 时为单侧, 时为双侧, 需

■背景资料

糖原累积病 I 型是由于基因突变导致葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)缺失或活性缺乏而引起的肝细胞微粒体膜缺陷的遗传代谢性疾病。由于糖原代谢的酶缺陷, 以致过量的糖原或异常分子的糖原、中间代谢产物贮存于组织器官内如肝脏、肌肉、心脏、肾脏等而引起临床病变。本病临床少见, 早期诊断及合理治疗对本病预后非常重要。

■同行评议者

徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科

■ 研究前沿

目前糖原累积病 I 型(glycogen storage disease type I, GSD-I) 的诊断方法和治疗措施虽已日渐成熟, 早期诊断、合理的饮食、辅助治疗虽可改善生活质量、延缓病情、减少并发症的发生, 但都属于对症治疗, 基因治疗成为研究的热点, 未来有望成为根治GSD-I 型的方法。

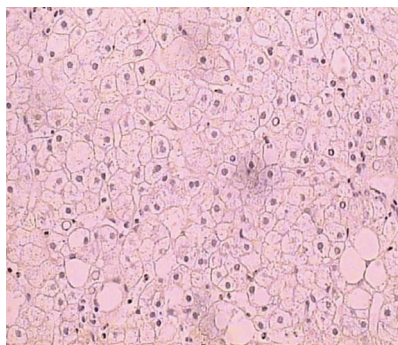


图 1 肝组织HE染色($\times 200$). 肝细胞轻度肿胀, 似植物细胞, 伴大泡性脂肪变性。

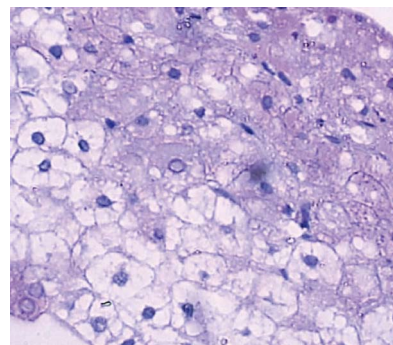


图 2 肝组织PAS染色($\times 400$). 部分细胞内充满红色阳性物质, Dpas(+).

用药物止血, 否则出血持续3-4 d, 偶感活动后气促、心慌, 无呕血、黑便、牙龈出血, 无恶心、呕吐、腹痛、腹胀、皮肤巩膜黄染, 无发热、咳嗽、咳痰、晕厥等症状, 反复在当地医院(丽江市人民医院、鹤庆县中医院、大理州人民医院等)就诊, 行相关检查发现肝脾双肾肿大、肝功异常, 予保肝等对症支持治疗, 症状无好转。于近5年发现发育迟缓, 身高增长7 cm, 体质量增加4-5 kg, 遂至我市儿童医院就诊, 发现胰岛素样生长因子结合蛋白和胰岛素样生长因子均减低, 又至我院耳鼻喉科住院, 均未明确诊断, 现为行进一步诊治门诊以“肝脾肿大查因”收住我科。自患病以来精神、饮食、睡眠欠佳, 小便正常, 自幼大便质稀、黄色, 2-3次/d, 体质量如前述。患儿系足月顺产, 父母非近亲结婚, 其妹患有先心病, 否认其他家族遗传病史。既往史无特殊。查体: 体温36.5℃, 脉搏100次/min, 呼吸20次/min, 血压105/60 mmHg。无特殊面容, 体质量26 kg, 身高125 cm, 轻度营养不良, 五官端正, 无畸形, 意识清楚, 精神欠佳, 智力正常。皮肤、黏膜无黄染, 浅表淋巴结不大, 颈软。心率100次/min, 律齐, 心音有力, 于三尖瓣听诊区可闻及舒张期吹风样2/6级杂音, 双肺听诊未闻及异常。腹部膨隆, 软, 肝右肋下3 cm, 剑突下5 cm可触及, 质软, 表面光滑, 边缘钝, 无压痛及叩击痛, 脾于左肋下4 cm可触及, 质软, 边缘钝, 无压痛。移动性浊音阴性, 肠鸣音正常, 双下肢不肿。外生殖器发育不成熟, 无阴毛, 阴茎及阴囊均小。生理反射存在, 病理反射未引出。我市儿童医院(2010-05-26)G-6PD酶活性: 10.60 U/gHb(参考值5.9-12.0 U/gHb); 胰岛素样生长因子结合蛋白3: 2.01 mg/L(参考值2.7-8.9 mg/L), 胰岛素样生长因子 I: 25.00 ng/mL(参考值143-693 ng/mL); 生长激素正常; 手掌骨龄测算片示: 骨龄约相当于

