

对《糖原贮积病 II 型诊断及治疗专家共识》的解读

关鸿志 崔丽英

【摘要】 糖原贮积病 II 型是一种罕见的进展性溶酶体贮积病,由位于第 17 号染色体上的酸性 α -葡糖苷酶(GAA)基因突变所致,呈常染色体隐性遗传。明确诊断依靠肌肉组织活检、血清 α -葡糖苷酶活性检测和 GAA 基因突变分析。2006 年以来,人重组 α -葡糖苷酶用于该病的治疗,使患者预后显著改善。2013 年《糖原贮积病 II 型诊断及治疗专家共识》在《中华医学杂志》发表,有助于提高国内相关专科医师对该病的认识以及诊断与治疗水平。

【关键词】 糖原贮积病 II 型; α 葡糖苷酶类; 参考标准; 综述

Insight into "Consensus recommendations for diagnosis and treatment of glycogen storage disease type II"

GUAN Hong-zhi, CUI Li-ying

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@yahoo.com)

【Abstract】 Glycogen storage disease type II (GSD II) is a rare progressive lysosomal storage disease caused by deficiency of acid α -glucosidase (GAA). The gene is located in 17q25.3. Diagnosis has been classically made by means of muscular biopsy. Nowadays it is more convenient to screen GAA in dried blood sample followed by GAA assessment in lymphocytes or fibroblasts or by the genetic analysis of mutations. Besides non-specific multiprofessional management, there is a specific enzyme replacement therapy (ERT) since 2006 which compensates for the missing enzyme by administration of recombinant produced enzyme. "Consensus recommendations for diagnosis and treatment of glycogen storage disease type II", published on *Natl Med J China* in 2013, gives us a novel and compressive insight into this rare disease.

【Key words】 Glycogen storage disease type II; Alpha - glucosidases; Reference standards; Review

2013 年 5 月《中华医学杂志》发表《糖原贮积病 II 型诊断及治疗专家共识》(以下简称《共识》)^[1]。该《共识》由中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组和神经肌肉病学组与中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组、神经学组共同组织全国专家,经多次讨论和修订,历时 1 年余完成。近年来,欧美国家也陆续推出糖原贮积病 II 型(GSD II, 又称 Pompe 病)的共识或指南^[2-3],我国《共识》的发表同步于这些国际指南,且更注重结合国内具体医疗情况,突出临床实用性。自 2006 年以来,对糖

原贮积病 II 型的特异性治疗方法——酶替代治疗(ERT)获得重要进展^[4],但这一有效的治疗方法尚难在国内普遍应用,《共识》在此时发表,有助于推动我国对该病的临床研究,提高对该病的认知和治疗水平。

糖原贮积病 II 型是一种罕见的进展性溶酶体贮积病,由位于第 17 号染色体上的酸性 α -葡糖苷酶(GAA)基因突变所致;由于溶酶体内 α -葡糖苷酶活性缺乏,糖原降解障碍,沉积在骨骼肌、心肌和平滑肌细胞溶酶体内,导致细胞破坏和脏器损伤,并引起一系列临床表现。2006 年,人重组 α -葡糖苷酶(rhGAA)用于临床治疗,使患者预后显著改善^[4]。

一、分型与临床表现

糖原贮积病 II 型临床分型依据发病年龄分为婴儿型和晚发型。发病年龄与 α -葡糖苷酶缺乏程度

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.003

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@yahoo.com)

有关, α -葡糖苷酶降低程度越严重, 发病年龄越早, 病情进展越快^[5]。

1. 婴儿型 于 1 岁内发病, 主要累及骨骼肌和心肌, 表现为“软婴儿”, 四肢肌力、肌张力下降。典型患儿于新生儿期至出生后 3 个月内发病, 呈进行性肌无力、运动发育迟缓、喂养困难、吞咽困难, 查体可见心脏扩大、心肌肥厚、肝肿大、舌体胖大; 呼吸肌受累导致通气性呼吸衰竭, 反复肺炎, 气管插管后易产生呼吸机依赖。肥厚型心肌病早期表现为心室肌和室间隔肥厚, 心室流出道梗阻, 随后出现扩张型心肌病, 亦可累及心脏传导系统, 增加室性心律失常和猝死风险。患儿常于 1 岁左右死于循环、呼吸衰竭^[6]。

