

Thiếu men glucose-6-phosphatase (bệnh lý dự trữ glycogen type I, bệnh von Gierke)

Author: Angela Sun, MD

Section Editor: Sihoun Hahn, MD, PhD

Deputy Editor: Elizabeth TePas, MD, MS

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Jan 2023. | This topic last updated: Feb 15, 2022.

NT NT & NT HN

GIỚI THIỆU

Thiếu hụt Glucose-6-phosphatase (G6PD; MIM #232200), còn được gọi là Bệnh von Gierke, là một bệnh dự trữ glycogen (Glycogen storage disease - GSD). Nó là bệnh dự trữ glycogen đầu tiên xác định được enzyme khiếm khuyết, vì thế nên nó được gọi là bệnh dự trữ glycogen type 1 (GSD I) ([bảng 1](#)). Enzyme thiếu hụt trong GSD I chủ yếu hoạt động tại gan và thận. Bệnh nhân có biểu hiện liên quan đến hạ đường huyết xung quanh 3-4 tháng tuổi. Chẩn đoán được xác định bằng các xét nghiệm gen. Điều trị chủ yếu tập trung vào việc duy trì nồng độ đường máu ở mức sinh lý.

GSD I được thảo luận chi tiết ở bài này. Các thể GSD khác được thảo luận chi tiết riêng. (See "[Liver glycogen synthase deficiency \(glycogen storage disease 0\)](#)" and "[Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency \(Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency\)](#)" and "[Lysosome-associated membrane protein 2 deficiency \(glycogen storage disease IIb, Danon disease\)](#)" and "[Glycogen debrancher deficiency \(glycogen storage disease III\)](#)" and "[Glycogen branching enzyme deficiency \(glycogen storage disease IV, Andersen disease\)](#)" and "[Myophosphorylase deficiency \(glycogen storage disease V, McArdle disease\)](#)" and "[Liver phosphorylase deficiency \(glycogen storage disease VI, Hers disease\)](#)" and "[Phosphofructokinase deficiency \(glycogen storage disease VII, Tarui disease\)](#)".)

Mở rộng về GSD cũng được thảo luận riêng. (See "[Overview of inherited disorders of glucose and glycogen metabolism](#)".)

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc mới của GSD I là 1/100,000 ca sinh sống [1]. Nó là một trong những type phổ biến nhất của nhóm bệnh dự trữ glycogen.

SINH BỆNH HỌC VÀ PHÂN LOẠI

Quá trình thủy phân và vận chuyển G6P cần có men 1-hydrolase xúc tác và các tiểu phân vận chuyển G6P trong bào tương, pyrophosphate, và glucose (hình 1). GSD I là do thiếu hụt hydrolase (phosphatase) hoặc translocase:

- **GSD Ia** là do thiếu hụt enzyme G6P hydrolase (glucose-6-phosphatase [G6Pase]) và chiếm hơn 80% các trường hợp GSD I. G6Pase có mặt ở gan, ruột, thận.
- **GSD Ib** (thiếu hụt chất vận chuyển G6P) là do thiếu hụt enzyme G6P translocase – một enzyme có liên quan về mặt chức năng với G6Pase. Translocase là một enzyme phổ biến và hoạt động như một chất vận chuyển G6P đồng thời hoạt động như một chất đối vận phosphate[2]. Enzyme này cũng đóng vai trò quan trọng với chức năng và cân bằng nội môi của bạch cầu trung tính. [3].

Sự thiếu hụt G6Pase hoặc chất vận chuyển nó dẫn đến tích tụ glycogen tiến triển, chủ yếu ở gan, và hạ đường huyết khi đói, điều này dẫn đến một số rối loạn chuyển hóa thứ phát như mô tả dưới đây.

DI TRUYỀN HỌC

GSD I là một bệnh lý di truyền gen lặn. Gen G6Pase – G6PC nằm trên nhiễm sắc thể 17q21, trong khi gen glucose-6-phosphate translocase, gen số 4 trong nhóm 37 gen quy định chất vận chuyển hòa tan (*SLC37A4*), nằm trên nhiễm sắc thể 11q23.

