

一例G6PD基因c.1478G>A突变致重症肝炎的病例报告并文献复习



刘 剑, 王艳军, 熊顺军, 何秉燕, 邓幼平, 赵东赤

武汉大学中南医院儿科 (武汉 430071)

【摘要】 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症是常见的酶缺陷病, 全球有超过 5 亿人受到影响, 患者多为 2~10 岁儿童, 通常为急性起病, 表现为急性溶血性贫血, 目前临床上 G6PD 缺乏症患者急性溶血性贫血合并重症肝炎的病例较为少见。本文报告了 1 例以急性溶血性贫血合并重症肝炎为表现, 给予对症支持治疗后迅速恢复的病例。结合患儿临床资料、辅助检查及基因测序结果进行分析, 总结 G6PD 缺乏症导致急性溶血性贫血合并重症肝炎的临床、遗传学特征。此外, 本例患儿基因测序检测出 1 个新的 G6PD 基因突变位点 c.1478G>A (p.Arg493His), 扩展了临床对 G6PD 缺乏症合并严重肝功能损害的遗传学认识。

【关键词】 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; G6PD 基因; 重症肝炎

A literature review and case report of severe hepatitis caused by the G6PD gene c.1478G>A mutation

Jian LIU, Yan-Jun WANG, Shun-Jun XIONG, Bing-Yan HE, You-Ping DENG, Dong-Chi ZHAO

Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Dong-Chi ZHAO, E-mail: zhao_wh2004@hotmail.com

【Abstract】 G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) deficiency is the most common enzyme deficiency disease in humans affecting over 500 million people worldwide, with most patients being children aged 2 to 10 years. G6PD deficiency usually has an acute onset and manifests as acute hemolytic anemia. Clinically, G6PD deficiency leads to acute hemolytic anemia and cases with severe hepatitis are relatively rare. This article reports a case of acute hemolytic anemia complicated by severe hepatitis, which made a rapid recovery after supportive symptomatic treatment. It analyzes the results of the child's clinical data, auxiliary examinations and gene sequencing, and summarizes the clinical and genetic characteristics of acute hemolytic anemia complicated by severe hepatitis caused by G6PD deficiency. In addition, the genetic sequencing of this patient detected a new mutation site of the G6PD gene c.1478G>A (p.Arg493His), which expands the clinical genetic understanding of G6PD deficiency with severe liver damage.

【Keywords】 Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; G6PD gene; Severe hepatitis

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202012073](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202012073)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81870007)

通信作者: 赵东赤, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: zhao_wh2004@hotmail.com

<http://www.jnewmed.com>

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症是临床常见的 X 连锁不完全显性遗传性酶缺陷疾病, 全球估计有超过 5 亿人受到影响, 但各地区的患病率差异较大^[1]。G6PD 缺乏症患者通常无症状, 可因蚕豆及其制品饮食、氧化性药物诱发急性溶血性贫血, 不及时干预甚至可危及生命。大部分患儿是 2~10 岁的男孩, 临床表现为面色苍黄、黄疸、腹痛、发热、尿色深等^[2]。但 G6PD 缺乏症急性溶血性贫血合并混合性高胆红素血症、肝酶明显升高的病例极为少见, 现将我院收治的 1 例 G6PD 缺乏症并发严重肝功能损害病例报道如下。

1 临床资料

患儿, 男, 6 岁 6 个月, 因黄疸 2 天入院, 伴食欲减退及腹痛, 无发热、皮疹、腹泻、腹胀、腰痛、尿频、尿急、尿痛等症状。门诊以 G6PD 缺乏症收入院。起病后, 患儿精神、食欲差, 睡眠可, 大便 2 天前解 1 次, 小便浓茶色, 体力下降, 体重无明显改变。既往史: 出生时因新生儿黄疸住院诊断 G6PD 缺乏症, 但未行遗传学检查, 患儿 3 天前有食用火锅 (底料含豆瓣酱) 史, 无相关用药史。个人史: 第 1 胎第 1 产, 胎龄 39 周顺产出生, 无特殊家族史。入院体格检查: 体温 36.2℃, 脉搏 100 次/分, 呼吸 24 次/分, 血压 106/70 mmHg, 发育正常, 营养中等, 意识清楚, 精神差, 全身皮肤、粘膜及巩膜黄染, 无出血点、瘀斑等, 口唇稍红润, 心肺体检无异常, 腹平软, 中腹部压痛, 无反跳痛, 未触及包块, 肝脾肋下未触及肿大, 肠鸣音正常, 神经系统体检无异常。入院前辅助检查: 血常规提示白细

