

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.019

罕见病病例

法布雷病合并系统性红斑狼疮 1 例

宋过,褚和瑜,刘晓丽,吴少军,顾蓉

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82300384)

作者单位: 210008 南京医科大学鼓楼临床医学院心血管内科(宋过、褚和瑜、顾蓉); 南京大学医学院附属鼓楼医院
心血管内科(刘晓丽、吴少军)

通信作者: 顾蓉, E-mail: gurong.nju@163.com



【摘要】 报道 1 例法布雷病合并系统性红斑狼疮患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 法布雷病; 系统性红斑狼疮; 心肌肥厚; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.1; R593.24⁺1 【文献标识码】 B

A case report of Fabry disease associated with systemic lupus erythematosus Song Guo*, Chu Heyu, Liu Xiaoli, Wu Shaojun, Gu Rong.* Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 210008, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82300384)

Corresponding author: Gu Rong, E-mail: gurong.nju@163.com

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a case of Fabry disease complicated with systemic lupus erythematosus and reviews.

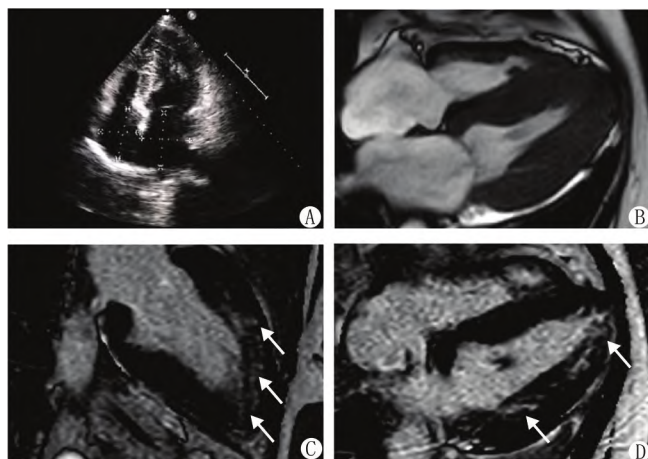
【Key words】 Fabry disease; Systemic lupus erythematosus; Myocardial hypertrophy; Diagnosis; Treatment

患者,女,59岁,因“活动耐力下降10余年,加重伴下肢水肿5d”于2023年6月16日入院,患者10余年前出现活动耐力下降,当地医院查心脏超声示心室肥厚,冠状动脉造影未见明显异常,予琥珀酸美托洛尔缓释片47.5mg,每天1次口服。5d前患者症状加重,稍活动即气喘,伴双下肢水肿,外院查NT-proBNP升高,服用利尿剂后未见明显好转,患者为求进一步诊治入院。既往系统性红斑狼疮(SLE)和狼疮性肾炎病史3年,规律使用激素和免疫抑制剂治疗。2003年行腹腔镜下子宫肌瘤切除术。2个兄弟有心肌肥厚病史。

查体:T 36.5℃,P 70次/min,R 20次/min,BP 132/72 mmHg。双肺呼吸音清,双肺未闻及明显干湿性啰音,心律齐,各瓣膜区未闻及明显病理性杂音,双下肢轻度水肿。实验室检查:B型钠尿肽437.0 ng/L,高敏肌钙蛋白0.054 μg/L,肌红蛋白41.11 μg/L,肌酸激酶同工酶(质量法)11.24 μg/L;血肌酐(SCr)66 μmol/L,尿酸(UA)370 μmol/L,尿蛋白(±),肾小球滤过率(eGFR)84.5 ml·min⁻¹·L⁻¹,24 h尿蛋白131 mg;红细胞沉降率(ESR)34 mm/h;抗核抗体胞质颗粒型1:100,抗核抗体核颗粒型1:1 000,抗U1-RNP/Sm抗体(+),抗Sm抗体(±),类风湿因子34.6 IU/ml,抗dsDNA抗体(印迹法)(±),抗dsDNA抗体(酶免法)197.101 IU/ml。补体C3 0.73 g/L,补体C4 0.08 g/L,补体C1q 12.9 g/L。α-半乳糖苷酶A(α-Gal A)1.74 μmol·L⁻¹·h⁻¹(正常范围2.40~17.65 μmol·L⁻¹·h⁻¹),血浆脱乙酰基Gb3(Lyso-Gb3)2.25 μg/L(正常值<1.11 μg/L)。抗磷脂抗体四项、

