

## 以张口受限为首发表现糖原贮积症 1 例报道

钱锐<sup>1</sup>, 卫玲<sup>1</sup>, 章娟娟<sup>1</sup>, 喻绪恩<sup>2</sup>, 田仰华<sup>1</sup>

(1. 安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥 230022; 2. 安徽中医药大学神经病学研究所神经内科, 合肥 230022)

## Glycogen storage disease with restriction of mouth opening as the initial manifestation: a case report

Qian Rui<sup>1</sup>, Wei Ling<sup>1</sup>, Zhang Juanjuan<sup>1</sup>, Yu Xuen<sup>2</sup>, Tian Yanghua<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; 2. Department of Neurology, The Institute of Neurology of Anhui University of Chinese Medicine)

【中图分类号】R746.9

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-12-27

本文报道 1 例以张口受限为首表现的糖原贮积症病例,并总结糖原贮积症的发病特征及发病机制,以提高临床医生对此临床症状的认识。通过患者的临床表现与完善的相关检查,考虑到患者可能是糖原贮积症。糖原贮积症是一种代谢性肌病,由基因缺陷引起某种酶的缺乏或活性降低,从而导致糖原代谢障碍,引起糖原在组织中过多沉积而引发疾病。不同亚型的糖原贮积症具有不同的临床表现,本文旨在帮助神经内科医生进一步认识糖原贮积症,在诊断时不易忽视。

## 1 病例资料

患者女,32 岁,因“张口受限半年余,发现 CO<sub>2</sub> 潴留 10 d”入院,患者半年前无明显诱因下出现张口受限,表现为上下唇之间最大间距不超过 3 cm 且张口费力;不伴有饮水呛咳、声音嘶哑、吞咽困难,不伴有呼吸困难等不适。口服头孢类抗菌药后症状较前稍缓解。患者在感染新型冠状病毒后症状反复并加重,于 2023 年 1 月 28 日就诊于阜南县医院口腔科,完善相关检查,提示牙齿无异常,予以谷维素、维生素 B1 口服,症状未见明显好转,遂于 2023 年 2 月 4 日再次就诊当地医院完善心脏彩超提示:三尖瓣及肺动脉瓣少量反流、心

包积液,建议住院治疗,住院期间完善血气分析提示二氧化碳(carbon dioxide, CO<sub>2</sub>)潴留,予以呼吸机辅助通气,经治疗后未见明显好转遂转入阜阳市第二人民医院就诊。住院期间予以丙种球蛋白输注后症状仍未见明显好转。遂入住我院神经内科。既往史、家族史未见异常。

诊断与治疗经过。①入院后体格检查:神清,言语清晰,张口受限,眼睑闭合尚可,眼球活动无障碍,咽反射正常,软腭活动尚可,悬雍垂居中,伸舌居中,舌肌无萎缩及纤颤。四肢肌肉无假性肥大,背部中轴肌肉有萎缩,四肢肌张力正常,四肢近端肌力 IV 级,远端肌力 V 级。四肢腱反射减弱,深浅感觉检查正常,双上肢 Hoffmann 征阴性,双侧巴氏征阴性。余查体未见异常。②实验室检查:2023 年 2 月 7 日外院腰椎穿刺示蛋白数降低:0.149 g/L,细胞数正常:5 × 10<sup>6</sup> 个/L;周围神经病抗体谱及重症肌无力 3 项抗体谱阴性。入本院后:血气分析多次提示 CO<sub>2</sub> 潴留,患者住院期间神志清楚,遂予以患者无创呼吸机联合低流量吸氧辅助通气,期间 CO<sub>2</sub> 潴留情况有所改善,氧分压维持正常水平(表 1)。完善腰椎穿刺示:脑脊液压力 85 mmH<sub>2</sub>O,蛋白数 0.40 g/L,细胞数 1 × 10<sup>6</sup> 个/L,均未见异常;完善抗核抗体 13 项提示:抗 RO-52 抗体阳性;肌炎谱提示:抗 SS-A(52)抗体弱阳性;急诊乳酸试验未见明显异常;血常规、生化、心肌酶谱、止凝血、肿瘤、风湿、甲状腺功能指标均未见明显异常。③影像学检查:大腿肌肉 MRI:两侧臀肌、双侧大腿诸肌群弥漫性萎缩。头颅、颈椎、胸椎 MRI 未见明显异常。腹、盆腔 CT 提示:肝脏钙化灶,双肾体积增大、密度减低,双肾低密度灶,血管平滑肌脂肪瘤可能,双侧肾盂轻度积水扩张,双侧附件区囊性病变,心包积液。超声心动图提示:轻度肺动脉高压。④其他辅助检查:新斯的明

