

以腹水为首表现表现的家族性法布雷心肌病 1 例*

田维祥¹ 伍鑫² 左明良² 于涛² 王文艳²

[摘要] 本文报道 1 例以腹水为首表现,后诊断为心脏孤立受累型家族性法布雷病患者。该患者因腹胀、心源性腹水反复就诊于各大医院,心力衰竭病因无法明确,长期利尿、多次行腹腔穿刺引流等治疗,患者腹胀缓解期进行性缩短。近期患者因腹胀进行性加重,影像学提示腹腔积液在短期内显著增加而就诊。入院后完善心脏磁共振、法布雷基因筛查、 α -Gal A 酶活性等检查,确诊为法布雷心肌病,并予以酶替代治疗,腹胀控制良好。心脏变异型法布雷病临床上十分罕见,以体循环淤血为主要及首表现的法布雷心肌病更是鲜有报道。该病例警示,在临床上出现不明原因右心衰竭或限制性心肌病时,应考虑进行法布雷病筛查,以尽早启动特异性治疗。

[关键词] 法布雷病;心脏变异型;腹水;遗传性

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.014

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** D

**Ascites as the initial manifestation of familial Fabre cardiomyopathy:
one case report**TIAN Weixiang¹ WU Xin² ZUO Mingliang² YU Tao² WANG Wenyan²

(¹University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, 611731, China; ²Heart Failure Center, Medical School, Sichuan Academy of Medical Sciences • Sichuan Provincial People's Hospital)

Corresponding author: WANG Wenyan, E-mail: ddmm611@163.com

Abstract This article reports a rare case of Fabry disease with isolated cardiac involvement that presented initially with abdominal fluid accumulation. The patient had been repeatedly hospitalized for abdominal distension and had undergone various examinations, with suspected cardiac ascites due to heart failure as the underlying cause. Despite prolonged use of diuretics and multiple abdominal paracentesis procedures, relief was only temporary and the symptoms worsened over time. The patient was eventually diagnosed with Fabry cardiomyopathy based on enhanced cardiac computed tomography, Fabry gene screening, and α -Gal A enzyme activity analysis, and was treated with enzyme replacement therapy. It is notable that Fabry disease primarily presenting with systemic congestion or abdominal symptoms is extremely rare. This case highlights the importance of considering Fabry disease screening in patients who present with unexplained right heart failure or restrictive cardiomyopathy, and initiating specific treatment as early as possible.

Key words Fabry disease; cardiac variant; ascites; heredity

1 病例资料

患者,女,59岁,2022年7月因反复腹胀17年,加重6个月就诊。17年前患者开始无明显诱因反复腹胀,反复于各医院就诊,考虑心源性腹水,完善心脏彩超、心脏磁共振、心肌病基因等检查,仍病因不明,予以利尿剂后症状可缓解。6年前出现心悸,诊断为心房颤动。3年前反复出现腹胀、下肢水肿,利尿后症状缓解。6个月前因上诉症状加重于我中心就诊。否认慢性病及传染病史。母亲心源性猝死(具体不详),余家人体健。体检:颜面部皮肤可见散在色痣,未见血管角质瘤,视力听力正常。颈静脉怒张,肝颈静脉回流征阳性,甲状腺无肿大。双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音。心

前区无隆起,心尖搏动位于左第5肋间锁骨中线内0.5cm,无抬举感,无震颤,心相对浊音界无扩大。心率61次/min,律绝对不齐,A2=P2,各瓣膜听诊区未闻及杂音,无心包摩擦音。辅助检查:外院心肌病基因检测(-)。入院查脑钠肽(BNP):627.0 pg/mL,心肌酶、心肌损伤标志物、肝肾功能、血糖、甲状腺功能、IgG、IgM、IgA、ANA谱、ENA谱未见异常。超声心动图示:左房增大;二尖瓣轻度关闭不全;左房内血流淤滞。左室肥厚。右房增大;三尖瓣轻度关闭不全。右室收缩功能降低。少-中量心包积液。心律失常。动态心电图:心房颤动,间歇伴慢心室率。完全性右束支阻滞伴ST-T改变。锝[^{99m}Tc]焦磷酸盐心肌淀粉样变核素显像:心肌未摄取^{99m}Tc-PYP,提示ATTR心肌淀粉样变可能性小。心脏磁共振(图1):左房明显增大,前后径约85mm。右心房明显增大,左右径约45mm。左房运动幅度明显降低,左室运动功能未见异常。

*基金项目:四川省科技计划项目(No:2020YFQ0060);四川省人民医院基金项目(No:2021LZ02)

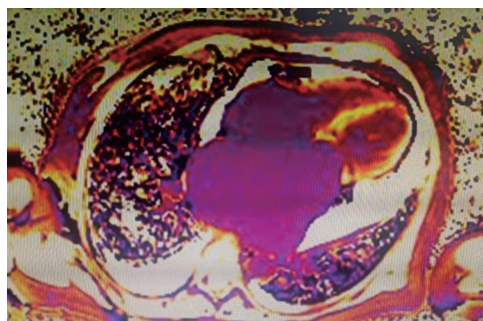
¹电子科技大学(成都,611731)

