临床研究 文章编号:0253-3626(2010)04-0605-03

34 例肝糖原累积病的临床病理观察

刘 琳[1],管小琴[1],王立娟[1],赵瑞秋[2],许红梅[2],廖晓岗[3]

(1. 重庆医科大学基础医学院病理教研室,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属儿童医院感染消化科,重庆 400014;3. 重庆医科大学基础医学院电镜室,重庆 400016)

【摘 要】目的:分析肝糖原累积病的临床病理表现,以提高对该病的认识。方法:34 例确诊为肝糖原累积病患儿的临床资料,用光镜及电镜观察其肝活检组织的病理形态。结果:肝糖原累积病患儿临床主要表现为肝大,生长发育滞后,部分有低血糖表现;实验室检查可见低血糖,高乳酸血症,肝功能异常;肝穿刺活检光镜观察见肝细胞肿胀,呈植物细胞样镶嵌状排列;胞质内有大量红色粉尘样物,过碘酸希夫染色(Periodic acid-schiff,PAS)阳性证实其为糖原;电镜示肝细胞胞质内大量糖原沉积及大小不等脂滴形成。结论:肝糖原累积病发病隐匿,对临床不明原因的生长发育迟缓、肝脏肿大、有低血糖及酸中毒表现的患儿应疑诊本病。肝穿刺活检 PAS 染色及电镜观察对本病的确诊有重要意义。

【关键词】糖原累积病;肝脏;婴幼儿

【中国图书分类法分类号】R365 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-11-19

The clinical and pathological manifestations of 34 cases hepatic glycogen storage disease

LIU Lin, et al

(*Department of Pathology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical features, pathological changes of 34 cases that had suffered infantile hepatic glycogen storage disease in order to improve the recognition. *Methods*: The clinical manifestations of 34 cases of infantile hepatic glycogen storage disease during May 2005 to May 2009 were collected. The hepatic tissues from liver biopsy were observed under microscope and electron microscope. *Results*: Hepatomegaly and growth retardation were the main clinical manifestations of hepatic glycogen storage disease, partial cases were complicated with the manifestations of hypoglycemia. Hypoglycemia, hyperlactacidemia and abnormality of liver function were detected. And the pathology features were observed under microscope and electron microscope. *Conclusion*: The clinical manifestations of infantile hepatic glycogen storage disease were common, and the final diagnosis can depende on liver biopsy.

【Key words】Glycogen storage disease; Liver; Infant

糖原累积病(Glycogen storage disease,GSD)是一组由于先天性酶缺陷所导致的糖代谢障碍疾病。它是儿童时期少见的先天性代谢疾病,其发病率约为 1/10 万[1,2]。已经证实糖原合成和分解代谢中所必需的各种酶至少有 8 种,由于这些酶缺陷所造成的糖原累积病有 12 型,其中Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ型的肝脏损害最为严重。本文通过对 2005 年 5 月至 2009 年 5 月在重庆医科大学附属儿童医院住院确诊糖原累积病的 30 例婴幼儿进行分析,并总结其临床病理特点,以充分认识本病。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2005 年 5 月至 2009 年 5 月在重庆医科大学儿童医院临床拟诊为糖原累积病,经肝穿刺活检过碘酸希夫染色(Periodic acid-schiff,PAS)染色及电镜观察确诊的患儿 34 例,其临床表现、实验室检查及病理改变均符合肝糖原累积病的诊断,其中男 24 例,女 10 例,年龄 1 岁以下 15 例,1 岁到 3 岁 9 例,3 岁到 10 岁 10 例。

1.2 临床表现

该组病例中,23 例以腹部膨隆、发现肝大和(或)肝功能异常入院,7 例以咳嗽,腹泻,食欲减退等入院,其余 4 例以黄疸入院。所有病例均有不同程度生长发育迟缓表现,易患呼吸道感染,无明显智力落后。其中 4 例肌力下降,走路不

