

Danon病的临床及心脏磁共振研究进展*

1.安徽医科大学附属阜阳人民医院影像中心(安徽 阜阳 236015)

2.安徽医科大学第一附属医院放射科(安徽 合肥 230022)

3.安徽医科大学第一附属医院心血管内科(安徽 合肥 230022)

张 杨^{1, #} 李小虎^{2, *} 赵 韧³ 刘 斌² 钱银锋² 袁玉山¹ 余永强²

【摘要】Danon病是一种罕见的x染色体连锁显性溶酶体糖原储存疾病,通常由溶酶体膜蛋白-2(LAMP2)突变引起,预后较差。该病临床常表现为心脏病变、骨骼肌病、智力障碍三联征,心脏病变是最主要的表现。本文就Danon病的临床、电生理改变、心脏磁共振表现及鉴别诊断进行综述,通过提高临床对该病的临床和心血管磁共振影像学表现的认识,为患者的早期诊断提供帮助。

【关键词】达农病;磁共振成像;临床特点

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(82071897、81970446)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.07.002

Research Progress in Clinical and Cardiac MRI of Danon Disease*

ZHANG Yang^{1, #}, LI Xiao-hu^{2, *}, ZHAO Ren³, LIU Bin², QIAN Yin-feng²,
YUAN Yu-shan¹, YU Yong-qiang².

1.Imaging Center, Fuyang People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang 236015, Anhui Province, China

2.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

3.Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

【Abstract】Danon Disease is a rare, X-linked, and highly penetrant vacuolar myopathy caused by the Lysosomal-Associated Membrane Protein-2. The disease typically presents with a clinical trial of the diseased heart muscle (cardiomyopathy), weakness of body muscles (skeletal myopathy), and neurobehavioral problems, and cardiomyopathy is the most important manifestation. In this paper, the clinical and electrophysiological manifestations, cardiovascular magnetic resonance characters, and differential diagnosis of Danon's disease were reviewed. By improving the clinical understanding of the clinical and cardiac MRI characters of Danon's disease, it will be helpful for the early diagnosis of patients.

Keywords: Danon Disease; Magnetic Resonance Imaging; Clinical Profile

Danon病是一种罕见的X连锁显性遗传溶酶体贮积性疾病^[1],通常由溶酶体膜蛋白-2(lysosomal-associated membrane protein-2, LAMP2)突变引起。临床常表现为心肌病变、骨骼肌病变、智力发育迟滞和视网膜病变等^[2-3],心衰和恶性心律失常是患者死亡的主要原因^[4]。男性和女性在临床和影像学表现上存在一定的差异^[5]。目前仍没有控制该病的有效治疗方

法,部分患者接受了植入性心律转复除颤器心脏移植或心脏移植。

心血管磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)能提供良好的形态学结构和组织特征,对Danon病及其类似疾病的诊断和鉴别诊断具有潜在的临床应用价值。随着基因技术和CMR技术的发展,关于Danon病的报道逐渐增多,但由于其罕见性,样本量较小,对其CMR表现特征仍缺乏足够的认识。因此,本文通过对相关文献的学习,就Danon病的临床及CMR特征表现进行综述。

1 Danon病的流行病学

Nishino于2000年首次报道了LAMP2基因突变会导致Danon病^[6],但其发病率目前尚不完全清楚。Charron等^[7]报道了50例儿童肥厚性心肌病患者中4%确诊为Danon病。Arad等^[8]对75例原因不明的肥厚性心肌病进行基因检测,发现6例LAMP2基因突变;该研究还发现,表现左室高血压和心室预激等特定临床表现的24例患者中4例为Danon病(16.6%)。

Danon病患者中,男性多于女性。有研究总结了2017年10月之前MEDLINE和EMBASE的83篇Danon病文献,共146例患者,其中男性90例,女性56例,男性发病率高于女性^[9]。但各种族人群中的发病率可能存在差异。Lotan等^[4]的欧洲的多中心研究报道了57例Danon病患者,男性占52.6%(n=30),而Wei等^[10]报道了16例来自中国的Danon病患者,男性占81.3%(n=13)。

