

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.037>

· 临床病例讨论 ·

1 例婴儿糖原贮积病 IV 型临床分析并文献复习

廖立红, 洪艳, 赵东赤

(武汉大学中南医院儿科, 武汉 430071)

[摘要] 糖原贮积病(glycogen storage disease, GSD) IV型是一种罕见的常染色体隐性遗传病。本文报告了1例先天性GSD IV神经肌肉型患儿, 伴有张力减退, 出生时即有关节症状, 5个月时发现肝酶升高, 心脏和呼吸系统无异常; 肌电图检查提示肌源性损害的可能性大。肝脏穿刺活检结果显示: 广泛肝细胞变性伴包涵体以及桥状纤维化, 符合GSD IV型; 基因检测结果显示患儿*GBE1*基因存在2处错义突变: c.475C>T, p.Pro159Leu和c.1229T>G, p.Ile410Arg, 为复合杂合突变, 父母为携带者。截至2018年12月, 共检索到相关外文文献16篇, 中文文献6篇。迄今全球已报道的GSD IV型共61例, 其中肝型22例, 神经肌肉型39例, 国内报道了13例, 全部为肝型。神经肌肉型临床表现个体差异明显。本例是中国首次报道的GSD IV型神经肌肉型患者。

[关键词] 糖原贮积病IV型; 安德森病; 神经肌肉亚型; *GBE1*基因

Glycogen storage disease type IV in an infant: A case report and literature review

LIAO Lihong, HONG Yan, ZHAO Dongchi

(Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract Glycogenosis IV (GSD IV) is a rare autosomal recessive disorder. This article reported a congenital GSD IV neuromuscular type with hypotonia, joint symptoms at birth, elevated liver enzymes at 5 months, no abnormalities in the heart and respiratory system, and EMG examination suggested myogenic damage. Liver biopsy results showed extensive hepatocyte degeneration with inclusion bodies and bridging fibrosis, consistent with glycogen accumulation disease type IV. Gene detection results showed that there were two missense mutations in the *GBE1* gene, c.475C>T, p.Pro159Leu and c.1229T>G, p.Ile410Arg, are compound heterozygous mutations, and parents are carriers. As of December 2018, a total of 16 foreign literatures and 6 Chinese documents were retrieved. So far, there have been 61 cases of GSD IV type reported globally, including 22 cases of liver type, 39 cases of neuromuscular type, and 13 cases of domestic reports, all of which are liver type. Neuromuscular clinical

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-26

通信作者 (Corresponding author): 赵东赤, Email: zhaodongchi@znhospital.cn

基金项目 (Foundation item): 中央高校基本科研业务费专项资金 (2042018kf0082)。This work was supported by the Special Fund for Basic Scientific Research Operating Expenses of Central Universities, China (2042018kf0082).

manifestations were significantly different. This case is the first type of neurogenic muscle type of glycogen accumulation disease reported in China.

Keywords glycogen storage disease IV; Anderson disease; neuromuscular disorder; *GBE1* gene

糖原贮积病(glycogen storage disease, GSD)IV型, 又称安德森病(OMIM 232500), 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 由编码1,4- α -葡聚糖分支酶的*GBE1*基因突变引起, 导致异常的糖原(支链淀粉病)在多器官, 如肝、肌肉、心、中枢和外周神经的积累沉积^[1]。GSD IV型约占GSD的3%, 总发病率为1/800 000~1/600 000^[2]。GSD IV型在临床表现、受累组织、发病年龄和严重程度上有显著差异。发病年龄可从新生儿到成人, 可有累及不同的器官。至今全球共报告了60例GSD IV型病例, 12例在中国报告的病例全是肝病亚型, 典型的肝病亚型(进展型)表现为患者儿童期肝功能进行性恶化, 未经肝脏移植治疗的患儿一般在5岁死亡^[3-4]。非进展型报道较少, 患者一般可渡过儿童期, 没有肝功能恶化, 亦不需肝脏移植治疗^[4-5]。然而, 神经肌肉可最先受累, 根据其发病年龄(围产期、新生儿期、