10.9岁骨龄(实际年龄为约12.5岁)。入院后我院检查资料示: 凝血功能正常; 血常规: 白细胞 $1.94 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $0.32 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.16 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白107 g/L, 血小板 $459 \times 10^9/L$; OGTT试验: 空腹葡萄糖3.10 mmol/L, 餐后1 h葡萄糖7.50 mmol/L, 餐后2 h葡萄糖6.80 mmol/L; 血生化: 白蛋白43.5 g/L, 球蛋白43.2 g/L, A/G比值1.01, 丙氨酸氨基转氨酶45 U/L, 天门冬氨酸氨基转氨酶70 U/L, 碱性磷酸酶157 U/L, 尿素氮2.03 mmol/L, 肌酐20 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸432 $\mu\text{mol/L}$, 甘油三酯3.44 mmol/L, 葡萄糖3.55 mmol/L, 铁3.7 mmol/L; 甲、乙、丙、戊型肝炎、艾滋病、梅毒病毒血清标志物均阴性; 铜蓝蛋白: 0.700 g/L(正常值为0.2-0.6 g/L); 骨髓检查示: 粒、红、巨三系明显增生, 各系细胞形态未见明显异常。B超示: (1)肝大、脾大声像; (2)双肾体积增大声像; (3)胆、肝外显示段、胰未见明显异常声像; (4)腹主动脉旁未见异常声像。心电图检查示: (1)窦性心动过速; (2)部分导联T波轻度改变; (3)左心室高电压。心脏彩超示: 轻度三尖瓣返流。MRI示肝脾肿大, 脂肪肝。肝穿组织病检结果回示: 肝细胞广泛透明变性, 胞浆空淡, 细胞轻度肿胀, 似植物细胞, 伴大泡性脂肪变性(图1)、Dpas(+), 部分细胞内充满红色阳性物质(图2), 小叶内未见明显坏死灶, 窦周纤维化。门管区未见明显病变。免疫组织化学染色: CK19和CK7显示胆管正常。HbsAg(-)。其符合糖原累积症。结合患儿临床表现诊断为糖原累积病 I 型。本例诊断明确后主经少食多餐(高蛋白、低脂和富含维生素饮食)、口服生玉米淀粉、保肝、升白细胞等治疗后患儿精神、饮食、睡眠情况较前明显改善, 心情也大为改观。后因其白细胞及中性粒细胞低下考虑可能为患儿脾大、脾功能亢进所致, 经与其家属沟通后, 其愿意选择部分脾

■ 相关报道

王彦丽等研究国人肝糖原累积症的临床特点显示其首诊误诊率为33.3%。故对其认识仍有待提高。

动脉栓塞术, 术后多次查血常规: 白细胞基本为 $2.72 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $0.39 \times 10^9/L$, 血小板 $444 \times 10^9/L$, 较前有所改善, 病情好转后出院。随后多次返院复查, 父母代述每天保证1-2餐生玉米淀粉, 辅以牛奶等加餐后患儿一般情况较前有显著改善, 课堂效率明显提高, 身高增加1 cm, 体质量增加1 kg, 出院至今未再发生鼻出血。复查血常规: 白细胞基本保持在 $2.71 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $0.37 \times 10^9/L$, 血小板 $424 \times 10^9/L$ 左右。凝血功能正常。B超示: 肝大, 轻度脂肪肝声像。脾脏及双肾脏大小正常。患儿的一般情况及生活质量明显改善说明我们的治疗是有效的, 但白细胞及中性粒细胞水平升高不明显, 说明部分脾动脉栓塞术效果有限, 选择何种方案解决这个问题以及怎样最大限度改善患儿的长期预后是我们下一步需要做的。