2 Danon病的临床表现

Danon病典型表现为心肌病变、骨骼肌病、智力障碍三联征。Sugie等^[11]回顾了经基因学证实的Danon病患者(男20例,女18例)的临床病理特征,所有患者均患有心肌病,18例男性患者(90%)和6例女性患者(33%)患有骨骼肌病,14例男性患者(70%)和1例女性患者(6%)患有智力低下,表明男性患者多伴有骨骼肌和智力的异常,而女性患者的临床表现相对较轻,累及的系统相对较少。此外,男性和女性的发病时间也有不同。Boucek等^[12]报道了82例danon病患者,男性的平均发

*第一作者:张 杨,男,副主任医师,主要研究方向:影像新技术的临床应用。

E-mail: 6068105@qq.com

*通讯作者:李小虎,男,副主任医师,主要研究方向:心血管影像学,影像学新技术的临床应用,双能量CT基础及临床应用研究。

E-mail: lixiaohu@ahmu.edu.cn

病年龄12.1岁，而女性为27.9岁。Lotan等^[4]的研究中，男女确诊时的年龄分别为(13±9)岁和(36±14)岁。因此，推测男性的发病年龄通常小于女性。

Danon病也可累及其他系统。LAMP2可以在视网膜色素上皮中表达^[13]，约60%~70%的患者有色觉障碍、黄斑病变等症状^[14]。部分患者可能出现肝脾肿大、肾功能异常，甚至自闭症^[15]。

3 Danon病的心脏电生理改变

心率失常在Danon病患者中常见，房室传导阻滞和预激综合征(WPW)是Danon病患者最常见的心律失常，且男性患者中的发生率高于女性，Boucek等^[12]研究中，68%男性患者有预激综合征，而女性患者的比例为27%。Gambarin认为多种表现为心肌肥厚的心肌病变心电图均可表现为PR间期缩短、QRS波增宽、WPW综合征，PR间期缩短、QRS波增宽被认为与通过其他传导通路进行房室传导、导致心室提前兴奋有关^[16]。房室传导阻滞或WPW综合征可进一步发展为房颤、室性心律失常^[17-18]，是患者猝死的主要原因。

4 Danon病的CMR特征

4.1 心脏的形态和分型 心肌肥厚是Danon病患者最主要的结构异常，也可以是唯一心脏表现。心脏MRI可以准确评估心脏的大小和功能^[19-20]，是Danon病患者最主要的影像学检查方法。

Wei等^[10]分析了16例Danon病患者的CMR表现，其中全部男性患者(n=13)表现为心肌肥厚，而女性患者可表现为心肌肥厚或心室扩大。根据左室心肌的形态将患者分为3型：对称性HCM型、非对称性HCM型(间隔壁厚度与侧壁厚度之比>1.3)、DCM型，发现Danon病对称性HCM型最为多见(56%)，其次是非对称性HCM型(38%)，DCM型相对较少且多发生于女性患者，81%的患者可伴有右室壁的增厚(>5mm)。这一观点也与近期文献报道符合^[21](表1)，但与少数文献报道有所差异，Taylor等^[22]研究了一组家族性Danon病患者，8例男性中3例表现为DCM型(37.5%)，4例为HCM型(50%)，1例1岁的儿童患者暂无心脏表现。

通常认为，肥厚性心肌病患者一般左室收缩功能正常，扩张性心肌病患者则有明显的运动减低。很多研究中男、女患者的心功能情况各不相同，但均有不同程度的减低。但Wei等^[10]的研究发现，男性患者的平均射血分数低于女性(30% vs 65%)。Lotan等^[4]的研究中40%的男性和59%的女性存在左室收缩功能减低[男性和女性LVEF分别为(34±11)%



张杨，硕士，副主任医师。主要研究方向为影像新技术的临床应用，心血管影像学。现任安徽省放射学分会乳腺学组委员。主持市级科研基金项目1项，以第一作者发表中文核心期刊论文3篇。