青春期、成人期)进行分类^[2,6]。致命的围产期神经肌肉亚型常表现为胎儿运动障碍畸形(fetal akinesia deformation sequence, FADS)、羊水过多、胎动减少、胎儿水肿。先天性新生儿期神经肌肉亚型可有肌张力低下、多个复杂关节畸形、肌病、脊髓性肌萎缩、心脏和呼吸系统的损害等临床表现, 通常在新生儿期死亡^[2,7-12]。青春期神经肌肉亚型很少见, 但预后相对良好。成人葡聚糖多聚体病(adult polyglucosan body disease, APBD)是成人期*GBE1*基因缺陷的表现形式, 表现为中枢和外周神经损害、神经源性膀胱、肢体近端无力和认知功能损害^[2,13]。本文报道了1例10个月大的患有非进展性神经肌肉损害的GSD IV型的病例, 患儿于5个月时发现肝酶升高及*GBE1*基因的一个新突变, 并与患有GSD IV型的神经肌肉损害的其它患者的临床表现进行比较(表1)。

表1 GSD IV型患者在新生儿期和婴儿期的神经肌肉损害的临床表现
Table 1 Neuromuscular form of GSD IV in neonatal and infantile

临床表现	例数 (n=39)	构成比/%	本例患儿
围产期表现			
羊水过多	18	46	+
胎动减少	19	49	+
胎儿水肿	9	23	-
产后表现			
神经肌肉损害表现	39	100	+
肝肿大	11	28	+
呼吸系统	27	69	-
心脏	17	44	-
畸形	21	54	+
GBE1酶活性缺陷	29 (10例未确定)	100	未确定
PAS染色(+)	39	100	+

1 临床资料

患儿, 女, 10个月, 因“发现肌无力10个月”入院, 患儿出生后即出现肌无力和关节挛缩畸

形, 表现为四肢肌张力低下, 双拇指内收无力, 双侧腕关节过度伸展, 双侧肘关节挛缩, 右手通贯掌, 双侧脚趾内收; 5个月时因“抬头较差”于当地医院就诊时发现肝酶升高, 头颅MRI检

查、心脏和呼吸系统检查无异常, 后定期复查肝功能; 因肌无力症状无明显缓解, 运动发育落后来武汉大学中南医院儿科住院。患儿为第2胎孕41周剖宫产出生, 围生期有胎动减少和羊水过多, 出生体重3.75 kg, 生后体重增长缓慢, 粗大运动发育迟缓, 10个月才可独坐, 至今抬头稍差。患儿母亲33岁, 孕2产2, 身体健康; 父亲34岁, 有语言发育延迟和肝炎病史; 患儿有1个7岁正常发育的哥哥; 患儿外公有“腹水”病史, 已去世。本研究已征得患儿监护人知情同意, 并签署知情同意书, 获得武汉大学中南医院医学伦理委员会批准。

体格检查: 生命体征平稳, 体重7 kg(<3rd), 身长71 cm (25~30th), 头围43.2 cm; 上腹部轻度膨隆, 肝肋下三横指, 质中, 表面光滑, 无压痛, 脾肋下可及; 四肢肌张力低下, 双侧拇指内收, 双侧肘关节挛缩, 双侧腕关节过伸, 右手通贯掌, 双足趾内收, 膝反射未引出; 发育评估显示患儿粗大运动、精细运动、适应性行为、个人社交行为均延迟(图1)。

辅助检查: 血尿粪常规、乙型和丙型肝炎病毒抗体、EB病毒抗体、巨细胞病毒抗体、血清铜蓝蛋白检查未见异常。肝肾糖电解质: 谷丙转氨酶(ALT)205 U/L(升高); 谷草转氨酶(AST)484 U/L(升高); AST/ALT 2.36; 总蛋白(TP)60.7 g/L(降低); 白蛋白(ALB) 34.7 g/L(降低); γ -谷氨酰转肽

酶(GGT)193 U/L(升高); 碱性磷酸酶(ALP)199 U/L(升高); 总胆汁酸(TBA)44.6 μ mol/L(升高); 尿素氮(BUN)1.10 mmol/L(降低); 肌酐(CREA)8.6 μ mol/L(降低); CO_2 20.3 mmol/L(降低); K^+ 3.23 mmol/L(降低); 乳酸3.60 mmol/L(升高); 血酮体(β -羟基丁酸)2.442 mmol/L(升高)。心肌酶测定: 肌酸激酶同工酶(CK-MB)32 U/L(升高); 乳酸脱氢酶(LDH)329 U/L(升高)。免疫球蛋白测定: IgA 0.64 g/L(降低); IgE 126.0 IU/mL(升高)。凝血功能测定: 活化部分凝血活酶时间(APTT) 38.4 s(升高); 凝血酶时间(TT)24.1 s(升高); 纤维蛋白原-C 107 mg/dL(降低)。血脂测定: 总三酰甘油1.88 mmol/L(升高); 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)0.38 mmol/L(降低); 载脂蛋白A1(ApoA1)0.54 g/L(降低); 游离脂肪酸1 506.19 μ mol/L(升高)。

