

遗传性法布雷病合并妊娠1例报告

毛路一 夏 贤 陶 祥 胡卫红 周琼洁 张庆英[△]

(复旦大学附属妇产科医院产科 上海 200011)

【摘要】 法布雷病(Fabry disease, FD)是一种罕见的X连锁遗传性疾病,本文报道1例遗传性FD女性患者在妊娠期出现以大量蛋白尿为显著临床表现的重度子痫前期和胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)。患者经过降压、解痉等治疗后血压控制不佳,29⁺周发生胎盘早剥,最终行剖宫产终止妊娠,娩出一Apgar评分正常的超低体重早产女婴,且携带母亲的致病变异。本例提示,此类患者围孕期应加强遗传学咨询及多学科管理,减轻不良母胎结局风险。

【关键词】 法布雷病(FD); 子痫前期; 胎儿生长受限(FGR); 胎盘早剥; 早产

【中图分类号】 R596, R714.21 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2026.04.016

Hereditary Fabry disease complicated by pregnancy: one case report

MAO Lu-yi, XIA Xian, TAO Xiang, HU Wei-hong, ZHOU Qiong-jie, ZHANG Qing-ying[△]

(Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 This report describes a pregnant patient with Fabry disease (FD), a rare X-linked genetic disorder, who developed severe preeclampsia, predominantly manifested as massive proteinuria, along with severe fetal growth restriction (FGR). Despite treatment with antihypertensives and anticonvulsants, her blood pressure remained poorly controlled, leading to placental abruption at 29⁺ weeks of gestation and subsequent cesarean delivery. An extremely low birth weight preterm female infant, with normal Apgar scores but carrying the same pathogenic variant as the mother, was delivered. This case highlights the necessity of enhanced genetic counseling and multidisciplinary management during the periconceptional and prenatal periods for such patients to mitigate the risk of adverse maternal and fetal outcomes.

【Key words】 Fabry disease (FD); preeclampsia; fetal growth restriction (FGR); placental abruption; preterm birth

法布雷病是(Fabry disease, FD)一种罕见的X连锁遗传溶酶体贮积症,人群中预估患病率为1/117 000~1/100 000^[1]。其发病原因是位于Xq22.1的GLA基因突变、编码的 α 半乳糖苷酶A活性降低或完全缺乏,引起代谢底物三己糖酰基鞘脂醇(globotriaosylceramides, GL-3)及其衍生物三己糖神经鞘氨醇(globotriaosylsphingosine, Lyso-GL-3)在肾脏、心脏、神经、皮肤等组织大量贮积^[2]。其中,心血管系统及肾脏累及是FD患者死亡的主要

原因^[3]。国内尚无FD合并妊娠的相关报道。本文回顾性分析了1例在复旦大学附属妇产科医院产检和分娩的FD合并妊娠患者的诊疗经过及妊娠结局,并结合文献进行综述,以期提高妇产科临床医护对此类罕见病在孕期的管理。

病例资料

一般情况 孕妇24岁,孕1产0,孕前2个月基因检测发现X染色体上GLA基因(转录版本NM_000169.3)编码区662-663核苷酸缺失(NM_000169.3:c.662-

[△]Corresponding author E-mail: zhangqben@163.com

网络首发时间:2026-06-30 11:35:33 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20260630.0900.002

663del),导致蛋白质第221位谷氨酰胺发生移码突变(p.Gln221fs),确诊FD。孕前血压正常,尿蛋白(-),心超提示左心室肥厚, α 半乳糖苷酶A(α -galactosidase A, α -Gal A)为 $2.94 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,Lyso-GL-3为 2.93 ng/mL ↑(正常值 $<1.11 \text{ ng/mL}$, $1 \text{ ng/mL}=1 \mu\text{g/L}$,下同)。本次为意外怀孕,医学多学科会诊(multidisciplinary team,MDT)讨论告知相关遗传学风险和母体子痫前期风险,患者选择暂不行产前基因检测。月经周期不规则(25~60天),末次月经后停经 8^{+3} 周。B超示:头臀长7 mm,相当于孕 6^{+5} 周,双子宫、双宫颈畸形可能。根据月经周期及早孕期B超,预产期推后13天。建卡定期产检,无创产前基因检测(non-invasive prenatal testing,NIPT)、糖尿检查及超声畸形筛查未见异常,胎儿大小符合孕周。TSH为 $8.13 \mu\text{IU/mL}$ ($1 \mu\text{IU/mL}=1 \text{ mIU/L}$),予口服优甲乐($50 \mu\text{g}$,qd)。孕 26^{+3} 周,复查Lyso-GL-3为 3.20 ng/mL 。自建卡起,产检血压波动,偶至 $150 \text{ mmHg}/90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=$

