

上腹部占位的孕妇确诊为糖原累积症 Ia 型 1 例

赵振东^{1,2}, 张红媛^{1,2}, 王谢桐^{1,2}

(1.山东大学齐鲁医学院,山东 济南 250012;2.山东第一医科大学附属山东省立医院产科,山东 济南 250021)

关键词:妊娠;糖原累积症 Ia;痛风;脂肪肝

中图分类号:R714.2

文献标志码:B

糖原累积症属于罕见病,围产期诊断困难,此类患者妊娠风险较大,一旦确诊应严格饮食及相关治疗指导。妊娠合并糖原累积症更是极少见,山东第一医科大学附属山东省立医院产科接诊 1 例消瘦、高脂血症伴有痛风病史的孕妇,孕晚期因剧烈上腹痛检查发现肝脏占位,最终结合全外显子测序诊断为糖原累积症 Ia 型。现结合文献报道如下。

1 临床资料

患者,女,30岁,体质量 51 kg(孕前体质量 40 kg),身高 152 cm,孕前体质量指数 17.3,孕 2 产 0 流 1,2 年前人工流产 1 次。既往痛风病史 10 余年,不规律口服止痛药物。因“停经 35⁺周,左上腹疼痛 9 h 余”入院。患者自然受孕,未规律产检,唐筛提示 21 三体临界风险,未进一步检查。自述孕前及孕期反复低血糖发生,未行糖耐量检查,胎儿心脏超声及系统超声未见明显异常。自述孕期轻度贫血,口服药物治疗。妊娠 3 个月内因“痛风性关节炎”口服泼尼松治疗。1 d 前因胸闷心慌伴下腹痛就诊当地医院,查肝功以及血脂、尿酸明显异常,中度贫血。给予保胎、降心率等对症治疗。9 h 前因剧烈左上腹痛,伴肩部疼痛,转诊我院,心电图提示窦性心动过速,心脏超声未见明显异常,腹部超声探及上腹部实性占位,大小 15 cm×11 cm。急诊收入院。入院诊断:①妊娠合并上腹部肿瘤;②35⁺周妊娠 G2P0A1L0;③高脂血症;④高尿酸血症;⑤妊娠合并中度贫血。

入院体格检查:体温 36.3℃,心率 128 次/min,呼吸 35 次/min,血压 110/70 mmHg(1 mmHg =

0.133 kPa)。神志清,精神差,贫血貌,被动体位,上腹部疼痛明显,拒按。宫高 28 cm,腹围 92 cm,胎心 145 次/min,宫缩不规律,宫口未开,宫颈消退 50%,软,位置居中,先露 S-2。

辅助检查:化验指标见表 1。腹部 MRI 检查,提示左膈下实性占位,大小 11.6 cm×9.0 cm×8.5 cm,重度脂肪肝(图 1)。同时组织多学科会诊,考虑上腹部肿瘤合并内出血,血红蛋白进行性下降,患者先兆临产,有手术探查指征,决定行急症剖宫产+上腹部探查术。术中以下腹部正中切口剖宫产娩出一活婴,过程顺利。普外科上台行上腹部探查术,术中见肝脏明显增大、饱满,肿瘤位于肝左叶,直径约 12 cm,包膜完整(图 2),决定行肝部分切除术,剖视见肿瘤内陈旧性出血灶(图 3)。术中快速病理提示:肝组织变性坏死及脂肪变性,局灶伴髓外造血,切缘未查见肿瘤。因术前贫血,术中共输注红细胞 4U、血浆 400 mL。患者手术顺利,术后转重症监护室,给予促宫缩、抗炎、预防性抗凝、保肝等对症支持治疗。术后 12 d,刀口愈合良好出院。术后常规病理:送检肝组织部分肝脂肪变性并肝细胞增生,同时查见髓外造血伴血肿形成(图 4)。

考虑患者高脂血症、高尿酸血症以及重度脂肪肝与消瘦体型不相符,怀疑合并遗传代谢疾病,与患者家属沟通后,术中取部分肝组织全外显子测序。术后 1 个月结果显示:受检者在基因 G6PC1 上发生 c.648G>T 杂合突变和 c.26A>G 杂合突变(图 5),考虑与糖原累积症 Ia 型相关。与患者沟通后于我院内分泌科就诊,进行后续的饮食及相关用药指导,患者拒绝近亲属的相关基因检查。