影像学检查: 患儿心电图和超声心动图检查未见异常, X线片示胸腔影缩小, 双膈影升高; 双肺野尚清晰, 未见明显实质性病变, 肺门不大; 心影横位, 形态、大小正常; 双膈完整。右肘关节、尺桡骨全段及腕关节骨质结构正常, 无明显骨折及脱位征象, 周围软组织未见异常密度影。腹部超声提示轻度腹水, 肝肾隐窝有0.2 cm^2 的液体; 肝脏超声提示肝脏弥漫性肿大的病理改变, 右肋缘下4.4 cm(图2)。



图1 体格检查特征

Figure 1 Characteristics of physical examination

(A) 双侧腕关节过度伸展, 肘关节挛缩, 通贯掌, 拇指内收; (B) 足趾内收; (C) 双侧足趾内收, 肘关节挛缩; (D) 因肝肿大而膨隆的上腹部。

(A) Hyperextension of wrist joint, elbow contracture, simian crease, adduction of thumb; (B) Toes adduction; (C) Bilateral toes adduction, elbow contracture; (D) Abdominal distention due to hepatomegaly.

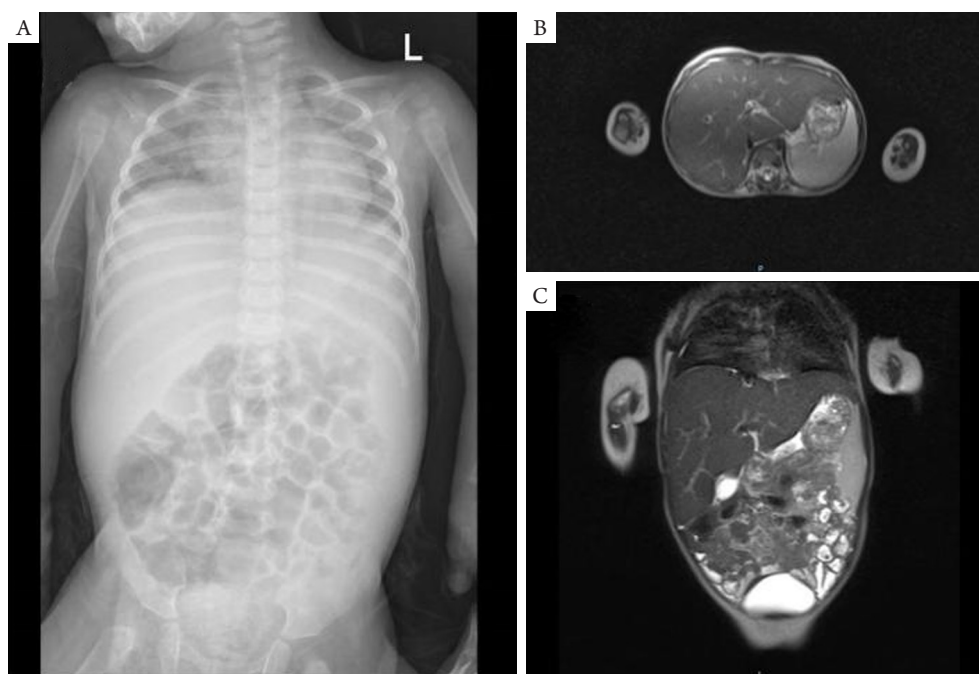


图2 影像学检查

Figure 2 Imaging examinations

(A)胸部X线检查提示横膈升高和胸腔受压缩小; (B, C)腹部MRI示弥漫性肝、脾肿大。

(A) Chest X-ray demonstrated elevated diaphragm, and compressed thoracic cavity; (B, C) abdomen MRI shows diffuse hepatosplenomegaly.

