

• 病例报告 •

以肥厚型心肌病和视力障碍为表现的 Danon 病 1 例

赵晓燕¹ 王楚楚² 戴东普¹ 杜文婷¹ 董建增¹

[关键词] Danon 病; LAMP-2 基因; 肥厚型心肌病

doi: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.020

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] D

Early onset of cardiomyopathy and visual disorder in a boy with Danon disease associated with a de novo mutation of the LAMP2 gene

ZHAO Xiaoyan¹ WANG Chuchu² DAI Dongpu¹ DU Wenting¹ DONG Jianzeng¹

(¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital; ²Department of Bioinformation, College of Life Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450018, China)

Corresponding author: DONG Jianzeng, E-mail: jz_dong@126.com

Summary Danon disease is an X-linked dominant cardioskeletal myopathy due to mutations in the lysosome-associated membrane protein-2 gene (LAMP-2). This mutation causes a deficiency of the LAMP2 protein, which leads to glycogen accumulation mainly in the brain, muscle, and cardiac cells. Thus, it is a glycogen storage disease mainly characterized by cardiomyopathy, skeletal myopathy, and mental retardation. Other infrequent manifestations contain retinal disease, hepatic disease, and pulmonary disease. This is an important documentation of a boy with de novo Danon disease clearly associated with cardiomyopathy and visual disorder.

Key words Danon disease; lysosome-associated membrane protein-2 gene; cardiomyopathy

Danon 病是一种罕见的 X 连锁显性遗传性溶酶体病,溶酶体相关膜蛋白-2 (lysosome-associated membrane protein-2, LAMP-2) 基因突变是 Danon 病的主要原因。这种基因突变可引起 LAMP-2 蛋白缺乏使糖原在脑细胞、肌肉细胞及心肌细胞中蓄积^[1-2]。因此, Danon 病以肥厚型心肌病、骨骼肌病和智力障碍三联征为主要临床表现^[2-3]。此外,一些较少见的临床表现包括视网膜病^[4]、肝脏疾病^[3,5-6]和肺部疾病^[7]。目前,关于该病的病例报道非常少,本文报道我们发现的 1 例以肥厚型心肌病及视力障碍为临床表现的新发 (de novo) Danon 病。

1 病历资料

患儿,男,4 岁,因“发现心电图异常 5 天,心肌酶异常 1 天”于 2016-09-29 入郑州大学第一附属医院。5 天前体检心电图示:左心室肥厚, V1-V3 导联 T 波低平, ST-T 改变。患儿无心悸、胸闷、胸痛等症状。4 天前查心脏彩超示:左室壁均匀性肥厚,左室流出道及主动脉瓣流速增快(考虑肥厚型心肌病致左室流出道狭窄)。1 天前,查心肌酶示:肌酸激酶 278 U/L、肌酸激酶同工酶 92 U/L。既往史:5 天前,因双眼视力下降诊断为“双侧视神经炎”。

家族史:祖父母、父母健康状况良好,无与患儿类似疾病。入院体检:四肢肌张力正常,肌力 V 级。实验室结果:血肌钙蛋白 T 0.06 ng/ml(参考值 0~1.7 ng/ml),前体脑钠肽 6 885.00 pg/ml(参考值 0~125 pg/ml),肌酸激酶 422 U/L(参考值:39~308 U/L),肌酸激酶同工酶 26 ng/ml。心电图示:左心室肥厚, avR 导联 ST 段抬高,其他导联 ST 段压低(图 1)。超声心动图示:二尖瓣前叶可见 SAM 征,左室肥厚(考虑梗阻非对称性肥厚性心肌病)(表 1)。给予口服美托洛尔缓释片。2018-07-14 患儿因上颌前牙唇侧异位萌出再次于我院就诊。复查心电图示:左心室肥厚, avR 导联 ST 段抬高,其他导联 ST 段压低,与 2 年前心电图对比无明显变化。超声心动图示:二尖瓣前叶可见 SAM 征,左室肥厚(考虑梗阻性非对称性肥厚型心肌病)(表 1),与两年前超声心动图结果对比,患者心室壁厚度明显增加,但左室流出道血流速度及峰值压差明显下降。

为进一步明确诊断,我们使用新一代基因测序技术检测了与遗传性心肌病相关的 155 种基因。基因检测的书面同意书获得患儿父母及祖父的同意并获得郑州大学伦理委员会的批准。结果显示患者 LAMP-2 基因存在一个 c. 928G > A (p. V310I) 基因变异,该变异类型为纯合。该变异与 Danon 病有高度相关性。在患儿父母、弟弟及祖父

