

儿童复合型甘油激酶缺乏症

李秀珍, 刘丽, 梅慧芬

(广州市儿童医院内分泌代谢科, 广东 广州 510120)

[摘要] 甘油激酶缺乏症(GKD)是一种罕见的X染色体隐性遗传性代谢缺陷病,可分为单纯型和复合型。复合型又称为Xp21邻近基因缺失综合征,是由于位于Xp21区域包含有甘油激酶基因位点的不同大小片段基因的缺失所致,常见受累相邻基因位点为先天性肾上腺发育不良(AHC)、杜氏肌营养不良(DMD),临床表现取决于所累及的基因位点。尿液气相色谱-质谱(GC-MS)联用分析检出大量甘油可确定诊断。该文3例患儿均为男性,新生儿期即出现症状,均有先天性肾上腺皮质功能低下、高甘油尿症及杜氏肌营养不良相应的典型临床表现。经限制脂肪摄入及糖皮质激素治疗,肾上腺皮质功能不足症状明显改善,但肌无力进行性加重,随访中两例已死于肾上腺皮质危象。
[中国当代儿科杂志,2007,9(5):441-444]

[关键词] 甘油激酶缺乏症;肾上腺皮质功能低下;儿童

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)05-0441-04

Complex glycerol kinase deficiency in three children

LI Xiu-Zhen, LIU Li, MEI Hui-Fen. Department of Endocrinology and Metabolism, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China (Email: jane.li@changdachina.com)

Abstract: Glycerol kinase deficiency (GKD), a rare X-linked recessive disorder, is classified into two types: isolated and complex. Complex GKD is an Xp21 contiguous gene deletion involving the glycerol kinase locus together with the adrenal hypoplasia congenita (AHC) or Duchenne muscular dystrophy (DMD) loci or both. Its clinical features depend on the involved loci. GKD can be confirmed by an elevated urinary glycerol concentration tested by gas chromatography mass spectrometry (GC/MS). The three cases reported here were all male, presenting symptoms from neonatal period. The predominant clinical profile was characterized by hypoadrenocorticism, glyceroluria and Duchenne muscular dystrophy. After receiving a low fat diet and glucocorticoid replacement, they improved with relieved symptoms of hypoadrenocorticism. But they had significant developmental delays and myasthenia. In the follow-up two of them died of adrenal crisis.
[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (5):441-444]

Key words: Glycerol kinase deficiency; Adrenal insufficiency; Child

1 概述

甘油激酶缺乏症(glycerol kinase deficiency, GKD)是目前唯一一种生化缺陷已知的甘油代谢缺陷病,可分为单纯型和复合型。复合型甘油激酶缺乏症又称为Xp21邻近基因缺失综合征^[1],临床表现为同时出现多个单基因缺陷病的症(征)候群,主要包括先天性肾上腺发育不良、高甘油三酯血症、杜氏肌营养不良,常被误诊为其中的一种疾病。本病是一种X染色体隐性遗传性代谢缺陷病,90%为

男性患者,临床少见,自1977年McCabe等^[2]报道首例患者后,国外已报道了100余例^[3],国内2002年报道1例^[4]。

1.1 病因及发病机制

单纯型甘油激酶缺乏症的分子遗传学基础是由于编码甘油激酶的基因(位于X染色体短臂21区)缺失导致甘油激酶活性减低。正常情况下,膳食中的脂肪在肠黏膜细胞内脂肪酶的作用下水解为脂肪酸及甘油,甘油通过门静脉进入血液循环,输送至肝、肾、肠等组织,主要是在肝甘油激酶(glycerokinase, GK)的作用下,转变为3-磷酸甘油,然后70%

[收稿日期]2007-03-07; [修回日期]2007-04-04

[项目资金]973国家重点基础研究发展规划项目-中国人口出生缺陷的遗传与环境可控性研究(2001CB510306);广东省科技厅计划项目(2004B36001040)。

[作者简介]李秀珍,女,硕士,副主任医师。主攻方向:小儿内分泌代谢专业。

[通讯作者]刘丽,教授,广州市儿童医院内分泌代谢科,邮编:510120。

~90% 3-磷酸甘油脱氢生成磷酸二羟丙酮,循糖代谢途径进行分解或转变为糖。当编码肝脏甘油激酶的基因发生突变时,甘油激酶活性降低,甘油不能转变为糖,则在体内异常堆积,引起高甘油血症、低血糖、类瑞氏综合征样表现等^[5]。