肌电图检查：运动神经传导示左下肢胫、腓神经运动传导未见异常，左上肢正中、尺神经，右上肢桡神经运动传导未见异常；感觉神经传导：左下肢腓浅神经感觉传导未见异常；左上肢正中神经、尺神经，右上肢桡神经感觉传导未见异常；左下肢胫神经未见异常F波；神经传导检查未见异常(患儿不能配合针极肌电图检查)。提示肌源性损害的可能性较高。

超声引导下经皮肝脏穿刺活组织检查：取长约1.5 cm肝组织作为标本，分别行PAS染色、淀粉酶PAS染色、网状纤维染色和HE染色检查。PAS染色和淀粉酶PAS染色可见细胞内糖原和糖蛋白沉积；经Masson染色和网状纤维染色，肝实质被桥接纤维组织分成肝小叶，可见弥漫性肝细胞损伤，伴包涵体和纤维化的形成，与GSD IV型的表现一致，肝门管区扩张，伴有少量弥漫性淋巴细胞浸润，可见正常的胆小管结构；肝细胞呈毛玻璃样改变，并且可见散在的脂肪变性(混合的大小空泡)，约占10%，普鲁士蓝染色(-)(图3)。

分子遗传学检查：分别采集患儿及其父母的外周血标本。突变筛选：全外显子组测序采用IDT the xGen Exome Research Panel v1.0全外显子捕获芯片，经Illumina NovaSeq 6000系列测序仪测序完成，

目标序列测序覆盖率不低于99%。对疑似致病突变验证，对目标序列进行PCR后，经ABI3730测序仪进行Sanger测序验证，并经序列分析软件得到验证结果。基因检测结果显示患儿GBE1基因存在复合杂合突变，包括1个新发现的错义突变c.475C>T,(p.Pro159Leu)和1个已知的错义突变c.1229T>G,(p.Ile410Arg)。根据2015年ACMG评级标准指南^[14]，2处突变的生物学致病等级均为“可能致病(likely pathogenic)”，符合中等致病证据PM1(错义变异位于深入研究的无良性变异的外显子功能域，clinvar无benign变异)、PM2(隐性遗传病MAF<0.005，属于低频变异)和PM3+PM4(多种统计方法预测出变异对基因表达有影响)，其中致病性采用以下软件(sift, Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HDAR, PROVEAN, MutationTaster, M-CAP, REVEL, GERP, phyloP20way, phastCons20way)进行预测。错义突变c.475C>T,(p.Pro159Leu)在dsSNP、千人基因组计划、ExAC数据库均未被收录。Sanger测序证实：c.475C>T源于其母亲，c.1229T>G源于其父亲。本例患儿GBE1基因变异的危害性与患者表型存在相关性。基因组分析结果表明患者GBE1基因存在复合杂合突变，均为错义突变，1个为新的错义突变c.475C>T,(p.Pro159Leu)，染色体位置为

3:81699026, 患儿母亲是携带该突变基因的杂合子; 另一个突变为已知的错义突变c.1229T>G,(p.Ile410Arg)(图2), 染色体位置为3:81640195, 患儿父亲是携带该突变基因的杂合子(图4)。

