

超声心动图评估 Fabry 病患者左室功能障碍的应用进展

马晨瑶 张 瑶

摘 要 Fabry 病是一种 X 染色体隐性遗传病,由于 α -半乳糖苷酶 A 活性缺失导致 α -D 半乳糖残基鞘糖脂在体内蓄积,最终累及心、脑、肾等引发多系统疾病。超声心动图是一种有效评价 Fabry 病对心脏结构和功能影响的无创方法,有助于对患者的及早诊断并治疗。本文就超声心动图在评估 Fabry 患者左室结构和功能损伤中的应用进展进行综述。

关键词 超声心动描记术;Fabry 病;心室功能,左
[中图分类号]R540.45 [文献标识码]A

Application progress of echocardiography in evaluating left ventricular dysfunction in patients with Fabry disease

MA Chenyao, ZHANG Yao

Department of Ultrasound, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100853, China

ABSTRACT Fabry disease is an X chromosome recessive genetic disorder. Due to the deficiency of α -galactosidase A activity, the accumulation of α -D galactosyl residue glycosphingolipids in the body eventually affects the heart, brain and kidney, resulting in multi-system diseases. Echocardiography is an effective noninvasive method to evaluate the impact of Fabry disease on cardiac structure and function, which is helpful for early diagnosis and treatment of patients. This article reviews the application value of echocardiography in assessing left ventricular structural and functional damage in Fabry patients.

KEY WORDS Echocardiography; Fabry disease; Ventricular function, left

Fabry 病是一种罕见的 X 染色体隐性遗传病,在男性新生儿中患病率约为 1/117 000~1/40 000^[1]。由于编码 α -半乳糖苷酶 A 的基因突变或缺失,导致水解酶部分或完全失活,体内 α -D 半乳糖残基鞘糖脂无法正常降解而蓄积在各种器官或组织内。该病临床表现多样,包括胃肠道症状、血管角膜炎、神经病理性疼痛、无汗症,以及肾脏、心血管和脑血管病。其中心脏损伤较常见,可累及心肌、传导系统、瓣膜及冠状动脉,主要表现为室壁增厚、心房增大、瓣膜性心脏病、主动脉扩张及心房和心室功能的亚临床损伤。研究^[2]表明至少 10% 的 Fabry 病患者首先出现心脏事件。应用超声心动图对 Fabry 病患者的心脏结构和功能进行精确和全面的评估,有助于及早诊断及治疗。

一、超声心动图评价 Fabry 病患者左室结构

1. 对左室肥厚的评估

由于鞘糖脂在心肌纤维中沉积, Fabry 病患者常发生左室肥厚,其中以向心性肥厚最常见,也有部分患者表现为单纯室间隔肥厚、心尖肥厚或离心性肥厚,甚至右室肥厚。此时需与肥厚型心肌病、心肌淀粉样变性、高血压性心肌肥厚等鉴别。

研究^[3]表明约 1% 的肥厚型心肌病患者被诊断为 Fabry 病。Fabry 病与左室肥厚密切相关的主要影响因素为 α -半乳糖苷酶 A 的活性。男性患者左室肥厚后可出现心肌纤维化,而女性患者发生心肌纤维化大约延迟了 10 年,且不一定伴随心肌肥厚^[4]。虽然女性患者的酶活性较高,发病年龄较男性晚,疾病进展速度较慢,但超声心动图检查显示女性患者左室质量指数也有所增加^[5]。研究^[6]观察了 2869 例未接受治疗的 Fabry 病患者的自然病程发展,发现高血压病和左室肥厚是主要心血管事件(包括心肌梗死、心力衰竭和心脏相关的死亡)的最强预测因子。

Fabry 病的特点不仅是心室肥厚,还可能发生二尖瓣装置(乳头肌、瓣叶、腱索和瓣环)的异常^[7]。部分 Fabry 病患者可出现乳头肌肥厚,这在一定程度上有助于鉴别 Fabry 病与其他病因引起的左室肥厚。一项对不同病因引起的左室向心性肥厚患者的研究^[8]纳入了 Fabry 病、Friedreich 共济失调、孤立性高血压病及心肌淀粉样变性患者,结果发现 Fabry 病患者的乳头肌面积明显大于 Friedreich 共济失调和心肌淀粉样变患者,乳头肌面积与左室面积的比值大于孤立性高血压病和心肌淀粉样