作者介绍:刘 琳(1983-),女,硕士,研究方向:肝脏病理。

通讯作者:管小琴,女,教授,E-mail:guanxiaoqin2003@yahoo.com.cn。

稳,2 例有过抽搐史。体检见所有患儿均肝脏肿大,右肋下 3 ~ 12 cm,剑突下 0 ~ 8 cm,左肋下 0 ~ 7.3 cm。9 例脾脏肿大在左锁骨中线肋缘下 1 ~ 10 cm。1 例移动性浊音阳性。

1.3 实验室检查

29 例患儿空腹血糖低于正常(1.91 ~ 3.19 mmol/L)。22 例血清氨基转移酶不同程度升高(ALT:71 ~ 1 808 U/L,AST:73 ~ 3 270 U/L)。6 例血清乳酸高于正常(3.40 ~ 11.30 mmol/L)。4 例血清胆红素增高伴血清 γ - 谷氨酰转移酶升高。3 例血氨增高。血清铜蓝蛋白均正常。该组患儿中 9 例合并病毒感染(4 例合并风疹病毒感染;2 例合并 EB 病毒感染;1 例合并疱疹病毒感染;1 例合并乙型肝炎病毒感染;1 例同时合并巨细胞病毒、风疹病毒和单纯疱疹病毒感染)。

1.4 B 超检查

全部病例腹部 B 超示肝脏体积不同程度增大,肝内光点细小密集,回声增强,分布不均。

1.5 病理材料及方法

所有患儿禁食 6 h 后肝穿刺活检,穿刺长度均大于 1.5 cm。立即取少许组织 4%戊二醛固定,备电镜观察用。剩余组织 75%酒精固定,石蜡包埋制片,连续切片 3 张,分别做 HE 及淀粉酶消化前后 PAS 染色。

2 结 果

2.1 光镜观察

2.1.1 HE 染色 肝细胞明显肿胀,大部分病例(26/34)肝细胞呈植物细胞样镶嵌排列。胞核位于中央,胞质淡染,胞浆内大量红色粉尘样物,部分似凝固呈淡染蛋白小体样(图 1A)。肝索拥挤,血窦消失,汇管区慢性炎症细胞浸润。其中 15 例见空泡状糖原核(图 1B),18 例肝细胞脂肪变性明显(图 2),6 例有不同程度淤胆。9 例有不同程度肝纤维化,其中 1 例伴早期肝硬化形成。

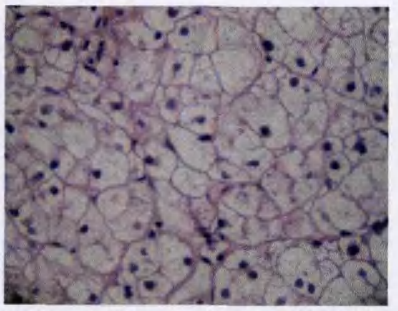
2.1.2 PAS 染色 所有患儿肝脏组织学切片 PAS 染色均阳性,胞质及胞核内见大量特征性玫瑰红色颗粒(图 2)。淀粉酶消化后,上述阳性颗粒消失,提示胞质和胞核内糖原颗粒沉积。

2.2 电镜观察

肝细胞体积增大,胞质内充满大量高电子密度的细小颗粒,即 β 糖原颗粒。线粒体浓聚,溶酶体增多,细胞器退行性变,部分细胞可见较大脂滴和粗面内质网扩张呈小泡状。核膜变形,核内染色质浓缩。部分病例肝细胞面间隙增宽,并有微绒毛突向间隙(图 3)。