胞 $7.87 \times 10^9/L$, 血小板 $286.00 \times 10^9/L$, 血红蛋白为 102.0 g/L, 红细胞压积为 31.10%。肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 5 770 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 3 831 U/L, 总胆红素 (TBIL) 662.0 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBIL) 505.0 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 (IDBIL) 157.0 $\mu\text{mol/L}$, 总蛋白 (TP) 67.7 g/L, 白蛋白 (Alb) 42.8 g/L, 球蛋白 (Glb) 24.9 g/L, γ 谷氨酰基转肽酶 (GGT) 99 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 415 U/L。尿常规: 颜色深黄色, 胆红素阳性 (++++), 隐血阳性 (+), 尿胆原阴性 (-), 红细胞 30.0 个/ μL 。溶血性贫血筛查结果见表 1。患儿入院诊断为: ①重症肝炎; ②急性肝功能不全; ③ G6PD 缺乏症。

入院后根据患儿肝功能结果详细询问病史排除急性药物性或中毒性肝损害, 检查了甲肝病毒、乙肝病毒、丙肝病毒、戊肝病毒、EB 病毒及巨细胞病毒排除常见病毒性肝炎。结合患儿溶血及肝功能损害, 检查血清铜蓝蛋白、角膜 K-F 环初筛肝豆状核变性, 根据患儿入院时血清胆红素结果, 行肝胆磁共振平扫及胰胆管造影检查排除胆道梗阻性疾病。检查自身免疫性肝病全套排除自身免疫性肝炎, 检查呼吸道病原抗体、血培养、C 反应蛋白、降钙素原排除感染。根据患儿临床表现腹痛检查腹部 B 超、腹部 CT、血淀粉酶脂肪酶排除消化系统病变。动态复查肝功能、肾功能、电解质功能、凝血功能、血常规、尿常规、血氨、甲胎蛋白, 予以监测生命体征, 计 24 h 出入量、尿量, 测腹围, 观察面色、精神、黄疸及尿色变化等情况, 予以异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、乙酰半胱氨酸、肌苷、维生素 B6、地塞米松、碱化尿液治疗, 输注红细胞及血浆等对症支持治

表1 溶血性贫血筛查结果

Table 1. Hemolytic anemia screening results

项目	检测值	参考值
抗碱血红蛋白测定	0	0~2.5%
血红蛋白A2测定	2.9%	2.5%~3.5%
微量血红蛋白电泳	无异常区带	无异常区带
异丙醇	阴性 (-)	阴性 (-)
高铁血红蛋白还原试验	70%	>75%
G6PD荧光斑点试验	无荧光	可见荧光
变性珠蛋白小体	28%	<30%
H包涵体	阴性 (-)	阴性 (-)
红细胞渗透脆性试验 (开始溶血) (g/L)	4.4	3.8~4.6
红细胞渗透脆性试验 (完全溶血) (g/L)	3.2	2.8~3.2

疗。治疗 14 天后患儿精神食欲好，黄疸基本消退，尿液由浓茶色转为清亮。入院 23 天复查血常规、网织红细胞及肝功能，血红蛋白及网织红细胞恢复正常，ALT 及 AST 均正常，总胆红素 3.6 mg/dL，直接胆红素 2.8 mg/dL，间接胆红素 0.8 mg/dL，结果见图 1。

经患儿父母知情同意，对患儿及其父母采血外送深圳安吉康尔医学检验实验室进行全外显子检测，测序结果显示患者 G6PD 基因存在一个半合子变异：G6PD,Exon12|13,chrX:153760472,NM_000402.3:c.1478G>A(p.Arg493His)，此序列变化导致 G6PD 基因第 1478 位核苷酸 G 被替换为 A(c.1478G>A)，导致第 493 号氨基酸由精氨酸变成组氨酸 (p.Arg493His)。该突变为错义突变。先证者的父亲未见突变，母亲为杂合突变。