诊治经过: 予以护肝, 适当限制碳水化合物

摄入及对症支持治疗后肝酶维持稳定, 行康复训练, 因患儿口服玉米淀粉后出现腹泻症状停用。

随访: 患儿11个月时, 肝功能检查和肝脏大小维持稳定无进展, 运动发育仍延迟, 患儿目前可抬头, 短暂独坐, 不能独走。患儿仍存活。

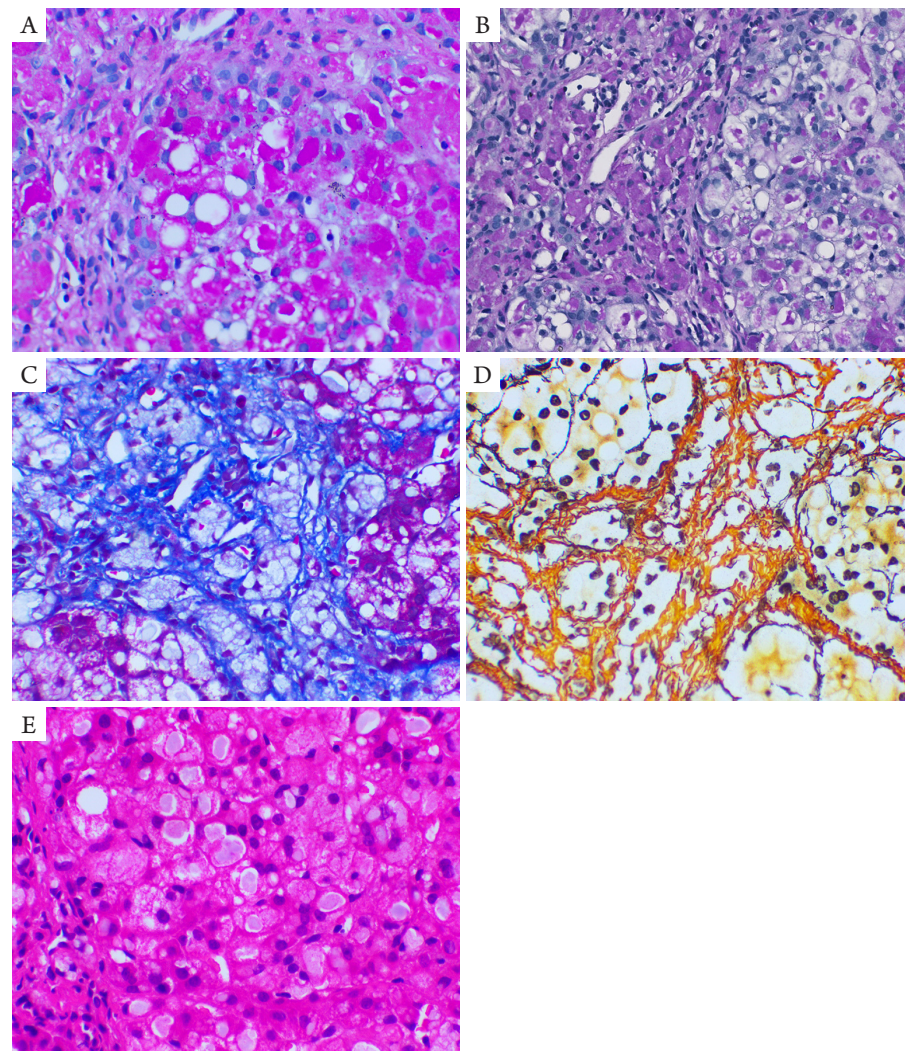


图3 肝组织的病理学检查

Figure 3 Pathological examination of liver tissue

(A)PAS染色($\times 400$); (B)淀粉酶-PAS染色($\times 400$); (C)Masson染色($\times 400$); (D)网状纤维染色($\times 400$); (E)HE染色($\times 400$)。 (A, B)PAS染色和淀粉酶PAS染色可见细胞内糖原和糖蛋白沉积; (C, D)经Masson染色和网状纤维染色, 肝实质被桥接纤维组织分成肝小叶, 可见弥漫性肝细胞损伤, 伴包涵体和纤维化的形成, 肝门管区扩张, 伴有少量弥漫性淋巴细胞浸润, 可见正常的胆小管结构; (E)肝细胞呈毛玻璃样改变, 并且可见散在的脂肪变性(混合的大小空泡), 约占10%, 普鲁士蓝染色(-)。

(A) Periodic-acid Schiff ($\times 400$); (B) Diastase PAS ($\times 400$); (C) Masson trichrome ($\times 400$); (D) Reticular fiber staining ($\times 400$); (E) HE staining ($\times 400$). (A, B) PAS and DPAS showed positive with intracellular glycogen and glycoprotein deposition. (C, D) With Masson trichrome and reticular fiber staining, the normal structure of hepatic parenchyma was divided into nodular form by bridging fibrous tissue. Diffuse hepatic cell lesions accompanied with inclusion body and bridging fibrosis, consistent with GSD IV. Hepatic portal area broadens and accompanied by sparse diffuse lymphocytic infiltration; normal bile duct was visible. (E) Ground glass appearance was seen in hepatocytes, and scattered in fatty changes (mixed type of small and big vacuoles), in the area of about 10%, and Prussian blue staining (-).

