

Fabry病病例分析1例

李 琰, 刘远洋, 杨 倩, 王 静, 匡时权*

大理大学第一附属医院心血管内科, 云南 大理

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘 要

Fabry病是一种罕见的X连锁溶酶体储存障碍, 相关基因突变导致 α -半乳糖苷酶A的完全或部分缺陷; 本文意旨通过该病例报道, 对Fabry病进行阐述。

关键词

Fabry病, α 糖苷酶A, 酶替代疗法

Fabry Disease: A Case Report

Yan Li, Yuanyang Liu, Qian Yang, Jing Wang, Shiquan Kuang*

Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 26th, 2023

Abstract

Fabry disease (Fabry disease) is a rare X-linked lysosomal storage disorder. Mutations in related genes lead to complete or partial deficiency of α -galactosidase A. The purpose of this article is to describe Fabry disease through this case report.

Keywords

Fabry Disease, Alpha-Glycosidase A, Enzyme Replacement Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

*通讯作者。

1. 引言

Fabry 病是一种罕见的 X 连锁溶酶体储存障碍, 由于 GLA 基因的突变导致 α -半乳糖苷酶 A 的完全或部分缺陷, 随后在几种细胞类型和体液中缓慢积累, 主要是 Gb3 或 GL3 及其脱酰基衍生物 Lyso-Gb3。早期无症状的细胞损伤通常发生于器官有不同程度的影响和晚期器官衰竭之前[1]。这表明该病临床表现复杂且不具有特异性表现。该病漫长的进展中, 在酶替代治疗出现之前, 患者的生存寿命大大缩短; Branton 等人在 2002 年对其进行了描述[2]。在 105 名典型的半合子男性患者中; 105 名患者中只有 25 人活到 50 岁, 没有患者活过 60 岁。在透析和肾移植出现之前, 最常见的死因是尿毒症, 平均年龄为 41 岁[3]。总体而言, 在酶替代品可用之前, 与一般人群相比, 预计男性的寿命会缩短 25 年, 女性的寿命会缩短 10 年[4]。GLA 突变的出生患病率不断增加, 从之前估计的 1:40,000~170,000 [5]到新生儿筛查研究中的 1:1250 [6], 反映了大多数非经典突变和未知变异的病症对酶替代的发展, 意义重大。

2. 临床资料

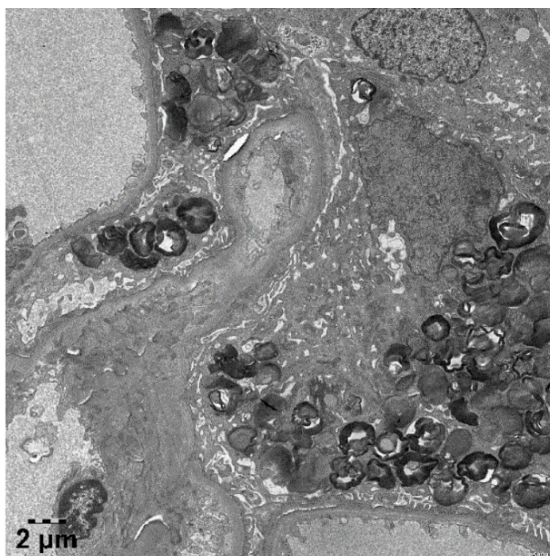
患者男, 38 岁, 患者 1 月前体检发现肌酐升高, 查肌酐 159.8 $\mu\text{mol/l}$, 尿常规: 尿蛋白 3+, 当时出现腰背部疼痛, 阵发性针刺样疼痛, 可忍受, 无肉眼血尿, 医生建议患者进一步诊治, 遂至我院门诊诊治, 完善相关检查, 肝功能示白蛋白 45.7 g/L; 肾功能示肌酐 178 $\mu\text{mol/L}$; 尿酸 505 $\mu\text{mol/L}$; 尿常规示蛋白质 3+; 隐血+; 红细胞(高倍视野)(RBC)0-1/HP; 后拟“肾功能不全查因”收住院; 既往体健, 个人史无特殊, 无家族史; 查体: 体温 36.8 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏 79 次/分, 呼吸 20 次/分, 血 133/90mmHg, 腹部膨隆, 腹软、右侧中输尿管点有压痛, 双侧肾区有叩击痛, 右侧肾叩击痛较明显。余未见异常。实验室检查: 入院时尿常规示尿蛋白 3+; 隐血+; 尿蛋白定量: 1010 mg/L; 血生化: 蛋白 38.1 g/L; 肌酐 176 $\mu\text{mol/L}$ (22~123 $\mu\text{mol/L}$); 尿酸 505 $\mu\text{mol/L}$; 钾 4.26 mmol/L; 磷 0.98 mmol/L; 钙 2.35 mmol/L; 补体 C 31.96 g/L; (C4) 0.562 g/L; 抗核抗体谱未见明显异常; 甲状腺彩超: 甲状腺左侧叶内囊性结节样病灶声像, C-TIRADS 分类: 2 类; 心脏彩超: 1) 心脏大小结构未见异常; 2) 左室收缩及舒张功能正常; 3) 二尖瓣少量反流。泌尿系彩超: 双肾、膀胱、前列腺未见异常声像。腹部彩超: 左肝稍高回声结节声像, 血管瘤可能。