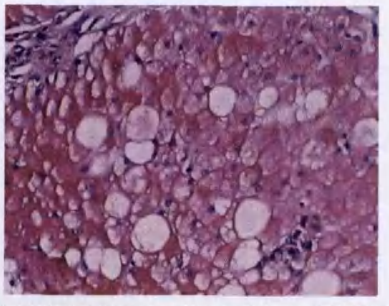
3 讨 论

GSD 是一种少见的常染色体隐性遗传性疾病,因糖代谢过程中某种酶缺乏而导致脏器的糖原沉积,根据不同的酶缺陷而分为 12 型。不同的糖原累积病的类型虽各有其临床特征,但低血糖和(或)肌无力是所有类型的糖原累积病所共有的临床表现。本病多发生于婴儿、幼儿和青少年儿童,严重者在可出现严重低血糖、酸中毒和呼吸困难,少数可出现低血



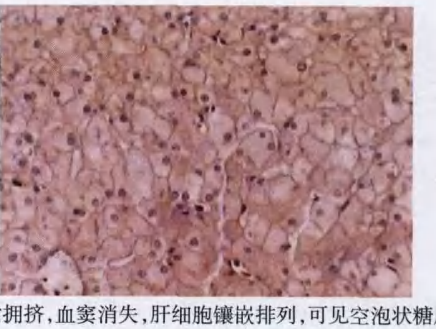
肝细胞明显肿胀,呈植物细胞样镶嵌排列,胞质内大量红色粉尘样物

图 1A 肝糖原累积病肝组织病理学检查(HE × 400)



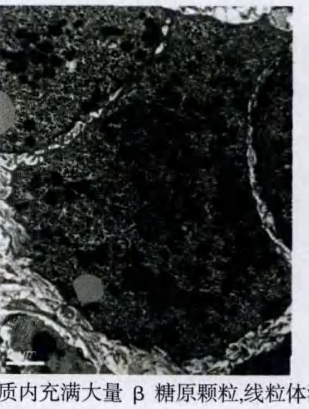
肝细胞脂肪变性明显,炎症细胞浸润,肝细胞胞质内见大量玫瑰红色颗粒

图 2 肝糖原累积病肝组织 PAS 染色检查(PAS × 400)



肝索拥挤,血窦消失,肝细胞镶嵌排列,可见空泡状糖原核

图 1B 肝糖原累积病肝组织病理学检查(HE × 400)



肝细胞胞质内充满大量 β 糖原颗粒,线粒体浓聚,可见脂滴。肝细胞面间隙增宽,有微绒毛突向其中

图 3 肝糖原累积病肝组织电镜检查(× 6 000)

糖抽搐。轻者表现为生长落后、低血糖、肝大、易感染，也可出现高脂血症、高乳酸血症、高尿酸血症。一些患者尽管血糖很低，但无明显低血糖症状，往往因肝大就诊，经生化检查才发现低血糖，本组患儿多为此情况（23/34）。糖原累积病除了Ⅳ型之外，都没有脾肿大和黄疸，而Ⅳ型又是比较少见的一种。本组 34 例患儿中有 9 例出现脾肿大，4 例出现黄疸及 γ-谷氨酰转移酶升高。究其原因：伴早期肝硬化的 1 例当属Ⅳ型；其余病例可能有伴随其他病变。在临床上 2 种或 2 种以上先天性疾病同时发生并不少见，先天性疾病合并感染性疾病亦较多见。本组病例中有 1 例合并先天性心脏病（卵圆孔未闭）和先天性肾脏发育畸形（重复肾）；9 例合并病毒感染；并有 2 例出生后有脐部感染史。3 例血氨升高的患儿均属以上有伴发病者，提示已发生肝衰竭。