李小虎，博士，副主任医师，副教授，硕士生导师，美国哈佛大学医学院访问学者，安徽省特支计划创新领军人才，安徽省教坛新秀，安徽省高校青年优秀人才，中国医师协会“住院医师心中好老师”。中华医学会心血管病分会心血管影像学组委员，中国康复医学会医学影像与康复专委会委员，中国医学装备协会磁共振专委会副主任委员，中国医疗保健国际交流促进会放射学分会青年委

员，中国医疗保健国际交流心血管磁共振分会委员，安徽省医学会放射学分会委员，安徽省医师协会放射医师分会委员。

《中华放射学杂志》通讯编委，《中国医学影像技术》《中国医学影像学杂志》《实用放射学杂志》等期刊编委及《中国CT和MRI杂志》《放射学实践》等期刊青年编委。主要研究方向：心血管影像学，影像学新技术的临床应用，双能量CT基础及临床应用研究。主持国家自然科学基金、省自然科学基金等8项，作为第一作者或通讯作者在Radiology等SCI期刊发表学术论文20余篇，中华系列期刊15篇，获安徽省科技进步一等奖、二等奖各一项，主编及副主编专著各一部，参编“十四五”规划教材一部。

和(28±13)%]。左室收缩功能是Danon病预后的独立预测因子，各报道之间的差异可能是病程过程中评估的时间点不同所致。

He等^[23]还进行了左室应变的相关研究，发现在4例射血分数正常的HCM型Danon病患者中，左室整体收缩应变和舒张应变均有所减低，表明Danon病对左室收缩和舒张功能的影响大于典型的HCM。Ma等^[24]基于超声检查的心肌应变研究也

表1 文献(病例数>5例)报道Danon病CMR特征

作者/年	MR例数(男/女)	年龄	病变分型及例数		心肌组织学特征及例数		
			HCM型	DCM型	有LGE	游离壁受累	间隔不受累
He et al, 2020	6(6/0)	8~23岁	5	1	6	6	5
Rigolli et al, 2020	12(5/7)	10~15岁	8	2	8	8	8
Wei et al, 2021	16(13/3)	14~44岁	15	1	16	15	14

有类似发现,同时指出Danon病的应变模式与心肌淀粉样变性类似,左室整体应变减低,心尖部常不受累。

4.2 心肌的组织学特征 CMR能够准确评价心肌的组织学特征,钆对比剂延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)可以反映不可逆的心肌纤维化或瘢痕,是心脏不良事件的强有力预测因子。

Wei等^[10]研究中,全部患者均可见LGE,且多分布较广泛,受累心肌质量中位数35%。然而Rigolli等^[25]研究中,LGE发生率较少(73%),这一结果可能由于前者研究中患者发病年龄较大、男性患者比例较高,病情相对更严重。

Danon病的CMR延迟强化方式也有一定的特征性。94%

的LGE分布于左室侧壁,100%累及心尖部,且从基底到心尖部,强化范围有增多的趋势;88%的患者基底到中央部的间隔壁无LGE分布。LGE可仅见于心内膜下,也可发生于心内膜至心肌中层甚至呈羽毛状透壁^[10]。

早期的研究发现,Danon病患者静息灌注序列可见心内膜下的灌注减低^[26-27]。心肌内T₂WI高信号征象亦可见报道^[28],提示心肌的炎症或水肿。而Wei等^[10]认为这两种征象并不少见,在其研究中14/16的患者可见心内膜下灌注减低,7/16可见心肌内T₂WI高信号。同时该研究首次提到了心肌内T₂WI低信号也可以出现在Danon病患者中,作者推测该征象可能与心肌中层的致密瘢痕和坏死有关^[10]。