¹ 郑州大学第一附属医院心血管内科(郑州, 450018)

² 郑州大学生命科学学院生物信息学系

通信作者:董建增, E-mail: jz_dong@126.com

的基因检测结果中未发现上述基因变异(图 2),经短串联重复序列(STR)分型验证该患者为新发变异(de novo),该变异也曾被报道为新发变异^[8]。

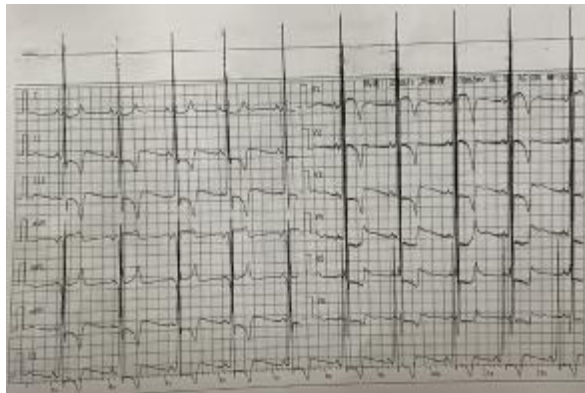


图 1 心电图检查示左室肥厚,avR 导联 ST 段抬高,其他导联 ST 段压低
 Figure 1 Left ventricular hypertrophy in ECG

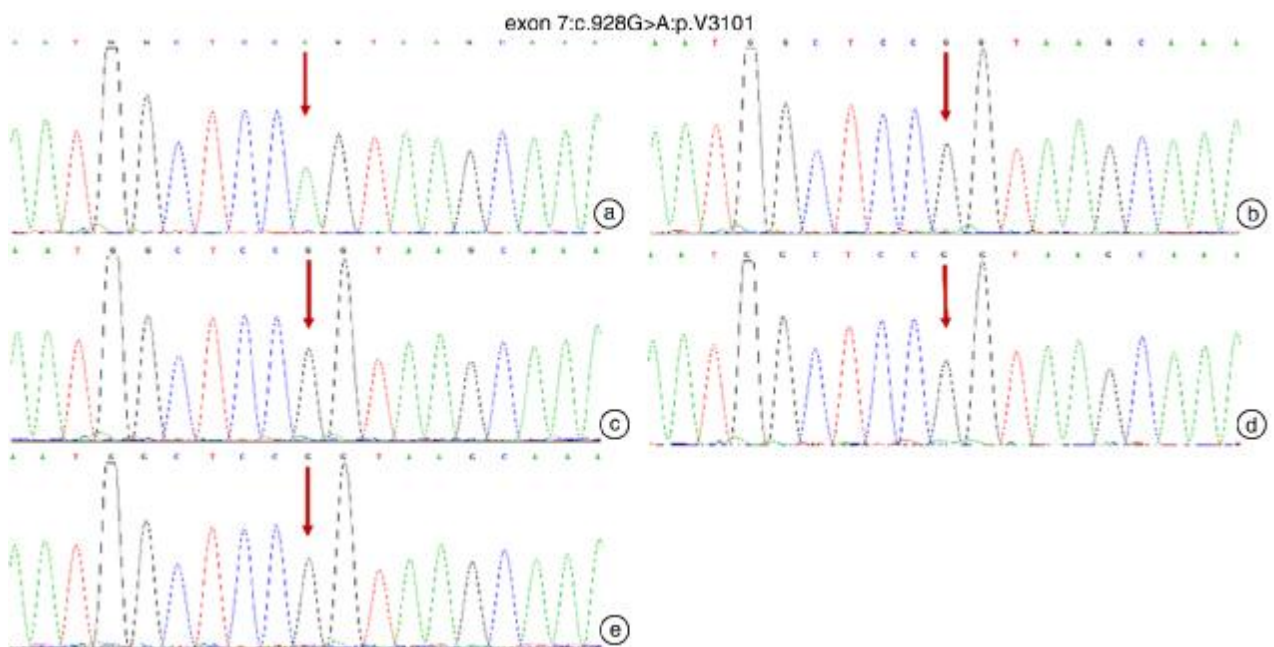
2 讨论

Danon 病是一种 LAMP-2 基因变异导致的溶酶体相关膜蛋白缺乏引起糖原贮积性疾病。临床表现为心肌肥厚、骨骼肌病、精神异常及以视网膜色素脱失为表现的眼疾。心肌肥厚往往是该病的首发症状,本例患者以心肌肥厚及视力减退为主要临床表现^[1-2]。

