

本文引用: 欧阳常庆, 黄帆, 黄素兰, 等. 溶酶体相关膜蛋白 2(c. 138G>A) 基因突变致 Danon 病 1 例[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 709-713. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.009.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0709-05

· 病例报道 ·

溶酶体相关膜蛋白 2(c. 138G>A) 基因突变致 Danon 病 1 例

欧阳常庆¹, 黄帆², 黄素兰³, 葛良清³, 兰征⁴, 罗艳兰³

1. 南华大学衡阳医学院临床医学系, 湖南省衡阳市 421001; 2. 常德市第一人民医院医学影像科,
3. 常德市第一人民医院心血管内科, 湖南省常德市 415003; 4. 湖南省健康卫生委医学科技发展中心, 湖南省长沙市 410008

[关键词] 溶酶体相关膜蛋白 2; Danon 病; 基因突变

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

1 病例资料

患者女性, 21 岁, 因“反复心悸半年余, 加重伴发热 1 天”入院。患者半年多前出现心慌不适, 与活动无关, 持续几分钟后自行缓解, 伴胸闷, 无胸痛、呼吸困难等特殊不适, 未曾就医治疗。1 天前, 患者因受凉后出现胸闷、心悸, 并伴发热, 体温最高约 38.5℃, 于当地医院就诊。心电图显示阵发性室上性心动过速, 心肌酶水平正常, 肌钙蛋白 I 水平为 0.126 μg/L, 予以药物退热处理后体温降至正常, 予以药物复律后未能成功, 遂转院就诊。既往史: 既往体健, 但反应能力和智力水平略低于同龄人, 且无心脏病家族史或其他相关病史。入院查体: 体温 36.4℃, 脉搏 195 次/分, 呼吸频率 21 次/分, 血压 89/64 mmHg, 神志清醒, 但精神状态不佳, 颈静脉无明显充盈。入院当天心电图(图 1)显示: ①窦性心律; ②频发房性早搏, 有时呈短阵房性心动过速; ③偶发室性早搏; ④ST-T 改变。发作时心电图(图 2)显示: ①阵发性室上性心动过速; ②V1-V4 导联 r 波递增不良; ③QT 间期延长; ④T 波改变。血液生物化学指标检测: 丙氨酸氨基转移酶为 185 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶为 168 U/L。心肌标志物检测: 乳酸脱氢酶为 594 U/L, 氨基末端脑钠肽前体为 6.808 μg/L, 肌钙蛋白 I 为 0.072 μg/L。心脏彩色多普勒超声(图 3)显示: 左心室射血分数为 42%, 左心室短轴缩短率为 20%; 各房室大小正常, 室间

隔与左心室后壁厚度适中, 室壁运动普遍减弱且不协调, 主动脉和肺动脉内径正常, 各瓣膜回声细致, 开启正常, 心包腔未见异常, 左心功能降低, 二、三尖瓣轻度反流。心脏 MRI 平扫+增强(图 4)显示: 黑水序列和电影序列显示左心房室大小正常, 室间隔和左心室侧壁呈现不均匀性增厚, 心尖部室壁变薄并表现出轻度矛盾运动, 其余左心室收缩运动略有减弱; T2 压脂序列显示左心室壁心肌信号不均匀, 可见多个斑片状高信号区域。心脏首次灌注成像显示左心室心肌灌注不均匀, 室间隔和左心室游离壁出现心内膜下灌注减低; 延迟扫描显示左右心室广泛的心内膜下区域强化, 左心室壁远端和心尖部呈现透壁强化, 而其基底部部分心肌未见强化; T1 mapping 成像显示上述强化区域在左右心室心肌中的 T1 值升高。肌电图显示: 上肢近端肌肉呈现疑似肌源性损害的电生理特征。眼底照相结果: 双眼眼底照片显示视盘呈红色, 边界清晰, 杯盘比(C/D)约为 0.3, 血管走向正常, 黄斑部反光存在, 未见明显视网膜出血, 周边视网膜有色素沉着。全外显子基因检测(图 5 和图 6)结果: 溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosome associated membrane protein 2, LAMP2) 基因 c. 138G>A 杂合突变, 导致了相应的密码子突变为终止密码子(p. W46*), 从而引起蛋白质功能的改变。