结合临床特点及辅助检查排除常见病毒性肝炎、自身免疫性肝炎及一些遗传代谢病后，最终确诊患儿为 G6PD 缺乏症、重症黄疸型肝炎、急性溶血性贫血、急性肝功能不全。本例报道获患儿家属知情同意。

2 讨论

G6PD 缺乏症是一种 X 连锁不完全显性红细胞酶缺陷病，由 G6PD 基因突变所致，该基因位于性染色体 X 长臂 2 区 8 带，包含 13 个外显子及 12 个内含子，共编码 515 个氨基酸^[3]。本例患儿基因突变为 c.1478G>A(p.Arg493His)，其父亲 G6PD 基因为野生型，母亲为杂合子，先证者为半合子，男性半合子和女性纯合子均表现为 G6PD 显著缺乏，其酶活性降低程度相当于 WHO 分类中的 II 类及 I 类^[4]。Luzzatto 等统计了 G6PD 基因突变导致精氨酸变成组氨酸相应的临床表型，结果提示酶的活性降低大多归于 II 类及 I 类，临床表现为急性溶血性贫血、严重新生儿黄疸、慢性非球形红细胞溶血性贫血等^[1]。

本例患儿与已有报道病例的不同之处在于患儿出现了严重肝功能损害，这在 G6PD 缺乏症患者中极其少见，作为个案可扩大临床医师在诊疗工作中对 G6PD 缺乏症患者不典型临床特征的分析思路。余超等报道的 355 例 G6PD 缺乏症儿童多以发热、黄疸、贫血及尿色改变为主要症状，但均无严重肝功能损害的情况^[5]。Hundsdoerfer 等报道了 G6PD 基因第 10 外显子编码的第 1 160 位核苷酸 G 被替换成 A，导致 387 号氨基酸由精氨酸变成组氨酸，最终引起慢性溶血性贫血的情况^[6]。Singh 等报道了 1 例 33 岁 G6PD 缺乏症男性伴有严重多次严重的横纹肌溶解但无明显溶血的异常现象^[7]。Talwar 等报道了 1 例 11 岁 G6PD 缺乏症儿童急性溶血及横纹肌溶解引起的严重急性肾损伤的情况^[8]。Cunningham 等指出蛋白质变异的序列位置是决定该变异的主要因素，但是原始氨基酸和取代氨基酸之间的化学差异也很重要^[9]。每一种变异引起的酶活性改变均有可能引起相应的临床表现，但其临床表现的严重性更多的取决于基因型，而不仅仅是酶的活性^[1]。

本例患儿基因结果提示 G6PD 基因第 12 外显子编码的第 1 478 位核苷酸 G 被替换成 A，导致 493 号氨基酸由精氨酸变成组氨酸，该突变导致的氨基酸替换在 Clinvar 数据库及 Pubmed 数据库均报道为致病。目前全球共发现 G6PD 基因已知突变 230 种，大部分突变为错义突变及小片段缺失，这会导致异常 G6PD 蛋白质的产生，从而引起 G6PD 酶活性的改变^[1]。本例患儿基因突变位

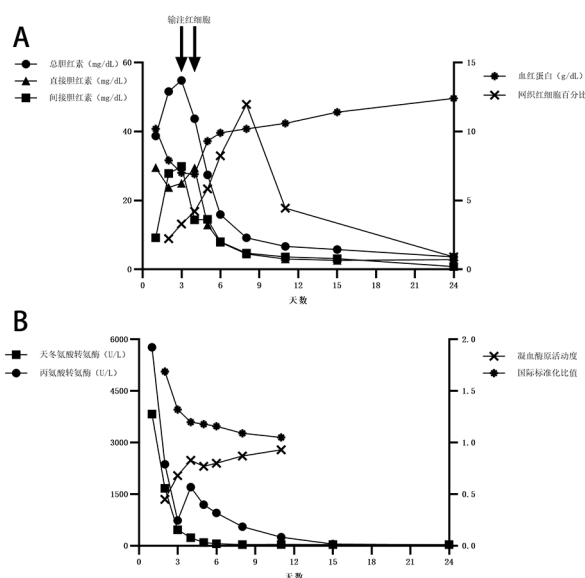


图1 血红蛋白、网织红细胞百分比、凝血功能及肝功能动态变化

Figure 1. Dynamic changes of hemoglobin, reticulocyte percentage, coagulation function and liver function