作者介绍:钱锐,Email:qianrui19990601@126.com;

研究方向:神经内科。

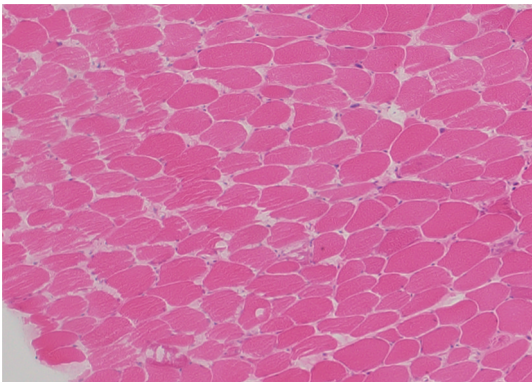
通信作者:田仰华,Email:ayfityh@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:32071054)。

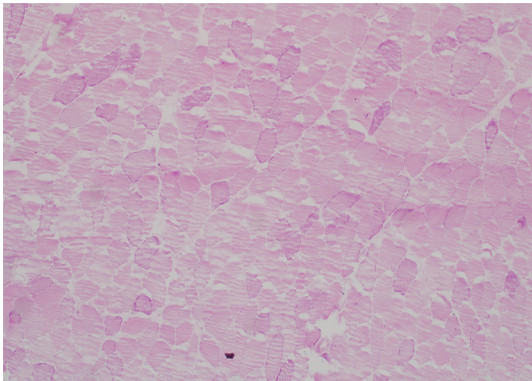
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1050.034

(2024-05-17)

实验阴性。四肢神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)+肌电图(electromyogram, EMG)示:上下肢被检感觉神经、运动神经潜伏期、波幅、传导速度均正常范围;双侧正中神经、胫神经F波潜伏期、出波率正常范围;上下肢被检肌均未见明显自发电活动,部分被检肌运动单位电位(motor unit potentials, MUP)窄小,呈早期募集;重复电刺激阴性。提示:被检肌肌源性损害,累及四肢近端为主。见表2。⑤左侧肱二头肌肌肉活检病理示:HE染色显示肌纤维大小明显不等,小纤维呈圆形,可见大量肌纤维内空泡形成;肌内膜轻度增生;PAS染色显示糖原含量明显增多。结论:所见肌肉病理符合糖原贮积病肌肉病理改变。见图1。⑥酸性α-葡糖苷酶(acid alpha-glucosidase, GAA)检测显示所示酶活性无明显异常。⑦基因检测:经患者及家属知情同意,行基因第二代测序,未检出受检者在检测范围内存在可能可解释当前表型的遗传变异;检出受检者在检测范围内存在 PHKA1 基因临床意义未明的突变,PHKA1 基因与糖原贮积症 9D 型相关,为 X 染色体隐性遗传。治疗:患者住院期间予以无创呼吸机辅助通气,改善 CO<sub>2</sub> 潴留等对症治疗,在明确为糖原贮积症后与患者及其家属反复沟通后患者家属拒绝进一步治疗并予以出院。3 个月后随访,患者张口受限、肢体无力症状较前并未有加重,虽运动后仍有不耐受,但同出院时相比较,未有明显加重;并未有呼吸费力等临床症状,继续随访。