2. 晚发型 于 1 岁后发病, 亦可至成年期发病, 主要累及躯干和四肢近端骨骼肌和呼吸肌。依据发病年龄又分为儿童型和成年型。儿童型主要表现为运动发育迟缓、四肢无力, Gower 征阳性; 成年型以缓慢进展的肢体近端肌无力为主, 下肢较上肢明显, 腰肌无力或屈髋无力可以是最早表现。呼吸肌无力十分常见, 表现为咳嗽无力、呼吸困难, 严重时需呼吸机辅助通气。少数患者以呼吸肌无力发病^[7], 甚至可因呼吸障碍首诊于呼吸科。约有 74% 的患者存在呼吸功能下降, 38% 表现为明显的膈肌无力^[8]。呼吸肌无力是导致晚发型患者死亡的重要原因。晚发型患者心肌较少受累, 部分患者可有不同程度血管病变, 如胸主动脉瘤、基底动脉瘤等。也有少数患者以血管病变作为首发表现, 而后才出现肌肉病症状^[9]。成年型患者的临床过程一般好于婴儿型和儿童型。肢带肌无力和呼吸肌无力是成年型的主要表现, 翼状肩胛、股四头肌萎缩和眼睑下垂等也十分常见。Güngör 等^[10]对 2002-2009 年诊断与治疗的 268 例未接受酶替代治疗的成年型患者的临床资料进行回顾分析, 患者平均诊断年龄为 38 岁, 诊断后平均生存 27 年, 其中依赖轮椅或呼吸机支持的患者 5 年生存率约为 75%。

二、辅助检查

绝大多数患者实验室检测血清肌酸激酶(CK)水平升高, 为正常参考值的 4~10 倍。外周血涂片糖原染色以镜下可见淋巴细胞胞质空泡变性, 作为初筛方法^[11]。针极肌电图检查多呈肌源性损害, 可出现纤颤电位、复合性重复放电、运动单位电位(MUP)时限缩短和波幅降低等, 部分患者肌电图无特征性改变。选择近端肌肉行针极肌电图检查可

提高阳性检出率, 特别是椎旁肌和下肢近端肌肉。针极肌电图正常者不能排除诊断。

1. 肌肉活检 病理特征为肌纤维呈空泡变性, 空泡大小和形态各异, 糖原染色阳性, 溶酶体酸性磷酸酶染色呈强阳性^[12]。婴儿型患儿肌纤维结构破坏严重, 晚发型患者个体差异较大, 与发病年龄、病程、临床表现、肌肉活检部位等有一定关系。晚发型患者肌肉活检部位可选择肌无力和肌萎缩不严重的肌肉, 包括三角肌、股四头肌、腓肠肌等, 我们也曾在患者肋间肌和椎旁肌组织活检中观察到典型病变。虽然肌肉活检不是明确诊断糖原贮积病 II 型必须的检查项目, 但在许多病因未明的肌肉病病例中, 肌肉活检发现空泡变性和糖原增多是倾向糖原贮积病 II 型的重要提示; 许多情况下是肌肉病理检查阳性可引向正确的诊断方向^[13]。

2. α -葡糖苷酶活性测定 外周血淋巴细胞、组织培养(含纤维母细胞)和肌肉组织 α -葡糖苷酶活性缺乏($<1\%$)或显著降低($<$ 正常参考值 $2\% \sim 40\%$), 是明确诊断糖原累积病 II 型的金标准。近年来, 随着实验室检测技术的改进, 外周血白细胞和干血滤纸片 α -葡糖苷酶活性检测结果十分可靠, 且具有方便、快速、无创等优点, 业已成为糖原贮积病 II 型的一线诊断方法^[14]。

3. 基因突变分析 *GAA* 基因定位于 q25.3, 包含 20 个外显子, 编码一条含 952 个氨基酸的多肽, 目前已发现 300 余种突变类型。糖原贮积病 II 型呈常染色体隐性遗传, 理论上必须 2 个等位基因均突变(纯合或杂合突变)方致病。基因突变具有种族差异性, 某些基因型与临床表型有一定关系。基因学检测主要用于疑难病例或晚发型病例的诊断、已知突变家族致病基因携带者的检出及产前诊断等, 在基因检测结果的判断上需严谨。近年来有学者指出, 亚洲人群中 *GAA* 基因多态性位点 c.1726G>A 和 c.2065G>A 的携带率约为 3.90%^[15], 二者均可降低正常人血清 α -葡糖苷酶活性, 但并不导致疾病的发生, 为假缺陷等位基因^[16], 不能作为诊断糖原贮积病 II 型的实验室依据。

三、诊断与鉴别诊断

《共识》提出了糖原贮积病 II 型的临床诊断路径。由于酶替代治疗正在逐渐成为可能, 早期明确诊断更显重要。尽管临床分型不同, 但其诊断路径是一致的。根据典型临床表现、血清肌酸激酶水平升高、肌肉活检肌纤维内糖原沉积、外周血白细胞