表1 患者围手术期化验指标

指标\时间	入院前1 d	入院当天	术后1 d	术后2 d	术后3 d	术后4 d	术后6 d	术后10 d
ALT/(U/L)	98.60	61	82	62	45	45	74	123
AST/(U/L)	659	153	194	81	45	98	48	72
尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	764	801	502			436		599
胆固醇/($<6.2\text{ mmol/L}$)	10.77		4.70				7.20	8.50
甘油三酯/($<1.7\text{ mmol/L}$)	17.29		13				8.10	9.43
血糖/(mmol/L)	3.20	5.10	4.90					5.10
乳酸/(mmol/L)			2.70	4.20		1	1.70	
血红蛋白/(g/L)	82	72	99	86	74	72	91	
C-反应蛋白/(mg/L)		235	196	277		218		36
降钙素原/(ng/mL)		1.70	2.90			2.20		0.77
D-二聚体/(mg/L)	>10	9.40	14	10.30	11.40		15	
纤维蛋白原/(g/L)		11	4.90	8.23	7.52		6.40	

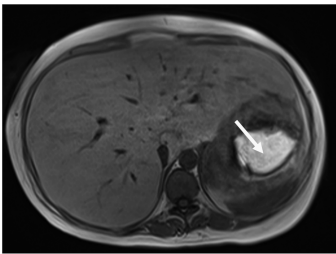


图1 患者肝脏的MR图像,箭头所指为肿物

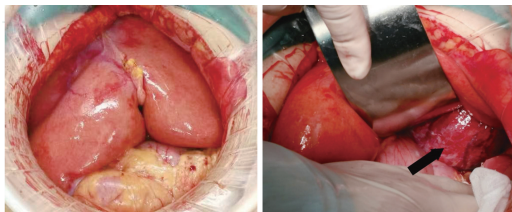


图2 术中探查肿大肝脏

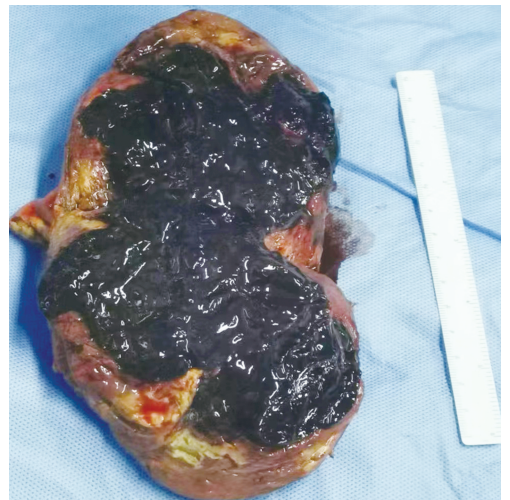
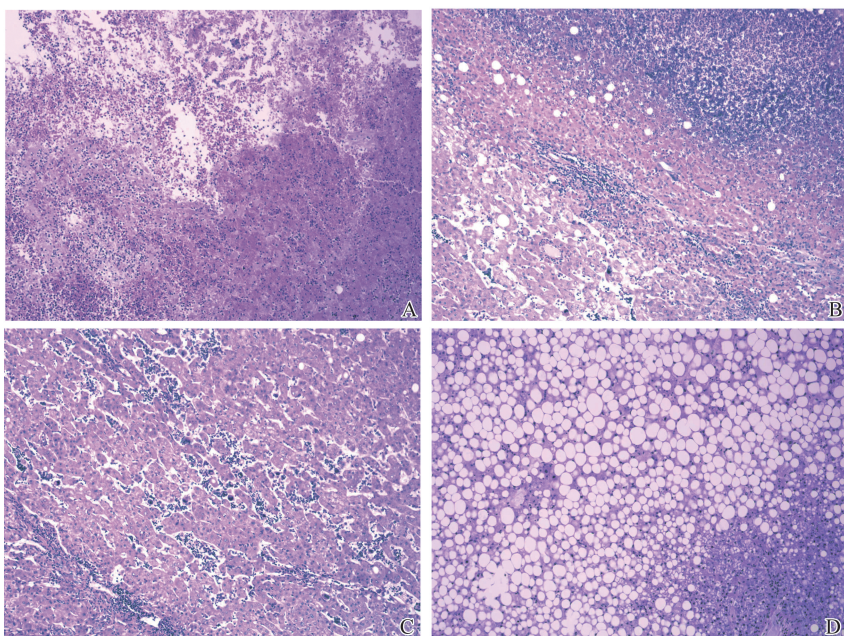


图3 标本剖视见肿瘤内陈旧性出血灶

图4 术后病理($\times 100$)