复合型甘油激酶缺乏症是由于位于 Xp21 区域包含有甘油激酶基因位点的不同大小片段基因的缺失所致,常见受累的相邻基因位点为先天性肾上腺发育不良(AHC)、杜氏肌营养不良(DMD)、慢性肉芽肿(CGD)、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏(OTC)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)等基因位点,其中以 AHC 和 DMD 基因位点与甘油激酶缺乏症基因位点距离最近,因而以复合型 AHC-GKD-DMD 最为常见^[3]。伴有 AHC 基因位点缺失可引起肾上腺发育不良而出现肾上腺皮质功能不全的临床表现;累及 DMD 基因位点的患者,和经典的杜氏肌营养不良症一样,由于抗肌营养不良蛋白合成障碍,致使肌纤维细胞膜的结构和功能发生改变,膜通透性增加,酶从肌肉组织逸出,使血清中出现大量原先存在于肌肉组织中的酶,如肌酸磷酸激酶等,肌肉组织蛋白变性萎缩,出现进行性肌无力。

1.2 临床表现

单纯型甘油激酶缺乏症又分为甘油激酶缺乏症青少年型(或称症状型)和甘油激酶缺乏症成年型(或称良性型)。前者症状出现早,生后1周内即可出现低体温、嗜睡,生长缓慢,常于2~6岁时出现发作性呕吐伴有不同程度的代谢性酸中毒、酮症性低血糖,甚至类瑞氏综合征样发作,如嗜睡、木僵、意识不清等^[6,7]。血及尿中甘油显著升高。成年型患者可一直没有明显症状和体征,而于常规实验室检查发现血中甘油三酯明显升高,这是因为血中大量的游离甘油被误检测为甘油三酯^[8]。

复合型患者的临床表现取决于这种邻近基因综合征所涉及的位点。伴有 AHC 基因位点缺失患者,常于生后数周~数月内出现生长缓慢、进行性皮肤色素沉着,在应激状态(如感染、发热、疾病、外伤)时易发生肾上腺皮质功能危象,导致低血糖抽搐、低钠血症和高钾血症等失盐症状,严重者可导致死亡。存活至青春发育期的患儿会出现低促性腺激素性的性腺发育不良。累及 DMD 基因位点的患者,和经典的杜氏肌营养不良症一样,可有严重的进行性肌无力,但也可只出现较轻的肌病,血清中各种酶谱升高。若同时有 GK 及 DMD 基因位点受累的患儿均会出现明显的精神运动发育迟缓^[9]。少数病人会出现慢性肉芽肿、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、视

网膜色素变性相应的慢性感染、高氨血症、色盲甚至失明等临床表现。部分患儿出现特殊面容:三角脸、宽大的鼻梁和球状鼻尖等,被描述为沙漏样面中部^[3]。

1.3 诊断及鉴别诊断

单纯型甘油激酶缺乏症若有上述临床表现,尿液气相色谱-质谱(GC-MS)联用分析,发现大量甘油排出,即可诊断,正常情况下,尿液中检测不到甘油排泄。若同时具有包括甘油激酶缺乏症的两个或两个以上相应受累单基因疾病的临床及实验室特点,主要表现为先天性肾上腺皮质功能低下、高甘油三酯症或高甘油尿症、杜氏肌营养不良可诊断为复合型甘油激酶缺乏症^[3]。复合型甘油激酶缺乏症常被误诊为其中单一的疾病,因此尚需与单纯型先天性肾上腺皮质功能低下、杜氏肌营养不良等鉴别。

基因诊断:分子遗传学分析有助于确定基因缺失的范围及进行产前诊断^[10,11]。

1.4 治疗与预后

主要是对症治疗,尚无有效根治方法。限制脂肪的摄入量,主张不应超过总热能的30%;伴有肾上腺皮质功能低下者需及早进行肾上腺皮质激素的替代治疗以预防肾上腺皮质危象的发生。复合型甘油激酶缺乏症患者多数预后不良,约20%患儿于新生儿期死亡,存活者遗留智力低下、生活不能自理。

