

- [4] Tonyali S, Yazici S, Yesilirmak A, et al. The Ewing's sarcoma family of tumors of urinary bladder: A case report and review of the literature [J]. Balkan Med J, 2016, 33(4):462-466. DOI:10.5152/balkanmedj.2016.16533.
- [5] 孙艳花, 杨雅洁, 张萌, 等. 小肠原发性尤因肉瘤 1 例并文献复习 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(12):1389-1391. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2018.12.026.
- [6] Raney RB, Asmar L, Newton WJ, et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991 [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(2):574-582. DOI:10.1200/JCO.1997.15.2.574.
- [7] Riggi N, Stamenkovic I. The biology of Ewing sarcoma [J]. Cancer Lett, 2007, 254(1):1-10. DOI:10.1016/j.canlet.2006.12.009.
- [8] Baker ND, Dorfman DM. Ewing's sarcoma of the sacrum [J]. Skeletal Radiol, 1996, 25(3):302-304. DOI:10.1007/s002560050085.
- [9] 李晓楠, 谢丰培, 杨清海, 等. 子宫 Ewing 肉瘤 1 例并文献复习 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(2):199-201. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2017.02.020.
- [10] Takenaka S, Naka N, Obata H, et al. Treatment outcomes of Japanese patients with Ewing sarcoma: differences between skeletal and extraskelatal Ewing sarcoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(6):522-528. DOI:10.1093/jjco/hyw032.

(收稿日期:2022-03-12)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.016

罕见病病例

表现为反复发热、低血糖的糖原累积症 I b 型 1 例并文献复习

任潇亚, 丁圆, 王娇, 巩纯秀

作者单位: 100045 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科

通信作者: 巩纯秀, E-mail: chunxiugong@sina.com

【摘要】 报道 1 例糖原累积症 I b 型患者, 并进行文献复习。

【关键词】 糖原累积症, I b 型; SCL37A4 基因变异; 低血糖; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R587.3

【文献标识码】 B

Glycogen storage disease type Ib with repeated fever and hypoglycemia: a case report and literatures review Ren Xi-aoya, Ding Yuan, Wang Qiao, Gong Chunxiu. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, National Children's Medical Center/Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Gong Chunxiu, E-mail: chunxiugong@sina.com

【Abstract】 This paper reported a case of glycogen storage disease type Ib, and reviewed the literatures.

【Key words】 Glycogen storage disease, type Ib; SCL37A4 gene mutation; Hypoglycemia; Diagnosis; Treatment

患儿, 男, 7 个月 23 天, 因“反复发热、发现低血糖 7 个月, 发育倒退 2 个月”入院。患儿出生后 11 d 出现病理性黄疸, 15 d 出现发热, 于当地住院治疗期间发现血糖降低 (0.7 mmol/L)、代谢性酸中毒和高乳酸血症, 予静脉维糖治疗, 住院 1 d 后家长要求自动出院, 后未再监测血糖, 无抽搐发作。出生 3 个月后家中监测体温发现, 每月无明显诱因出现低热持续 2~7 d 自行退热, 未诊治。近 2 个月, 患儿每次低热即伴呕吐, 无腹胀腹膨, 四肢软渐无力, 体质量不增、精神差、拒食来院就诊。其母 G1P0 为葡萄胎, 人工流产; 行肺部检查发现“滋养细胞瘤”, 予全身化疗 3 个月, 停化疗后 1 个月怀孕本患儿。患儿出生后 1 个月开始抬头, 3 个月会翻身, 6 个月会坐, 近 2 个月发育倒退, 目前竖头不稳, 不能翻身, 不会坐。体格检查: 体质量 6 kg, 皮肤弹性差、皮下脂肪菲薄, 肝肋下 4 cm, 剑突下 5 cm, 质韧, 四肢肌张力低。入院后次日即发现反复低血糖, 中性粒细胞计数 $1.49 \times 10^9/L$, 血氨 $137 \mu\text{mol/L}$ (参考值 $18 \sim 72 \mu\text{mol/L}$)、乳酸 7.76