A: 出血区; B: 坏死区; C: 造血区; D: 脂肪变性区。

SNV及InDel图

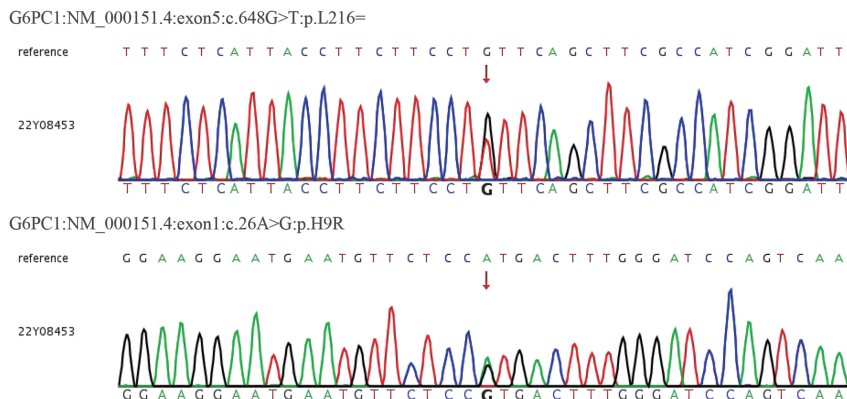


图5 受检者在基因 G6PC1 上发生 c.648G>T 杂合突变和 c.26A>G 杂合突变

2 讨论

糖原累积病 Ia 型是一种罕见的常染色体隐性遗传病,又称 von Gierk 病,占糖原累积病 I 型的 80%,发病率约 1/100 000,是由于葡萄糖代谢的关键酶,葡萄糖-6-磷酸酶活性缺乏导致一系列代谢紊乱综合征。葡萄糖-6-磷酸酶主要存在于肝脏、肾脏及小肠,将葡萄糖-6-磷酸转化为葡萄糖,由于该酶的缺乏引起葡萄糖利用障碍以及糖异生,导致大量的糖原和脂肪累积于肝脏和肾脏。患者平均发病年龄约 6 月龄,主要表现为低血糖、高脂血症、肝脏肿大、高尿酸血症、乳酸酸中毒等。如果得不到有效控制和治疗,随着年龄的增长,会出现生长发育迟缓、青春期延迟、骨质疏松、肺动脉高压、慢性肾病、认知障碍、癫痫以及高脂血症引起的胰腺炎、脂肪肝、心脑血管疾病等^[1-2]。

糖原累积病 Ia 属于罕见病,往往因某一项临床表现而误诊,甚至漏诊。当患者出现肝脏肿大以及低血糖时应考虑糖原累积病可能,尤其合并高甘油三酯血症、高乳酸血症以及高尿酸血症时,要考虑糖原累积病 Ia。随着分子基因诊断学的发展,该病的诊出率及准确率明显提高,而且外周血检查已经取代传统的组织活检。因此,糖原累积病 Ia 主要依靠基因诊断^[3]。

糖原累积病 Ia 型的治疗是一个需要多学科协作,包括生物化学遗传学家、代谢营养学家、社会工作者以及心理学家的综合治疗,同时要遵循个体化原则。治疗的关键在于维持血糖的稳定,预防低血糖同时避免高血糖的发生^[2-3]。口服生玉米淀粉可以缓慢释放葡萄糖入血,较长时间维持血糖水平稳定,避免低血糖发生。当然,蔗糖、半乳糖、果糖的摄

取也要严格控制。严格的饮食管理,注意微量营养素,比如钙、铁、维生素 D 的摄入^[4-5]。规范治疗主要针对以下方面:①糖分解障碍引起的低血糖;②糖原累积引起的肝脏肿大、肝腺瘤、腺癌以及肾脏疾病;③糖原异生障碍导致的低血糖及乳酸酸中毒;④葡萄糖-6-磷酸累积引起的高脂血症以及高尿酸血症。总之,糖原累积的治疗总目标是维持餐前或空腹 3~4 h 血糖水平 3.9~5.6 mmol/L,避免血糖剧烈波动,预防继发代谢紊乱及并发症,提高生活质量^[6]。大多数患者经过严格的饮食控制以及降脂药物的使用,病情能平稳,但血脂很难降至正常,尤其当甘油三酯高于 11 mmol/L 时,应高度警惕急性胰腺炎的发生^[2,7]。

本患者入院检查提示肝功能异常、高尿酸血症、高脂血症、感染指标高、血液的高凝状态伴肝脏肿大,属于比较典型的糖原累积病 Ia 型的临床表现。但是患者既往一直被单纯的诊断为高尿酸血症,与文献报道糖原累积病 Ia 型经常以高尿酸血症为首发症状相一致^[8]。Wang 等^[9]报道了 1 例严重高脂血症合并高乳酸血症以及贫血的孕妇,孕期确诊糖原累积病 Ia 型,经过反复血浆置换,最终于孕 37⁺5 周剖宫产分娩。由此显示,妊娠合并严重高脂血症患者,可以考虑血浆置换改善预后。Lewis 等^[10]报道 1 例孕前即确诊糖原累积病 Ia 型患者的整个孕期管理,患者合并高尿酸血症、高血压、蛋白尿、多发肝腺瘤以及贫血,孕期严格的饮食控制以及代谢管理,最终于孕 38 周前列腺素催产经阴道分娩一活婴,分娩过程严密监测血糖,患者出现产后出血,不排除与血小板凝集功能差有关,但具体机制不详。由此提示糖原累积症患者应警惕产后出血发生。殷红宇等^[11]报道了 1 例极度消瘦孕妇,孕期出现难治性贫血伴严重高脂血症、肝脏腺瘤,孕晚期多学科协作结