肾脏病理: 电镜: 肾小球基底膜节段性增厚, 足突弥漫融合, 部分足细胞空泡变性, 呈泡沫状次级溶酶体增多并见大量髓样小体和斑马小体(图 1)。光镜: 肾小球足细胞明显肿胀, 空泡变性呈泡沫状(图 2)。综合考虑为 Fabry 肾病。

3. 讨论

Fabry 病主要与酶的基因突变有关, 该酶位于 X 染色体长臂 q21, 22 区。该基因编码 429 个氨基酸的多肽, 长 12 千碱基, 包含 7 个轴突。导致法布里的缺陷是异质的。迄今为止, 人类突变数据库中已记录了 400 多个 α -半乳糖苷酶基因突变; [7]这可能导致其临床表现多样化; 该病为 X 连锁的遗传病, 其中杂合子受孕母亲有 50% 的可能将其缺陷基因遗传给后代, 含缺失基因的男性患有该病, 杂合子女性为携带者, 但大量文献表明, 其个体仍会有不同程度的临床表现, 阳性家族史是该病有力的流行病学证据, 但无家族病史的也不能排除, 正如此病例。

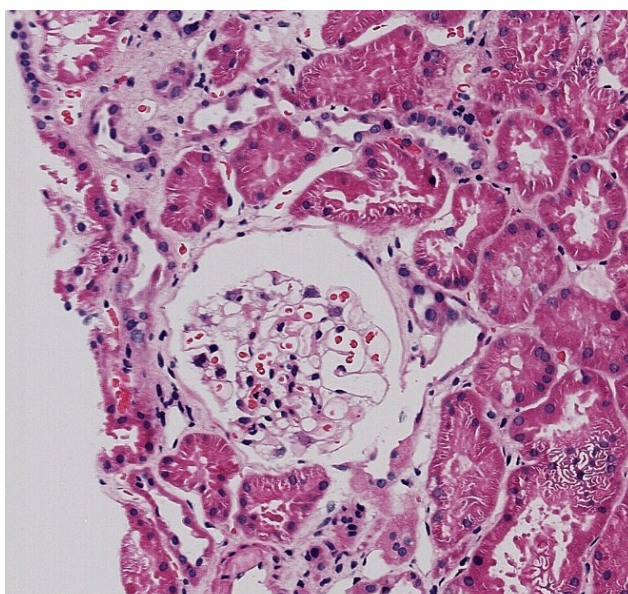
目前, 临床相关基因型 - 表型关系越来越受到重视。存在酶活性缺失或低水平以及典型症状的经典早发法布里病(也称为 1 型), 通常在儿童时期出现疼痛、发热、少汗、疲劳和运动不耐受。然而, 症状通常直到成年后器官系统受损时才被发现。一般来说, 疾病严重程度与血浆酶活性成反比, 大多数经典法布里病患者是男性, 但女性也可能患有经典法布里病[8]。在具有残留酶活性的 GLA 基因变异和可变的 X 染色体失活模式(女性)的迟发性非典型(也称为 2 型)男性和女性患者中, 多在 40 岁左右发病, 主要表现在一个器官系统[9]。