变性患者(均 $P < 0.05$),且 Fabry 病患者中上述参数增高者分别占 75% 和 78%;乳头肌肥厚联合左室肥厚诊断 Fabry 病的敏感性为 75%,特异性为 86%。上述研究证实了一种假设,即乳头肌肥厚可能是一个检测合并左室向心性肥厚的 Fabry 病患者的超声心动图标志。然而,仅依靠单纯的乳头肌肥厚尚不能区分 Fabry 病与其他病因导致的左室肥厚。另外,乳头肌肥厚常伴其他二尖瓣异常,如瓣叶脱垂、小叶增厚及冗长,其结构和功能的改变可能是 Fabry 病患者二尖瓣反流的机制。

2. 对心肌纤维化的评估

脉冲抵消成像是一种新的超声心动图成像方法,可以检测心肌纤维化的部位。该技术抵消了正常心肌的超声心动图反射,从而清楚地显示异常心肌组织。在 ST 段抬高型心肌梗死患者中,脉冲抵消成像检测到的心肌瘢痕位置与心脏磁共振成像晚期钆增强存在的位置完全匹配^[9],并发现其测得的心肌瘢痕与心肌梗死后适当的除颤器干预进行的一级预防独立相关^[10],证实脉冲抵消成像可检测心肌瘢痕。目前已有学者^[11]在病例报道中指出脉冲抵消成像和心脏磁共振成像显示同节段的心肌瘢痕。由此可见,脉冲抵消成像识别心肌纤维化的能力与心脏磁共振成像具有高度的一致性,但该技术评估 Fabry 病患者心肌纤维化的价值还有待进一步研究。

3. 左室“双边”征

左室心内膜边界的“双边”征是指与相对低回声的心内膜下肌层相比,心内膜表现为高回声。与病理组织学和超微结构比较,超声心动图左室“双边”征反映了心内膜心肌鞘糖脂的分隔,高回声成分包括因富含糖脂的平滑肌细胞而增厚的心内膜,然后是含有游离鞘糖脂的心内膜下层和内部严重受影响的心肌层;低回声成分代表心肌的中至外层,相对不受糖脂沉积的影响,具有明显的心内膜下-中层不同的回声梯度。研究^[12]发现 83% 的 Fabry 病患者超声心动图表现可见左室“双边”征,而肥厚型心肌病、高血压病和正常人群中均未出现该征象,该征象诊断 Fabry 病患者的敏感性和特异性分别为 94% 和 100%。但在随访研究^[13-15]中发现,左室“双边”征诊断 Fabry 病的敏感性为 15.4%~28.0%,特异性为 73.3%~80.0%,且常发生在左室肥厚和处于疾病晚期的患者。由此可见,左室“双边”征诊断 Fabry 病并不完全可靠。

二、超声心动图评价 Fabry 病患者左室功能

1. 常规超声心动图对左室功能损伤的评估

组织多普勒成像可以评估 Fabry 病患者在发展为左室肥厚前引起的心功能不全。Fabry 病患者可出现轻至中度的左室舒张功能障碍^[16]。研究^[17]表明,与健康对照者比较,未伴左室肥厚的 Fabry 病患者舒张早期二尖瓣峰值流速与二尖瓣环速度比值(E/Ea)增高,左室侧壁二尖瓣环速度减低(均 $P < 0.05$)。研究^[18]发现 Fabry 病患者左室舒张功能障碍与心脏磁共振成像晚期钆增强密切相关,E/Ea 是提示心脏磁共振成像晚期钆增强的最佳超声心动图指标。由此可见,组织多普勒可能具有识别心肌病发生前心脏结构变化的潜力。此外,Fabry 病患者左室舒张功能持续受损,还表现为心房收缩期反向肺静脉血流的持续