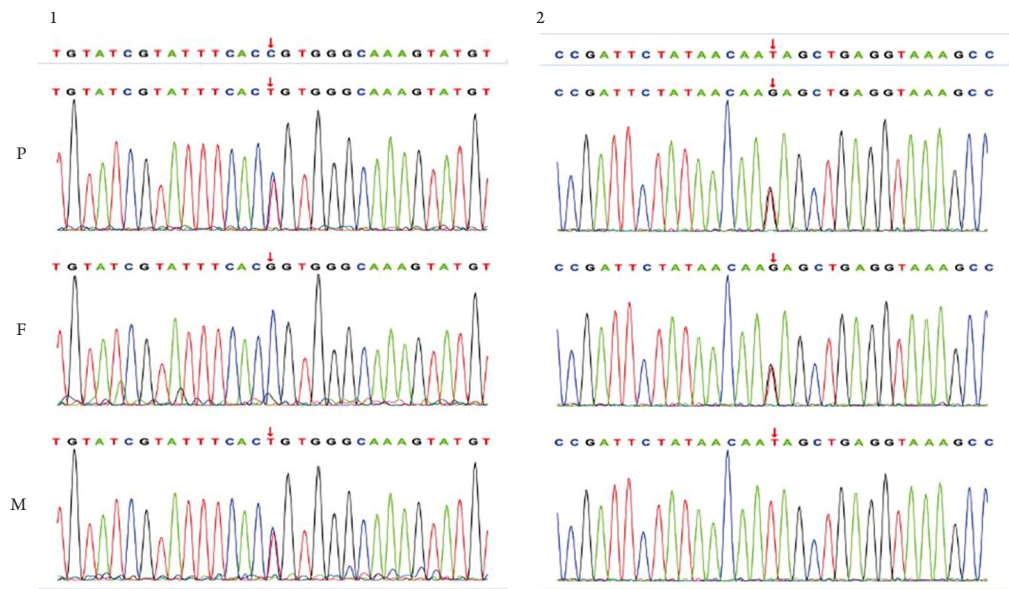


图4 分子遗传学检测

Figure 4 Gene analyses

P: 患者; F: 患者父亲; M: 患者母亲。
P: patient; F: patient's father; M: patient's mother.

2 讨论

GSD IV型是一种罕见的常染色体隐性遗传病，由GBE1基因突变引起。本例是中国报道的首例GSD IV型神经肌肉亚型病例^[15]，患者出生时即存在神经肌肉损害并在5个月大时发现肝功能受损。

目前报道的先天性神经肌肉亚型有39例，其表型谱在逐渐增加，临床表现不特异，增加了诊断难度^[16]。本例患者表现出以下神经肌肉亚型的临床特点：产前存在羊水过多和胎动减少，出生后即有肌张力低下和复杂的多关节挛缩畸形，这是极其罕见的。有26例患者出生时存在呼吸衰竭，且大部分需要机械通气，但本例的患者并没有呼吸系统和心脏方面受累表现，而后者是大部分病例死亡的原因。该患者在5个月时出现肝脾肿大和肝酶升高，经护肝及适当限制碳水化合物摄入及对症治疗后稳定。

既往报道的39例中，在围产期，19例出现胎动减少，18例出现了羊水过多，9例出现了胎儿水肿。因此，当胎儿出现上述临床表现时，强烈推荐进行绒毛膜绒毛取样检查。然而，在GSD IV型的神经肌肉亚型中，仅有10例出现了肝肿大的临床表现，这也提示应关注患者的肝功能。大部分患者早期去世，除1个3岁的土耳其男孩外，该患

儿主要表现为关节挛缩畸形、脊柱僵硬和肌张力低下，至今仍存活^[11]。此外，本例患者除了关节挛缩畸形外，还于5个月时出现肝脾肿大和肝酶升高，Li等^[1-2]报道了2例分别于9月和10月出现了肌张力低下、肌病和肝肿大的患者，与本例不同的是，这2位患者在出生后未出现复杂的多关节挛缩畸形。Szymańska等^[17]报道了1例出生后即出现肌张力低下、髋关节发育不良和马蹄足的患者，该患儿除了有肝损害外，还患有肥厚型心肌病。由于突变位点不同，我们认为本例患者的基因突变与上述患者临床表现更轻，未出现明显呼吸系统和心脏方面受累的临床表现。

GSD IV型是由于GBE1基因缺陷所致，发病率较为罕见，为常染色体隐性遗传病，编码分枝酶的GBE1基因定位于染色体3p12.2，全长约27.2 kb，包括16个外显子，编码702个氨基酸，蛋白质分子量约为80 kD (1 kD=1 u)。至今，已知GBE1基因有71个突变位点，包括45个错义或无义突变、10个剪接位点突变、6个小片段缺失突变、2个插入或复制突变、1个小片段插入缺失突变、5个大片缺失突变和2个融合重组；大部分错义突变位点发现于GBE1的催化结构域，并且聚集在第5~8及12~13外显子^[17]。基因组分析结果显示患者GBE1基因存在复合杂合突变，均为错义突变，一个为新的错义突变c.475C>T(p.Pro159Leu)，染色体位置