电镜示：肾小球基底膜节段性增厚，足突弥漫融合，部分足细胞空泡变性，呈泡沫状，次级溶酶体增多并见大量髓样小体和斑马小体，未见电子致密物沉积。

Figure 1. Electron microscopy of Fabry's disease

图 1. 电镜图



HE 染色×200：肾小球足细胞明显肿胀，空泡变性呈泡沫状。

Figure 2. Hematoxylin-eosin Staining

图 2. HE 染色图

临床症状多变且多无特异性。主要累及于肾脏、心脏和/或中枢神经系统、皮肤、眼[10]。Gb3 的积累累及几乎所有肾细胞类型，因此，FD 患者可能会出现肾小球和肾小管疾病。肾小球表现与糖尿病肾病相似，具有早期高滤过、白蛋白尿、大量蛋白尿和肾功能进行性恶化。虽然不太常见，但肾小管表现包括范可尼综合征、远端肾小管酸中毒、继发于集合管受累的肾脏浓缩能力受损[1] [10] [11]。心脏受累可使其结构、瓣膜、血管和传导功能的异常，心肌细胞内中性鞘糖脂的沉积导致传导异常，如 PR 间期短、

房室传导阻滞、室上性和室性心律失常[11]。Fabry's 中的心肌缺血在大多数情况下是由于冠状动脉的内皮功能障碍和心肌肥厚的耗氧量增多而导致的功能性障碍并可导致瓣膜纤维化,但受累通常轻微且临床上不显著。脑血管病常见于法布里病,无明显原因的肢端感觉异常或急性四肢烧灼痛、刺痛、渐进或突发性听力下降、眩晕、半面麻木、癫痫发作、短暂性脑缺血发作、偏瘫、偏麻、失语和脑出血,还可由多灶性脑小血管疾病引起中风[12]以及血管角质瘤、皮肤无汗或少汗、发热、角膜及晶状体浑浊、神经痛、体力下降和胃肠道症状等; [8]法布里病的第一个特定疗法是用重组人 α -半乳糖苷酶 A 进行酶替代,该方法于 2000 年推出,可为患有这种进行性疾病的患者提供外源性酶缺乏源[13]。早发现、及早治疗轻度和没有器官损害时开始酶替代疗法对其预后的有着重要作用;同时应兼顾相应临床症状的治疗,使用血管紧张素抑制剂控制蛋白尿,抗血小板药物防治血栓相关疾病,止痛药控制神经痛,但值得注意的是不推荐使用非甾体类抗药物止痛,其因止痛效果欠佳同时具有肾毒性。相关文献报道,酶替代疗法副作用大、存在时限性,该治疗方式远远不能满足人们的需要,需不断探索新的治疗方式;有相关学者提出底物减少疗法[14]和基因疗法;米加司他是一种小分子药理学伴侣,于 2016 年在欧洲和美国于 2018 年首次获批,被开发为特定突变(顺从)形式的 α -Gal 的稳定剂,以促进其正常的溶酶体运输[15] [16]相关实验表明,和酶替代疗法对肾功能有相似的影响,因此,该药可以代表此类患者中酶替代的口服单一疗法[16]。但对于体内和体外顺应性是否存在差异,尚不清楚[17]; Pegunigalsidase α 是一种新型聚乙二醇孵育(PEG 化)酶替代剂,与阿加糖酶相比,具有延长的半衰期和潜在的免疫原性益处[18],但值得注意的是,其临床运用相关研究正在进行中,治疗效果尚不清楚。

总的来说,法布里病作为一种长期进行性损害器官的罕见病,临床症状不典型,容易漏诊,我们临床医生应提高对该疾病的认识,可通过酶测定、基因检测协助诊断,现肾活检技术广泛运用,提高了该疾病的检出率,有文献报道,除上述检查方法外,可通过组学相关技术协助的诊断。