Danon 病是一种 X 连锁显性遗传病,受此遗传特点的影响,男性患者通常比女性患者有更严重的临床表现和更早的发病年龄[男性(12.1±6.5)岁、女性(28.1±15.0)岁]^[9]。该病逐渐进展的,且在病程早期的典型表现为心室内径正常和射血分数保留的心肌肥厚^[10]。本病例的患者在 4 岁时出现肥厚型心肌病和视力障碍。此外肌酸激酶轻度升高,但这种程度的肌酸激酶升高不代表任何形式的骨骼肌疾病,该患者没有任何精神异常的临床表现。患者 6 岁时复查超声心动图结果显示心肌肥厚明显加重,该现象与此病进展迅速的特点一致。

表 1 患者两次超声心动图表现
 Table 1 Echocardiogram

年份	左室内径 /mm	室间隔厚 /mm	左室后壁厚 /mm	左室前壁厚 /mm	左室侧壁厚 /mm	左室射血分数 /%	左室流出道 血流速度 /(m·s ⁻¹)	峰值压差 /mmHg
2016	33	23	14	16	16	73	3.89	60
2018	29	28	17	25	20	63	3.0	35



a: 患者 LAMP-2 基因; b: 患者父亲 LAMP-2 基因; c: 患者祖父 LAMP-2 基因; d: 患者母亲 LAMP-2 基因; e: 患者弟弟 LAMP-2 基因。

图 2 溶酶体相关膜蛋白-2(LAMP-2)基因检测结果。该患者基因检测发现 c. 928G>A(p. V310T)基因变异。患者父母、弟弟及祖父基因检测未发现上述基因变异。

Figure 2 LAMP-2 Gene test results

患儿 6 岁时超声心动图提示左室流出道血流速度及峰值压差明显下降,该结果可能与患儿口服美托洛尔缓释片有关。此外,两次超声心动图显示该患者左心室射血分数及心室内径正常,该结果与既往研究结果相符。基因测序结果证实该患者 LAMP-2 基因存在一个新发的 c. 928G>A (p. V310I) 变异,该变异与 Danon 病临床上高度相关。

Danon 病是一种进展迅速的致命性疾病。既往研究表明多数患者寿命不超过 30 岁^[9-10],心脏移植能为此类患者的长期生存提供最好的机会^[11]。因此,早期诊断对 Danon 病患儿至关重要,本例患儿在 4 岁时根据心电图和超声心动图结果诊断为肥厚型心肌病,并且基因测序证实为 Danon 病,这对制定患儿的进一步治疗方案具有重要的指导意义。由于患儿在幼年时期通常无临床症状,因此心电图表现为预激综合征或者心室肥厚均需怀疑此病,并且需要基因检测来确诊该病。

总之,本病例患儿在幼年患肥厚型心肌病,患儿无相关疾病家族史。基因测序证实该患儿为新发 Danon 病。本报道提醒我们无论何时遇到肥厚型心肌病均需考虑患儿是否为遗传性心肌病,即使临床表现和病史与已知的遗传性心肌病不完全相符。这对年轻患者尤其重要,可能会改变疾病的预后。

参考文献

- [1] Bottillo I, Giordano C, Cerbelli B, et al. A novel LAMP2 mutation associated with severe cardiac hypertrophy and microvascular remodeling in a female with Danon disease: a case report and literature review[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25(5): 423-431.
- [2] Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart [J]. *J Hum Genet*, 2012, 57(7): 407-410.
- [3] Danon MJ. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase[J]. *Neurology*, 1981, 31(1): 51-57.
- [4] Prall FR, Drack A, Taylor M, et al. Ophthalmic manifestations of Danon disease [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(6): 1010-1013.
- [5] Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease[J]. *Neurology*, 2002, 58(12): 1773-1778.
- [6] Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, et al. Generalized lysosome-associated membrane protein-2 defect explains multisystem clinical involvement and allows leukocyte diagnostic screening in Danon disease[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(4): 1309-1320.
- [7] Tanaka Y, Guhde G, Suter A, et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice [J]. *Nature*, 2000, 406(6798): 902-906.
- [8] Bertini E, Donati MA, Broda P, et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the same LAMP-2 gene mutation [J]. *Neuropediatrics*, 2005, 36(5): 309-313.
- [9] Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease [J]. *Genet Med*, 2011, 13(6): 563-568.
- [10] Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy [J]. *JAMA*, 2009, 301(12): 1253-1259.
- [11] Echaniz-Laguna A, Mohr M, Epailly E, et al. Novel lamp-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease [J]. *Muscle Nerve*, 2006, 33(3): 393-397.

(收稿日期: 2019-07-12)