狼疮抗凝物质、免疫固定电泳(-)。心电图:左室高电压,继发ST-T改变。24 h动态心电图:窦性心动过缓,平均心率47次/min;271次房性早搏中17次成对出现;心室内传导阻滞。心脏超声:肥厚型心肌病(静息状态下未及明显梗阻),左心房增大,二尖瓣、三尖瓣轻—中度及主动脉瓣轻度反流,左室舒张功能减退Ⅱ级(图1A)。斑点追踪超声心动图:左室整体室壁应变值降低(左室二维整体纵向应变值-14%),室间隔和左室前壁基底段应变值降低明显,左室各节段同步性较差。心脏MR:左、右房增大,左室侧壁厚度约1.2 cm,室间隔基底段厚度约1.7 cm,左心室射血分数53%,延迟增强示左心室前壁中段、外侧壁基底段及心尖部斑片状轻度延迟性强化灶(图1B、C、D)。基因检测结果显示,在X染色体GLA基因(NM_000169.3)检出半合子变异位点:c.770C>T(p.Ala257Val),变异评级为疑似致病。患者的儿子及孙女未检出GLA基因突变。眼底照相、听力检查、肌电图及头颅MR检查(-)。

结合患者的临床表现、实验室检查及基因检测,明确诊断为法布雷病(Fabry disease,FD)合并SLE。治疗方案:(1)FD采用酶替代疗法(enzyme replacement therapy,ERT),阿加糖酶α12.8 g,每2周1次;(2)SLE继续采用激素联合免疫抑制剂方案,泼尼松5 mg/d,环磷酰胺0.4 g,每3个月1次静脉滴注。经过1年治疗,患者左室心肌应变较前改善(左室二维整体纵向应变值-12.3%),24 h尿蛋白略有波动,肾功能稳定。



注:A.心脏超声提示室间隔心肌增厚;B.心脏MR示心肌增厚,左心房前后径2.8 cm,右心房前后径3.5 cm;C、D.心脏MR延迟钆强化示左心室前壁心中段、外侧壁基底段及心尖部斑片状轻度延迟性强化灶。

图1 患者心脏影像学表现

讨论 FD是一种X连锁遗传病,由于GLA基因突变,导致 α -Gal A的底物三己糖酰基鞘(Gb3)及其衍生物Lyso-Gb3在心脏、肾脏等组织的细胞溶酶体中堆积,从而导致多器官损害^[1]。心脏是FD常见的受累器官,可表现为心肌肥厚、瓣膜病变和心律失常等^[2]。其中,约1/2的男性及1/3女性患者成年后出现左心室肥厚,超声斑点成像显示基底段纵向应变降低、心脏MR native T1值降低等对早期诊断具有重要提示^[3]。GLA基因检测结合血浆Gb3和Lyso-Gb3检测是确诊的关键,有80%左右的患者可检测到明确的致病性/疑似致病性变异、VUS或良性变异^[4]。SLE是一种自身免疫性疾病,其特征是产生致病性自身抗体和免疫复合物,可影响多个器官或系统,包括肾脏、脑和心血管系统等^[5]。其中,SLE的心脏受累主要表现为无症状的心包炎^[6]。

FD与SLE共病极为罕见,目前仅Nandagudi等^[7]报道了1例FD合并SLE和抗磷脂抗体综合征的患者,以及Chatre等^[8]报道了1例患者在使用激素和羟氯喹治疗SLE后发现合并有FD。SLE和FD在发病机制上存在复杂关联,这种关联可能与Gb3有关。沉积在细胞溶酶体中的Gb3可通过与Toll样受体结合,激活单核细胞和树突状细胞等关键免疫细胞,从而释放大促炎因子,增强机体的免疫反应^[9]。本例患病初期,未深入探究心肌肥厚病因;其次,SLE的多系统表现掩盖了FD的隐匿进展,直至心脏症状加重方行FD筛查,最终通过 α -Gal A活性降低、Lyso-Gb3升高及GLA基因突变确诊。文献报道FD患者的总体诊断延误时间在15年左右^[10]。因此,对于不明原因心肌肥厚合并自身免疫性疾病患者,需警惕合并FD可能,重视遗传性疾病的筛查。

