

婴幼儿糖原累积症 I $\alpha$  型合并泌尿系结石 3 例

全文二维码

李东燕 蒋美丹 章玲霞 赵莹 刘飞

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 浙江大学医学院附属儿童医院肾脏科, 杭州 310052

通信作者: 刘飞, Email: alexdevin@163.com

Three cases of glycogen accumulation type I $\alpha$  complicated with urinary calculi in infants

Li Dongyan, Jiang Meidan, Zhang Lingxia, Zhao Ying, Liu Fei

National Children's health and disease clinical medicine research center, Department of Nephrology, children's Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310052

Corresponding author: Liu Fei, Email: alexdevin@163.com

**【摘要】** 糖原累积症(glycogen storage disease, GSD)是先天性酶缺陷所致糖原代谢异常相关的一种常染色体隐性遗传病。本研究以浙江大学医学院附属儿童医院2019年1月1日至2020年12月30日收治的3例糖原累积症I $\alpha$ 型合并泌尿系结石患儿为研究对象,对3例患儿的临床资料、辅助检查、治疗经过进行回顾性分析。

**【关键词】** 糖原累积症/诊断; 糖原累积症/治疗; 肾结石/诊断; 肾结石/治疗

**基金项目:** 浙江省医药卫生厅科技面上项目(2019KY441)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202107020-018

糖原累积症(glycogen storage disease, GSD)是先天性酶缺陷所致糖原代谢异常相关的一种常染色体隐性遗传病,根据酶缺陷不同至少可分为12种类型,其中I型最常见,发病率为1/400 000~1/100 000, I型又可进一步分为I $\alpha$ 和I $\beta$ 亚型,其中I $\alpha$ 型约占80%<sup>[1]</sup>。GSD I $\alpha$ 型患儿可出现泌尿系结石,近年来儿童泌尿系结石发病率逐年上升<sup>[2-6]</sup>。但GSD I $\alpha$ 型合并泌尿系结石多见于青少年及成年人,儿童少见。本文回顾性分析浙江大学医学院附属儿童医院2019年1月1日至2020年12月30日收治的3例婴幼儿GSD I $\alpha$ 型合并泌尿系结石患儿临床资料,探讨其临床特点、诊断及治疗方法。

病例1:女,2岁10个月,因“哭闹伴尿色异常1 d”入院,基因检测确诊为GSD I $\alpha$ 型2年3个月。患儿入院前1 d无明显诱因出现哭闹、尿色异常(呈洗肉水样),无发热等其他症状。体格检查:双肾区无叩痛,尿道口有分泌物。辅助检查:白细胞计数 $12.48 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞54.6%,中性粒细胞33.9%,肌酐 $37 \mu\text{mol/L}$ ,尿酸 $106 \mu\text{mol/L}$ ;尿常规显示隐血+++ ,每高倍镜视野下红细胞计数 $>200$ 、白细胞计数 $>16$ ;尿培养阴性;尿钙 $0.68 \text{ mmol/L}$ ,尿肌酐 $669 \mu\text{mol/L}$ ,尿钙/肌酐 $0.36$ ;尿结石成分为尿酸铵;泌尿系B超显示双肾皮质回声增强,右肾结石 $0.51 \text{ cm} \times 0.43 \text{ cm}$ ,左侧输尿管上段可探及两枚强回声团,一枚位于移行处,一枚距肾盂约 $0.5 \text{ cm}$ ,直径分别为 $1.1 \text{ cm}$ 及 $0.7 \text{ cm}$ ;腹部CT显示左侧输尿管上段多发结石伴左肾积水,右肾结石。

病例2:男,2岁6个月,因“间断血尿10 d”入院,基因检测确诊为GSD I $\alpha$ 型1年7个月。患儿入院10 d后无明显诱因出现阵发性肉眼血尿,间歇期尿色黄,无尿频、尿急、尿痛,无发热、呕吐、腹泻。查体无阳性体征。辅助检查:白细胞计数 $6.80 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞64%,中性粒细胞25.1%;血气分析:酸碱度7.24,碳酸氢根 $-11.1 \text{ mmol/L}$ ,标准碱剩余为 $-13.3 \text{ mmol/L}$ ;血糖 $3.1 \text{ mmol/L}$ ;肌酐 $54 \mu\text{mol/L}$ ,尿酸 $124 \mu\text{mol/L}$ ;尿常规:隐血+++ ,每高倍镜视野下尿红细胞计数 $>150$ ;尿钙 $4.96 \text{ mmol/L}$ ,尿肌酐 $5720 \mu\text{mol/L}$ ,尿钙/肌酐 $0.31$ ;泌尿系B超显示双肾皮质回声增强,右肾结石直径 $0.27 \text{ cm}$ 。CT提示右肾及右侧输尿管近端结石。