Hơn 100 biến thể gây bệnh đã được xác định trong gen G6PC [4,5]. Hầu hết là các đột biến sai / vô nghĩa. Các lần xóa, chèn nhỏ và đột biến vị trí gia vị cũng đã được báo cáo. Một số đột biến phổ biến tồn tại ở những bệnh nhân bị GSD Ia. Các đột biến nhỏ như xóa, chèn, nối đoạn cũng đã được báo cáo. Một số đột biến phổ biến ghi nhận ở bệnh nhân GSDIa là:

- c.247C>T (R83C) và c.1039C>T (Q347X) là những thể đột biến phổ biến nhất được tìm thấy ở bệnh nhân da trắng [6,7].
- c.379_380dupTA (p.Tyr128Thrfs) và c.247C>T (R83C) là những biến thể phổ biến nhất ở bệnh nhân gốc Tây Ban Nha [6,7].
- c.648G>T (L216L), đột biến nối đoạn , and c.248G>A (R83H) là những biến thể phổ biến nhất trong cộng đồng người Hoa [4,6,7].

- c.648G>T (L216L) chiếm 91% alen đột biến ở Nhật Bản [4,8] và 75% alen đột biến ở Hàn Quốc [4].
- c.247C>T (R83C) chiếm 98% các biến thể trong cộng đồng người Do Thái Ashkenazi [9].

Hơn 100 biến thể của gen *SLC37A4* đã được phát hiện ở những bệnh nhân GSD Ib [5]. Phần lớn là những đột biến sai nghĩa hoặc vô nghĩa, nhưng có một số lượng đáng kể các đột biến mất và nối đoạn cũng đã được ghi nhận.

- c.1015G>T (G339C) and c.1042_1043delCT là các đột biến phổ biến nhất ở người da trắng [7,10].
- c.352T>C (W118R) chiếm 50% các alen đột biến trong cộng đồng người Nhật. [7,11].

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Trẻ thường biểu hiện bệnh lúc 3- 6 tháng tuổi với gan to, triệu chứng của hạ đường máu, tăng trưởng kém, và có khuôn mặt giống búp bê. Trong một báo cáo từ “the collaborative European study” về GSD I, bệnh nhân mắc GSD Ia và GSD Ib thường biểu hiện bệnh ở độ tuổi trung bình theo thứ tự là 6 tháng (khoảng từ 1 ngày tuổi đến 12 tuổi) và 4 tháng (khoảng từ 1 ngày tuổi đến 4 tuổi) [12]. Phần lớn cả hai type của bệnh đều biểu hiện trước 1 tuổi trong loạt các nghiên cứu này.

Trong “the European study”, các triệu chứng thường gặp được trình bày dưới đây [12]:

- Protruding abdomen- Bụng chướng – 83%
- Rối loạn chuyển hóa, bao gồm hạ đường huyết, nhiễm toan lactic, tăng triglyceride máu và tăng acid uric máu– 71%
- Kém tăng trưởng (tầm vóc thấp, chân gày) – 25%
- Nhiễm trùng tái diễn – 3% trong GSD Ia, 41% trong GSD Ib
- Giảm cơ lực – 13%
- Chậm phát triển tâm thần vận động – 7%

Hạ đường huyết — hạ đường huyết là biểu hiện đặc trưng ở bệnh nhân GSDI. Không giống các bệnh dự trữ glycogen khác, hạ đường huyết trong GDS I được đặc trưng bởi sự giảm ceton máu do ức chế oxy hóa acid béo bởi acid malonic [13]. Bệnh nhân có khả năng chịu đói kém, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, và có thể bị hạ đường huyết trong vòng 1 đến 2 giờ sau bữa ăn.

Các triệu chứng của hạ đường huyết bao gồm: mệt mỏi, khó chịu, cần thức dậy vào ban đêm để ăn, và co giật. Người bệnh thường thích nghi với tình trạng hạ đường huyết và có thể không có triệu chứng dù rằng giá trị đường máu ở mức thấp.

Toan lactic — Toan lactic thường thấy sau khi nhịn ăn. Vì G6Pase, ngoài vai trò của nó trong sự phân hủy glycogen, còn cần thiết cho bước cuối cùng của con đường tân tạo đường. Những bệnh nhân không được điều trị có thể có nồng độ lactat trong máu từ 5 đến 10 mmol/L.

Tăng acid uric máu - Hyperuricemia — Nhiều bệnh nhân có tăng acid uric máu, thứ phát do giảm thanh thải thận và tăng sản xuất thông qua sự thoái hóa của adenine nucleotide[14]. Bệnh gout hiếm khi phát triển trước khi dậy thì [7].