2 病例报告

例1,男,日龄40d时因“进行性皮肤变黑30余天,纳差2天”于2004年8月收入我院。出生正常,体查:体重2800g,身高52cm,头围34cm,稍烦躁,呼吸急促,无发绀,皮肤黝黑,乳晕、阴囊色素沉着明显。实验室检查示:血皮质醇 < 28 nmol/L(参考值138~773 nmol/L),睾酮 < 0.7 nmol/L,促肾上腺皮质激素 > 275 pmol/L,血氨、血乳酸正常,血气分析及电解质检查示 Na⁺ 119 mmol/L, K⁺ 6.4 mmol/L, BE-B - 4.8 mmol/L, HCO₃⁻ 18.2 mmol/L,血糖(Glu) 2.8 mmol/L,三大常规、血氨基酸分析、心电图、肝、脾、肾、肾上腺B超,染色体检查均正常。心脏彩超:先天性心脏病(房间隔缺损)。拟先天性肾上腺皮质功能低下,一直予氢化可的松替代治疗,门诊随诊,皮肤色素沉着渐消退,但出现明显精神运动发育迟缓,7个月大仍不会独坐,发音,查血谷丙转氨酶(ALT) 703 U/L,谷草转氨酶(AST) 1529 U/L,肌酸激酶(CK) 98900 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 2046 U/L,乳酸脱氢酶

(LDH) 3091 U/L, 甘油三酯(TG) 4.6~8.1 mmol/L (正常值 0.2~1.7 mmol/L), 总胆固醇(TC) 3.3~3.4 mmol/L (正常值 3.4~5.2 mmol/L), 高密度脂蛋白(HDL-C) 1.3~1.4 mmol/L (正常值 0.9~1.8 mmol/L)。腓肠肌肌活检电镜检查示肌纤维坏死、萎缩、被吞噬现象, 肌纤维间和肌束间纤维化, 线粒体酶正常, 未见破碎红纤维, 符合杜氏肌营养不良的特点。尿液 GC-MS 联用分析: 尿液中甘油的排泄量为 11 404 mmol/mmol 肌酐 (正常值 0~20 mmol/mmol 肌酐), 给予低脂饮食, 2岁半才会独站, 智力低下。2岁8个月时患麻疹肺炎, 病情恶化死亡。父41岁, 患糖尿病, 母36岁, 体健, 有一姐姐, 10岁, 患有肾结石(具体不详)。

例2, 男, 1岁7月。因“进行性皮肤色素沉着伴反复抽搐1年7月”入院。出生正常, 生后1周发热, 体温38℃左右, 出现抽搐1次, 为全身性发作, 持续3~4 min 自行缓解, 无伴咳嗽、气促、黄疸, 于当地医院拟“肺炎”治疗(具体不详), 近1个月后出院, 出院时家人发现患儿皮肤较前变黑, 此后, 患儿常于剧哭或高热时出现抽搐, 约间隔2~3个月发作1次, 皮肤色素沉着渐明显, 12个月才会抬头, 1岁3月会独坐, 活动较少。近1周纳差, 精神差, 赴我院就诊途中出现抽搐, 无伴发热, 3~4 min 缓解后仍面色苍白, 出冷汗。无明显家族史。入院体查: 浅昏迷, 全身皮肤黝黑、发绀, 心跳30次左右、呼吸不规则, 即予抢救2~3 min 后心跳呼吸恢复, 实验室检查示: 生化 ALT 407 U/L, AST 781 U/L, CK 1 853 U/L, CK-MB 828 U/L, LDH 1429 U/L, TG 17.37 mmol/L, TC 3.09 mmol/L, HDL-C 0.56 mmol/L, Glu 2.3 mmol/L, 皮质醇 <27.6 nmol/L, 睾酮 <0.7 nmol/L, 促肾上腺皮质激素 >275 pmmol/L, 血氨正常, 血气分析及电解质检查示 Na⁺ 120.3 mmol/L, K⁺ 9.2 mmol/L (严重低钠高钾血症), 三大常规, 血浆氨基酸分析, 肝、脾、肾、肾上腺 B超, 染色体检查均正常。心电图: T波切迹。拟肾上腺皮质激素氢化可的松及9-α氟氢可的松治疗, 患儿生命体征渐平稳。第2天尿液 GC-MS 联用分析: 尿液中甘油的排泄量为 13 517 mmol/mmol 肌酐, 予鼻饲低脂饮食(米糊等), 患儿病情稍有好转, 可进食少许流质, 神志仍模糊状, 10 d 后家长放弃治疗, 自动出院 8 d 后死亡。

