

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳 明 原力醫學院副院長

執行秘書：邱重閔、蔡玲貞

行政秘書：林寶靜、李美慧、鄭文玲、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹、鐘純真

1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：

E74.09:type0/E74.01:typeI/E74.02:typeII/E74.03:typeIII/E74.09:typeIV/E74.04:typeV/
E74.09:typeVI-XI/E74.01:Von/Gierke's Glycogen storage disease 肝醣儲積症 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

I 型肝醣儲積症（也稱為 GSDI 或 von Gierke 病）是由稱為糖原的累積引起的遺傳疾病在身體的細胞中。糖原在某些器官和組織，特別是肝臟，腎臟和小腸中的積聚損害其正常功能。

這種情況的症狀通常出現在 3 或 4 個月左右，當嬰兒開始整夜睡覺，不像新生兒那樣頻繁進食。受影響的嬰兒可能有低血糖、癲癇發作、乳酸酸中毒、高尿酸血症及高脂血症。隨著年齡的增長，GSDI 兒童的手臂和腿部都會變瘦，身材矮小。擴大的肝臟可能會出現突出的腹部。腎臟也可能會擴大。受影響的人也可能有腹瀉和黃斑瘤。

GSDI 患者可能會出現青春期延遲。從青年到成年中期開始，受影響的個體可能會有骨質疏鬆症、痛風及肺動脈高壓。女性可能有多囊性卵巢，在受感染的青少年和成年人中，稱為腺瘤的腫瘤可能在肝臟中形成。腺瘤通常是良性的，但偶爾這些腫瘤會變成惡性的。

許多 GSDIb 患者缺乏白血球細胞，這可能使他們易於復發細菌感染。中性粒細胞減少通常在 1 歲時表現出來。許多患病的人也有腸壁炎症。GSDIb 患者可能有口腔問題，包括牙齦發炎、牙周病、牙齒發育異常和口腔潰瘍。嗜中性粒細胞減少症和口腔問題特定於 GSDIb 患者，並且在 GSDIa 患者中通常不會出現。

流行病學

GSDI 的總體發病率為 1 / 100,000 人。GSDIa 比 GSDIb 更常見，佔所有 GSDI 案件的 80%。

基因醫學

兩個基因 G6PC 和 SLC37A4 的突變引起 GSDI。G6PC 基因突變引起 GSDIa，而 SLC37A4 基因突變引起 GSDIb。由 G6PC 和 SLC37A4 基因產生的蛋白質一起工作以分解稱為葡萄糖 6-磷酸的一種糖分子。這種分子的分解產生簡單的糖葡萄糖，這是人體內大多數細胞的主要能量來源。

在突變 G6PC 和 SLC37A4 基因防止葡萄糖-6-磷酸的有效分解。不分解為葡萄糖的葡萄糖 6-磷酸轉化為糖原和脂肪，因此可以將其儲存在細胞內。儲存在細胞內的太多糖原和脂肪可能是有毒的。這種累積會損害整個身體的器官和組織，尤其是肝臟和腎臟，導致 GSDI 的症狀。

遺傳類型

這種情況是以常染色體隱性模式遺傳的，這意味著每個細胞中的兩個基因拷貝都有突變。具有常染色體隱性病徵的個體的父母每個攜帶一個突變基因的拷貝，但是它們通常不顯示病徵的症狀。

【 以上罕病介紹內容摘錄自 [National Institutes of Health](https://www.nationalinstitutesofhealth.gov/) 】