A. HE 染色



B. PAS 染色

图1 患者左侧肱二头肌病理切片染色(200 ×)

表1 患者入院后多次血气分析

项目	第1次	第2次	第3次	第4次	第5次	第6次	第7次
PH	7.413	7.341	7.363	7.431	7.412	7.433	7.332
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	69.7	97.0	143.3	61.8	88.2	128.3	80.4
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	50.3 ↑	91.6 ↑	90.6 ↑	71.4 ↑	64.3 ↑	58.5 ↑	63.5 ↑
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	43.5	51.2	50.4	46.4	40.0	38.2	32.9

注:PH: 血中 H<sup>+</sup> 浓度(mmol/L)的负对数值,正常值为 7.35~7.45;PaO<sub>2</sub>: 动脉血氧分压,正常值为 80~100 mmHg;PaCO<sub>2</sub>: 动脉血二氧化碳分压,正常值为 35~45 mmHg;HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 动脉血碳酸氢盐浓度,正常值为 22~27 mmol/L

表2 患者肌电图结果汇总

肌肉	位置	插入	纤颤	正锐波	束颤	肌强直	波幅	时限	多相电位	募集相
胫前肌	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	正常	正常	(-)	混合相
股直肌	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	正常	正常	(-)	早期募集
股直肌	右	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	正常	正常	(-)	早期募集
髂腰肌	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	部分降低	部分狭窄	增多	早期募集
髂腰肌	右	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	降低	狭窄	增多	早期募集
腓肠肌内侧头	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	正常	正常	(-)	混合相
小指展肌	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	正常	正常	(-)	混合相
肱二头肌	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	降低	狭窄	(-)	早期募集
三角肌	左	正常	(-)	(-)	(-)	(-)	部分降低	部分狭窄	(-)	早期募集

注:肌电图提示患者上下肢被检肌均未见明显自发电活动,部分被检肌 MUP 窄小,呈早期募集

## 2 讨 论

糖原贮积症是一组基因缺陷导致某种酶缺乏或者活性降低,而引起的糖原代谢障碍,使糖原在组织中过多沉积而引起的疾病;而在肌肉组织中沉积可以称为糖原沉积性肌病<sup>[1]</sup>。糖原贮积病可分为多种亚型,分别为相应的酶缺乏引起,可单独累及肌肉,也可累及全身多个脏器系统;其不同的临床亚型,临床表现各异。多表现为不耐疲劳现象、肌无力、肌肉疼痛等临床特征<sup>[2]</sup>。该疾病基因缺陷导致糖代谢的障碍,从而使糖原颗粒堆积肌纤维结构破坏,表现为肌无力与肌萎缩;同时因糖原利用障碍,不能及时为肌肉收缩提供能量,所以患者常常表现为不耐疲劳现象<sup>[1,3]</sup>。相关辅助检查有助于该疾病的诊断:肌酸激酶升高是较为灵敏的肌源性损害指标,但特异性不强;肌电图可以较为准确地判断神经源性与肌源性损害,糖原贮积症患者的肌电图多提示为肌源性损害<sup>[4-5]</sup>;肌肉活检为各种肌病较为精确的鉴别诊断方式,其HE染色显示肌纤维内出现大量空泡样变性或坏死;PAS染色可见病变肌纤维呈阳性或强阳性,但多数病变肌纤维可能因人工处理问题未显示出阳性或者淡染<sup>[6-7]</sup>;进一步糖原贮积症的分型要通过特殊酶组织化学染色与基因分析才能确定<sup>[8]</sup>。