时间延长,超过了二尖瓣前向血流 A 波的持续时间。Tei 指数是评估心室收缩和舒张功能的联合指标。研究^[19]发现,与正常对照者比较,发生室壁增厚和纤维化的 Fabry 病患者左室 Tei 指数显著增加($P < 0.05$),且该参数的增加与室壁增厚密切相关,并非通常认为的心肌纤维化。Fabry 病患者的心肌纤维化首先出现在基底段,随着疾病的进展逐渐累及中间段,因此推测纤维化影响节段性的左室功能,而左室肥厚影响左室整体功能。研究^[20]表明,左室 Tei 指数 > 0.60 、左室后壁基底段变薄、室间隔与后壁厚度比值 > 1.3 与心力衰竭和死亡等不良预后相关,当左室 Tei 指数 > 0.64 时,几乎所有 Fabry 病患者均表现出心肌病的信号^[19]。

总之,常规超声心动图参数不仅可以识别心肌病发生前早期阶段 Fabry 病患者左室舒张和收缩功能障碍,还可以综合评估 Fabry 病患者的远期预后。

2. 二维斑点追踪技术对左室功能损伤的评估

与传统的超声心动图技术比较,二维斑点追踪技术无角度依赖性,可以评估各个节段心肌的收缩能力,其获得的应变和应变率能准确识别心功能不全的 Fabry 病患者。Fabry 病患者在早期未发现左室射血分数降低时,已表现出左室纵向应变减低,以心肌基底段最明显,而心尖处的纵向应变无明显变化,甚至在未发生左室肥厚的患者中,其基底段心肌的纵向应变也会减低,以侧壁及下后壁尤为显著($P < 0.05$)^[21]。左室整体纵向应变及局部感兴趣区心肌纵向应变减低主要是由于心肌纤维化造成。Fabry 病患者心肌纤维化与疾病的进展和预后密切相关。相关研究^[22]表明,较低的纵向应变主要存在于左室侧壁及后壁的基底段,这是区分心脏磁共振成像晚期有无钆增强最有力的预测因子(敏感性 90%,特异性 97%,曲线下面积 0.913, $P < 0.001$)。左室收缩功能的决定因素以左室基底段的纵向运动为主,约占总射血量的 60%,其对左室功能的影响可能是 Fabry 病患者更易发生心力衰竭的机制。研究^[23]也证实携带编码 α -半乳糖苷酶 A 基因突变的女性中,局灶性 18F-氟脱氧葡萄糖摄取是疾病相关心肌损伤的早期迹象,并与左室纵向应变受损有关。

基底段至心尖段圆周应变梯度的丧失可能是 Fabry 病的一种特殊形变模式^[24]。Fabry 病的纤维化通常分布在心肌中,而心肌中纤维主要参与圆周收缩,这是收缩过程中纤维缩短的关键。这可能解释了 Fabry 病患者圆周应变减低的异常模式。对于未经治疗的 Fabry 病患者,分层应变成像能更敏感地反映左室纵向形变的损害,尤其是心外膜应变,并导致心肌纵向应变梯度增加^[25]。特殊的应变模式有助于识别 Fabry 心肌病患者,同时左室纵向及圆周应变减低可提示 Fabry 患者心功能亚临床损伤。

左室机械离散定义为左室 17 节段应变达峰时间的标准差。该参数在一定程度上反映了左室运动的同步性,研究^[26]发现 76% 的 Fabry 病合并左室肥厚患者的左室机械离散较正常对照者增加(56 ms vs. 32 ms, $P < 0.0001$),表明随着疾病的进展,部分患者出现心肌收缩不同步,甚至需进行心脏再同步治疗。但左

室机械离散是否可以预测 Fabry 病和左室肥厚患者的室性心律失常,植入式心脏复律除颤器放置的临床指征、除颤器的足量放电、心力衰竭的发展及是否需要心脏再同步治疗或心脏移植仍需进一步研究。