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=2drPnx8zONM>

2. 彰基諮詢顧問醫師：兒童遺傳科 --- 趙美琴醫師

3. 遺傳診斷現況與發展：

彰化基督教醫院 基因醫學部 研究員/學術副主任 馬國欽 博士

肝醣儲積症(Glycogen Storage disease；簡稱 GSD)是一大類先天性遺傳代謝疾病，主要是由於基因發生缺陷使得酵素產生缺失，造成肝醣無法正常代謝因而堆積所致，其中，肌肉與肝臟為人體合成肝醣最主要的場所，故常為該類疾病影響的主要部位。由於在肝醣代謝過程中的任何一個酵素發生問題，都可能造成肝醣儲積(Stone and Adil, 2017)，因此依據產生問題的基因/酵素不同及臨床症狀的差異，肝醣儲積症目前已有十數種以上的分型(表一)。

肝醣儲積症第一型(Glycogen storage disease type I；簡稱 GSD I)，又稱馮吉爾克病 (von Gierke's disease)，新生兒發生機率約為五萬至十萬分之一，是相對常見的肝醣儲積症。GSD I 依據缺失的基因及所影響酵素的的不同，又可細分為兩個亞型：1) 1a 亞型(GSD Ia)，是因為產生 Glucose-6-phosphatase 的 G6PC 基因(位於染色體 17q21.31)發生缺陷，致使葡萄糖-六-磷酸無法轉化成葡萄糖；2) 1b 亞型(GSD Ib)，是因為產生 Microsomal glucose-6-phosphate transporter 的 SLC37A4 基因(位於染色體 11q23.3)發生缺陷，致使葡萄糖-六-磷酸無法運送到細胞的內質網，而造成大量肝醣儲積在器官。GSD Ia 與 Ib 兩種亞型均為體染色體隱性遺傳，常由無症狀分別帶因的父親及母親，同時將各自”隱藏不顯露的基因缺陷”傳給下一代所導致。

GSD I 臨床檢查以腹脹及肝腫大為主。其他症狀包括四肢短小，軀幹肥胖，皮膚較細薄、皮下靜脈清晰可見，頻便、低血糖...等，但最後確診仍需要進行基因檢測。目前在 G6PC 基因已發現一百種以上的遺傳變異，超過八成都為單點突變(point mutations)，在不同族群中，常見的突變形式不盡相同，如 p.R83C 與 p.Q347X 好發於白種人，p.R83C 好發於猶太人，c.459insTA 與 p.R83C 好發於西班牙人，p.R83H 與 p.G727T 好發於中國人，p.G727T 好發於日本人；而 SLC37A4 基因，同樣也已發現超過一百種以上的遺傳變異，約有六成為單點突變，其中 p.G339C 與 c.1211delCT 好發於白種人，而 p.W118R 則常見於日本人(Leonard, 2016)。目前基因檢測可在 GSD I 患者發病或尚未發病前即進行遺傳診斷，若有 GSD I 疾病家族史或疑慮之家庭，也可在婦女懷孕後透過產前遺傳診斷進行檢測，或是夫妻在計畫懷孕前即進行胚胎植入前遺傳診斷。

參考資料：

Leonard DGB (Ed.). Molecular Pathology in Clinical Practice. Springer -Verlag, New York, USA; 2016.
 Stone WL, Adil A. Glycogen Storage Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.

罕見疾病基金會網站(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/28).