患者入院后, 食道调搏超速抑制心室率, 阵发性室上性心动过速仍无法终止。因此, 紧急进行了

[收稿日期] 2024-10-08

[修回日期] 2024-11-05

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2024JJ7007); 湖南省科技创新计划项目(2021SK4042)

[作者简介] 欧阳常庆, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病, E-mail: ouyangchangqing23@163.com。通信作者罗艳兰, 副主任护师, 研究方向为心血管重症护理, E-mail: luoyanlanhn@163.com。葛良清, 主任医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail: geliangqing@163.com。

射频消融术。术中,通过心内电生理检查,在心动过速状态下,心室拖带显示 VAV 反应,排除了房性心动过速的可能性。在三尖瓣环 12 点附近,标测到房室束区域 A 波提前,诊断为房室束旁路引起的房室折返性心动过速 (atrioventricular reentrant tachycardia, AVRT)。在房室束附近进行放电 (放电参数:温度 40~43℃,功率 35 W,阻抗 120~130 Ω),仅 5 s 内室上性心动过速即被终止。随后,在房室束附近及无冠窦内相邻区域进行巩固放电。在窦性心律下进行心室刺激,结果显示室房递减传导,这表明旁路已被成功阻断。在静滴异丙肾上腺素后,通过电生理刺激再次诱发短阵室上性心动过速。在发作期间,观察到 VA 融合现象,初步判断为房室结折返性心动过速 (atrioventricular nodal reentrant tachycardia, AVNRT)。在房室束至冠状窦

口连线下 1/3 处进行放电,10 s 内出现了窦结交替现象。经过 180 s 的巩固放电后,未再诱发心动过速。观察 20 min 后,结果依然稳定,手术成功。术后诊断为:房室束旁路引起的 AVRT 合并 AVNRT。术后患者的心慌、胸闷症状明显好转,予以抗血小板聚集、改善心室重塑和护肝等对症支持治疗。复查心脏彩超显示:左心室射血分数为 66%,左心室壁增厚且回声减弱,存在轻度二尖瓣和三尖瓣反流。血生物化学指标检查结果:丙氨酸氨基转移酶为 106 U/L,天冬氨酸氨基转移酶为 54 U/L。心肌标志物检测显示:氨基末端脑钠肽前体为 1.496 μg/L,肌钙蛋白 I 为 0.036 μg/L,乳酸脱氢酶为 432 U/L。根据 Danon 病的诊断算法^[1],综合患者的临床症状、辅助检查及基因检测结果,可诊断为 Danon 病。