mmol/L (参考值 $0.5 \sim 2.2 \text{ mmol/L}$)、尿酸 $509.9 \mu\text{mol/L}$ (参考值 $119 \sim 416 \mu\text{mol/L}$)、三酰甘油 $21.7 \mu\text{mol/L}$ (参考值 $0.4 \sim 1.7 \mu\text{mol/L}$)、血气分析 pH 7.285, 碱剩余 (BE) -9.1 mmol/L (参考值 5.2 mmol/L); 低血糖时予胰高血糖素刺激血糖无升高。骨髓穿刺、血尿筛查未见异常。腹部 CT 提示肝脏明显增大, 实质密度不均, 肝左叶斑片状低密度灶, 双肾明显增大。全外显子检测发现患儿为 SCL37A4 基因复合杂合突变, c.1123+2dup (ACMG PP3-C1) 来源父亲, 该未报道位点位于内含子区; 位点 c.68T>G (p.L23R) (ACMG PP3 A1+B1) 为已报道的致病变异来源母亲。诊断为糖原累积症 Ib 型。

入院后予静脉输注葡萄糖维持血糖, 同时鼻饲葛儿舒 (雀巢深度水解奶粉) 70~90 ml/次, 每 3 h 1 次, 加用生玉米淀粉 $5 \sim 10 \text{ g/次}$, 每天 3 次, 但患儿因腹泻严重随后停用, 改为麦芽糊精 $3 \sim 5 \text{ g/次}$, 每天 3 次, 仍有腹泻, 4 d 减停。粒细胞集落刺激因子间断治疗, 每周 2 次, 中性粒细胞可维持正常, 入院 25 d

仍有间断低血糖,后加用醋酸氢化可的松 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服,5 d 后血糖平稳,逐渐减停。停药后患儿再次间断奶前低血糖,对症治疗后患儿精神反应、四肢肌张力好转,肝酶、血脂正常,肝脏回缩至肋下 0.5 cm。后转外院行肝脏移植,随访肝移植术后当天,即停用静脉维糖,正常饮食状态下,血糖平稳,目前口服甲泼尼龙片 6 mg/d ,他克莫司 1 mg/次 ,每 12 h 1 次。现在 11 月龄,肌力、肌张力恢复正常,精神状态良好,身高 71 cm,体质量 7.25 kg。

讨论 糖原累积症 I b 型 (glycogen storage disease type I b, GSD I b) 罕见,是由 SLC37A4 基因突变引起的一种常染色体隐性遗传病^[1]。目前全球报道 GSD I b 患者 160 余例,人类基因突变数据库 (HGMD) 收录的 SCL37A4 基因突变有 80 余种,主要为错义突变。白种人最常见 C. 1015G > T (G339C) 和 c. 1042-1043delCT,日本人群 50% 的基因突变为 c. 352T > C (W118R)^[2]。中国人群中目前报道的 GSD I b 型病例 SCL37A4 基因变异较少。

GSD I 型发病率约 1/100 000,其中 I b 型超过 20%^[3,4]。SLC37A4 基因突变导致葡萄糖-6-磷酸转移酶 (glucose-6-phosphate transporter, G6PT) 突变,影响 G6PT 将 6-磷酸葡萄糖转运至内质网^[5],临床表现为糖代谢异常,中性粒细胞减少或中性粒细胞功能障碍 (反复感染),粒细胞计数和功能异常可诱发自身免疫性疾病,严重影响患者生存质量^[6]。