表一、肝醣儲積症(Glycogen storage disease; GSD)分型、相關基因及遺傳模式。

黏多醣症類型	疾病通稱/俗稱	影響酵素名稱	基因	染色體位置	主要影響位置	遺傳模式	發生率(出生)
肝醣儲積症第零型(GSD 0)	—	Liver isozyme of glycogen synthase	<i>GYS2</i>	12p12.1	肝臟	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第一型 1a 亞型(GSD Ia)	馮吉爾克病(von Gierke's disease)	Glucose-6-phosphatase	<i>G6P C</i>	17q21.31	肝臟	體染色體隱性	1/50,000-100,000
肝醣儲積症第一型 1b 亞型(GSD Ib)	—	Microsomal glucose-6-phosphate transporter	<i>SLC37A4</i>	11q23.3	肝臟	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第二型(GSD II)	龐貝氏症(Pompe's disease)	Lysosomal acid α -glucosidase / Acid maltase	<i>GAA</i>	17q25.3	骨骼肌與心肌	體染色體隱性	1/40,000-50,000
肝醣儲積症第三型(GSD III)	克芮氏症或弗布斯症(Cori disease or Forbes disease)	Glycogen debranching enzyme	<i>AGL</i>	1p21.2	肝臟、骨骼肌與心肌	體染色體隱性	1/10,000
肝醣儲積症第四型(GSD IV)	安德森症(Andersen disease)	Glycogen branching enzyme	<i>GBE1</i>	3p12.2	肝臟與肌肉	體染色體隱性	1/500,000
肝醣儲積症第五型(GSD V)	麥卡德爾症(McArdle disease)	Muscle phosphorylase	<i>PYGM</i>	11q13.1	骨骼肌	體染色體隱性	1/100,000-500,000
肝醣儲積症第六型(GSD VI)	赫爾斯症(Hers' disease)	Liver phosphorylase	<i>PYGL</i>	14q22.1	肝臟	體染色體隱性	1/65,000-85,000
肝醣儲積症第七型(GSD VII)	Tarui 氏症(Tarui disease)	Muscle-specific subunit of PFK-1	<i>PKFM</i>	—	肌肉與紅血球	體染色體隱性	1/1,000,000
肝醣儲積症第八型(GSD VIII)	#現歸類於肝醣儲積症第六型或第九型 9A1 亞型	—	—	—	—	X-性聯隱性	—
肝醣儲積症第九型 9A1/A2 亞型(GSD IXA1/A2)	—	α subunit of hepatic phosphorylase kinase	<i>PHKA2</i>	Xp22.13	肝臟	X-性聯隱性	—
肝醣儲積症第九型 9B 亞型(GSD IXB)	—	Common β subunit of phosphorylase kinase	<i>PHKB</i>	16q12.1	肝臟與肌肉	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第九型 9C 亞型(GSD IXC)	—	γ subunit hepatic phosphorylase kinase	<i>PHKG2</i>	16p11.2	肝臟	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第九型 9D 亞型(GSD IXD)	—	α subunit muscle phosphorylase kinase	<i>PHKA1</i>	Xq13.1	肌肉	X-性聯隱性	—

肝醣儲積症第十型 (GSD X)	—	Phosphoglycerate mutase	<i>PGAM2</i>	7p13	肌肉	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第十一型 (GSD XI)	# <i>Fanconi-Bickel syndrome</i> 過去歸類於肝醣儲積症第十一型，現不歸類於GSD	Muscle-specific subunit of lactate dehydrogenase	<i>LDHA</i>	11p15.1	肌肉	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第十二型 (GSD XII)	紅細胞醛縮缺乏 (Aldolase A deficiency)	Aldolase A	<i>ALDOA</i>	16p11.2	肌肉與紅血球	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第十三型 (GSD XIII)	—	Muscle predominant form of enolase: β -enolase	<i>ENO3</i>	17p13.2	肌肉	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第十四型 (GSD XIV)	#現歸類於先天性糖基化病第IT型 (CDG 1T)	Predominant form of phosphoglucomutase	<i>PGM1</i>	1p31.3	多重器官	體染色體隱性	—
肝醣儲積症第十五型 (GSD XV)	—	Muscle predominant form of glycogenin	<i>GYG1</i>	3q24	肌肉	體染色體隱性	—

4. 營養團隊之建議：

彰化基督教醫院血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任

彰化基督教醫院血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

人體每天要攝取各類食物提供必須的營養，其中糖類食物消化分解後的葡萄糖，是很重要的營養成分之一，且會合成肝醣儲存在肝臟和肌肉，當人體需要時，再轉化成葡萄糖供應求。而肝醣儲積症 (Glycogen Storage Disease) 為肝醣無法順利轉化成葡萄糖，堆積在體內的一種遺傳代謝疾病。醫療營養治療，以維持正常的血糖水平，預防低血糖，並為生長和發育提供最佳營養。飲食控制必須在確診後立即進行，家長們必須配合醫師及營養師的建議來嚴格執行飲食控制。飲食原則如下：