病例3:男,3岁10个月,因“呕吐4 d、血尿1 d”入院,基因检测确诊GSD I $\alpha$ 型2年1个月。患儿入院前4 d无明显诱因出现呕吐;伴有腹痛,以脐周为主,可自行缓解;发热,最高体温 $42.0^\circ\text{C}$ ,每日热峰3次。体格检查:咽部充血,腹部膨隆,腹部压痛、无反跳痛,肾区无叩痛。辅助检查:白细胞计数 $16.08 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞23.4%,中性粒细胞68.6%,超敏C反应蛋白 $43.59 \text{ mg/L}$ ;肌酐 $25 \mu\text{mol/L}$ ,尿酸 $442 \mu\text{mol/L}$ ;血气分析:酸碱度7.28,碳酸氢根 $-18.1 \text{ mmol/L}$ ,标准碱剩余 $-14.3 \text{ mmol/L}$ ;尿常规:隐血+++ ,每高倍镜视野下尿红细胞计数 $>100$ ;泌尿系B超显示双肾集合系统内强回声,左右肾集合系统数处强回声光团,左侧直径 $0.67 \text{ cm}$ ,右侧直径 $0.58 \text{ cm}$ 。未行CT检查。

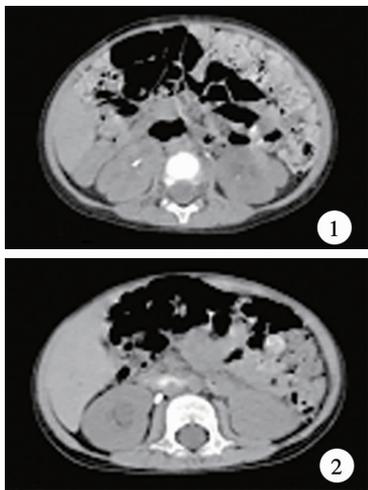


图1 糖原累积症 I a 型合并泌尿系结石病例 1 CT 图片 左侧输尿管上段多发结石伴左肾积水,右肾结石 图2 糖原累积症 I a 型合并泌尿系结石病例 2 CT 图片 右肾及右侧输尿管近端结石

Fig. 1 CT image of a child with glycogen storage disease type I a complicated with urinary calculi in case 1 Fig. 2 CT image of a child with glycogen storage disease type I a complicated with urinary calculi in case 2

3 例 GSD I a 型患儿均合并肾脏结石;病例 1 伴有尿路感染,病例 2 伴有代谢性酸中毒、低血糖,病例 3 伴有胃肠道感染。治疗方案:病例 1 予头孢呋辛抗感染,碳酸氢钠碱化尿液,消旋山莨菪碱解痉治疗;病例 2 予碳酸氢钠碱化尿液,生玉米粉维持血糖稳定;病例 3 予注射用氨苄西林钠舒巴坦钠抗感染,消旋山莨菪碱解痉,碳酸氢钠碱化尿液以及别嘌醇缓释片降尿酸处理。

3 例患儿住院 8~11 d,急性期症状均得到纠正,血常规、尿常规、血气分析以及血糖指标稳定后出院。出院后均予枸橼酸钾溶液口服,长期玉米淀粉代餐预防低血糖。随访 6 个月,3 例尿常规检测均正常;每 2 个月复查泌尿系 B 超 1 次,均未见结石明显增大、增多,血糖控制良好,生长发育维持在正常水平。