例3, 男性, 35 d, 出生正常, 因“进行性皮肤色素沉着”来诊, 实验室检查示: ALT 43 U/L, AST 46 U/L, CK 150 U/L, CK-MB 17 U/L, LDH 267 U/L, TG 18.4 mmol/L, TC 4.7 mmol/L, HDLC 1.4 mmol/L, Glu 3.8 mmol/L, 皮质醇 <27.6 nmol/L, 睾酮 <

0.7 nmol/L, 促肾上腺皮质激素 >275 pmmol/L, 血氨正常, 血气分析及电解质检查示 Na⁺ 128 mmol/L, K⁺ 5.2 mmol/L, 三大常规、血浆氨基酸分析、心电图、肝脾肾上腺 B超、染色体检查均正常。尿液 GC-MS 联用分析: 尿液中甘油的排泄量为 12 502 mmol/mmol 肌酐, 一直予氢化可的松替代治疗, 并予低脂饮食, 皮肤色素沉着渐消退, 但生长缓慢, 并出现明显精神运动发育迟缓, 现在6个月大, 仍抬头欠有力, 反应呆滞。

3 诊断要点

①先天性肾上腺皮质功能低下: 进行性皮肤色素沉着, 低血糖, 低钠血症和高钾血症; ②杜氏肌营养不良: 进行性肌无力, 肌酸磷酸激酶显著升高; ③高甘油三酯血症。若同时具有上述两种或两种以上疾病的临床表现, 做尿液 GC-MS 联用分析, 发现有甘油排出(正常情况下, 尿液中检测不到甘油排泄), 可临床诊断为复合型甘油激酶缺乏症。基因诊断: 分子遗传学分析有助于确定基因缺失的范围。

4 诊断思维

上述3例患儿有以下特点: ①均为男性, 新生儿期即出现症状; ②均以进行性皮肤色素沉着起病, 随年龄增长渐出现精神运动发育迟缓; ③肾上腺皮质功能不足: 血气分析及电解质检查示严重低钠高钾血症, 血糖降低, 血皮质醇降低, 促肾上腺皮质激素显著升高; ④TG 明显升高, 8.1~18.4 mmol/L; ⑤尿液 GC-MS 联用分析提示尿液中检出大量甘油; ⑥肌酶进行性增高; ⑦例2肌活检电镜检查示肌纤维坏死、萎缩、被吞噬现象, 肌纤维间和肌束间纤维化, 线粒体酶正常, 未见破碎红纤维, 符合杜氏肌营养不良的特点。

在诊断上需考虑以下疾病: ①先天性肾上腺皮质功能不足: 3例患儿均以生后进行性皮肤色素沉着起病, 血皮质醇降低, 睾酮不高, 促肾上腺皮质激素显著升高, 有低钠高钾血症, 支持先天性肾上腺皮质功能不足, 给予氢化可的松治疗后上述临床症状确实明显好转。但单纯用本病却无法解释同时存在的高脂血症、肌酶进行性增高、精神运动发育迟缓等。②进行性肌营养不良: 3例患儿均有运动发育迟缓, 年龄稍大的例2和例3肌酶明显升高, 例1腓肠肌肌活检电镜检查符合杜氏肌营养不良的特点, 但3例患儿均同时伴有肾上腺皮质功能不足、高脂

血症、高甘油尿症,不支持单纯的进行性肌营养不良。③甘油激酶缺乏症:3例患儿均有高脂血症、高甘油尿症,低血糖,甘油激酶缺乏症可诊断,例2、例3同时有先天性肾上腺皮质功能不足及杜氏肌营养不良的典型临床表现,因此临床可确诊为复合型甘油激酶缺乏症(GKD-AHC-DMD)。例3年龄尚小,仅6个月大,符合先天性肾上腺皮质功能不足及甘油激酶缺乏症的临床表现,目前可诊断为复合型甘油激酶缺乏症(GKD-AHC),其是否同时伴有DMD基因位点受累,有待动态监测肌酶的改变或做基因分析以进一步明确。GKD-AHC-DMD也是最常见的受累基因位点,文献报道60%以上患儿均为此类型,复合型甘油激酶缺乏症尚可同时有鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(OTC)、视网膜色素变性(CRP)的临床表现,但较少见,本文3例患儿视力正常,血氨不高、尿液GC/MS分析未发现乳清酸、尿嘧啶排出,暂无CRP、OTC受累临床表现。