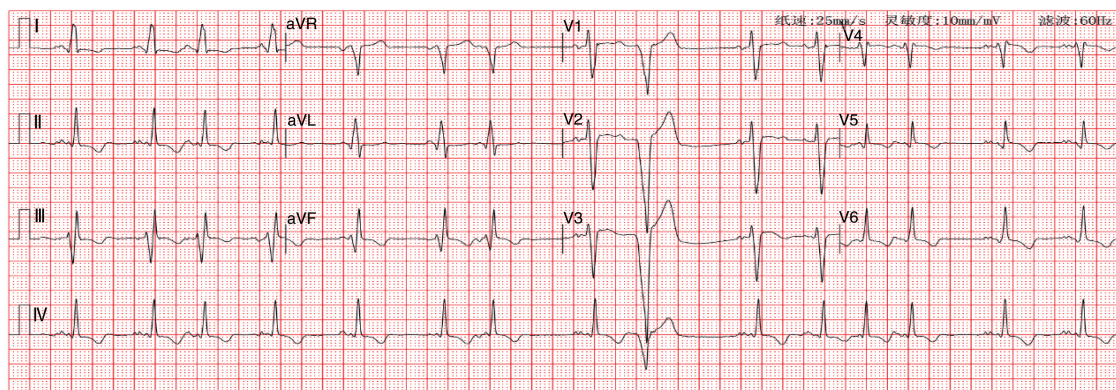


图 1. 心电图显示频发房性早搏

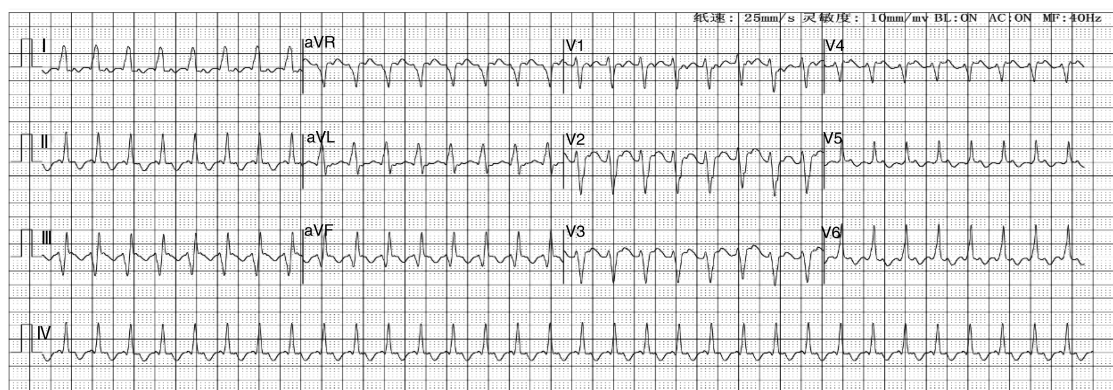


图 2. 心电图显示阵发性室上性心动过速

2 讨论

1981 年, Morris Danon 首次描述了 2 例重度肥厚型心肌病的病例, 从而识别出首例 Danon 病患者。研究表明, Danon 病是一种罕见的 X 连锁显性遗传

性心肌病, 其成因是 LAMP2 基因的突变。该病主要特征为典型的三联症, 包括严重的心肌病、骨骼肌病以及认知障碍^[1]。Stavakis 等通过对一个来自拉脱维亚多代家庭的 DNA 进行提取、测序, 揭示了基因 c. 864+4A>G 变异可引起 LAMP2 各亚型表达



图 3. 心脏彩超显示室壁运动弥漫性减弱欠协调,无明显室间隔与左心室后壁厚

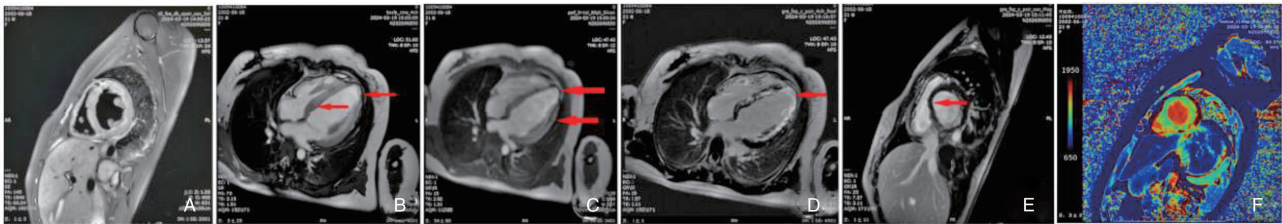


图 4. 心脏核磁共振检查

A 和 B 为黑水序列和电影序列显示左心室壁心肌信号不均,见多发斑片状高信号灶;C 为心肌首次灌注显示左心室心肌灌注不均匀,室间隔及左心室游离壁见心内膜下灌注减低;D 为心尖部室壁变薄,呈轻度矛盾运动,左心室收缩运动稍减低;E 为延迟扫描显示左右心室广泛心内膜下为主强化,左心室壁远端及心尖部透壁强化;F 为 T1 mapping 显示左右心室心肌上述强化区域 T1 值增高。

基因	突变位置	基因亚区	HGVS	突变类型	杂合性	变异评级	疾病	遗传方式
LAMP2	chrX:120456696-120456696	exon2	NM_002294.3:c.138G>A:p.W46*	stop_gained	受检者: 杂合 父亲: 野生型 母亲: 野生型	Pathogenic	Danon病	XLD

