



• 临床病例报告 •

多学科会诊明确诊断法布里病 1 例 *

谭 骁¹ 马明圣² 唐 帅^{1△}(中国医学科学院北京协和医院¹麻醉科; ²儿科, 北京 100730)

弥漫性躯体性血管角化瘤, 又称为法布里病 (Fabry disease)。法布里病是一种罕见 X 染色体遗传性多系统溶酶体贮积性疾病。据估计, 男性中经典法布里病的患病率为 1/117,000~1/8,454^[1]。其发病机制是由于溶酶体酶 α -半乳糖苷酶 A (α -galactosidase A, α -GLA) 的活性缺失或显著缺乏, 导致 α -GLA 底物酰基鞘氨醇三己糖 (Gb3) 等在病人的多种类型细胞和组织中进行性蓄积, 从而引发一系列临床表现^[2]。 α -GLA 主要催化糖脂的 α -D 半乳糖基部分的终端半乳糖水解分裂。经典型法布里病的男性病人具有 α -GLA 活性的“无效突变”, 其 α -GLA 活性几乎总是低于正常平均值的 1%。在 α -GLA 活性不显著的情况下, Gb3 会在多种细胞和组织中蓄积。Gb3 的亲水性去酰化衍生物被认为具有细胞毒性、促炎性和促纤维化作用从而导致临床表现。法布里病往往在儿童至青少年时期出现临床症状, 并随病程进展而逐渐加重, 许多病人死于严重的肾功能衰竭或心脑血管并发症。男性病人平均生存期较健康人群短 20 年, 女性病人平均生存期则缩短约 10 年^[3]。法布里病由于罕见且临床表现不具特异性, 在临床鉴别诊断中有一定难度, 容易出现漏诊和误诊。在一项欧洲的研究中, 估计病人出现症状后获得正确诊断的平均延迟时间为男性 13.7 年、女性 16.3 年^[4]。本文报道 1 例因足趾疼痛来诊的小儿病例, 经过疑难病多学科协作 (multi-disciplinary team, MDT) 会诊得到快速诊断。现报告如下:

1. 一般资料

病例: 男童, 10 岁, 以双侧足趾与手掌疼痛伴发热为主诉来中国医学科学院北京协和医院疼痛门诊就诊。患儿于就诊 2 年前出现双侧足趾发作性剧烈疼痛伴发热, 间断发作, 严重时疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 10 分, 曾出现哭泣、打滚等情况, 影响正常生活, 有时双手手

指也有累及, 口服布洛芬无法缓解。疼痛范围限于局部, 否认放射痛。发热时体温不超过 38.0℃, 无需服退热药, 疼痛缓解后体温也可自行恢复正常。曾因疼痛于外院住院治疗, 查肺炎支原体阳性, 单纯疱疹病毒 IgM 阳性, 巨细胞病毒 IgG 阳性, 外院按照非典型肺炎抗感染与对症镇痛治疗后出院, 未能明确疼痛原因。患儿既往无其他特殊病史。患儿哥哥与母亲也有足趾疼痛伴发热症状, 但症状轻微, 无需就医。患儿来我科就诊时疼痛未发作, 家长叙述近期症状较轻, 但发作无规律。体形较瘦, 身高 135 cm, 体重 20 kg。查体按压双侧各足趾、双手手指关节, 均未及压痛。当地医院化验血常规、肝肾功能、凝血功能基本正常。双手、双足 X 光片骨质未见明显异常。动态心电图示窦性心律不齐, 余大致正常。

就诊疼痛科门诊后, 接诊医师提请了疑难病 MDT 会诊, 会诊科室包括: 儿科、骨科、风湿免疫科、内分泌科、感染内科、神经内科。骨科医师考虑可排除足部疼痛常见的病因 (如外伤、跖管综合征)。风湿免疫科医师考虑足趾发作性疼痛疾病应考虑痛风诊断。但痛风多在夜间发作, 疼痛症状明显, 尤其是后半夜受凉时出现疼痛。且痛风常见发病年龄为中年, 小儿发病少见, 可以通过化验血尿酸进行明确。儿科医师提出法布里病的可能。法布里病是一种罕见的遗传性疾病, 肢端疼痛是该疾病的早期典型临床症状之一。结合该患儿足趾发作性疼痛的临床表现, 以及直系亲属的类似临床表现, 临床上应考虑法布里病的可能性。可通过酶学检测进行明确诊断或排除。感染内科、内分泌科、神经内科等其他科室也都基本排除相应的常见疾病。经过多学科会诊后, 该患儿后续转诊至儿科门诊继续完善酶学和基因检查, 结果显示 GLA 酶活性显著降低, GLA 基因片段缺失, 从而明确诊断法布里病。酶替