合基因检测诊断为糖原累积病 Ia 型, 孕妇足月剖宫产分娩, 产后肝脏腺瘤切除术。Martens 等^[12]报道了 11 例糖原累积病 Ia 患者的妊娠过程, 孕期表现为早孕期对碳水化合物需求增加, 可接受范围的血脂增高, 以及部分分娩期乳酸酸中毒。以上报道均提示糖原累积病 Ia 患者妊娠风险高, 但是严密监测的情况下可以妊娠。

糖原累积病 Ia 患者备孕期间以及妊娠期需要严格管理。首先, 孕前咨询, 该类患者准备妊娠前, 应进行肝脏超声排除肝脏肿瘤及肾脏功能的检查, 因为孕期高雌、孕激素水平会导致肝脏肿瘤的快速生长。为提高受孕率, 严格的代谢控制非常重要, 包括监测血脂、尿酸、乳酸等, 必要时加用生玉米淀粉稳定血糖水平。其次, 孕期监测很关键。孕期严密监测血糖, 及时调整生玉米淀粉量, 孕期禁止糖耐量试验, 因为长时间空腹以及大量葡萄糖粉摄入会加重病情。同时建议早中晚孕监测乳酸水平。再次, 分娩期管理, 目前关于糖原累积病 Ia 患者经阴分娩或剖宫产尚无定论, 但患者病情控制良好排除产科手术指征后可以经阴分娩。分娩过程中, 由于大量的能量消耗, 更易发生低血糖以及乳酸酸中毒, 因此, 保持充足的葡萄糖供应很重要。建议进入产程后每小时监测血糖及乳酸。同时主要预防产后出血的发生。最后, 产后管理不容忽视。产后母乳喂养对于糖原累积症患者似乎是一项挑战, 因为母乳喂养需要消耗大量能量。因此, 产后是否母乳喂养需要量力而为, 仍需严密监测血糖及乳酸^[6,13]。

总之, 糖原累积病 Ia 型属于罕见的常染色体隐性遗传病, 是由于葡萄糖-6-磷酸酶活性缺乏导致一系列临床表现的综合征, 其中最严重的是低血糖以及乳酸酸中毒。孕前确诊的患者, 经过严格的饮食及药物控制病情平稳的可以怀孕, 孕期要严密监测血糖、血压、血脂、尿酸、肝肾功、血常规以及肝脏、肾脏超声和胎儿的生长发育情况。临床工作中, 遇到此类患者需考虑遗传代谢疾病的可能, 必要时进行基因测序, 为患者后续的规范治疗提供理论依据。

参考文献:

[1] Marion RW, Paljevic E. The glycogen storage disorders

[J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(1):41-44.

- [2] Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, et al. Glycogen storage disease type Ia: current management options, burden and unmet needs [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11):3828. doi:10.3390/nu13113828.
- [3] Wright TLF, Umaña LA, Ramirez CM. Update on glycogen storage disease: primary hepatic involvement [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2022, 34(5):496-502.
- [4] Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, et al. Dietary management of the glycogen storage diseases: evolution of treatment and ongoing controversies [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(2):439-446.
- [5] Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I [J]. *JIMD Rep*, 2016, 26:85-90. doi: 10.1007/8904_2015_488.
- [6] 陈永兴, 梁黎黎, 王晓建, 等. 糖原累积病 Ia 型的诊断 治疗和预防专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(9):641-649.
- [7] 袁裕衡. 糖原累积症 Ia 型 163 例的脂代谢现状和治疗分析 [D]. 北京:北京协和医学院, 2018.
- [8] 李谦华, 郑慕晗, 李晓娟, 等. 一个以痛风为首表现的糖原累积病 Ia 型家系的临床特点和遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(9):983-987.
- [9] Wang J, Zhao Y, Chang P, et al. Double filtration plasmapheresis for pregnancy with hyperlipidemia in glycogen storage disease type Ia: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(28):10273-10278.
- [10] Lewis R, Scrutton M, Lee P, et al. Antenatal and Intrapartum care of a pregnant woman with glycogen storage disease type Ia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 118(1):111-112.
- [11] 殷红宇, 李丽玲, 陈悦. 妊娠合并糖原累积病 Ia 型一例并文献复习 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(6):679-683.
- [12] Martens DH, Rake JP, Schwarz M, et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(6):646.
- [13] Ferrecchia IA, Guenette G, Potocik EA, et al. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib [J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2014, 28(1):26-31.

(编辑:徐苗蓁)