FD的治疗方法主要包括ERT、分子伴侣治疗以及基因治疗等。ERT通过补充外源性基因重组 α -Gal A来减少Gb3和Lyso-Gb3在脏器的积累,是目前首选的治疗方法^[11]。分子伴侣治疗通过口服小分子药物来稳定 α -Gal A,增加其酶活性,因此又称酶增强治疗^[12]。基因治疗、mRNA治疗和底物还原治疗等

新技术的进展,未来有望为FD患者提供更多治疗选择^[13]。在ERT的药物中,阿加糖酶 α 于2022年成功进入国家医保药品目录。因此,本例患者接受了阿加糖酶 α 治疗FD。同时,继续采用激素联合免疫抑制剂方案治疗SLE和狼疮性肾炎。

参考文献

- [1] 张抒扬,韩雅玲,田庄,等.成人法布雷病心肌诊断与治疗中国专家共识[J].罕见病研究,2024,3(3):335-344.DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231008-00263.
- [2] Valtola K, Nino-Quintero J, Hedman M, et al. Cardiomyopathy associated with the Ala143Thr variant of the α -galactosidase A gene [J]. Heart, 2020, 106(8): 609-615.DOI:10.1136/heartjnl-2019-315933.
- [3] Mathur S, Dreisbach JG, Karur GR, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient assessed by cardiovascular magnetic resonance in Fabry disease: relationship to T1 mapping, late gadolinium enhancement and hypertrophy [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2019, 21(1): 45.DOI:10.1186/s12968-019-0557-0.
- [4] Sawada T, Kido J, Yoshida S, et al. Newborn screening for Fabry disease in the Western Region of Japan [J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 22: 100562.DOI:10.1016/j.yngmr.2019.100562.
- [5] 陈薇薇,黄慧萍,苏晓,等.多脏器累及的重症系统性红斑狼疮1例[J].疑难病杂志,2020,19(5):519-520.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.05.020.
- [6] Kim YJ, Lovell J, Diab A, et al. Incidence and factors associated with recurrent pericarditis in lupus [J]. Jama Netw Open, 2025, 8(2): e2461610.DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.61610.
- [7] Nandagudi A, Jury EC, Alonzi D, et al. Heart failure in a woman with SLE, anti-phospholipid syndrome and Fabry's disease [J]. Lupus, 2013, 22(10): 1070-1076.DOI:10.1177/0961203313497116.
- [8] Chatre C, Filippi N, Roubille F, et al. Heart involvement in a woman treated with hydroxychloroquine for systemic lupus erythematosus revealing Fabry disease [J]. J Rheumatol, 2016, 43(5): 997-998.DOI:10.3899/jrheum.151357.
- [9] De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, et al. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: Role of globotriaosylceramide [J]. Mol Genet Metab, 2013, 109(1): 93-99.DOI:10.1016/j.yngme.2013.02.003.
- [10] Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry [J]. Mol Genet Metab, 2008, 93(2): 112-128.DOI:10.1016/j.yngme.2007.09.013.
- [11] Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G, et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease [J]. Genet Med, 2023, 25(12): 100968.DOI:10.1016/j.gim.2023.100968.
- [12] Veldman BCF, Schoenmakers DH, Van Dussen L, et al. Establishing treatment effectiveness in Fabry disease: Observation-based recommendations for improvement [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9752.DOI:10.3390/ijms25179752.
- [13] Kant S, Atta MG. Therapeutic advances in Fabry disease: The future awaits [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110779.DOI:10.1016/j.biopha.2020.110779.

(收稿日期:2025-02-03)