

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.043

G6PC 基因复合杂合突变致糖原累积病 I a 型 1 例

王 晶¹, 陈健康¹, 高 倩¹, 周 磊¹, 邓跃林², 刘家云^{1△}

空军军医大学第一附属医院:1. 检验科;2. 儿科, 陕西西安 710032

关键词: G6PC 基因; 糖原累积病 I a 型; 全外显子基因测序

中图分类号: R575

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)22-3359-02

糖原累积病(GSD)是糖原和脂质在肝、肾内异常累积导致的以肝脏和肾脏肿大特点的一种常染色体隐性遗传病,其中 I 型 GSD 最为多见,发病率为 1/20 万~1/10 万。I 型 GSD 又称 von Gierke 病,主要包括 I a 和 I b 两种亚型, I a 型为葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症, I b 型为葡萄糖-6-磷酸转移酶缺陷^[1]。患儿常因罹患与年龄不符的疾病而就诊,如高尿酸血症所致痛风、高脂血症所致急性胰腺炎,甚至以低血糖昏迷、乳酸酸中毒等急性并发症就诊,但由于 I 型 GSD 发病率低,首发症状非特异,确诊方法复杂,故易造成误诊、漏诊^[2-5]。随着基因测序技术在临床逐步开展,GSD 的确诊方法由过去有创的肝脏组织活检更新为无创的基因检测,有效提高了该病的诊断率^[6]。现报道笔者临床检验工作中发现的 GSD I a 型合并先天性心脏病 1 例。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,男,11 月龄,因“腹部膨隆 4 个月,加重 1 个月”入院。患儿母亲于 4 个月前发现患儿腹部稍膨隆,1 个月前发现腹部膨隆明显,就诊于当地医院,心脏彩超示“肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损”,腹部 B 超示“肝肿大”,2 周前于本市儿童医院就诊,诊断同前,建议手术,今为进一步明确诊断来本院。患儿一般情况尚可,查体:胸骨左缘第 2、3 肋间可闻及 3/6 级收缩期杂音,无心包摩擦音。腹部膨隆,肝脏可触及,肋下 8 cm,质中,其他无异常。患儿系第 2 胎、第 2 产,足月顺产。出生体质量 3.3 kg,阿普加评分 9 分,母乳喂养,6 月龄时添加辅食。生长发育略迟缓,患儿目前仅会坐,不会爬,不会走。父母体健,否认近亲结婚,患儿哥哥体健。

1.2 实验室检查 查肝功能、乙型肝炎病毒五项、血常规,结果显示:天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 100 IU/L,线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶(mAST) 39 IU/L,其余未见异常。检验科反馈乳糜血,追加血脂八项,结果显示:总胆固醇 7.95 mmol/L,三酰甘油(TG) 32.96 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 1.71 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 0.76 mmol/L,载脂蛋白 A1 0.43 g/L,载脂蛋白 B 0.00 g/L,载脂蛋白 E 0.00 mg/dL,脂蛋白(a) 19 mg/L,血清严重乳糜。心

脏超声提示:先天性心脏病,肺动脉瓣狭窄(压力阶差 45 mm Hg),房间隔缺损(中央型,缺损口 1.7 mm),左心室收缩功能正常。彩超:肺动脉瓣上湍流,房水平左向右分流。腹部超声示:肝脏大,左叶上下径 8.9 cm,右叶上下径 9.3 cm,形态规则,回声未见明显异常。双肾、胆囊、胰、脾未见明显异常。

门诊以“肝功能异常,肝脏肿大待查,先天性心脏病”收入院。入院后给予调节肠道菌群、保肝治疗,入院第 3 日主任医师查房,考虑 GSD 待排,血糖监测示:患儿空腹血糖值为 2.34~3.30 mmol/L。获得家属知情同意后,采集患儿及父母外周血送标准遗传病全外显子测序。心内科会诊意见:房间隔缺损,可观察随访,卵圆孔未闭可能性大,肺动脉瓣狭窄可择期行肺动脉瓣狭窄球囊扩张术。因患儿一般情况尚可,家属主动要求出院。

出院后 1 周测序结果回报:G6PC 基因复合杂合变异(c.310C>T 和 c.648G>T)。一代测序家系分析:G6PC 基因 c.310C>T 变异,患儿杂合变异,父亲杂合变异,母亲无变异(图 1);c.648G>T 变异,杂合变异,父亲无变异,母亲杂合变异(图 2)。G6PC 基因 c.310C>T 位点和 c.648G>T 位点在人类基因突变数据库(HGMD)中被报道与 GSD I a 型相关,根据《ACMG 遗传变异分类标准与指南》(以下称指南),c.310C>T 位点突变评级为致病性突变;c.648G>T 位点突变评级为疑似致病性突变^[2]。

家系分析:患儿父母均为杂合变异,父亲为 c.310C>T 变异,母亲为 c.648G>T 变异,患儿为复合杂合变异,哥哥未发病,患儿 1/2 概率为杂合变异,1/4 概率为野生型。见图 3。明确诊断:GSD I a 型,先天性心脏病。电话告知患儿家属诊断结果,嘱予患儿生玉米淀粉口服,定期随访^[3]。出院 2 个月后(患儿 1 岁 1 个月)电话随访,家长自述患儿肝脏肿大有一定改善,腹部较前柔软。4 个月后(患儿 1 岁 3 个月)电话随访,患儿肝脏肿大情况进一步改善,可扶支撑物站立,目前仍在临床随访中。

△ 通信作者, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn.

本文引用格式:王晶,陈健康,高倩,等. G6PC 基因复合杂合突变致糖原累积病 I a 型 1 例[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3359-3360.