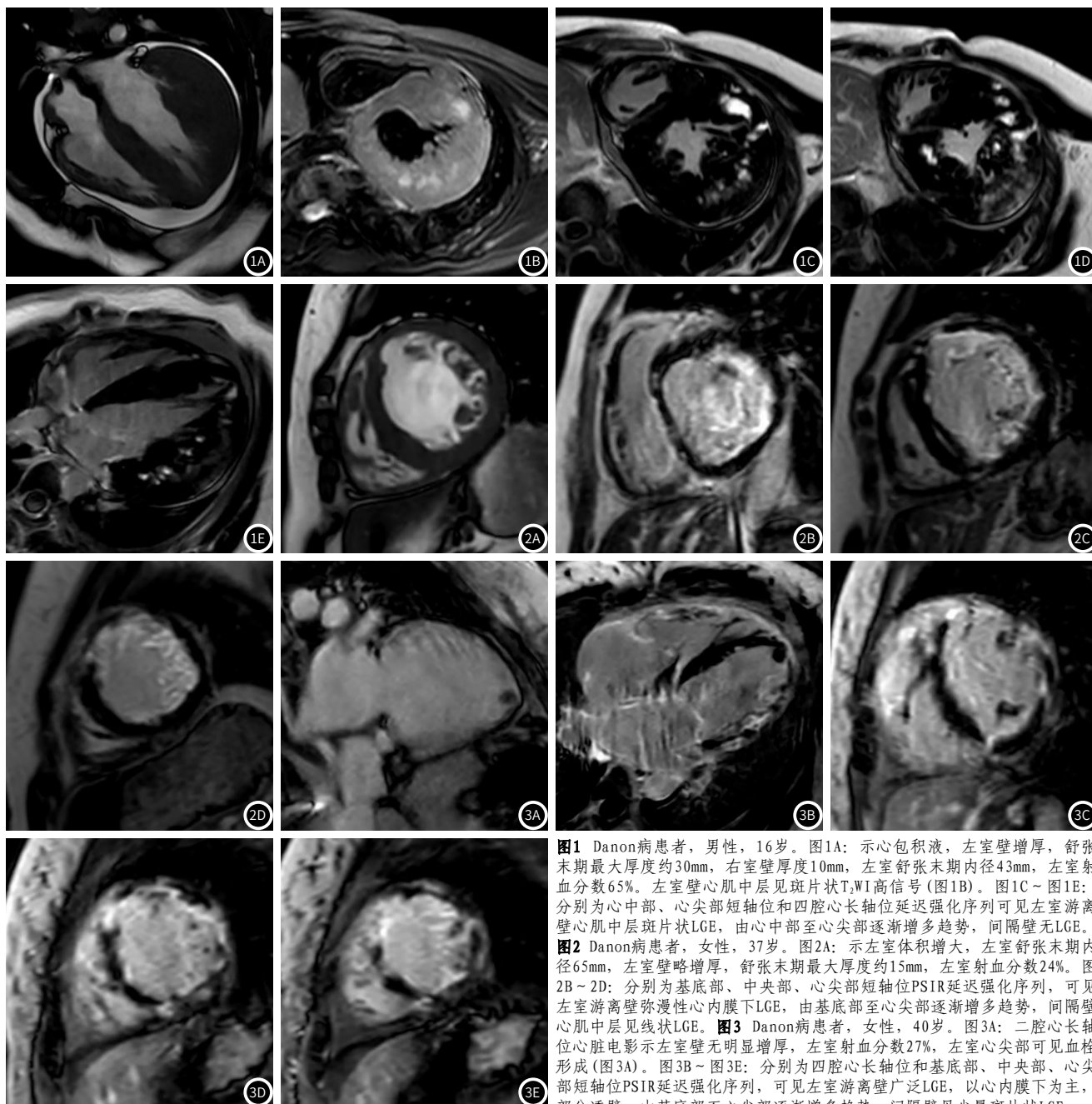


图1 Danon病患者,男性,16岁。图1A:示心包积液,左室壁增厚,舒张末期最大厚度约30mm,右室壁厚度10mm,左室舒张末期内径43mm,左室射血分数65%。左室壁心肌中层见斑片状T₂WI高信号(图1B)。图1C~图1E:分别为心中部、心尖部短轴位和四腔心长轴位延迟强化序列可见左室游离壁心肌中层斑片状LGE,由心中部至心尖部逐渐增多趋势,间隔壁无LGE。
图2 Danon病患者,女性,37岁。图2A:示左室体积增大,左室舒张末期内径65mm,左室壁略增厚,舒张末期最大厚度约15mm,左室射血分数24%。图2B~2D:分别为基底、中央、心尖部短轴位PSIR延迟强化序列,可见左室游离壁弥漫性心内膜下LGE,由基底到心尖部逐渐增多趋势,间隔壁心肌中层见线状LGE。
图3 Danon病患者,女性,40岁。图3A:二腔心长轴位心脏电影示左室壁无明显增厚,左室射血分数27%,左室心尖部可见血栓形成(图3A)。图3B~图3E:分别为四腔心长轴位和基底、中央、心尖部短轴位PSIR延迟强化序列,可见左室游离壁广泛LGE,以心内膜下为主,部分透壁,由基底到心尖部逐渐增多趋势,间隔壁见少量斑片状LGE。

4.3 T₁-mapping和ECV T₁-mapping技术是心肌组织纤维化无创性定量分析方法,通过组织特征性纵向弛豫时间来反映心脏组织病理生理特点,同时还能纵向动态观察和评估疾病进展^[29]。He等^[23]测量了3例Danon病患者的心肌T₁值,并计算细胞外间隙容积(ECV),发现2例患者的初始T₁值和ECV均升高;1例无LGE的患者初始T₁值和ECV也有升高。Wei等^[10]也对16例Danon病患者中的4例进行了T₁-mapping检查,平均初始T₁值1423.4ms,ECV39.6%,均较正常值升高。

5 鉴别诊断

男性Danon病患者通常表现为左室心肌异常肥大,易被误诊为肌节性肥厚型心肌病。后者通常是非对称性室间隔肥厚(92%),左室收缩功能通常正常或略升高,且多表现为心肌中层的斑片状LGE^[10]。