2 讨论

糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)是一种罕见的由先天性酶缺陷所导致的糖代谢障碍疾病, 大多为常染色体隐性遗传, 少数属x连锁隐性遗传。根据酶缺陷不同和糖原在体内沉积部位的不同分为14个型, 其中I、III、IV、VI、IX型以肝脏病变为主, V、VII型以肌肉组织受损为主。临床上以糖原累积病I型(glycogen storage disease type I, GSD-I)最常见, 其发病率约为1/10万^[1]。GSD-I型是由于基因突变导致葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)缺失或活性缺乏而引起的肝细胞微粒体膜缺陷的遗传代谢性疾病。主要有GSD-I a和GSD-I b两种亚型, 其中I a型约占80%, I b型约占20%^[2]。

GSD-I型多发生于婴儿、幼儿和青少年儿童, 近些年来国外报道较多, 国内偶见报道。由于其临床表现、影像学检查及检验结果缺乏特异性, 早期诊断困难, 本例患儿先后到多家医院就诊, 均未明确诊断, 对患者的生理、心理及家庭经济造成了极大的伤害。为明确诊断在知情同意下并签定肝穿刺活检手术同意书后行肝穿刺活检术, 病检结果回示符合糖原累积症。结合患儿反复鼻出血、身材矮小、发育迟缓、空腹低血糖、高尿酸血症、高脂血症、肝脾肾脏增大等, 临床诊断为GSD-I型。由于本院条件有限尚不能行该病的基因测定, 结合中性粒细胞水平低下^[3,4], 考虑为糖原累积病I b型。本病治疗的总目标是维持血糖正常, 抑制低血糖所继发

的各种代谢紊乱, 从而减轻临床症状、延缓并发症的出现, 以提高生活质量、改善长期预后。本病目前尚无特效治疗, 其中饮食治疗是本病的主要治疗手段, 主要通过少食多餐、口服生玉米淀粉治疗, 在疾病的早期, 合理的饮食治疗可以改善生活质量、延缓病情、减少并发症的发生; 由于许多病例发现时已有很多不可逆转的并发症, 故需采用其他辅助治疗措施以改善症状及长期预后。例如本例患儿予以还原型谷胱甘肽保肝治疗及重组人粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗等。脾大脾功能亢进者, 亦可像本例患儿一样选择部分脾动脉栓塞术, 但其效果因人而异。有条件者(特别是并发肝腺瘤者)可选择肝移植^[5], 而干细胞移植^[6]也可为本病提供一种新的治疗手段; 未来的基因治疗有望成为根治GSD-I型的方法^[7], 为患者带来了一丝曙光。当然本病是一种需要终身治疗的疾病, 不治疗和不正确治疗都会造成严重后果。

GSD-I型的诊断方法和治疗措施虽已日渐成熟, 患儿的平均生存年龄也有明显提高, 但随着年龄增长, 各种并发症也日益突出, 其中肝腺瘤恶变和进行性肝肾功能不全主要是主要的死亡原因。因此, 需长期随访了解疾病的进展, 指导临床治疗, 改善预后。