图 5. c. 138G>A 位点发生突变致翻译过程提前终止,引起 LAMP2 表达异常

水平降低,进而导致细胞自噬损伤,表现为一种自噬空泡肌病^[2]。在 LAMP2 基因中,已识别出超过 145 种致病变异,其中 c. 926G>A 和 c. 877C>T 是最为常见的两种^[3]。在对伊朗首个呈现 Danon 病特征的家庭进行研究时,生物信息学分析揭示了 p. Arg293Ter 变异是如何引起翻译过程的过早终止,通过改变 RNA 剪接,破坏了 LAMP2 基因的正常剪接位点,从而影响了蛋白质的结构,导致蛋白质产物的缺失或断裂^[3]。男性 Danon 病患者的临床症状通常更早出现且更为严重,可能包括视网膜疾病、肝损伤和肺损伤等多种系统性问题。研究显示,性别间临床表现的差异性可能与 X 染色体失活程度的不同有关,同时也可能与雌激素对自噬和溶酶体途径的影响相关^[3]。高达 96.2% 的男性 Danon 病患者表现出肥厚型心肌病的症状^[2],且几乎所有

Danon 病患者的心电图都显示出异常,主要表现为预激综合征以及各种形式的快速性心律失常^[4]。

本文揭示了与 LAMP2 相关的 c. 138G>A 位点,这是首次发现并报道的全新突变。该患者初始症状表现为胸闷和心悸,心肌酶、转氨酶和肌钙蛋白 I 水平显著升高,心电图显示阵发性室上性心动过速,心脏 MRI 显示左右心室存在弥漫性心内膜下水肿,心尖部肌肉变薄并呈现膨出状态。这些改变与应激性心肌病和病毒性心肌炎的典型心脏表现不相吻合,反而更符合遗传性心肌病的特征。肌电图显示上肢肌肉有显著的肌源性损伤迹象,鉴于此,患者可能患有 Danon 病。因此,进行了进一步的基因检测。采用全外显子组高通量测序技术的全外显子基因检测法,结合贝瑞基因自主研发的 Verita Trekker 变异位点检测系统和 Enliven 变异位点注释

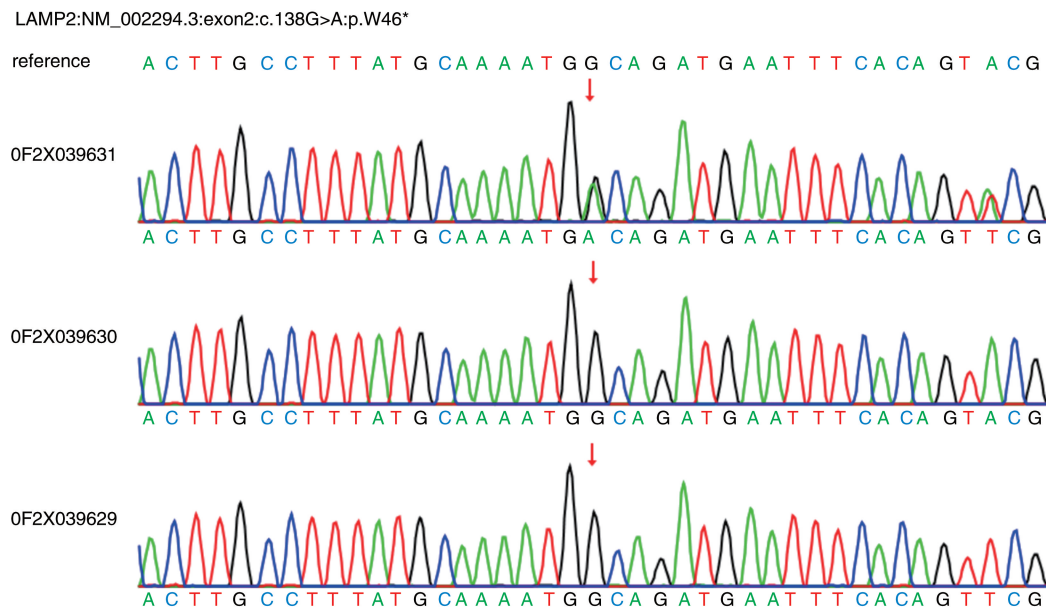


图6. 受检者 LAMP2 基因发生 c.138G>A 杂合突变,父亲和母亲的基因均未发生突变
0F2X039531;受检者;0F2X039630;父亲;0F2X039629;母亲。