**讨论** 泌尿系结石临床表现为血尿、腹痛、反复尿路感染及急性尿路梗阻等症状,严重时可导致急性、慢性肾功能不全等<sup>[7]</sup>。GSD I a 是因 G6PC 基因突变导致葡萄糖-6 磷酸酶-a 缺陷,继而引起肝细胞微粒体缺陷<sup>[8]</sup>。临床主要表现为空腹低血糖、高脂血症、高尿酸血症、高乳酸血症、痛风、结石等,少数表现为肾功能不全。GSD I a 型合并泌尿系结石的确切机制尚不清楚,本组病例 1 存在尿路感染,其结石成份为尿酸铵;病例 2、病例 3 存在慢性酸中毒,病例 3 有高尿酸血症,尿液中枸橼酸含量降低,尿酸含量升高。既往研究认为,慢性酸中毒、高尿酸血症和感染是泌尿系结石形成的有利条件,但 GSD I a 型患儿的结石形成原因还需进一步研究<sup>[9]</sup>。

泌尿系结石患儿(尤其是婴幼儿)常因结石嵌顿于尿路

而引起哭闹、烦躁不安。本组 3 例 GSD I a 型合并泌尿系结石的患儿均为幼儿,起病形式多样。病例 1 以哭闹伴血尿就诊,为泌尿系结石常见的嵌顿表现,易引起家长及医生重视;病例 2 仅表现为间歇血尿,未引起家长重视而延误诊断;病例 3 以呕吐就诊,诊治过程中出现血尿。值得一提的是,GSD I a 型患儿由于肝脏、肾脏和肠黏膜葡萄糖-6-磷酸酶活性均较低,导致葡萄糖-6-磷酸转化为葡萄糖的能力不足,从而导致低血糖;患儿常表现为哭闹、烦躁不安。由于该病临床少见,临床医生(特别是外科医生)对原发病的临床特征认识不足,往往误以为是结石引起疼痛导致患儿哭闹、烦躁不安,以致低血糖处理不及时而造成不可逆的脑损伤。

目前临床上针对泌尿系结石的治疗方法较多,如药物治疗、体外冲击波碎石、手术治疗等。微创手术效果较好,但并发症不可忽视<sup>[10]</sup>。经基因检测诊断为遗传性泌尿系结石的患儿往往结石多发,治疗难度大,容易复发,治疗效果不佳<sup>[11-16]</sup>。预防结石复发的措施包括大量饮水、调整尿液酸碱度以及药物干预等。医生应根据引起结石的病因,采用个体化预防方案,以减少泌尿系结石的发生或复发<sup>[17]</sup>。

综上所述,婴幼儿 GSD I a 型合并泌尿系结石临床表现多样,特异性低,容易误诊,应早期评估血液生化检查以及 24 小时尿液结石危险成分分析结果,加强泌尿系结石的预防;对于已明确合并结石的患儿,应及时行结石成分分析,以精准制定个性化随访方案;同时临床医师应加强对该病的认识,做好患儿家属的健康宣教,努力改善预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索为李东燕、蒋美丹、章玲霞、赵莹,论文调查设计为李东燕,数据收集与分析李东燕、赵莹,论文结果撰写为李东燕,论文讨论分析李东燕、刘飞

## 参 考 文 献

- [1] Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency [J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 27. DOI: 10.1186/1750-1172-6-27.
- [2] 蔡丹, 卢春燕, 安振梅, 等. 一例以痛风为主要表现的糖原累积症 I a 型患者的遗传学分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(10): 1162-1166. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20190518-00249.
- [3] Cai D, Lu CY, An ZM, et al. A case of glycogen storage disease type I a with gout as the main clinical manifestation [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2020, 37(10): 1162-1166. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20190518-00249.
- [4] Modi PK, Kwon YS, Davis RB, et al. Pediatric hospitalizations for upper urinary tract calculi: Epidemiological and treatment trends in the United States, 2001-2014 [J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(1): 13. e1-e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.09.001.
- [5] Xiao J, Wang X, Li J, et al. Treatment of upper urinary tract stones with flexible ureteroscopy in children [J]. Can Urol Assoc J, 2019, 13(3): E78-E82. DOI: 10.5489/auaj.5283.
- [6] Gouru VR, Pogula VR, Vaddi SP, et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis [J]. Urol Ann, 2018, 10(1): 94-99. DOI: 10.4103/UA.UA\_98\_17.
- [7] Wang HC, Liu C, He HY, et al. A case-control study on the risk