Tăng lipid máu - Hyperlipidemia — Tăng lipid máu rõ rệt, đặc biệt tăng Triglycerid máu, có thể gặp và dẫn đến hình thành các xanthoma và viêm tụy. Tổng hợp de novo triglyceride đã được chứng minh là tăng hơn 10 lần ở các đối tượng mắc bệnh, và việc biến đổi VLDL thành LDL bị trì hoãn[15]. Mối quan hệ giữa tăng lipid máu và bệnh tim mạch ở bệnh nhân GSD I là không rõ ràng. Các nghiên cứu đã chỉ ra lớp áo giữa của động mạch cảnh có thể bình thường hoặc tăng, và loạt ca bệnh đã ghi nhận những kết quả không nhất quán về rối loạn chức năng mạch máu và dấu hiệu nguy cơ tim mạch [16-19].

Bất thường về huyết học - Hematologic abnormalities — thiếu máu, mặc dù không phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị, có thể quan sát thấy ở cả trẻ em và người trưởng thành. Đó có thể là hậu quả của bệnh thận mạn, thiếu hụt dinh dưỡng, chảy máu các adenomas trong gan, viêm ruột ở bệnh nhân type Ib và nhiều yếu tố khác [1]. Rối loạn chức năng tiểu cầu có thể dẫn đến bầm tím và chảy máu cam dễ dàng. Bệnh nhân bị GSD Ib cũng giảm bạch cầu trung tính từng đợt hoặc mãn tính và rối loạn chức năng bạch cầu trung tính. Trong một báo cáo từ European registry ở 57 bệnh nhân GSD Ib, giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 54 trường hợp [20]. Tình trạng này biểu hiện trước 1 tuổi ở 64% bệnh nhân và có thể ghi nhận lần đầu trong khoảng từ 6 đến 9 tuổi ở 18% bệnh nhân. Giảm số lượng bạch cầu hạt từng đợt mà không có chu kỳ rõ ràng ghi nhận ở 45 bệnh nhân, còn giảm bạch cầu hạt dai dẳng ở 5 bệnh nhân (See "[Congenital neutropenia](#)").

Bệnh đường tiêu hóa - Gastrointestinal disease — Bệnh lý ruột viêm (Inflammatory bowel disease - IBD) phổ biến ở GSD Ib [21,22]. Các triệu chứng thường được báo cáo bao gồm: đau bụng mạn tính, ỉa máu, nhiễm trùng quanh miệng và quanh hậu môn, các áp xe. IBD có thể xảy ra ở GSD Ia và có thể không được chẩn đoán. [23].

Các rối loạn nội tiết - Endocrine disorders — Tầm vóc thấp thường phổ biến nếu bệnh nhân không được quản lý bệnh thích hợp. Bệnh nhân thường dậy thì muộn, chu kỳ kinh nguyệt không đều[24]. Buồng trứng đa nang và rong kinh cũng đã được ghi nhận. Khả năng sinh đẻ dường như không bị suy giảm, và mang thai thành công mà không cần sử dụng đến các phương pháp hỗ trợ sinh sản đã được báo cáo. [1,24,25].

Sự gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh lý tự miễn của tuyến giáp và suy gipax đã được báo cáo ở bệnh nhân GSD Ib [26]. Nồng độ vitamin D thường thấp [27].

Bệnh lý thận - Kidney disease — Bệnh lý thận là kết quả của việc tích tụ glycogen trong thận. Protein niệu, đá máu, canxi hóa thận và thay đổi độ thanh thải creatinin thường xảy ra sau một giai đoạn tăng lọc không có

triệu chứng. Sỏi thận là kết quả của cả tăng calci niệu và tăng acid uric niệu. Thận to lên, mô bệnh học cho thấy xơ hóa cầu thận từng đoạn khu trú và xơ hóa kẽ thận [14,28-30]. (See "[Focal segmental glomerulosclerosis: Epidemiology, classification, clinical features, and diagnosis](#)".)

Tăng huyết áp ([table 2](#) and [table 3](#)) thường gặp, thường khởi phát trong thập kỷ thứ 2 của cuộc đời hoặc muộn hơn. Một nhóm nhỏ bệnh nhân bị suy thận tiến triển và bệnh thận giai đoạn cuối [28].