解读系统对数据进行了深入分析。对于全外显子测序中发现的可疑动态突变结果,通过 PCR 和毛细管电泳技术进行了综合评估。该例患者的基因检测结果显示,LAMP2 上发生了 NM_002294.3:c.138G>A;p.W46* 的杂合突变。这一变异导致对应密码子的突变,形成了终止密码子,从而改变了 LAMP2 蛋白的功能。这种改变导致心肌细胞内能量和资源的供需失衡以及氧化应激的不匹配,进而引发了细胞死亡和心肌弥漫性纤维化。这些变化影响了心肌细胞兴奋的传导,并增加了心肌细胞对心律失常的敏感性,最终导致 Danon 病的发生。该检测技术主要聚焦于全外显子组区域和剪切边界 5 个碱基对范围内的单个碱基变异,以及外显子内 50 个碱基对以内的插入/缺失事件。它不包括串联重复序列和多聚结构。鉴于外显子组捕获技术固有的局限性,此检测方法无法确保 100% 覆盖所有外显子区域。因此,该患者可能还存在其他基因位点的突变,这些突变同样可能导致 Danon 病的发生。

目前,Danon 病诊断的金标准是通过 LAMP2 基因测序检查来识别相关的基因突变^[5]。该病的诊断过程相对复杂,需要综合考虑患者的临床症状、影像学检查(主要包括心脏核磁共振成像和超声心动图)以及基因检测结果。诊断该病的复杂性部分源于与其他类型心肌病的鉴别难度,通过心脏核磁共振成像的不同特征,可以区分法布雷病、心肌淀粉样变性以及线粒体心肌病。法布雷病患者的室壁呈现弥漫性向心性肥厚,延迟强化不明显,并伴

有特征性的初始 T1 值降低;心肌淀粉样变性则表现为特征性的透壁粉尘样强化;线粒体心肌病晚期在肌壁间出现钆增强强化,且不会出现室间隔底部部分心肌不受累的情况。然而,并非所有临床医师都能熟练地利用心脏核磁共振成像来完成这一鉴别过程^[6]。通过临床表现的差异,可以在一定程度上区分 PRKAG2 相关疾病与 Danon 病。通常情况下,PRKAG2 相关疾病很少伴有肌肉无力或肌痛,并且不会导致视网膜疾病或视力损伤^[7]。而弗里德赖希共济失调所引起的肥厚型心肌病与 Danon 病的区分则主要依赖于基因检测,前者可通过检测 FXN 基因中的 GAA 序列扩增来识别。Danon 病的误诊和漏诊会导致治疗延误,而在缺乏有效治疗的情况下,心肌纤维化会迅速进展。早期可能出现大量心肌细胞坏死,心脏功能严重受损,与接受有效治疗的患者相比,发生心源性猝死的风险显著增加。当前,对 Danon 病的治疗策略中,针对该病引起的心脏问题,射频消融术被用于治疗快速性心律失常,而心律转复除颤器(即植入式心律转复除颤器)的植入以及心脏移植则有助于预防猝死并延缓心力衰竭的进程。Boucek 等^[8]的研究纳入了 36 个家庭的 82 例患者,其中 68.2% 的男性和 26.7% 的女性患者心电图显示出预激综合征,53.3% 的男性和 30.8% 的女性接受了射频消融,这一治疗有效地终止了心律失常的发作。该患者在进行射频消融治疗后,未再出现室上性心动过速的症状,心脏彩超显示其左心室射血分数有所提高,心功能得到显著

改善。研究显示,心脏移植对合并心力衰竭的患者具有显著的疗效,移植后患者的 5 年存活率较高。此外,移植后患者的神经精神症状和眼部症状均有所缓解^[9]。然而,针对骨骼肌症状,物理治疗和中医治疗的效果有限,且目前尚未发现能够根治的方法^[10]。因此,对于 Danon 病患者,尽早进行心脏移植是唯一的治愈途径,而在寻找合适供体期间,抗心衰和抗心律失常的治疗显得尤为关键。

