

## • 腹部疾病 •

## 以肾脏病变为表现的Fabry病3例报告并文献复习

广东省深圳大学第一附属医院肾内科 (广东 深圳 518035)

廖莹 何丽娟 陈洪滔 何永成

【摘要】Fabry病是一种遗传性多系统性疾病,以 $\alpha$ 糖苷酶活性的降低或者缺失所造成鞘糖酯在血管内皮和平滑肌细胞、心肌、肾、角膜及中枢神经系统显著堆积为特点,临床表现多种多样。本文回顾性分析我科近4年来3例具有肾损害Fabry病患者的临床表现,并对其肾活检组织进行光镜、免疫荧光及电镜检查,明确诊断,避免不恰当的治疗。

【关键词】Fabry病;遗传性肾病

【中图分类号】R39;R9

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2015.03.017

## Fabry Disease in Kidneys: Three Clinical Cases and Literature Review

LIAO Ying, He Li-juan, CHEN Hong-tao, et al., Department of nephrology, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Province

【Abstract】Fabry disease is a rare genetic lysosomal storage disease due to a deficiency of the enzyme  $\alpha$  galactosidase A. This causes significant accumulation of ceramide trihexoside in the vascular endothelium, smooth muscle cells, cardiac muscle, kidney, cornea and central nervous system. Fabry disease can cause a wide range of systemic symptoms. This is a retrospective analysis of three clinical cases from our nephrology department in the past four years. We investigated the clinical manifestations, and characteristics of the light microscopy, immunofluorescence and electron microscopic examination of the renal biopsy. This study is attributable to the accurate diagnosis and appropriate treatment of Fabry disease.

【Key words】Fabry Disease; Genetic Renal Disease

Fabry病,亦称弥漫性躯体血管角质瘤病,是一种遗传性多系统性疾病,以 $\alpha$ 糖苷酶活性的降低或者缺失所造成显著的鞘糖酯在血管内皮和平滑肌细胞、心肌、肾、角膜及中枢神经系统的堆积为特点<sup>[1]</sup>。该疾病可累及多个系统,包括神经系统受累的听力下降和前庭功能障碍,四肢肢端感觉异常,少汗症,皮肤血管角质瘤,心室肥厚和心肌梗死,传导组织异常,角膜色素沉积,严重者可有脑血栓形成导致偏瘫等,临床特征多种多样,诊断困难。本文回顾性分析我科近4年来3例具有肾损害Fabry病患者的临床表现,并对其肾活检组织进行光镜、免疫荧光及电镜检查,明确诊断,避免不恰当的治疗。

## 1 临床资料

3例患者均为男性,年龄分别为32、26、57岁。3

例患者均有慢性肾脏病家族史。病例1大姐因尿毒症死亡,肾脏病因不详,二姐有蛋白尿病史,外甥经肾活检诊断为“Fabry病肾病”。病例2母亲10年前死于尿毒症,哥哥有尿毒症病史,肾脏病因均不详。舅舅及一表弟有Fabry病史。病例3弟弟因尿毒症死亡,肾脏病因不详。3例患者临床均以蛋白尿为主要表现,24小时尿蛋白定量分别为1.2、2.7及2.3克,均无肉眼血尿或镜下血尿。三者肾功能分别表现为血肌酐92.0 $\mu$ mol/L(eGFR 89ml/min)、106 $\mu$ mol/L(eGFR 73ml/min)、128 $\mu$ mol/L(53ml/min)。3例患者均有不同程度的听力下降,眼科检查未见异常。例1患者主诉左下肢有麻木感,检查心电图未见异常。例2患者双侧颞部皮肤有皮疹,呈散在紫红色针尖大小皮疹,略高于皮面,压之不褪色,曾有过双侧脚趾活动后疼痛。例3心脏彩超提示非梗阻型肥厚性心肌病。例1患者因肾脏病家族史提供不详,肾脏活检光镜诊断为“局灶节

作者简介:廖莹,男,临床医学肾内科专业,主治医师,主要研究方向为慢性肾小球肾炎激素及免疫抑制剂治疗的时机与发症的防治。

通讯作者:廖莹

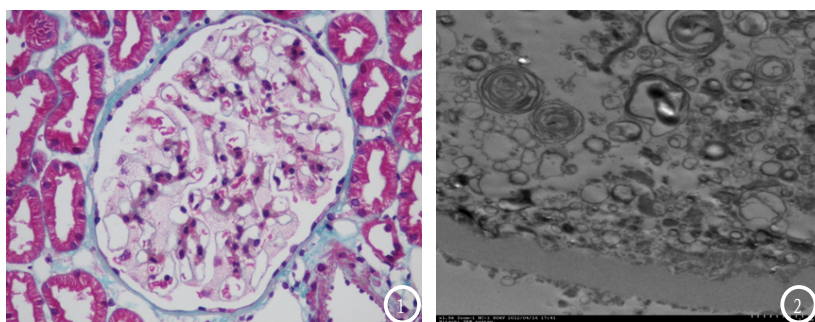


图1 Masson见足细胞肿胀,空泡变性呈泡沫样。图2 电镜见细胞肿胀,部分泡沫样细胞改变。足突弥漫融合。泡沫状细胞胞浆内次级溶酶体增多,可见大量呈分层的环状的髓磷样小体和斑马小体。