Các bất thường thần kinh - Neurologic abnormalities — Bệnh nhân bị GSD I có nguy cơ bị co giật do hạ đường huyết, nếu tái phát, có thể dẫn đến suy giảm phát triển thần kinh. Chỉ số thông minh (IQ) có thể bình thường, nhưng chức năng và cấu trúc não có thể bị thay đổi do tái phát hạ đường huyết nghiêm trọng. Trong một nghiên cứu so sánh chức năng não và hình thái ở những bệnh nhân có GSD I và nhóm chứng tương ứng về độ tuổi và giới tính, cho thấy ở những bệnh nhân bị GSD I có tăng tỷ lệ điện não đồ bất thường (26 so với 3%), điện thế gọi thị giác - visual evoked potentials- (38 so với 8 percent), điện thế gọi cảm giác tự thân - somatosensory evoked potentials - (23 so với 0%), điện thế gọi thính giác - brainstem auditory evoked potentials - (16 so với 0%) và bất thường trên cộng hưởng từ (MRI) (57 so với 0 phần trăm)[31]. Các bất thường MRI bao gồm giãn rộng sừng chẩm và/hoặc tăng tín hiệu của chất trắng dưới vỏ ở thùy chẩm hoặc thùy đỉnh. Một số những bất thường này có tương quan với tần suất của các đợt hạ đường huyết cần nhập viện, nhưng sự đóng góp của các yếu tố khác, liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến GSD I, vẫn chưa rõ ràng. Chỉ số thông minh (IQ) là bình thường và tương tự giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (trung bình lần lượt là 97.2 và 100.1).

Adenoma tại gan - Hepatic adenomas — Hầu hết người lớn phát triển adenoma ở gan trong thập kỷ thứ hai đến thứ ba của cuộc đời. Các adenoma có thể dẫn đến xuất huyết trong gan và trải qua trở thành ác tính khoảng 10%[32]. Sự to lên của các adenoma gan có từ trước hoặc sự xuất hiện của adenoma mới trong khi mang thai đã được báo cáo ở bệnh nhân GSD I [24]. Các tổn thương gan khu trú khác bao gồm u nguyên bào gan, tăng sinh nốt khu trú - focal nodular hyperplasia, và thâm nhiễm mỡ khu trú hoặc lan tỏa.

Giảm mật độ xương - Decreased bone density — Loãng xương được quan sát thấy ở hơn một nửa số bệnh nhân người lớn bị GSD Ia và Ib [33]. Giảm khoáng hóa của xương có thể do nhiễm toan lactic mạn tính, ảnh hưởng của sự giải phóng cortisol (để đáp ứng với tình trạng hạ đường máu) đối với các nguyên bào xương, và do ảnh hưởng của việc điều trị GSD, bao gồm chế độ ăn hạn chế lactose và galactose dẫn đến thiếu hụt vitamin D.

Tăng áp phổi - Pulmonary hypertension — Một số ít bệnh nhân bị tăng áp phổi, điều này có thể dẫn đến suy tim sung huyết.[34,35].

CHẨN ĐOÁN

GSD I cần được nghi ngờ ở những bệnh nhân có hạ đường máu, toan lactic, tăng triglyceride máu, tăng acid uric máu, gan to có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính.

Xét nghiệm DNA là cần thiết để chẩn đoán xác định GSD Ia hay Ib. Giải trình tự của *G6PC* (G6Pase gene) và *SLC37A4* (glucose-6-phosphate translocase gene) đã được phổ biến rộng rãi. Sinh thiết gan để đánh giá mô bệnh học và phân tích enzyme đã từng được áp dụng nhưng hiện nay hiếm khi cần thực hiện. Mô bệnh học của gan nổi bật lên là sự tích trữ glycogen cùng với sự thâm nhiễm mỡ đáng kể và có thể có xơ hóa tối thiểu.

A guideline for the diagnosis and management of GSD I is available from the American College of Medical Genetics and Genomics [1].

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Các chẩn đoán chính cần xem xét là các dạng GSD khác gây hạ đường huyết, đó là các type GSD type 0, III, VI và IX (table 1). Bệnh nhân GSD type III có thể có men aspartate transaminase (AST) và alanine transaminase (ALT) tăng rất cao, và hạ đường huyết nhẹ hơn. Ngoài ra, nó thường có uric acid và lactic acid bình thường. Ketosis biểu hiện rõ rệt hơn nhiều trong các type GSD types 0, III, VI, and IX khi so sánh với type I. GSD type 0 không gây gan to. Cuối cùng, xét nghiệm gen là cần thiết để xác nhận các type GSD cụ thể.

ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân GSD I nên được quản lý bởi một nhóm chuyên gia có kinh nghiệm bao gồm nhà di truyền học, chuyên gia dinh dưỡng, điều dưỡng và nhân viên xã hội. Các chuyên khoa khác có thể bao gồm thần kinh, gan mật, huyết học và nội tiết [1].

Mục tiêu điều trị là duy trì nồng độ đường sinh lý. Các thông số lâm sàng và sinh hóa khác, bao gồm tăng trưởng, toan lactic, và tăng triglyceride, cải thiện song song với việc kiểm soát đường huyết.

Guidelines điều trị GSD I khuyến cáo các đích sinh hóa như sau [36]:

- Đường huyết trước ăn > 3.5-4 mmol/L (63-72 mg/dL)
- Tỷ lệ lactate/creatinine niệu <0.06 mmol/mmol
- Nồng độ acid uric huyết thanh ở mức bình thường cao theo tuổi
- Bicarbonate máu tĩnh mạch >20 mmol/L (20 mEq/L)
- Nồng độ triglyceride huyết thanh <6.0 mmol/L (531 mg/dL)
- Nồng độ alpha-1 antitrypsin trong phân bình thường với GSD Ib
- Chỉ số khối cơ thể giữa 0.0 và + 2.0 độ lệch chuẩn (calculator 1 và calculator 2)

Phòng ngừa hạ đường huyết — Đưa trẻ nên được cho ăn thường xuyên, khoảng thời gian phù hợp với lứa tuổi. Trong một số ít các trường hợp, chúng có thể cần được cho ăn thường xuyên hơn. Ngay từ sớm, trẻ sơ sinh không nên được cho ngủ qua đêm. Một số có thể cần cho ăn liên tục qua sonde dạ dày. Dịch truyền glucose tối

ưu từ 8-10 mg/kg/phút đối với trẻ sơ sinh và 4-8 mg/kg/phút đối với trẻ lớn [1]. Sau 1 tuổi, trẻ nên được cho ăn ít nhất 3 lần hàng ngày với các bữa phụ xen kẽ.

Giữa các bữa ăn, nồng độ glucose được duy trì bằng cách thường xuyên uống dung dịch chứa glucose, thường ở các dạng bột ngô chưa nấu chín – là chuỗi glucose phân hủy chậm. Trong nhiều trường hợp, liều của bột ngô cần thiết trong đêm. Điều trị lâu dài với bột ngô chưa nấu chín giúp cải thiện tốc độ tăng trưởng trên bệnh nhân GSD type I [37-39]. Tác dụng phụ của bột ngô bao gồm tiêu chảy, chướng bụng và tăng cân nhanh. [40].

Liều của bột ngô là 1.6 g/kg mỗi 3-4 giờ đối với trẻ nhỏ và 1.7-2.5 g/kg mỗi 6 giờ ở trẻ lớn, trẻ vị thành niên, và người lớn (1 muỗng cà phê tương đương với khoảng 8.6g) [1]. Liều được điều chỉnh theo cá thể hóa. Vì trẻ sơ sinh không tiêu hóa tốt bột ngô do thiếu amylase tuyến nước bọt, nên khuyến cáo bắt đầu dùng bột ngô sau 6-12 tháng tuổi, khi amylase tăng hoạt động. Nhu cầu bột ngô giảm dần theo tuổi, và thất bại chỉnh liều ở bệnh nhân lớn có thể gây tăng cân quá mức, gan to trầm trọng hơn, và cường insulin [41].

Dinh dưỡng — Làm việc với các chuyên gia dinh dưỡng là cần thiết trong chăm sóc bệnh nhân GSD I.

Carbohydrates phức tạp nên chiếm phần lớn trong chế độ ăn (60-70% tổng năng lượng nạp vào) [1]. Đường, nước ép trái cây, syro chứa nhiều fructose, và **sorbitol** nên tránh. Lactose, galactose, fructose, và sucrose nên hạn chế vì chúng cũng phụ thuộc G6Pase trong quá trình chuyển hóa. Không giống với các thể GSDs khác, chế độ ăn giàu protein không có lợi để duy trì glucose trong GSD I, vì quá trình tân tạo đường cũng phụ thuộc vào sự thủy phân của G6P. Vitamin và khoáng chất cần thiết, đặc biệt là canxi và vitamin D, nên được bổ sung vào chế độ ăn.