总之,二维斑点追踪技术简单、可靠、重复性好,有助于识别 Fabry 病早期心肌受累,其不同的应变模式有助于区分 Fabry 病与其他类型的心肌病。

3. 应变和应变率成像对左室功能损伤的评估

应变和应变率成像是一种由组织多普勒衍生的技术,是一种更敏感地评估心肌功能的方法,且不受心脏运动和其他心肌节段的牵拉影响。患者最初表现为收缩期应变异常,包括纵向收缩功能的减低,然后伴随左室壁增厚的径向收缩功能减低。应变成像也许能对 Fabry 病进行更精确的分期;应变率成像的特征形变模式可以作为一种识别肥厚心肌部分纤维化的可靠方法^[27]。肥厚型心肌病、重度主动脉瓣狭窄和 Fabry 病患者均可表现为左室向心性肥厚,心脏磁共振成像晚期钆增强心肌节段的应变率在收缩期早期出现一个尖锐的第 1 峰,随后应变率迅速下降接近于 0,然后等容舒张期出现第 2 峰。这种“双峰征”在检测心脏磁共振成像晚期钆增强区的敏感性为 99%,特异性为 93%^[27]。分析 Fabry 病患者出现“双峰征”的原因,心肌节段的形变是几个相互作用因素的结果,受到心肌细胞内产生的收缩力、周围心肌节段收缩的相互作用和左室容量或压力负荷的影响。此外,局部组织的弹性或僵硬性也会影响心肌的形变。其中任何一个因素的变化均会导致心肌形变过程中幅度和时间的变化,从而导致应变率图像出现“双峰征”。

三、超声心动图评估 Fabry 病酶替代疗法疗效

酶替代疗法是 Fabry 病的基本治疗方法,可提高残留 α -半乳糖苷酶 A 的活性,或完全取代缺乏的酶。其治疗效果常通过测量左室肥厚(最大壁厚或左室质量)来评估。研究^[28]发现酶替代疗法治疗后无左室肥厚的女性 Fabry 病患者左室质量指数斜率增加的速率明显低于左室肥厚的女性 Fabry 病患者($P < 0.05$),提示早期引入酶替代疗法可抑制左室肥厚的进展,并有可能改善女性 Fabry 病患者的预后。在发生心脏结构和功能异常的 Fabry 病患者中启动酶替代疗法治疗后,其左室质量和室壁厚度均减低^[29]。然而,一项丹麦的队列研究^[30]发现,与非治疗组比较,治疗组左室质量及左室质量指数均无明显变化,表明酶替代疗法对存在明显左室肥厚和心肌纤维化的患者并无疗效。两项系统性回顾分析研究^[31-32]表明,酶替代疗法对改善心脏受累有明显的变异性。这种结论的不一致表明开始治疗的时间很重要。超声心动图在 Fabry 病患者发展到左室肥厚之前就可以发现心肌功能的亚临床损伤,因此早期检查并治疗是提高疗效的理想方法。

四、总结

综上所述,超声心动图在 Fabry 病左室功能损伤的筛查、诊断和评价中具有重要作用,其特征包括左室肥厚、乳头肌肥厚、左室舒张功能和亚临床收缩功能障碍。在常规超声心动图提示舒张和收缩功能正常的情况下,应用组织多普勒成像和二维

斑点追踪技术等可以检测左室功能的亚临床损伤,有望提高 Fabry 病的早期诊断准确率并对疾病进行更准确的分期,以及确定酶替代疗法的最佳时机,防止心脏发生不可逆转的结构变化和不良心血管事件。