糖原贮积症的诊断应与多发性肌炎、进行性肌营养不良症、先天性肌病、脂质沉积性肌病、线粒体肌病、重症肌无力、吉兰巴雷综合征等疾病进行鉴别<sup>[9]</sup>,对于各种疾病的诊断,肌肉组织病理学检测具有重要价值。患者肌电图提示肌源性损害,后完善肌肉组织病理符合糖原贮积症改变。其中,重症肌无力是一种自身免疫性疾病,多数患者血清有乙酰胆碱受体抗体浓度升高,且多伴胸腺增生,临床上有晨轻暮重、病态疲劳现象,且新斯的明实验多为阳性;行重复神经电刺激可见波幅衰减<sup>[10-11]</sup>。该患者重症肌无力3项抗体谱和新斯的明实验阴性,结合肌电图,可以排除重症肌无力。吉兰巴雷综合征为一种神经根节段性脱髓鞘性多发神经病,除了肌无力,患者还可有四肢末梢性感觉异常,肌张力的减低,腱反射的减弱或消失,四肢肌电图提示有神经传导速度减低,F波、H反射消失,腰穿脑脊液有典型的蛋白细胞分离的改变<sup>[12-13]</sup>;该患者辅助检查以及腰椎穿刺结果不符合吉兰巴雷综合征的典型表现,故可排除该疾病。因此,患者临床诊断考虑糖原贮积症。

既往报道的文献中此类患者多以易疲劳、肌无力,少数以呼吸困难起病,临床表现为缓慢进展的肢体近端无力,后期出现起立与上楼困难;也可出现咳嗽无力与呼吸困难。本文中患者首发症状为张口受限,且有疲劳现象。后因反复CO<sub>2</sub>潴留,完善相关检查后才考虑为糖原贮积症。病程中,

患者四肢近端肌力减退较明显,运动后存在不耐受情况。故在临床上以张口受限为表现且伴有慢性进展性肌无力、原因不明的呼吸衰竭或呼吸功能障碍需考虑糖原贮积症可能。患者的肌酸激酶虽未见明显升高,但肌电图及提示肌源性损害,左侧肱二头肌病理提示糖原贮积症病理改变。因此,该患者临床诊断考虑糖原贮积症。结合特殊酶组织化学染色、患者的起病年龄、临床症状,较为符合糖原贮积症Ⅱ型。然而,本研究给患者送检了酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的检测,结果未见明显酶活性的明显异常。后进一步对患者进行基因二代测序,未检出受检者在检测范围内存在可能可解释当前表型的遗传变异;但检出受检者在检测范围内存在PHKA1(c.3304C>T)基因临床意义未明的突变,PHKA1基因与糖原贮积症9D型相关,为X染色体隐性遗传。据相关文献报道,少数病例显示了PHKA1相关GSD携带者的表型特征。目前PHKA1基因中存在致病突变,包括c.3334G>T、c.3498+1G>c、c.896A>T、c.695delC、c.831G>A、c.1394delT、c.1293delT、c.695delC、c.586G>A、c.3246T>A和c.2594delA等多种突变<sup>[14-17]</sup>。本文在PHKA1(c.3304C>T)检测出临床意义未明确的基因突变,但患者出现了相关临床症状,可能预示着此类基因突变也会是一个诊断糖原贮积症有力的证据。糖原贮积症9D型为X染色体隐性遗传的疾病,但是患者基因报告显示为杂合突变;既往文献并未找到相关病例报道,需进一步探索。此外,追问患者既往病史,患者表示既往已有弱于同龄人的活动耐受能力。据此,本研究推测患者既往可能表现出轻微肌无力症状,但并未予以重视,在感染新型冠状病毒后,患者神经免疫系统与其他系统出现紊乱,进而从生理和心理方面加重了症状,导致患者临床表现较为明显。

综上所述,患者虽然GAA检测显示所示酶活性无明显异常,可初步判断患者并非糖原贮积症Ⅱ型,但根据患者临床表现、肌电图、肌肉病理以及基因分析结果,可以考虑患者为糖原贮积症,具体分型仍不明确。目前对于糖原贮积症的治疗手段仍然十分有限,对于较为常见的糖原贮积症Ⅱ型来看,重组人酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶是患者的特异性治疗药物,但治疗效果仍需进一步观察。多学科共同参与对患者的治疗非常重要<sup>[18-20]</sup>,同时,健康的生活方式以及科学的锻炼有助于患者后期的恢复。

## 参 考 文 献

- [1] 关鸿志,崔丽英.对《糖原贮积病Ⅱ型诊断及治疗专家共识》的解读[J].中国现代神经疾病杂志,2014,14(5):378-381.  
Guan HZ, Cui LY. Insight into "Consensus recommendations for diagnosis and treatment of glycogen storage disease type II"[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2014, 14(5):378-381.