注：A胆红素、血红蛋白及网织红细胞百分比的变化趋势，黑色箭头标识处为入院后第2、3天输注悬浮红细胞；B肝酶、凝血酶原活动度、国际标准化比值的变化趋势

点在此前的研究^[1,10-11]中均未报道过,这也在一定程度上扩展了 G6PD 缺乏症相关的临床和遗传谱。

本例患儿根据其既往史、临床表现、实验室检查,排除其他原因引起的重症肝炎,通过基因测序诊断 G6PD 缺乏症。在治疗上,去除诱因,溶血期予以足够水分,碱化尿液,输血治疗,并加用抗炎护肝药物及肝细胞膜保护剂,未进行换血治疗。治疗 2 周后,患儿明显好转出院,出院 1 周后复查肝功能基本正常。

综上所述,本研究报道了一例 G6PD 基因新变异 c.1478G>A 导致重症肝炎的少见病例,文献回顾显示,G6PD 基因第 12 外显子 c.1478G>A 变异可能是 G6PD 缺乏症患者重症肝炎的遗传学基础。

参考文献

- Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1225-1240. DOI: [10.1182/blood.2019000944](https://doi.org/10.1182/blood.2019000944).
- Luzzatto L, Aresè P. Favism and Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 60-71. DOI: [10.1056/nejmra1708111](https://doi.org/10.1056/nejmra1708111).
- 陶子馨,朱安娜,杨芳.葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症研究进展[J].中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(3): 49-53. DOI: [10.13470/j.cnki.cjpd.2019.03.011](https://doi.org/10.13470/j.cnki.cjpd.2019.03.011). [Tao ZX, Zhu AN, Yang F. Research progress in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Chinese Journal of Prenatal Diagnosis (Electronic Version)*, 2019, 11(3): 49-53.]
- Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Report of a WHO Scientific Group[J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1967, 366: 1-53.
- 余超,于洁,宪莹,等.儿童 G6PD 缺乏症 355 例临床分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2015,20(3): 126-130. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5323.2015.03.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5323.2015.03.005). [Yu C, Yu J, Xian Y, et al. Clinical analysis in 355 childhood of G6PD deficiency[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2015, 20(3): 126-130.]
- Hundsdoerfer P, Vetter B, Kulozik AE. Chronic haemolytic anaemia and glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency. Case report and review of the literature[J]. *Acta Haematol*, 2002, 108(2): 102-105. DOI: [10.1159/000064749](https://doi.org/10.1159/000064749).
- Singh B, Kaur P, Chan KH, et al. Severe rhabdomyolysis in Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(1): 72-74. DOI: [10.1016/j.amjms.2020.03.018](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.03.018).
- Talwar M, Krishnamurthy S, Parameswaran N, et al. Severe acute kidney injury owing to rhabdomyolysis and intravascular haemolysis in an 11-year-old child with G6PD deficiency[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2019, 39(2): 150-153. DOI: [10.1080/20469047.2018.1439804](https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1439804).
- Cunningham AD, Colavin A, Huang KC, et al. Coupling between protein stability and catalytic activity determines pathogenicity of G6PD variants[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2592-2599. DOI: [10.1016/j.celrep.2017.02.048](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.048).
- He Y, Zhang Y, Chen X, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Han Chinese population: molecular characterization and genotype-phenotype association throughout an activity distribution[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17106. DOI: [10.1038/s41598-020-74200-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74200-y).
- Liu Z, Yu C, Li Q, et al. Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(1): 212-221. DOI: [10.1002/humu.23911](https://doi.org/10.1002/humu.23911).

收稿日期: 2020 年 12 月 31 日 修回日期: 2021 年 02 月 20 日

本文编辑: 桂裕亮 黄笛

引用本文: 刘剑,王艳军,熊顺军,等.一例 G6PD 基因 c.1478G>A 突变致重症肝炎的病例报告并文献复习[J].医学新知,2021,31(4): 307-310. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202012073](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202012073)

Liu J, Wang YJ, Xiong SJ, et al. A literature review and case report of severe hepatitis caused by the G6PD gene c.1478G>A mutation[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(4): 307-310. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202012073](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202012073)