参考文献

- [1] Hung CL, Wu YW, Lin CC, et al. 2021 TSOE Expert Consensus on the Clinical Features, Diagnosis, and Clinical Management of Cardiac Manifestations of Fabry Disease [J]. Acta Cardiol Sin, 2021, 37(4):337-354.
- [2] Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry [J]. J Inher Metab Dis, 2007, 30(2):184-192.
- [3] Hagege A, Reant P, Habib G, et al. Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(4):278-287.
- [4] Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2011, 4(6):592-601.
- [5] Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease [J]. Heart, 2019, 105(6):470-476.
- [6] Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(9):1093-1099.
- [7] Silbiger JJ. Abnormalities of the mitral apparatus in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic, pathophysiologic, and surgical insights [J]. J Am Soc Echocardiography, 2016, 29(7):622-639.
- [8] Niemann M, Liu D, Hu K, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? [J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(1):37-43.
- [9] Gaibazzi N, Bianconcini M, Marziliano N, et al. Scar detection by pulse-cancellation echocardiography: validation by CMR in patients with recent STEMI [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(11):1239-1251.
- [10] Gaibazzi N, Suma S, Lorenzoni V, et al. Myocardial scar by pulse-cancellation echocardiography is independently associated with appropriate defibrillator intervention for primary prevention after myocardial infarction [J]. J Am Soc Echocardiography, 2020, 33(9):1123-1131.
- [11] Joye E, Zheng WQ, Torosoff M. Pulse-cancellation echocardiography in Fabry disease diagnosis [J]. Echocardiography, 2020, 37(6):908-912.
- [12] Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8):1663-1671.
- [13] Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, et al. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for

- echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy[J].Eur J Echocardiography, 2011, 12(10): 744-749.
- [14] Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy[J].J Am Coll Cardiol, 2008, 51(21):2058-2061.
- [15] Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance[J].Clin Physiol Funct Imaging, 2009, 29(3):177-180.
- [16] Linhart A, Cecchi F. Common presentation of rare diseases: Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction[J].Int J Cardiol, 2018, 257(7):344-350.
- [17] Yenercag M, Arslan U. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio and their association with left ventricular diastolic dysfunction in Fabry disease without left ventricular hypertrophy[J].J Electrocardiol, 2020, 59(1):20-24.
- [18] Liu D, Oder D, Salinger T, et al. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease[J].Open Heart, 2018, 5(2):e000803.
- [19] Niemann MM, Breunig FM, Beer MM, et al. Tei index in fabry disease[J].J Am Soc Echocardiography, 2011, 24(9):1026-1032.
- [20] Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease[J].Am J Cardiol, 2007, 99(2):261-263.
- [21] Esposito R, Galderisi M, Santoro C, et al. Prominent longitudinal strain reduction of left ventricular basal segments in treatment-naïve Anderson-Fabry disease patients[J].Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 20(4):438-445.
- [22] Kramer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease[J].Eur Heart J, 2013, 34(21):1587-1596.
- [23] Spinelli L, Imbriaco M, Nappi C, et al. Early cardiac involvement affects left ventricular longitudinal function in females carrying α -galactosidase A mutation[J].Circ Cardiovasc Imaging, 2018, 11(4): e007019.
- [24] Labombarda F, Saloux E, Milesi G, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient: a specific pattern of Fabry cardiomyopathy?[J].Echocardiography, 2017, 34(4):504-510.
- [25] Esposito R, Santoro C, Sorrentino R, et al. Layer-specific longitudinal strain in Anderson-Fabry disease at diagnosis: a speckle tracking echocardiography analysis [J]. Echocardiography, 2019, 36(7): 1273-1281.
- [26] Cianciulli TF, Saccheri MC, Rísolo MA, et al. Mechanical dispersion in Fabry disease assessed with speckle tracking echocardiography [J].Echocardiography, 2020, 37(2):293-301.
- [27] Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium[J].Eur Heart J, 2007, 28(24): 3020-3026.
- [28] Hongo K, Ito K, Date T, et al. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients[J].Mol Genet Metab, 2018, 124(2):143-151.
- [29] Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy[J].N Engl J Med, 2001, 345(1):25-32.
- [30] Madsen CV, Bundgaard H, Rasmussen AK, et al. Echocardiographic and clinical findings in patients with Fabry disease during long-term enzyme replacement therapy: a nationwide Danish cohort study [J].Scand Cardiovasc J, 2017, 51(4):207-216.
- [31] Alegra T, Vairo F, de Souza MV, et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis [J].Genet Mol Biol, 2012, 35(4):947-954.
- [32] Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages [J].J Inherit Metab Dis, 2014, 37(3): 341-352.

(收稿日期:2021-04-26)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行人,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、病例报道、述评、专家讲座及译文等栏目,报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展,为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R。邮发代号:78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304,023-63693117。Email:lccscq@vip.163.com