段性肾小球硬化症”,1个月后追踪电镜结果提示脏层上皮细胞可见大量髓样小体和斑马小体,结合患者家族史,明确诊断为Fabry病肾病。例2和例3光镜均提示肾小球脏层上皮细胞明显肿胀,空泡变性呈泡沫状(见图1);电镜提示毛细血管内皮细胞明显空泡变性,无明显内皮细胞增生。脏层上皮细胞肿胀,空泡变性,呈泡沫状,可见大量髓样小体和斑马小体(见图2)。例1免疫荧光仅IgM+,C3+;例2和例3免疫荧光均阴性。

## 2 讨论

Fabry病是一种性连锁隐性遗传糖鞘脂类代谢病,其特点是 $\alpha$ -糖苷酶A缺陷,组织和血浆中会出现鞘糖脂的堆积,逐渐遍布全身的器官组织,导致多系统的症状。 $\alpha$ -糖苷酶A的基因定Gal位于Xq22,因此Fabry病是X连锁遗传性疾病。男性的发病率1/40000~1/60000<sup>[2]</sup>,我科所诊断的3例患者均为男性。在美国,约有0.25%~1%的慢性维持性透析男性患者漏诊Fabry病,伴有不同程度的肾功能受损。Fabry病累及多个系统,临床表现多种多样,首发症状多为周期性发作的手、足、关节、肌肉和腹部等部位疼痛。肾脏受累主要表现为轻到中度蛋白尿,肾病综合征范围的蛋白尿少见<sup>[2]</sup>。我科所诊断的3例患者临床均以中度蛋白尿为主要表现。

在诊断方面,如果有典型的临床症状以及阳性家族史的患者,诊断比较容易。但家族史阴性的患者较容易误诊,最常见误诊为局灶节段性肾小球硬化症,导致使用激素及免疫抑制剂等不必要的治疗<sup>[3]</sup>。在病理上,肾小球脏层上皮细胞高度肿胀和空泡化是本病

的典型改变。电镜下脏层上皮细胞“斑马”样包涵体是Fabry病的特异性诊断指标<sup>[4]</sup>。所以早期明确Fabry病诊断,即可避免或减少激素及免疫抑制剂等药物的毒副作用。

Fabry病治疗的主要目的是减少细胞内Gb3的沉积。在欧洲和美国酶替代治疗(enzyme-replacement therapy, ERT)已应用于Fabry病的临床治疗,该治疗明显提高患者的生存率。ERT通过定期静脉

注射人重组GalA,有效水解溶酶体中沉积的Gb3,减少细胞内Gb3沉积,纠正代谢紊乱。研究发现<sup>[5]</sup>,ERT可以稳定或减少疾病进展,早期治疗可预防并发症。重组人 $\alpha$ -GalA产品agalsidase- $\alpha$ 和agalsidase- $\beta$ 的问世,给Fabry病患者的治疗带来历史性突破,使Fabry病患者正常存活变成现实。但目前 $\alpha$ -GalA酶替代疗法应用时间尚短,治疗病例数也不是很多,且价格昂贵。因此对长期 $\alpha$ -GalA酶替代治疗的疗效、安全性等还有待进一步研究。我科该3例患者采取了慢性肾脏病的综合治疗,包括优质低蛋白饮食结合复方 $\alpha$ 酮酸,使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACE-I)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)保护残余肾功能,避免使用肾毒性药物等,近期随访患者肾功能均比较稳定。

## 参考文献

- [1] Arias Martineza N, Barbad<sup>^</sup> Hernandez FJ, Garcia Consaegra, et al. Fabry's disease: long-term study of a family. *Eur J Int Med*, 2004, 15(4):210-215.
- [2] 王海燕. 肾脏病学第3版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1806-1807.
- [3] 解放军肾脏病研究生学术委员会. Fabry病误诊为局灶节段性肾小球硬化症[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(6): 584-587.
- [4] 张静. Fabry肾病临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2005, 12(4):263-266.
- [5] Carubbi F, Bonilauri L. Fabry disease: raising awareness of the disease among Physicians [J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(suppl 3):S227-31.

【收稿日期】2015-05-29