传统的治疗手段能够有效缓解大多数遗传性心肌病患者的症状。目前,已发现超过 50 种基因变异能够破坏 LAMP2 蛋白的功能,其中错义突变、无义突变和移码突变较为普遍。因此,通过干预这些相关基因的表达,可以进一步推进 Danon 病的治疗^[11]。Jo 等^[12]用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂激活小鼠 LAMP2 基因的表达,恢复了溶酶体活性,促进了体内淀粉样蛋白 β 的清除,从而使小鼠视网膜黄斑病变缓解。LAMP2 存在三种亚型:LAMP2A、LAMP2B 和 LAMP2C。重组腺相关病毒 9 (adenoviral associated virus 9, AAV9)能够促进心肌中 LAMP2B 的高水平表达,从而减少 LAMP2 缺乏小鼠的空泡化现象,并改善心脏功能。目前,基于这一机制开发的 RP-A501 已成为首个在临床研究中显示出安全性和有效性的针对心血管疾病的基因疗法,该药物的第二阶段临床试验正在进行中^[13]。

根据我国关于左心室肥厚的指南,心血管系统的罕见病在普通人群中的发病率非常低,例如,法布雷病的发病率大约为 1/100 000,而糖原贮积症的发病率则介于 1/43 000 ~ 1/20 000 之间。Danon 病目前被认为是极为罕见的,其发病率约为 1/50 000。尽管发病率较低,但这并不排除诊断上的困难。随着诊断方法的多样化和易于获取,预计 Danon 病的确诊人数将会逐渐增加,相关的发病率等数据也将不断更新。根据全球报道的 Danon 病例,可以了解到:该疾病的诊断周期较长,误诊率较高,治疗过程复杂,且根治性措施(如心脏移植等)条件严苛。因此,该病的进一步治疗可能将更加依赖于基因疗法的发展。

[参考文献]

- [1] HONG K N, ESHRAGHIAN E A, ARAD M, et al. International consensus on differential diagnosis and management of patients with danon disease: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(16): 1628-1647.

- [2] STAVUSIS J, MICULE I, GRINFELDE I, et al. Altered splicing of LAMP2 in a multigenerational family from Latvia affected by danon disease[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(1): 99.
- [3] KAVOUSHI S, DALILI M, RABBANI B, et al. A mutational hotspot in the LAMP2 gene: unravelling intrafamilial phenotypic variation and global distribution of the c. 877C>T variant: a descriptive study [J]. Cell J, 2024, 26(1): 39-50.
- [4] ZHAI Y, MIAO J, PENG Y, et al. Clinical features of Danon disease and insights gained from LAMP-2 deficiency models [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(2): 81-89.
- [5] MAHESH M, MANTOO M R, MAKKAR N. Left ventricular hypertrophy with preexcitation [J]. Circulation, 2024, 149(20): 1614-1616.
- [6] 唐韵, 崔辰, 杨淑娟, 等. Danon 病扩张性表型 1 例 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(8): 935-937.
- TANG Y, CUI C, YANG S J, et al. A case report of Danon's disease with dilated phenotype [J]. Chin J Cardiol, 2024, 52(8): 935-937.
- [7] LOPEZ-SAINZ A, DOMINGUEZ F, LOPES L R, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(2): 186-197.
- [8] BOUCEK D, JIRIKOWIC J, TAYLOR M. Natural history of Danon disease [J]. Genet Med, 2011, 13(6): 563-568.
- [9] SHALATA A, BAR-SHAI M, HADID Y, et al. Danon disease: entire LAMP2 gene deletion with unusual clinical presentation-case report and review of the literature [J]. Genes (Basel), 2023, 14(8): 1539.
- [10] DI NORA C, MIANI D, D'ELIA A V, et al. Heart transplantation in Danon disease: long term single centre experience and review of the literature [J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(2): 103645.
- [11] XU J, LI Z, LIU Y, et al. Danon disease: a case report and literature review [J]. Diagn Pathol, 2021, 16(1): 39.
- [12] JO D H, LEE S H, JEON M, et al. Activation of lysosomal function ameliorates amyloid- β -induced tight junction disruption in the retinal pigment epithelium [J]. Mol Cells, 2023, 46(11): 675-687.
- [13] MANSO A M, HASHEM S I, NELSON B C, et al. Systemic AAV9. LAMP2B injection reverses metabolic and physiologic multiorgan dysfunction in a murine model of Danon disease [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(535): eaax1744.

(此文编辑 文玉珊)