或干血滤纸片 α -葡糖苷酶活性缺乏或显著降低,可初步诊断为糖原贮积病 II 型,再选择下列一项检查方法进一步明确诊断:(1)培养的纤维母细胞、纯化的淋巴细胞或肌肉组织的酶活性测定。(2)GAA 基因突变分析。糖原贮积病 II 型的鉴别诊断包括各种先天性肌病、代谢性肌病,其中婴儿型应注意与脊髓性肌萎缩症 I 型、Danon 病、心内膜弹力纤维增生症、肉碱缺乏症、糖原贮积病 III 或 IV 型等表现为肌无力、肌张力下降或伴心肌病的疾病相鉴别;晚发型应注意与进行性肌营养不良症、线粒体脑肌病、多发性肌炎、糖原贮积病 III 或 IV 型等鉴别^[1,3]。

四、治疗原则

关于糖原贮积病 II 型的治疗,《共识》着重阐述了多学科协作的治疗模式和酶替代治疗的新方法。对于糖原贮积病 II 型这一多系统损害性疾病,建立多学科合作团队参与治疗管理至关重要,包括遗传代谢病专科、心脏科、呼吸科、神经科、重症医学科、理疗科、营养科和心理科等。可以居家应用的无创性辅助通气设备有助于提高患者生活质量,减少住院周期。酶替代治疗是该病治疗方法的重要进步,人重组 α -葡糖苷酶,包括 Myozyme 和 Lumizyme 已通过美国食品与药品管理局(FDA)审批,分别用于婴儿型和晚发型糖原贮积病 II 型的治疗。对于婴儿型患儿,明确诊断后应尽早治疗,可显著延长生存期、改善运动功能和心脏功能;迟发型患者出现症状与体征前,每隔 6 个月对肌力和肺功能进行一次评价,一旦出现症状与体征,应尽早开始酶替代治疗。人重组 α -葡糖苷酶治疗前,应组织多专科进行系统评价,制定个体化治疗方案、治疗目标和随访计划^[1-2]。

综上所述,酶替代治疗的进展为包括糖原贮积病 II 型在内的某些遗传代谢性肌病提供了特异性的治疗方法,并因此提高了社会和医疗界对“孤儿病”的关注与重视。然而,由于此类药物价格昂贵和获取渠道困难,在目前阶段尚难普遍用于我国患者。《共识》的适时发表有助于提高我们对糖原贮积病 II 型的认识,规范其临床诊断与治疗程序,同时也为推动我国糖原贮积病 II 型的临床研究、探索符合国情的实用治疗方法指明了方向。

参 考 文 献

- [1] Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases of Pediatric Branch; Group of Neurology of Pediatric Branch; Group of EMG and Clinical Neurophysiology of Neurology Branch; Group of Neuromuscular Diseases of Neurology Branch in Chinese Medical Association. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of glycogen storage disease type II. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:1370-1373. [中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖原贮积病 II 型诊断及治疗专家共识. *中华医学杂志*, 2013, 93:1370-1373.]
- [2] Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT; AANEM Consensus Committee on Late-Onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*, 2012, 45:319-333.
- [3] Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tift CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*, 2006, 8:267-288.
- [4] Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, Herman GE, Amalfitano A, Thurberg BL, Richards S, Davison M, Corzo D, Chen YT. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*, 2006, 149:89-97.
- [5] Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, Chen CA, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. *Pediatrics*, 2008, 122:E39-45.
- [6] Kishnani PS, Hwu P, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study of the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*, 2006, 148: 671-676.
- [7] Zhang ZQ, Sun YL, Zhang XH, Wang YJ. Respiratory failure as the prominent manifestation in glycogen storage disease type II. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2007, 33:581-584. [张在强, 孙昇临, 张星虎, 王拥军. 以呼吸障碍为突出表现的 II 型糖原累积病 21 例分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33:581-584.]
- [8] van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Stam H. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*, 2011, 104:129-136.
- [9] Zhao YY, Zhao B, Yang XF, Sun YH, Li W, Yan CZ. Clinical, pathological and molecular genetic studies on a pedigree with late-onset Pompe's disease complicated with cerebral vascular diseases. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:561-565. [赵玉英, 赵冰, 杨霞峰, 孙兴华, 李伟, 焉传祝. 伴脑血管病的晚发型 Pompe 病一家系临床、病理和分子遗传学特点. *中华神经科杂志*, 2012, 45:561-565.]
- [10] Gungör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Hagemans ML. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6:34.
- [11] Hagemans ML, Stigter RL, van Capelle CI, van der Beek NA, Winkel LP, van Vliet L, Hop WC, Reuser AJ, Beishuizen A, van der Ploeg AT. PAS-positive lymphocyte vacuoles can be used as diagnostic screening test for Pompe disease. *J Inheret Metab Dis*, 2010, 33:133-139.
- [12] Zaidman CM, Malkus EC, Siener C, Zaidman CM, Malkus EC, Siener C. Qualitative and quantitative skeletal muscle