* 基金项目: 中央高水平医院临床科研业务 (2022-PUMCH-B-007)

△ 通信作者 唐帅 tangshuai@pumch.cn

代法 (enzyme replacement therapy, ERT) 在明确诊断后正式开始进行。在经过 3 个月后再对患儿进行随访时, 其疼痛症状已经完全消失, 生活、学习、睡眠等基本如常。

2. 讨论

本研究报告了 1 例因肢端疼痛为主诉来疼痛门诊就诊病人, 通过 MDT 会诊最终明确诊断法布里病。法布里病常见症状和体征包括神经系统障碍、皮肤上的血管性皮疹、角膜混浊、肾脏功能障碍、心脏病等。经典型法布里病具有最严重的临床表型, 并且主要发生于男性, 通常在儿童期或青春期开始出现症状, 并以一定可预测的顺序出现。80% 的男性在 10 多岁时出现神经系统表现, 20 多岁出现皮肤表现, 40 多岁出现肾脏和心脏表现^[4,5]。作为较早出现的症状之一, 神经系统典型表现为严重的神经病理性疼痛或肢体疼痛、肢端感觉异常。病人对寒冷和温暖的感知下降, 最先出现在足部, 与受累区域的表皮神经纤维密度下降有关^[6]。而较晚出现的进行性心脏、肾脏和脑血管受累, 是与法布里病相关死亡的主要原因^[7]。

早期诊断和治疗对法布里病病人的预后是至关重要的, 未接受治疗的经典型法布里病男性病人的生存期大幅缩短^[8]。对仅有肢体末梢疼痛的儿童或青少年, 需考虑法布里病等遗传代谢病的可能。在本例患儿就诊过程中, MDT 会诊为该患儿快速明确了诊断方向, 为早期开始 ERT 治疗奠定良好的基础, 并改善其长远预后。多学科合作治疗是近年来兴起的新方法, 该模式基于生物-心理-社会医学模式, 强调多学科合作, 在治疗慢性疑难疼痛领域具有可靠的治疗效果^[9]。我们认为, 多学科合作不仅在疼痛的治疗阶段具有优势, 一些疑难疼痛在诊断阶段同样需要多科合作。疼痛门诊的病人除常见病种外, 也包含病情复杂的疑难病和罕见病, 因此 MDT 诊疗模式应用在疼痛门诊病人也具有极大的价值^[10]。MDT 可以为病人提供更全面、更准确的诊断和治疗方案, 尤其是对于疑难病的病人, 该模式可以更高效地解决病人的诉求。MDT 会诊还可

以促进不同科室之间的交流和合作, 提高医院整体的医疗水平, 因此 MDT 模式在疼痛门诊中也同样值得推广^[11,12]。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, *et al.* Prevalence of lysosomal storage disorders[J]. JAMA, 1999, 281: 249.
- [2] Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease[J]. Skin therapy Lett, 2018, 23(2):4-6.
- [3] 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(4):243-247.
- [4] Mehta A, Ricci R, Widmer U, *et al.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey[J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34:236.
- [5] 杨曦, 谢院生, 米悦, 等. 男女性别不同年龄法布里病的临床特点 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3):203-208.
- [6] Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, *et al.* Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease[J]. Muscle Nerve, 2002, 26:622.
- [7] Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, *et al.* Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry[J]. Genet Med, 2009, 11:790.
- [8] Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, *et al.* Fabry disease therapy: state-of-the-art and current challenges[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1):206.
- [9] Jensen PM, 张婷 (译). 多学科综合治疗后疼痛患者观念与躯体功能改变关系的研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(1):63.
- [10] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. Lancet, 202, 397(10289):2082-2097.
- [11] 陈楠. 法布雷病: 推动早期诊断和治疗, 积极改善患者预后 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4):299-301.
- [12] 法布雷病全国专家协作组, 中国医药教育协会临床肾脏病学专业委员会. 法布雷病多学科联合全程管理路径 [J]. 中华内科杂志, 2023, 62(8):949-955.