为3:81699026, 患儿母亲携带该突变基因杂合子, 另一个突变为错义突变c.1229T>G,(p.Ile410Arg), 染色体位置为3:81640195, 患儿父亲携带该突变基因的杂合子。符合常染色体隐性遗传(AR)复合杂合遗传疾病发病机制; 先证者及其家系成员表型及基因型的共分离符合。本例的突变证实, 至少存在一个错义突变的GSD IV型有更好的预后, 并且这种突变基因型引起的表型相对稳定, 但仍需长期随访和观察。

尽管GSD IV型已经分类出了2种主要亚型和其他不同的亚型, 但每种亚型的临床表现不具有特征性且在各个病例中存在差异显著。因此, 当患儿出现出生后即有关节挛缩畸形、运动迟缓和肝损害这些临床表现时, 应当考虑本病。GSD IV型可借助生化检查、分子遗传学分析和组织病理学检查确诊。本研究扩展了中国人群的GSD IV型神经肌肉亚型的基因型谱和表型谱, 并发现了*GBE1*基因的可能引起GSD IV型神经肌肉亚型的新突变。

参考文献

- Li SC, Chen CM, Goldstein JL, et al. Glycogen storage disease type IV: novel mutations and molecular characterization of a heterogenous disorder[J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 3): S83-S90.
- Tahia HS, Hamdy NE, Ahmed EA, et al. Glycogen storage disease type IV: a case report[J]. *Pharm Chem*, 2017, 4(5): 8-12.
- Said SM, Murphree MI, Mounajjed T, et al. A novel *GBE1* gene variant in a child with glycogen storage disease Type IV[J]. *Hum pathol*, 2016, 54: 152-156.
- Magoulas PL, El-Hattab AW, Roy A, et al. Diffuse reticuloendothelial system involvement in type IV glycogen storage disease with a novel *GBE1* mutation: a case report and review[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(6): 943-951.
- McConkie-Rosell A, Wilson C, Piccoli DA, et al. Clinical and laboratory findings in four patients with the non-progressive hepatic form of type IV glycogen storage disease[J]. *J Inher Metab Dis*, 1996, 19(1): 51-58.
- Bruno C, Cassandrini D, Assereto S, et al. Neuromuscular forms of glycogen branching enzyme deficiency[J]. *Acta Myol*, 2007, 26(1): 75-78.
- Magoulas PL, El-Hattab AW. Glycogen storage disease type IV[D]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 2003.
- Escobar LF, Wagner S, Tucker M, et al. Neonatal presentation of lethal neuromuscular glycogen storage disease type IV[J]. *J Perinatol*, 2012, 32(10): 810-813.
- Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, et al. Analysis of *GBE1* mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018, 17: 31-37.
- Tay SK, Akman HO, Chung WK, et al. Fatal infantile neuromuscular presentation of glycogen storage disease type IV[J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(4): 253-260.
- Malfatti E, Barnerias C, Hedberg-Oldfors C, et al. A novel neuromuscular form of glycogen storage disease type IV with arthrogryposis, spinal stiffness and rare polyglucosan bodies in muscle[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(10): 681-687.
- Assereto S, van Diggelen OP, Diogo L, et al. Null mutations and lethal congenital form of glycogen storage disease type IV[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(2): 445-450.
- Ubogu EE, Hong ST, Akman HO, et al. Adult polyglucosan body disease: a case report of a manifesting heterozygote[J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(5): 675-681.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- Fang D, Qiu WJ, Ye J, et al. The clinical and genetic analysis of glycogen storage disease type IV in 5 cases[J]. *Clin Pediatr*, 2018, 36(3): 216-220.
- Kakkar A, Sharma MC, Nambirajan A, et al. Glycogen storage disorder due to glycogen branching enzyme (GBE) deficiency: a diagnostic dilemma[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2015, 39(4): 293-297.
- Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(1): 237-247.

本文引用: 廖立红, 洪艳, 赵东赤. 1例婴儿糖原贮积病IV型临床分析并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 487-493. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.037

Cite this article as: LIAO Lihong, HONG Yan, ZHAO Dongchi. Glycogen storage disease type IV in an infant: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 487-493. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.037