参考文献

- [1] Germain, D.P. (2010) Fabry Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **5**, 30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
- [2] Pogodina, V.V. (1975) Elizaveta Nilolaevna Levkovich-75th Birthday. *Acta Virologica*, **19**, 509.
- [3] Gagov, S. (1975) Reactions of the Arterial Blood Pressure in Changed Haemodynamic Conditions and under the Effect of Bilateral Carotid Occlusion. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica*, **3-4**, 13-21.
- [4] Schiffmann, R., Warnock, D.G., Banikazemi, M., et al. (2009) Fabry Disease: Progression of Nephropathy, and Prevalence of Cardiac and Cerebrovascular Events before Enzyme Replacement Therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 2102-2111. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp031>
- [5] Parry, W.H., Martorano, F. and Cotton, E.K. (1976) Management of Life-Threatening Asthma with Intravenous Isoproterenol Infusions. *American Journal of Diseases of Children* (1960), **130**, 39-42. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1976.02120020041006>
- [6] Poole-Wilson, P.A. and Langer, G.A. (1975) Effect of pH on Ionic Exchange and Function in Rat and Rabbit Myocardium. *The American Journal of Physiology*, **229**, 570-581. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.3.570>
- [7] Ashton-Prolla, P., Ashley, G.A., Giugliani, R., et al. (1999) Fabry Disease: Comparison of Enzymatic, Linkage, and Mutation Analysis for Carrier Detection in a Family with a Novel Mutation (30delG). *American Journal of Medical Genetics*, **84**, 420-424. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990611\)84:5<420::AID-AJMG6>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990611)84:5<420::AID-AJMG6>3.0.CO;2-Z)
- [8] Desnick, R.J. (2003) Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Annals of Internal Medicine*, **138**, 338-346. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014>
- [9] Nakao, S., Takenaka, T., Maeda, M., et al. (1995) An Atypical Variant of Fabry's Disease in Men with Left Ventricular Hypertrophy. *New England Journal of Medicine*, **333**, 288-293. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330504>
- [10] Svarstad, E. and Marti, H.P. (2020) The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 569-576. <https://doi.org/10.2215/CJN.09480819>
- [11] Palecek, T., Lubanda, J.-C., Magage, S., et al. (2004) Cardiac Manifestation of Fabry's Disease: Current Knowledge.

Vnitřní Lekarství, **50**, 846-851.

- [12] Stein, J.M. (1975) The Effect of Adrenaline and of Alpha- and Beta-Adrenergic Blocking Agents on ATP Concentration and on Incorporation of ^{32}P into ATP in Rat Fat Cells. *Biochemical Pharmacology*, **24**, 1659-1662. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(75\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(75)90002-7)
- [13] Eng, C.M., Guffon, N., Wilcox, W.R., *et al.* (2001) Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase a Replacement Therapy in Fabry's Disease. *New England Journal of Medicine*, **345**, 9-16. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107053450102>
- [14] Guérard, N., Oder, D., Nordbeck, P., *et al.* (2018) Lucerastat, an Iminosugar for Substrate Reduction Therapy: Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics in Patients with Fabry Disease on Enzyme Replacement. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **103**, 703-711. <https://doi.org/10.1002/cpt.790>
- [15] Mauer, M., Sokolovskiy, A., Barth, J.A., *et al.* (2017) Reduction of Podocyte Globotriaosylceramide Content in Adult Male Patients with Fabry Disease with Amenable *GLA* Mutations Following 6 Months of Migalastat Treatment. *Journal of Medical Genetics*, **54**, 781-786. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104826>
- [16] Hughes, D.A., Nicholls, K., Shankar, S.P., *et al.* (2017) Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared with Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomised Phase III ATTRACT Study. *Journal of Medical Genetics*, **54**, 288-296. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178>
- [17] Lenders, M., Stappers, F., Niemietz, C., *et al.* (2019) Mutation-Specific Fabry Disease Patient-Derived Cell Model to Evaluate the Amenable to Chaperone Therapy. *Journal of Medical Genetics*, **56**, 548-556. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106005>
- [18] Schiffmann, R., Goker-Alpan, O., Holida, M., *et al.* (2019) Pegunigalsidase Alfa, a Novel PEGylated Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease, Provides Sustained Plasma Concentrations and Favorable Pharmacodynamics: A 1-Year Phase 1/2 Clinical Trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **42**, 534-544. <https://doi.org/10.1002/jimd.12080>