- factors of urinary calculus in Uyghur children in the Kashi region [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (2) : 5862-5869. DOI: 10. 4238/2015. June. 1. 3.
- [7] 王维林,孙宁,吴荣德,等. 小儿泌尿外科疾病诊疗规范[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:180-192.  
Wang WL, Sun N, Wu RD, et al. Standardized procedures of diagnosing and treating urological diseases in children [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 180-192.
- [8] Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2011, 35 (5) : 183-196. DOI: 10. 3109/01913123. 2011601404.
- [9] 徐娜,黄晓明,方卫钢,等. 青少年痛风的罕见原因--糖原累积病 I a 型临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (4) : 264-269. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2018. 04. 007.  
Xu N, Huang XM, Fang WG, et al. Glycogen storage disease type I a: a rare cause of gout in adolescent and young adult patients [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2018, 57 (4) : 264-269. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2018. 04. 007.
- [10] 胡家祥,聂梅兰,杨嘉飞. 儿童上尿路结石的外科治疗进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20 (10) : 985-989. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 10. 017.  
Hu JX, Nie ML, Yang JF. Recent advances in surgical treatment of upper urinary calculi in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 (10) : 985-989. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 10. 017.
- [11] Runofsdottir HL, Palsson R, Agustsdottir IM, et al. Long-term renal outcomes of APRT deficiency presenting in childhood [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34 (3) : 435-442. DOI: 10. 1007/s00467-018-4109-x.
- [12] Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up [J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (6) : 1389-1399. DOI: 10. 1016/j. kint. 2019. 08. 018.
- [13] Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, et al. Observations of a large dent disease cohort [J]. *Kidney Int*, 2016, 90 (2) : 430-439. DOI: 10. 1016/j. kint. 2016. 04. 022.
- [14] 周岩,周玉超,刘志红,等. 双肾多发结石、高草酸尿症、肾功能不全[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24 (4) : 395-399.  
Zhou Y, Zhou YC, Liu ZH, et al. Kidney stone, hyperoxaluria, and renal dysfunction [J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2015, 24 (4) : 395-399.
- [15] Ozden E, Mercimek MN. Percutaneous nephrolithotomy in pediatric age group: Assessment of effectiveness and complications [J]. *World J Nephrol*, 2016, 5 (1) : 84-89. DOI: 10. 5527/wjn. v5. i1. 84.
- [16] Miah T, Kamat D. Pediatric Nephrolithiasis: A Review [J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46 (6) : e242-e244. DOI: 10. 3928/19382359-20170517-02.
- [17] 丛小明,孙西钊. 儿童泌尿系统结石的代谢评估[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19 (8) : 661-665. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 08. 001.  
Cong XM, Sun XZ. Metabolic evaluations of pediatric nephrolithiasis [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19 (8) : 661-665. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 08. 001.

(收稿日期:2021-07-10)

**本文引用格式:** 李东燕, 蒋美丹, 章玲霞, 等. 婴幼儿糖原累积症 I a 型合并泌尿系结石 3 例 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21 (5) : 498-500. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202107020-018.

**Citing this article as:** Li DY, Jiang MD, Zhang LX, et al. Three cases of glycogen accumulation type I a complicated with urinary calculi in infants [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21 (5) : 498-500. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202107020-018.

## 临床注册研究方案设计要点

临床注册研究采用先设计后收集临床资料的前瞻性研究方法,在保证研究对象和临床资料同质性、完整性的基础上,兼容回顾性临床研究贴近临床、适应多种临床研究需要的优点。但是,临床注册研究实施方案设计时要注意以下几个问题。第一,要全面综合考虑各方面的要求和实施操作的可行性,将今后各种可能的临床研究需求纳入实施方案的覆盖范围。第二,临床注册研究的对象以单病种或综合征为基础,但是难点在于如何选择对照,这需要结合所研究疾病的诊断、治疗、预后、病因研究的需求等多方面因素予以综合考虑。第三,临床研究方案指标体系的设计原则是尽可能简单,因为临床注册研究是一项常态化工作,在临床平台上实施必须有足够的可行性,同时选取的指标应尽量具有代表性。