Điều trị toan lactic — Toan lactic, nếu dai dẳng, có thể được điều trị với citrate hoặc bicarbonate đường uống, nó cũng làm kiềm hóa nước tiểu và giảm thiểu nguy cơ sỏi thận và sỏi niệu quản.

Điều trị tăng acid uric máu — Không có đồng thuận trong điều trị tăng uric máu với thuốc. **Allopurinol** làm giảm nồng độ acid uric và có thể được dùng trên những bệnh nhân có tăng acid uric dai dẳng hoặc có các đợt gout tái phát. **Colchicine** có thể được dùng trong đợt cấp. Sử dụng dầu triglycerid chuỗi trung bình ở một nghiên cứu nhỏ cho thấy cải thiện nồng độ acid uric và giảm nhu cầu carbohydrate [42].

Điều trị tăng lipid máu — Các thuốc giảm lipid như 3-hydroxy-3-methyl-glutarylcoenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors và fibrate có thể được dùng. Can thiệp chế độ ăn (eg, triglyceride chuỗi trung bình) có thể hiệu quả trong giảm triglyceride và acid lactic bằng cách cải thiện quá trình oxi hóa acid béo và giảm đường phân nhưng cần đánh giá thêm [43]. Tuy nhiên, tăng lipid máu ở những bệnh nhân GSD I chỉ đáp ứng một phần với điều trị thuốc và/hoặc chế độ ăn. Điều trị khởi sau ghép gan [44]. (See "[Dyslipidemia in children and adolescents: Management](#)" and "[Hypertriglyceridemia in adults: Management](#)".)

Dầu cá không làm giảm liên tục nồng độ triglyceride và cholesterol huyết thanh và có thể gây tăng hình thành xơ vữa do tăng oxy hóa lipoprotein [45].

Giảm bạch cầu hạt — Bệnh nhân GSD Ib và giảm bạch cầu hạt nên được điều trị với granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) [1,46]. Điều trị với G-CSF tăng số lượng bạch cầu hạt, giảm tần suất và mức độ nhiễm trùng, cải thiện triệu chứng ruột viêm [46,47]. Lách to là biến chứng nghiêm trọng nhất của G-CSF.

Thiếu máu — Điều trị thiếu máu có thể bao gồm bổ sung sắt và erythropoietin, dựa vào mức độ nặng [1].

Bệnh lý ruột viêm — IBD được điều trị theo cách tiếp cận thông thường. Bệnh nhân cũng đáp ứng với G-CSF và empagliflozin, được dùng trong điều trị giảm bạch cầu hạt.

Tâm vóc thấp — Hormone tăng trưởng không ảnh hưởng đến chiều cao sau cùng và không nên dùng, vì nó có thể gây phát triển hoặc tăng kích thước hoặc số lượng adenoma gan [1,36]. Kiểm soát chuyển hóa tốt giúp cải thiện chiều cao và cân nặng.

Loãng xương — Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scans và nồng độ vitamin D 25-OH nên được kiểm tra thường xuyên để theo dõi xương. Bổ sung calci và vitamin D cần thiết [1].

Bệnh lý thận — Siêu âm thận hàng năm để đánh giá kích thước và sỏi thận. BUN, creatinine, phân tích nước tiểu, định lượng microalbumin, và các xét nghiệm chức năng thận khác nên được kiểm tra thường xuyên định kỳ, thường là hàng năm ở trẻ và mỗi 6 tháng ở người lớn [1]. Kiểm hóa nước tiểu với citrate đường uống giúp giảm nguy cơ hình thành sỏi. Potassium citrate được ưu tiên hơn bicarbonate [53].

Ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể nên được bắt đầu trên những bệnh nhân có tiểu đạm dai dẳng để làm chậm tiến triển xấu chức năng thận [1,36,54]. Tăng huyết áp dai dẳng mặc dù đã dùng ức chế men chuyển thì nên điều trị. Ghép thận, thường đi kèm với ghép gan có thể được thực hiện ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối.