糖原累积病肝组织活检，常规 HE 染色时，镜下观察肝细胞明显肿大，胞质呈空泡状，但细胞界限清楚，核位于细胞中央，呈现清晰的植物样细胞。通常肝细胞内脂肪含量增加，肝细胞脂肪变性，在婴儿有无法解释的肝细胞脂肪变时应考虑本病的可能[3]。部分病例肝小叶 3 区有纤维化，但肝细胞坏死和肝硬化较少见。PAS 染色示胞质和胞核内有大量玫瑰红色粗大颗粒（PAS 染色阳性），淀粉酶消化后阳性颗粒消失。电镜观察其特点：肝细胞胞质内见大量糖原堆积及大小不等的脂滴形成，线粒体有浓聚现象，内质网等细胞器数量减少且有边聚现象，可作为确诊依据[4]。由于糖原在肝脏的过多堆积导致肝细胞变性、细胞膜通透性增加使分布于胞质中的 ALT、AST 释放入血，使血清 ALT、AST 增高。由于糖原在肝脏内堆积和肝细胞脂变使肝脏体积增大，体检及 B 超示全部病例均有肝脏肿大。由于糖原不能释放入血，导致血糖降低，机体供能不足，故本组患儿均有不同程度生长发育迟缓的表现。由于血糖不足，机体利用蛋白质及脂肪增加，血中乳酸和酮体堆积，易发生酸中毒，本组患儿中有 6 例血清乳酸增高。由于糖原沉积在肝脏，机体物质代谢紊乱，使单核巨噬细胞系统功能减弱，感染是糖原累积病最常见的并发症，年龄越小，反复感染的机会就越大，问诊全部病例均易感冒，其中 11 例入院时合并肺部感染。

肝糖原累积病是一种需要终身治疗的疾病，不治疗和不正确治疗都会做造成严重后果。临床常有误诊发生，对于肝大患儿应警惕本病，检查空腹血糖和血乳酸值对本病有提示作用。肝穿刺活检和酶学测定对糖原累积病的确诊及分型具有重要意义。肝脏是贮存糖原的重要器官，肝穿刺应在患儿禁食 6 h 后进行。过去该病患儿多在 10 岁之前夭折，近 20 年来，随着药物治疗的进步，多数患儿已能生存至成年[5]。饮食疗法仍是有效减轻和缓解临床症状的方法，国内多用生玉米淀粉治疗以维持正常血糖浓度，纠正物质代谢紊乱[6,7]，亦有报道用西药保肝配合中药治疗取得良好疗效者[8]。近年来国外应用肝移植治疗肝糖原累积症已取得成功经验[9]。基因治疗尚在研究中。

参 考 文 献

[1] Yang C J, Mansfield B C. Molecular genetics of type 1 glycogen storage diseases[J]. Trend Endocrinol Metab, 1999, 3(10): 104-113.

[2] Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives[J]. World Gastroenterol, 2007, 13(18): 2541-2553.

[3] 张泰和，周晓军，张丽华.肝脏诊断病理学[M].江苏：江苏科技出版社，2006.221-234.

[4] Weinstein D A, Correia C E, Saunders A C, et al. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia[J]. Mol Genet Metab, 2006, 87(4): 284-288.

[5] Labrune P, Eberschweiler P T, Boudjemline A M, et al. Natural history of hepatic glycogen storage diseases[J]. Presse Med, 2008, 37(7-8): 1172-1177.

[6] 蓝 丹，经承学. 糖原累积症Ⅰ型的临床表现及治疗效果观察[J].黑龙江医药科学，2002，25(6)：24-25.

[7] 赵时敏，魏 珉，王 珍，等.应用生玉米淀粉治疗肝糖原累积症的临床研究[J].中华儿科杂志，1993，31(6)：336-337.

[8] 刘光伟，王春芳.慢性肝糖原累积症治验[J].新中医，2005，37(7)：82.

[9] Carreiro G, Villela-Nogueira C A, Coelho H S, et al. Orthotopic liver transplantation in glucose-6-phosphatase deficiency-Von Gierke disease-with multiple hepatic adenomas and concomitant focal nodular hyperplasia[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(4): 545-549.

（责任编辑：冉明会）

通 知

本刊所有投稿请登陆以下网址完成：

http://cyxb.cqmu.edu.cn/ch/index.aspx

本刊编辑部

2010 年 4 月