总之, 本病罕见, 临床上常由于对其缺乏认识而导致无法确诊甚至误诊误治, 王彦丽等^[8]研究国人肝糖原累积症的临床特点显示其首诊误诊率为33.3%。早期诊断及合理治疗对本病预后非常重要。结合本例我们有如下体会: (1)临床上发现反复鼻出血、生长发育迟缓、空腹低血糖、高尿酸血症、高脂血症、肝脾肾脏增大等要考虑GSD可能; (2)GSD可有肝脾肿大、肝酶学轻度异常, 如本例ALT、AST轻度升高, 但这些变化为非特异性的, 应注意与能引起同样表现的疾病相鉴别, 如脂肪性肝炎、酒精性肝病、肝豆状核变性以及肝淀粉样变等; (3)由于本病影像学表现无特异性, 实验室指标个体差异大, 病理学检查或基因检测^[9]成为确诊依据, 本例在当地多家医院及本市多家医院虽行系列检查, 但因未行肝穿刺活检, 故均未能明确诊断。入住我科后, 经查阅大量文献并作为疑难病例讨论后, 予行肝穿刺活检而明确诊断, 同时提高了本科医师对该病的认识; (4)本病目前虽无特效治疗, 但合理的饮食治疗可以改善患者的生活质量、延缓病情、减少并发症的发生; (5)早发现、早诊断、早治疗对本病的预后也有重要

■创新盘点

本文介绍1例经肝穿活检明确诊断的肝糖原累积病, 详细描述了其诊治经过, 同时结合相关文献复习, 概括了本病的病因、临床表现、诊断及治疗现状。

■应用要点

本文报道了1例典型的肝糖原累积病病例并结合相关文献从多个方面阐述本病, 有助于临床医师了解本病。同时表明对不明原因的肝损伤患者, 肝穿活检占有重要地位。

■同行评价

本文以1案例报告为基础结合复习文献,从病因、临床表现、诊断以及治疗现状等诸方面进行了总结、分析和阐述,对临床工作有一定指导意义。

的意义。需长期随访了解疾病的进展,指导临床治疗,改善预后。

3 参考文献

- 1 Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2541-2553 [PMID: 17552001]
- 2 王霞,邱文娟. 糖原累积病 I 型研究进展. *国际儿科学杂志* 2008; 35: 436-438
- 3 D'Eufemia P, Finocchiaro R, Celli M, Zambrano A, Tetti M, Ferrucci V, Lenti L. Absence of severe recurrent infections in glycogen storage disease type Ib with neutropenia and neutrophil dysfunction. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 105 [PMID: 17187242]
- 4 Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 36-42 [PMID: 19741523 DOI: 10.1097/MOH.0b013e328331df85]
- 5 Maheshwari A, Rankin R, Segev DL, Thuluvath PJ. Outcomes of liver transplantation for glycogen stor-

age disease: a matched-control study and a review of literature. *Clin Transplant* 2012; 26: 432-436 [PMID: 22066793 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01549.x]

- 6 Pierre G, Chakrapurakal G, McKiernan P, Hendriksz C, Lawson S, Chakrapani A. Bone marrow transplantation in glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr* 2008; 152: 286-288 [PMID: 18206704 DOI: 10.1016/j.jpeds]
- 7 Koeberl DD, Kishnani PS, Bali D, Chen YT. Emerging therapies for glycogen storage disease type I. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 252-258 [PMID: 19541498 DOI: 10.1016/j.tem.2009.02.003]
- 8 王彦丽,崔巍,刘沛. 国人肝糖原累积症的临床特点研究. *中国全科医学* 2012; 8: 2531-2532
- 9 Fingerman M, Fingerman SW. The effects of 5-hydroxytryptamine depletors and monoamine oxidase inhibitors on color changes of the fiddler crab, *Uca pugnator*: further evidence in support of the hypothesis that 5-hydroxytryptamine controls the release of red pigment-dispersing hormone. *Comp Biochem Physiol C* 1975; 52: 55-59 [PMID: 205 DOI: 10.1515/CCLM.2010.244]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评,基础研究,临床研究,焦点论坛,文献综述,研究快报,临床经验,病例报告,会议纪要.文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性,重点突出,文字简练,数据可靠,写作规范,表达准确。