Ung thư tế bào gan — Hepatocellular carcinoma (HCC) được biết là biến chứng muộn của GSD I [55]. Adenoma chuyển dạng sang HCC có thể gặp trên những bệnh nhân kiểm soát chuyển hóa tốt [56]. Siêu âm gan nên được thực hiện mỗi 12-24 tháng ở trẻ < 18 tuổi để sàng lọc HCC. CT hoặc MRI có cản quang được khuyến cáo mỗi 6-12 tháng ở trẻ lớn hơn [1]. Thuốc tránh thai đường uống là chống chỉ định ở trẻ gái GSD I vì estrogen tăng nguy cơ adenoma gan. Tuy nhiên, thuốc tránh thai chỉ chứa progestin là một lựa chọn [1,24]. Trong quá trình mang thai, adenoma phải được theo dõi do nguy cơ tăng kích thước và vỡ. (See 'Hepatic adenomas' above.)

Tăng áp phổi — Siêu âm tim nên được thực hiện khi trẻ 10 tuổi để sàng lọc tăng áp phổi [1,36]. Xét nghiệm này nên được lặp lại mỗi 3 năm hoặc sớm hơn nếu lâm sàng có chỉ điểm.

Ghép gan — Ghép gan được chỉ định trên bệnh nhân GSD 1 có kiểm soát chuyển hóa kém, adenoma diễn tiến xấu, HCC, và/hoặc suy gan hoặc thận [1,57].

Ghép gan giúp giải quyết tình trạng hạ đường huyết và rối loạn chuyển hóa thứ phát bao gồm toan lactic, tăng triglyceride, và tăng acid uric máu [44,57]. Bệnh nhân có thể ăn chế độ ăn bình thường sau ghép gan. Giảm tăng trưởng và giảm bạch cầu hạt thường dai dẳng trong GSD Ib sau ghép gan [58].

Một số bệnh nhân GSD Ia phát triển suy thận sau ghép gan. Điều này có thể do diễn tiến tự nhiên của bệnh hoặc do tác dụng phụ các thuốc ức chế miễn dịch. Kết hợp ghép thận và ghép gan có thể được thực hiện [59-62].

KẾT CỤC

Biến chứng do GSD I dai dẳng ở người lớn. Trong một nghiên cứu, kết cục lâu dài được đánh giá ở 37 bệnh nhân GSD Ia và 5 bệnh nhân GSD Ib ≥ 18 years of age [64]. Kết cục được ghi nhận như sau:

- Gan to – 100%
 - Tầm vóc thấp – 90%
 - Tăng uric máu – 89%
 - Thiếu máu – 81%
 - Tăng cholesterol máu – 76%
 - Tăng triglycerides huyết thanh – 100%
 - Adenoma gan – 75%
 - Tiểu đạm – 67%
 - Vôì hóa thận – 65%
 - Loãng xương hoặc gãy xương – 27%
-
-

TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO

- Glucose-6-phosphatase deficiency (G6PD; glycogen storage disease type I [GSD I]), còn được gọi là bệnh von Gierke, là bệnh lý di truyền gen lặn NST thường do thiếu men glucose-6-phosphate (G6P) hydrolase (type Ia) hoặc G6P translocase (type Ib) ([figure 1](#)).
(See '[Pathogenesis and classification](#)' above and '[Genetics](#)' above.)
- Bệnh nhân thường biểu hiện sớm với chậm lớn, gan to, hạ đường huyết, co giật, và toan lactic. Ngoài ra các biểu hiện khác bao gồm bệnh lý thận, tăng uric máu, tăng triglyceride máu, và ở những bệnh nhân GSD type Ib, nhiễm trùng tái phát do giảm bạch cầu hạt. (See '[Clinical features](#)' above.)
- Chẩn đoán GSD I xác nhận bằng xét nghiệm gen. (See '[Diagnosis](#)' above and '[Genetics](#)' above.)
- Mục tiêu điều trị là duy trì nồng độ đường sinh lý. Các thông số sinh hóa khác, như toan lactic và tăng triglyceride máu, cải thiện theo mức độ kiểm soát đường huyết. (See '[Management](#)' above.)
- Nồng độ đường được duy trì với chế độ ăn nhiều bữa, và chỉ định uncooked cornstarch. (See '[Prevention of hypoglycemia](#)' above.)
- Điều trị khác có thể cần thiết cho tình trạng tăng uric máu, tăng mỡ máu, tiểu đạm, giảm bạch cầu hạt và bệnh lý ruột viêm (IBD).