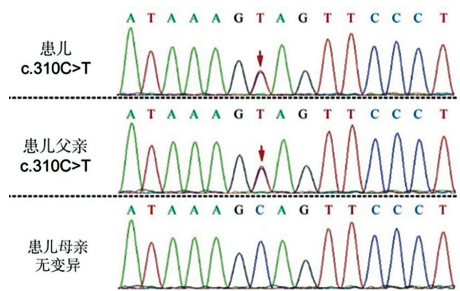


图 1 患儿及父母 G6PC 基因 c.310C>T 测序图

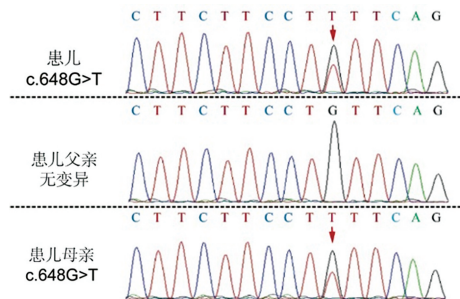


图 2 患儿及父母 G6PC 基因 c.648G>T 测序图

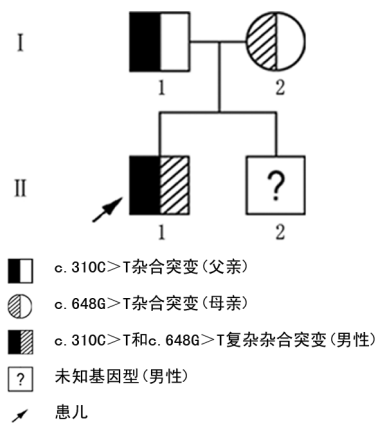


图 3 GSD Ia 型家系图

2 讨 论

本例患儿因“腹部膨隆 4 个月，加重 1 个月”就诊，在外院两次就诊，临床医师均只关注患儿先天性心脏病问题，而糖脂代谢异常并未引起临床关注，对患儿的肝脏肿大原因未做解释。诸如此类以 GSD 的严重并发症入院的患者，原发病极易被并发症掩盖，故只进行对症治疗而没有诊断和治疗 GSD，往往会引起并发症反复发作，造成患者巨大的精神压力和心理负担。

该 GSD 患儿在本院首次接诊时，医生开具肝功能、乙型肝炎病毒五项、血常规检查，结果仅发现肝功能异常。检验科在离心黄管血清标本后发现该标本出现严重乳糜，且患儿仅有 11 月龄，主动询问患儿家属该患儿的进食时间和内容得知，患儿目前为母乳和配方奶粉混合喂养，末次进食时间已为 4 h 前，进食 200 mL 配方奶。据此信息判断该标本严重乳糜情况和进食无关，高度怀疑遗传病，与临床沟通后，主治医生追加检查血脂八项，检测结果显示 TG 高达 32.96 mmol/L，有诱发急性胰腺炎的风险，遂收入院治疗。

患儿肝脏肿大、肝功能异常、高三酰甘油血症，主任医师查房高度怀疑 GSD，行末梢血糖检测发现患儿有反复发作的低血糖，空腹血糖为 2.34~3.30 mmol/L，进一步验证了 GSD 的诊断。标准遗传病全外显子测序结果显示，患儿 G6PC 基因复合杂合变异 (c.310C>T 和 c.648G>T)，c.310C>T 变异位点来源于父亲，c.648G>T 变异位点来自母亲，家系图见图 3，患儿确诊为 GSD Ia 型。患儿有 1 位哥哥，哥哥体健，因此哥哥的基因型有 1/3 可能性为纯合健康人，1/3 可能性为杂合同父亲，1/3 可能性为杂合同母亲。GSD Ia 型的治疗原则以保持血糖稳定，避免低血糖发生，维持生长发育为主，生玉米淀粉可缓慢释放葡萄糖，有效维持血糖^[7]。患儿口服生玉米淀粉 2、4 个月后，肝脏肿大及发育迟缓的情况持续改善。

检验科作为临床重要的辅助科室，应加强对 GSD 的认识，提高对罕见病诊断的敏感度。在日常审核报告时，首先应关注标本性状，发现严重乳糜标本应及时与临床沟通，判断是否为常见的暴饮暴食引发的乳糜。对于婴幼儿、儿童空腹采血的乳糜标本应进一步了解患儿的饮食情况和空腹时间，结合临床表现进行分析，高度怀疑遗传病时应及时反馈临床，加做血脂、血糖、尿酸等常规检测项目，并提供基因全外显子测序的辅助诊断方法，尽量缩短 GSD 诊断时间，提高诊断率，尽早干预以降低严重并发症的发生率，提高患者生存质量^[8]。

参考文献

[1] KISHNANI P S, SUN B, KOEBERL D D. Gene therapy for glycogen storage diseases[J]. Human Mol Genet, 2019, 28(R1): R31-R41.

[2] 徐娜, 黄晓明, 方卫纲, 等. 青少年痛风的罕见原因: 糖原累积病 Ia 型临床研究[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 264-269.

[3] AI J, HE W, HUANG X, et al. A case report of acute pancreatitis with glycogen storage disease type IA in an adult patient and review of the literature[J]. Medicine, 2020, 99(42): e22644.

[4] 路国涛, 魏梅, 李维勤. 高甘油三酯血症急性胰腺炎的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 42(3): 336-340.

[5] 沈微. I 型糖原累积病并重度乳酸中毒 1 例诊治分析[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(31): 4467-4468.

[6] 王丽苹, 何婷婷, 崔延飞, 等. 97 例糖原累积病的临床及病理特点分析[J]. 肝脏, 2020, 25(12): 1326-1329.

[7] 李静. 糖原累积症患儿临床特征与治疗[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(3): 440.

[8] CLARK M M, HILDRETH A, BATALOV S, et al. Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(489): eaat6177.