先天性肾上腺皮质功能低下症是内分泌科较常见疾病,早期诊断,及时进行氢化可的松或同时联合盐皮质激素替代治疗,大多数预后良好,但同时伴有肾上腺皮质功能低下的复合型甘油激酶缺乏症患者常常预后差,因此,临床上对伴有精神运动发育迟缓及肌酶升高的先天性肾上腺皮质功能低下症患者要警惕复合型甘油激酶缺乏症的可能,应常规做尿液GC/MS分析及血甘油三酯测定以早期明确诊断,减少漏诊、误诊。与本文例2及例3患儿相似,复合型甘油激酶缺乏症患者临床症状的加重往往是由于应激状态下出现肾上腺皮质危象,国外文献报道的已死亡的17例新生儿或婴幼儿均由于对本病认识不足,未能及时补充皮质激素治疗^[3],因此对复合型甘油激酶缺乏症患者应注意有否合并肾上腺皮质功能低下,及时补充皮质激素治疗。另外对不明原因高脂血症患儿应注意甘油激酶缺乏症可能^[8]。

虽经低脂饮食及补充肾上腺皮质激素治疗,复合型甘油激酶缺乏症患者仍预后差,主要是由于DMD症状重,患儿生活不能自理,因此要进一步进行分子生物学研究,进而产前诊断,减少伤残发生。

5 评论

复合型甘油激酶缺乏症临床少见,并且常常起

病早,若治疗不及时,新生儿期即可死亡,因此应该提高对本病的认识,临床上对伴有精神运动发育迟缓及肌酶升高的先天性肾上腺皮质功能低下症患者要警惕本病的可能,应常规做尿液GC/MS分析及血甘油三酯测定以早期明确诊断,减少漏诊、误诊。本病多数预后不良,因此要进一步进行分子生物学研究,进而产前诊断,减少伤残发生。

[参 考 文 献]

- [1] Bartley JA, Patil S, Davenport S, Goldstein D, Pickens J. Duchenne muscular dystrophy, glycerol kinase deficiency, and adrenal insufficiency associated with Xp21 interstitial deletion[J]. J Pediatr, 1986(108):189-192.
- [2] McCabe ERB, Guggenheim MA, Fennessey PV, O'Brien D, Miles BS, Goodman SI. Glyceroluria, psychomotor retardation, spasticity, dystrophic myopathy, and osteoporosis in sibship[J]. Pediatr Res, 1977, 11(4):527.
- [3] Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review[J]. J Inher Metab Dis, 2000, 23(6): 529-547.
- [4] 麻宏伟,王志超,王华,张海娟. Xp21 邻近基因缺失综合征 1 例[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(3):159-160.
- [5] McCabe ERB. Disorders of glycerol metabolism[M]. // Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. USA: McGraw-Hill Co, 2001, 1631-1652.
- [6] Sjarif DR, Sinke RJ, Duran M, Beemer FA, Kleijer WJ, Ploos van Amstel JK, et al. Clinical heterogeneity and novel mutations in the glycerol kinase gene in three families with isolated glycerol kinase deficiency[J]. J Med Genet, 1998, 35(8): 650-656.
- [7] Sehgal A, Stack J. Complex glycerol kinase deficiency: An X-linked disorder associated with adrenal hypoplasia congenita[J]. Indian J Pediatr, 2005, 72(1):67-69.
- [8] Hellerud C, Burlina A, Gebellic C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S, et al. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides—clinical, biochemical and molecular findings in six subjects[J]. Clin Chem Lab Med, 2003, 41(1): 46-55.
- [9] Zaffanello M, Zamboni G, Tonin P, Solero GP, Toto L. Complex glycerol kinase deficiency leads to psychomotor and body-growth failure[J]. J Paediatr Child Health, 2004, 40(4): 237-240.
- [10] 姜俊,麻宏伟,王志超,陈丽英,松尾雅文. Xp21 邻近基因缺失综合征 1 例及其基因缺失分析[J]. 中国医科大学学报, 2004, 33(5):402-404.
- [11] Klein RD, Thorland EC, Gonzales PR, Beck PA, Dykas DJ, McGrath JM, et al. A multiplex assay for the detection and mapping of complex glycerol kinase deficiency[J]. Clin Chem, 2006, 52(10): 1864-1870.

(本文编辑:吉耕中)