DCM型Danon病需要和扩张型心肌病相鉴别,后者通常表现为心肌中层的LGE,常累及间隔壁^[30]。

Danon病可表现位心内膜下为主的LGE,有时可能会被误认为缺血性心脏病,但缺血性心脏病患者通常有典型的临床和心电图表现,且心肌水肿、心内膜下灌注减低和LGE一般与冠状动脉供血区相对应。

此外,Danon病还需与其他可引起心肌肥厚的病变,如心肌淀粉样变性、Fabry病相鉴别。心肌淀粉样变性典型表现为左室壁弥漫均匀增厚、舒张功能受限,延迟强化呈弥漫性心内膜下强化^[31]。Fabry病LGE最常见于左室下侧壁的心肌中层^[32]。

6 结论与展望

Danon病具有一定的临床和CMR特征性表现。当患者临床表现为房室传导阻滞和预激综合征,CMR可见心肌肥厚,LGE以左室游离壁和心尖部受累、基底部至中间部间隔壁保留时,建议临床行基因检查进一步确认。Danon病目前报道仍较少,有待于进一步的临床和影像学研究。

致谢

张杨、李小虎、赵韧参与了论文选题、文献资料收集并起草了论文初稿;

钱银锋、袁玉山参与了论文的选题、文献资料收集和论文修改;

余永强、刘斌、李小虎指导了论文的选题、提出修改意见并审阅论文。

感谢国家自然科学基金面上科学基金项目提供的经费支持。

参考文献

- [1] Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, et al. Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64 (6): 513-522.
- [2] Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, et al. Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005,

64 (6): 513-522.