目前临床上无 GSD I 型特效治疗药物,主要通过饮食控制,促进机体通过糖酵解等途径消耗大量的 6-磷酸葡萄糖,促进糖原分解。治疗目标是维持餐前血糖在 $3.5 \sim 4.0 \text{ mmol/L}$,随着血糖控制,乳酸血症、高三酰甘油血症可好转^[7]。饮食以多糖碳水化合物为主,尽量避免摄入单、双糖。少食多餐,尤其需要注意夜间加餐,防止清晨空腹低血糖。婴儿期可能需要鼻饲喂养,持续静脉输注葡萄糖,其饮食干预中需要频繁喂养,使用生玉米淀粉或添加麦芽糊精的无乳糖配方奶粉维持血糖。该患儿住院期间口服生玉米淀粉及麦芽糊精后仍有间断低血糖,不能完全脱离静脉葡萄糖,予醋酸氢化可的松试验性控制血糖,期间患儿血糖平稳,逐渐脱离静脉维糖。文献报道部分 GSD I b 型患者合并中性粒细胞减少,但其发病机制并不清楚。合并中性粒细胞减少者,可使用粒细胞集落刺激因子对症治疗,但要注意监测有无脾脏增大、骨质疏松等,一些文献报道显示脾肿大是使用粒细胞集落刺激因子的严重并发症。另外,文献报道肝移植治疗能缓解低血糖和乳酸酸中毒发作,并改善高三酰甘油血症和高尿酸血症^[8]。肝移植指征是患者出现代谢控制不良、肝功能衰竭、生长受限或持续中性粒细胞减少^[9]。研究肝移植预后,发现 1 年、5 年、10 年生存率分别为 82%、76% 和 64%,移植术后死亡原因多与术后免疫治疗相关并发症相关^[10-11]。但肝移植并不能完全解决患者生长迟缓及中性粒细胞功能障碍。

综上所述,GSD I b 型患儿表现为难以纠正的反复低血糖、中性粒细胞减少、高乳酸血症、高脂血症和肝脏肿大等。基因

检查能明确诊断,并分析病变基因的来源。当此类患儿出现难以纠正低血糖,除使用生玉米淀粉/麦芽糊精等喂养外,可尝试使用泼尼松改善血糖,若仍有代谢控制不良、肝功能衰竭等表现时,可考虑肝脏移植。

参考文献

- [1] Davis MK, Valentine JF, Weinstein DA, et al. Antibodies to CB1r are associated with glycogen storage disease type Ib [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51 (1): 14-18. DOI: 10. 1097/MPG. 0b013e3181c15f78.
- [2] Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 27. DOI: 10. 1186/1750-1172-6-27.
- [3] Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(12): 676-688. DOI: 10. 1038/nrendo. 2010. 189.
- [4] Rak JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I; diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) [J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 61 (Suppl 1): S20-34. DOI: 10. 1007/s00431-002-0999-4.
- [5] van de Werve G, Lange A, Newgard C, et al. New lessons in the regulation of glucose metabolism taught by the glucose 6-phosphatase system [J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267 (6): 1533-1549. DOI: 10. 1046/j. 1432-1327. 2000. 01160. x.
- [6] Melis D, Della Casa R, Balivo F, et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity [J]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40 (1): 30. DOI: 10. 1186/1824-7288-40-30.
- [7] Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) [J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161 (Suppl 1): S112-119. DOI: 10. 1007/s00431-002-1016-7.
- [8] Melis D, Pivonello R, Cozzolino M, et al. Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type I is associated with poor metabolic control in type 1a and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type 1b [J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81 (1): 55-62. DOI: 10. 1159/000351022.
- [9] Squires JE. When considering liver transplant for children with glycogen storage disease 1b [J]. *Liver Transpl*, 2020, 26 (1): 12-13. DOI: 10. 1002/lt. 25688.
- [10] Maheshwari A, Rankin R, Segev DL, et al. Outcomes of liver transplantation for glycogen storage disease: a matched-control study and a review of literature [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26 (3): 432-436. DOI: 10. 1111/j. 1399-0012. 2011. 01549. x.
- [11] Boers SJ, Visser G, Smit PG, et al. Liver transplantation in glycogen storage disease type I [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 47. DOI: 10. 1186/1750-1172-9-47.

(收稿日期: 2022-03-23)