- [2] Martínez M, Romero MG, Guereta LG, et al. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: a case report and literature review[J]. *Medicine*, 2017, 96(51):e9186.
- [3] 吴世陶, 刘 方, 石伟伟, 等. 晚发型糖原贮积病 II 型临床、肌肉组织病理学及分子生物学特征分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(6):466-472.
- Wu ST, Liu F, Shi WW, et al. Clinical, muscle pathology and molecular biological features of late-onset glycogen storage disease type II [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2021, 21(6):466-472.
- [4] 赵 蕾, 崔丽英. 代谢性肌病电生理学研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(6):468-470.
- Zhao L, Cui LY. Research progress of electrophysiology for the diagnosis of metabolic myopathy[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2014, 14(6):468-470.
- [5] Korlimarla A, Spiridigliozzi GA, Crisp K, et al. Novel approaches to quantify CNS involvement in children with Pompe disease[J]. *Neurology*, 2020, 95(6):e718-e732.
- [6] Liong HF, Abdul Wahab SA, Yakob Y, et al. Late-onset glycogen storage disease type II (pompe's disease) with a novel mutation: a Malaysian experience[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2014, 2014:926510.
- [7] Hahn A, Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(13):283.
- [8] Foiadelli T, Gastaldi M, Scaranzin S, et al. Seizures and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies: two paradigmatic cases and a review of the literature[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 41:102011.
- [9] 黄 超, 董 斌, 黄兴圣. 晚发型糖原贮积病 II 型 1 例[J]. *安徽医学*, 2021, 42(9):1074-1075.
- Huang C, Dong B, Huang XS. Late-onset glycogen storage disease type II : a case report[J]. *Anhui Med J*, 2021, 42(9):1074-1075.
- [10] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1):1-12.
- Neuroimmunology Branch of the Chinese Society for Immunology. China guidelines for diagnosis and treatment of myasthenia gravis (2020 edition)[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(1):1-12.
- [11] Huang X, Li YK, Feng HY, et al. Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in southern China[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:77.
- [12] 白艳梅, 姚杰鹏, 郭艳敏, 等. 吉兰-巴雷综合征研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(12):1899-1901, 1906.
- Bai YM, Yao JP, Guo YM, et al. Research progress of Guillain-Barre syndrome[J]. *Chin J Immunol*, 2017, 33(12):1899-1901, 1906.
- [13] Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 397(10280):1214-1228.
- [14] Bisciglia M, Froissart R, Bedat-Millet AL, et al. A novel PHKA1 mutation associating myopathy and cognitive impairment: expanding the spectrum of phosphorylase kinase b (PhK) deficiency[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 424:117391.
- [15] Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, et al. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: case report and literature review[J]. *Neuromuscul Disord*, 2022, 32(9):769-773.
- [16] Wang CC, Yang B, Liu Y, et al. Novel PHKA1 mutation in glycogen storage disease type IXD with typical myotonic discharges[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11):1895-1897.
- [17] Wuyts W, Reyniers E, Ceuterick C, et al. Myopathy and phosphorylase kinase deficiency caused by a mutation in the *PHKA1* gene[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 133A(1):82-84.
- [18] Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study[J]. *J Inher Metab Dis*, 2014, 37(6):945-952.
- [19] Papadopoulos C, Orlikowski D, Prigent H, et al. Effect of enzyme replacement therapy with alglucosidase Alfa (Myozyme®) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 122(1/2):80-85.
- [20] Yang CF, Yang CC, Liao HC, et al. Very early treatment for infantile-onset pompe disease contributes to better outcomes[J]. *J Pediatr*, 2016, 169:174-180.

(责任编辑:曾 玲)