²四川省医学科学院·四川省人民医院心衰中心

通信作者:王文艳, E-mail: ddmm611@163.com

射血分数(EF):52.3%;舒张末期容积(EDV):103.8 mL;收缩末期容积(ESV):49.5 mL;每搏输出量(SV):54.3 mL;心输出量(CO):3.1 L/min。心肌未见明显增厚、变薄、首过灌注、延迟增强扫描未见明显异常强化。心包未见明显增厚。考虑限制性心肌病可能。 α -半乳糖苷酶 A(α -Gal A)酶活性检测未见异常。法布雷病 GLA 基因检测(图2):c.73G>A,c.640-110C>T p.?患者法布雷病相关基因 GLA 中检测到2个杂合变异。

结合患者家族史、临床表现、心脏影像学改变及法布雷基因筛查考虑诊断法布雷心肌病。其女完善法布雷基因筛查,突变位点与该患者一致,考虑该突变位点为致病突变,家族系谱图见图3。



限制性心肌病改变。

图1 心脏磁共振(2022.07.07)
Figure 1 Cardiac magnetic resonance

基因及转录本	相关疾病及遗传方式	染色体位置	变异位点	外显子/内含子	杂合性	gnomAD最高频率	变异评级	变异来源
GLA NM_000169.2	Fabry病(XL)	chrX:100662819	c.73G>A p.Asp25Asn	exon1	杂合	5e-06	临床意义未明	-
GLA NM_000169.2	Fabry病(XL)	chrX:100654044	c.640-110C>T p.?	intron4	杂合	-	临床意义未明	-

图2 法布雷病 GLA 基因检测
Figure 2 GLA gene detection of Fabry disease

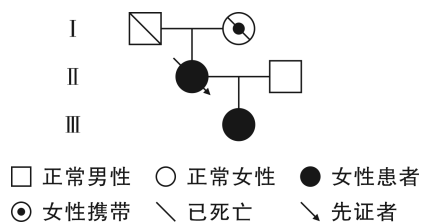


图3 家系谱图
Figure 3 Family tree

2023年6月患者因腹胀再次入院,建议在心血管相关治疗(呋塞米20 mg qd、氯化钾缓释片1 g bid、达格列净10 mg qd)的同时,增加酶替代治疗(阿加糖酶 α ,每2周1次)。治疗后患者症状改善出院,定期行酶替代治疗,目前随诊期间一般情况良好。

2 讨论

法布雷病是一种由位于Xq22.1编码 α -半乳糖苷酶的管家基因GLA突变导致该酶活性降低甚至缺失引起代谢底物三己糖酰基鞘脂(globotriaosylceramide-3, GL-3)及其衍生物脱乙酰基GL-3(Lyso-GL-3)无法正常降解而在皮肤、角膜、肾脏、神经和心脏等器官的溶酶体体积聚,导致器官代谢功能障碍,继发细胞死亡的罕见X连锁性遗传病。

自从GLA克隆以来, HGMD-人类基因突变数据库中已报告了1000多种变体^[1-3],归类为致病性、意义不明、良性突变。但是,仅80%左右患者可检测到致病基因突变或良性基因突变,对意义不

明的基因变异(variants of unknown significance, VUS)的解读还需结合Lyso-GL-3、病理等综合判断。男性患者的 α -Gal A活性严重下降或缺失,可诊断法布雷病。但女性患者受X染色体随机失活的影响, α -Gal A活性水平不一,60%以上的女性患者 α -Gal A活性在正常范围。因此,女性患者需要结合基因检测、底物水平、影像学检查及临床症状来明确诊断。

法布雷病根据初次起病年龄及临床症状,可将其分为经典型(<40岁起病)、晚发型(>40岁起病)及罕见的心脏变异型(孤立心脏受累)。经典型以移码突变常见,而晚发型则以错义突变为主。目前已确认心脏变异型法布雷病与基因突变位点有密切联系^[4],此类患者多在40岁后发病,心脏病变严重^[5],典型表现为左心室心肌肥厚、纤维化、缓慢型心律失常及EF值保留型心力衰竭,又称法布雷心肌病^[6]。研究认为法布雷病所致右心功能不全可能与三己糖酰基鞘脂及其衍生物脱乙酰基蓄积无关,而是营养因子累积所致^[7],通常出现在法布雷心肌病晚期,常合并严重的左心功能不全^[8]。

法布雷心肌病在超声心动图以左室增厚为主,尖周应变梯度是其特定左心室应变模式。50%的法布雷心肌病患者均可在心脏磁共振上观察到基底外侧段的增强(LGE)^[9]。心肌T1弛豫时间缩短可鉴别法布里型心肌病与左室肥厚的其他原因^[10],且在法布雷心肌病导致左室肥厚之前即可表现,这有助于法布雷心肌病早期诊断^[11-13]。