➤ 均衡飲食為主：

- 醣類：佔總熱量 60-70%。以複合醣類為主（澱粉類，如：飯、麵、生玉米粉等），避免單糖類的攝取（如：砂糖、果糖、蜂蜜、含這些醣類食品等）；牛奶含乳糖，不要過量攝取牛奶（最好每天以 240ml 為限）及含牛奶的產品。

嬰兒不宜哺餵母乳，宜選擇無蔗糖、無乳糖的配方奶粉。

- 蛋白質：佔總熱量 10-15%。高生理價蛋白質（如：豆魚蛋肉類等）。

- 脂肪：小於總熱量 30%。以低脂類來源為主，限制飽和脂肪的攝取，應避免使用動物性油脂，如肥肉、動物皮、炸物、滷汁等，且要減少油煎、油炸、油炒之食品。

➤ 使用生玉米粉：

- 生玉米粉是不好消化的澱粉，在體內緩慢釋放葡萄糖，利用此特性提供患者兩次進食中間，或與正餐主食合併使用，提供足夠熱量及維持血糖恆定，避免低血糖發生。並依年齡層給予每公斤體重 1.5-2.5 公克玉米粉，生玉米粉與水的比例 1:2，以溫水 (<50°C) 沖泡或加至湯、羹、飲料等；依個別需求給予玉米粉量，需與營養師密切討論整體營養素之攝取量，由營養師定期

評估營養狀況是否符合正常生理需求。

➤ 防治慢性病：

●提供醫療營養治療，預防續發性併發症，改善高尿酸血症和高脂血症，維持正常腎功能，預防腎臟疾病的發展，保持脂質在正常範圍內以防止動脈粥樣硬化和胰腺炎。

➤ 其他相關建議：

●防止低血糖和改善代謝功能障礙，有研究就提到夜間使用連續的夜間胃內餵養或玉米澱粉治療，以及白天富含澱粉和低濃度半乳糖和果糖的食物，並防止半夜低血糖。

●因患者體內代謝作用容易產生乳酸鹽，致高量乳酸鹽抑制鈣的吸收，容易有骨密度不良的狀況，多攝取富含鈣質食物或選擇鈣片。還有其他注意的問題，例如生玉米粉如何搭配飲食?進行監測血糖時機等?都是需要了解及處理的。

文獻參考

1. 財團法人罕見疾病基金會-肝醣儲積症

2. Heller S¹, Worona L, Consuelo A. **Nutritional therapy for glycogen storage diseases.** (2008) J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2008)Aug;47 Suppl 1:S15-21.3.

3..Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. **Glycogen Storage Disease Type I.**

In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors.

GeneReviews[®][Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. [2006 Apr 19; updated 2016 Aug 25].

5. 中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閱 醫師

1. 肝醣只進不出的現象在中醫描述為'痰瘀'，這些清理不掉的高營養物質在體內久而久之便成為垃圾，由於其特別容易儲存在肝腎，中醫認為'血不利則為水'(即為西醫認知的水腫現象)，因此治療策略上以活血化瘀、清利肝腎之水為主。目前營養學強調維持血糖穩定，以補充適量醣類與營養素為主，這裡中醫的'瀉法'或許可為輔助治療此疾病的另一角度。

2. 肝醣無法分解為一般葡萄糖來使用，因此患者呈現虛弱疲憊，容易饑餓，中醫認為氣不足則思食，因此補氣是最終目的(補氣可說成是改善患者的能量利用效率)。由於患者糖類轉化功能異常，因此補氣策略重點放在健脾胃(強化小腸)為主，小腸主分清泌濁，加強消化系統功能以減少不適當的肝醣產生，維持良好的醣類利用。