[1] Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases of Pediatric Branch; Group of Neurology of Pediatric Branch;

- ultrasound in late-onset acid maltase deficiency. *Muscle Nerve*, 2011, 44:418-423.
- [13] Dai YJ, Chen L, Guo YP, Guan HZ, Liu Z, Ren HT, Zhao YH, Cui LY. Clinical and pathological features of 20 patients of glycogen storage disease type II. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:91-95.[代英杰, 陈琳, 郭玉璞, 关鸿志, 刘智, 任海涛, 赵燕环, 崔丽英. 糖原累积病 II 型 20 例临床及病理特点. *中华神经科杂志*, 2011, 44:91-95.]
- [14] Pompe Disease Diagnostic Working Group; Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, Cupler E, Deschauer M, Fumic K, Jackson M, Kishnani P, Lacerda L, Ledvinová J, Lugowska A, Lukacs Z, Maire I, Mandel H, Mengel E, Müller-Felber W, Piraud M, Reuser A, Rupaar T, Sinigerska I, Szlago M, Verheijen F, van Diggelen OP, Wuyts B, Zakharova E, Keutzer J. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*, 2008, 93:275-281.
- [15] Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJ, Okumiya T. High frequency of acid alpha - glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in Japanese population. *Mol Genet Metab*, 2009, 97:190-195.
- [16] Pascual SI. Phenotype variations in early onset Pompe disease: diagnosis and treatment results with Myozyme. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 652:39-46.
- (收稿日期:2014-04-01)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 咳嗽峰流速 cough peak flow(CPF)
- 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子连接物复合体
soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor(SNARE)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
- 快速眼动睡眠期行为障碍
rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)
- 酪氨酸蛋白激酶 B tyrosine protein kinase B(TrkB)
- 磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)
- 脉搏血氧饱和度 pulse oxygen saturation(SpO₂)
- 梅毒螺旋体 treponema pallidum(TP)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 酶替代治疗 enzyme replacement therapy(ERT)
- 美国宾州大学嗅觉识别测验
University of Pennsylvania Smell Identification Test(UPSIT)
- 美国国家生物技术信息中心
National Center for Biotechnology Information(NCBI)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国神经肌肉病和电生理诊断医学协会
American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine(AANEM)
- 美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)
- 美国胸科学会 American Thoracic Society(ATS)
- 美国医学遗传学会
American College of Medical Genetics(ACMG)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 面-肩-肱型肌营养不良症
facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD)
- 脑氧饱和度 cerebral oxygen saturation(ScO₂)
- 脑源性神经营养因子
brain-derived neurotrophic factor(BDNF)
- 内含子剪接沉默子 N1 intronic splicing silencer N1(ISS-N1)
- 鸟氨酸氨基甲酰转移酶
ornithine carbamyl transferase(OCT)
- 牛血清白蛋白 bovine serum albumin(BSA)
- 欧洲呼吸学会 European Respiratory Society(ERS)
- 帕金森病预后量表
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease(SCOPA)
- 平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)
- 强直性肌营养不良症 myotonic dystrophy(DM)
- Hachinski 缺血评分 Hachinski Ischemic Score(HIS)
- 热休克蛋白 70 羧基末端相互作用蛋白
carboxyl terminus of hsp70-interacting protein(CHIP)
- 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)
- β-人绒毛膜促性腺激素
β-human chorionic gonadotropin(β-hCG)
- 日常生活活动力量表
Activities of Daily Living Scale(ADL)
- 溶酶体相关膜蛋白
lysosomal-associated membrane protein(LAMP)
- 神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)
- 神经功能缺损量表 Neurological Deficit Scale(NDS)
- 神经精神科问卷 Neuropsychiatric Inventory(NPI)
- 神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)
- 双水平气道正压通气
bi-level positive airway pressure(BiPAP)
- 丝裂原活化蛋白激酶
mitogen-activated protein kinase(MAPK)
- 酸性麦芽糖酶缺乏症 acid-maltase deficiency(AMD)
- 酸性α-葡糖苷酶 acid α-glucosidase(GAA)
- 随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)
- 胎盘碱性磷酸酶 placental alkaline phosphatase(PLAP)
- 糖原合成酶激酶 3β glycogen synthase kinase-3β(GSK-3β)