法布雷病目前缺乏治愈方法。迄今为止,法布

雷病的治疗方法包括所累及器官的非特异性对症治疗及改善法布雷病情的治疗^[13]。

替代疗法(ERT)目前是男性经典型法布雷病、2型非经典型法布雷病以及女性经典型法布雷病的标准治疗方法。目前临床上有2种ERT制剂:琼脂糖苷酶 α (Replagal)和琼脂糖苷酶 β (Fabrazyme)。其作为外源性重组酶补充法布雷病患者内源活性降低甚至缺失的 α -半乳糖苷酶,使GL-3及Lyso-GL-3得以正常代谢。

在法布雷心肌病中,ERT已被证明能有效减少内皮细胞中沉淀的GL-3及Lyso-GL-3,但目前尚无证据表明ERT可清除心肌细胞中的GL-3及Lyso-GL-3。

ERT的局限性包括血浆半衰期短,当今市面上只有注射制剂需静脉给药。长期行ERT的法布雷病患者中64%~88%会产生抗ERT药物抗体而出现耐药。此外,ERT药物在人体生物分布不均匀,心肌细胞药物浓度极低^[14]。且目前认为ERT不能改善法布雷病所致的右心功能不全^[15]。

米加司他(暂未在中国上市)是一种靶向可逆性的蛋白构象稳定剂,可稳定异常蛋白结构,加强 α -Gal A活性,因此,又称为酶增强治疗,但米加司他仅适用于部分错义突变的法布雷病患者^[14]。

此外,基因编辑及基于mRNA治疗等一些新的药物正在临床试验或临床前研发中,有望为法布雷病的治疗提供新的方向。

本文报道了1例以腹水为首发及主要表现的变异型法布雷病。该病例两个突变位点c.73G>A(该变异为错译突变,导致所编码氨基酸第25位天冬氨酸变为天冬酰胺)、c.640-110C>T p.? (该变异为剪切突变,导致GLA基因提前终止转录)均未在疾病相关数据库(HGMDpro数据库)收录,通过结构测序软件MutationTaster均预测该变异可能对蛋白正常功能损害。其不以左室受累为首发表现,超声心动图及心脏磁共振上的表现不典型,两者差异大。结合该患者既往史、家族史、临床表现、基因检测及特异性治疗后的良好预后,临床诊断法布雷心肌病。

该病例扩充了法布雷心肌病的临床特征,临床上40岁后出现不明原因右心衰竭或限制性心肌病表现时,在排除常见病因后需警惕心脏变异型法布雷病可能,避免漏诊、误诊,贻误启动特异性治疗时机。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Germain DP, Levade T, Hachulla E, et al. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease[J]. Clin Genet, 2022, 101(4):390-402.

- [2] Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(5):e1666.
- [3] Varela-Calais P, Nicolicht P, Paulo Martin R, et al. Functional characterization of novel variants found in patients with suspected Fabry disease[J]. Clin Chim Acta, 2022, 534:156-160.
- [4] Peter CU, Zhao TX, Deegan PB, et al. Cardiac manifestations of fabry disease in female patients: a single centre experience[J]. Euro Heart J, 2021, 42(Supplement1):110.
- [5] Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease[J]. Mol Genet Metab, 2022, 137(1-2):49-61.
- [6] Bichet DG, Torra R, Wallace E, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease[J]. Mol Genet Metab Rep, 2021, 28:100786.
- [7] Mahoney R, Lee GK, Zepeda JP, et al. Severe manifestations and treatment of COVID-19 in a transplanted patient with Fabry disease[J]. Mol Genet Metab Rep, 2021, 29:100802.
- [8] Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, et al. Loss of humoral response 3 months after SARS-CoV-2 vaccination in the CKD spectrum: the multicentric SENCOVAC study[J]. Transplant, 2022, 37(5):994-999.
- [9] Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study(FAMOUS)[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(3):272-281.
- [10] 周京敏,徐亚妹.心脏淀粉样变:现在与未来[J].临床心血管病杂志, 2023, 39(4):255-259.
- [11] Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(7):922-936.
- [12] Gatterer C, Mundigler G, Graf S, et al. T1 mapping in patients with Fabry disease predicts functional and morphological abnormalities in cardiac MRI[J]. Eur. Heart J, 2020, 41(Suppl. 2):110.
- [13] Gregório P, da Cunha RS, Biagini G, et al. Chloroquine may induce endothelial injury through lysosomal dysfunction and oxidative stress[J]. Pharmacol, 2021, 414:115412.
- [14] Kha N, Barbe DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease[J]. Nat Commun, 2021, 12:110.
- [15] Figliozzi S, Camporeale A, Boveri S, et al. ECG based score estimates the probability to detect Fabry disease cardiac involvement[J]. Cardiol, 2021, 339:110-117.

(收稿日期:2023-07-02)