- [3] Dougu N, Joho S, Shan L, et al. Novel LAMP-2 mutation in a family with Danon disease presenting with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circ J, 2009, 73 (2): 376-380.
- [4] Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, et al. Clinical profile of cardiac involvement in danon disease: A multicenter european registry[J]. Circ Genom Precis Med, 2020, 13 (6): e003117.
- [5] Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes[J]. Int J Cardiol, 2019, 286: 92-98.
- [6] Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease) [J]. Nature, 2000, 406 (6798): 906-910.
- [7] Charron P, Villard E, Sébillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: A systematic survey[J]. Heart, 2004, 90 (8): 842-846.
- [8] Arad M, Maron B J, Gorham J M, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2005, 352 (4): 362-372.
- [9] Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: gender differences in presentation and outcome[J]. Int J Cardiol, 2019, 286 (13): 92-98.
- [10] Wei X, Zhao L, Xie J, et al. Cardiac phenotype characterization at MRI in patients with danon disease: A retrospective multicenter case series[J]. Radiology, 2021, 299 (2): 303-310.
- [11] Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease[J]. Neurology, 2002, 58 (12): 1773-1778.
- [12] Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease[J]. Genet Med, 2011, 13 (6): 563-568.
- [13] Schorderet D F, Cottet S, Lohrinus J A, et al. Retinopathy in danon disease[J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125 (2): 231-236.
- [14] López-Sainz A, Salazar-Mendiguchía J, García-Alvarez A, et al. Clinical findings and prognosis of danon disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2019, 72 (6): 479-486.
- [15] Guo S, Zhou L, Wang R, et al. Danon disease: Two patients with atrial fibrillation in a single family and review of the literature[J]. Exp Ther Med, 2019, 18 (3): 1527-1532.
- [16] Gambarin F I, Disabella E, Narula J, et al. When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease[J]. Am J Cardiol, 2010, 106 (10): 1492-1499.
- [17] Konrad T, Sonnenschein S, Schmidt F P, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease[J]. Europace, 2017, 19 (7): 1204-1210.
- [18] D'souza R S, Mestroni L, Taylor M R G. Danon disease for the cardiologist: case report and review of the literature[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2017, 7 (2): 107-114.
- [19] 赵艳丽, 段新平, 高琛, 等. 肥厚型心肌病患者MRI影像和心电图表现特点分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17 (3): 24-26.
- [20] 杨丽, 刘振华, 张自力, 等. 心脏核磁共振延迟强化对心肌病心功能的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (10): 44-47.

(下转第 36 页)

- [21]Cenacchi G,Papa V,Pegoraro V,et al.Review: Danon Danon disease:Review of natural history and recent advances[J].Neuropathol Appl Neurobiol,2020,46(4):303-322.
- [22]Taylor M R G,Ku L,Slavov D,et al.Danon disease presenting with dilated cardiomyopathy and a complex phenotype[J].J Hum Genet,2007,52(10):830-835.
- [23]He J,Xu J,Chen L,et al.Clinical features and cardiovascular magnetic resonance characteristics in Danon disease[J].Clin Radiol,2020,75(9):712.e1-712.e11.
- [24]Ma G S,Bui Q M,Kraushaar M,et al.Left Ventricular Strain and Progression of Hypertrophy in Danon Disease Cardiomyopathy: Insights from a Global Registry[J].J Heart Lung Transplantat,2020,39(4): S154.
- [25]Rigolli M,Kahn A M,Brambatti M,et al.Cardiac magnetic resonance imaging in danon disease cardiomyopathy[J] JACC Cardiovasc Imaging,2021,14(2):514-516.
- [26]Yu L,Wan K,Han Y,et al.A rare phenotype of heterozygous Danon disease mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy[J].Eur Heart J,2018,39(34):3263-3264.
- [27]Piotrowska-Kownacka D,Kownacki L,Kuch M,et al.Cardiovascular magnetic resonance findings in a case of Danon disease[J].J Cardiovasc Magn Reson,2009,11(1):12.
- [28]Dara B S,Rusconi P G,Fishman J E.Danon disease: characteristic late gadolinium enhancement pattern on cardiac magnetic resonance imaging[J].Cardiol Young,2011,21(6):707-709.
- [29]刘江波,仇瑞莉.MRI评估扩张型心肌病患者左心室收缩和心肌纤维化的价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(12):39-42.
- [30]Cummings K W,Bhalla S,Javidan-Nejad C,et al.A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging[J].Radio Graphics.2009;29(1):89-103.
- [31]张晓,赵猛,王静.心肌淀粉样变性MRI及临床特征分析(附4例报道)[J].医学影像学杂志,2020,30(6):981-983.
- [32]Nojiri A,Anan I,Morimoto S,et al.Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients[J].J Cardiol,2020,75(1):27-33.

(收稿日期: 2021-05-08)