0.133 kPa ,下同),复测正常。孕 20^{+6} 周,动态血压全天平均压为 $133 \text{ mmHg}/76 \text{ mmHg}$ (正常值 $<130 \text{ mmHg}/80 \text{ mmHg}$),夜间平均压为 $133 \text{ mmHg}/76 \text{ mmHg}$ (正常值 $<120 \text{ mmHg}/70 \text{ mmHg}$),24小时尿蛋白定量为 0.14 g ,诊断为妊娠期高血压,未用药物控制,自测血压为 $120\sim 135 \text{ mmHg}/80\sim 90 \text{ mmHg}$ 。孕 29^{+2} 周,门诊产检:血压 $164 \text{ mmHg}/106 \text{ mmHg}$,尿蛋白(+++),B超预测胎儿体重(estimated fetal weight,EFW)为 1018 g (0.1% 分位),考虑“重度胎儿生长受限和重度子痫前期”,遂收治入院。

家族史 孕妇母亲:双子宫、双宫颈畸形;孕妇父亲:1年前因肾功能衰竭行透析治疗,外院诊断为FD,遂行家族筛查。孕妇祖父母共育有四子一女,其父兄之一经基因检测诊断FD,肾功能正常,定期行酶替代治疗(enzyme replacement therapy,ERT);父兄之女通过基因筛查诊断FD,因无临床表现而未用药物治疗,无妊娠史。孕妇祖父母已去世未筛查,余家属无殊,孕妇家系图如图1所示。

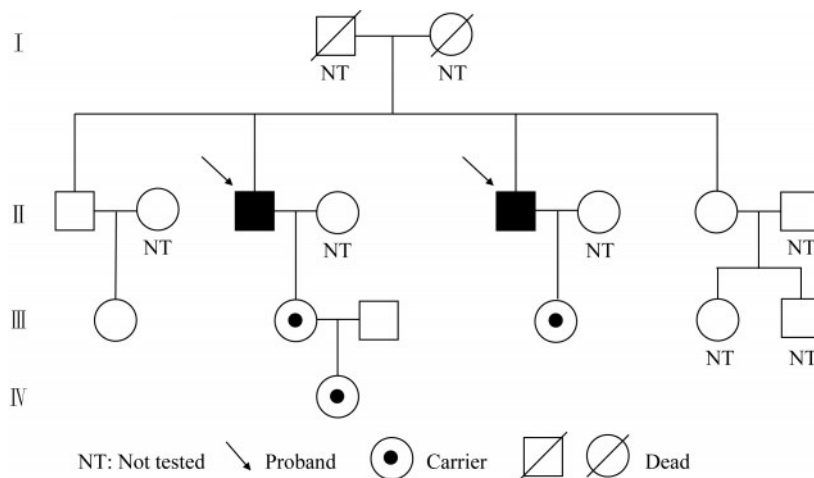


图1 患者家系图

Fig 1 Pedigree chart of the patient

入院查体 孕妇入院心率88次/分,血压 $143 \text{ mmHg}/106 \text{ mmHg}$,呼吸19次/分,体温 36.6°C ,心肺听诊无异常,腹软无压痛,双下肢水肿(++),皮肤未见皮疹及瘢痕。入院实验检查结果如下。血常规:血红蛋白为 157 g/L ↑,红细胞比积为 46.8% ↑。肝、肾功能血糖血脂:白蛋白为 26.0 g/L ↓↓,前白蛋白为 212 mg/L ,其余均在正常范围内;24小时尿蛋白定量为 7.7 g ;心肌酶谱凝血功能及免疫相关检查结果均在正常范围内。胸腹水B超示:脾肾隐窝为 18 mm ,左髂窝为 22 mm ,右髂窝为 30 mm ,双侧胸腔未见胸水。双肾输尿管和肝胆胰脾B超示:

双肾饱满增大,右肾大小 $128 \text{ mm}\times 52 \text{ mm}\times 62 \text{ mm}$,左肾大小 $130 \text{ mm}\times 50 \text{ mm}\times 54 \text{ mm}$,实质回声增强;肝内实质样结构大小 $15 \text{ mm}\times 7 \text{ mm}$,血管瘤可能。心电图示:窦性心律,T波改变。心脏多普勒彩超示:左室壁增厚,左心射血分数为 63% 。头颅磁共振未见明显异常。高危胎儿B超示:EFW为 1021 g (0.6% 分位),脐血流、大脑中动脉血流正常。胎心监护示:无应激试验反应型。

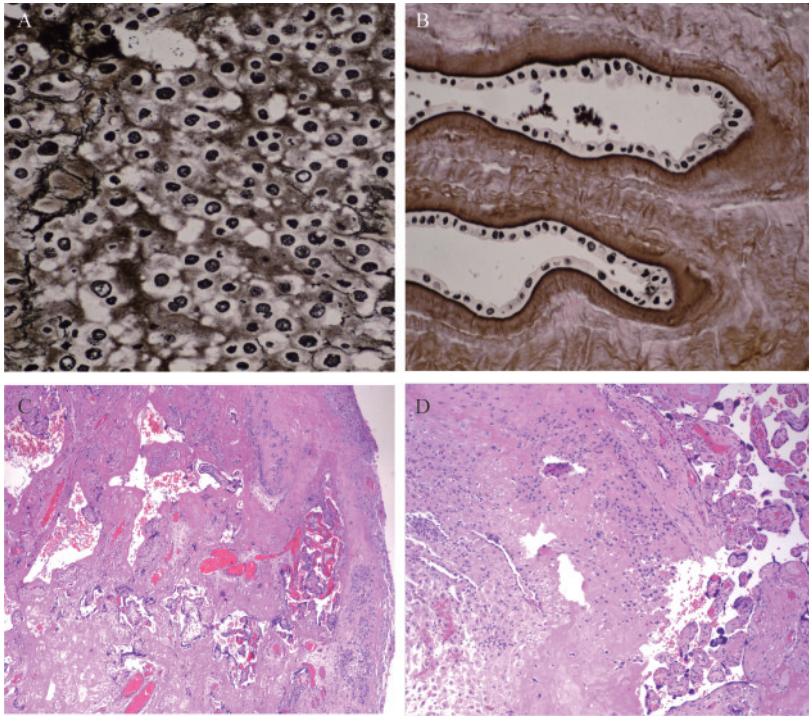
入院诊断 G1P0,孕 29^{+2} 周,单胎头位;重度子痫前期;重度胎儿生长受限;妊娠合并FD;妊娠合并双子宫、双宫颈畸形;妊娠合并甲状腺功能减退;

妊娠合并腹水;低蛋白血症。

治疗经过 入院当天完善检查,予口服拉贝洛尔(100 mg,tid)降压治疗,地塞米松促胎肺成熟,血压控制在 135~150 mmHg/84~94 mmHg,计划联合同城三甲医院FD专病组开展MDT。孕 29⁺³周晨,因入量 1 150 mL 而尿量偏少 700 mL,予速尿 20 mg 利尿,调整降压药为口服拉贝洛尔(150 mg,tid);次日夜间 22:00 无诱因情况下血压上升至 160 mmHg/88 mmHg,予硝苯地平紧急降压及硫酸镁解痉治疗后血压仍控制不佳,当晚 23:05 血压最高达 201 mmHg/103 mmHg,将患者转运至产房,连续胎心监护及心电监护。凌晨 01:30,血压逐渐降至 135 mmHg/85 mmHg,胎心监护示胎心变异减少 3~5 次/分伴频发减速,考虑胎儿宫内窘迫,遂行急诊剖

宫产终止妊娠,期间患者无头晕、头痛等不适主诉。

妊娠结局 孕妇娩出一女婴,体重 970 g(同孕龄 0.2% 分位),属于超低出生体重儿。Apgar 评分 9'-9',术中见腹水 100 mL,羊水血性。胎儿娩出后胎盘即刻部分剥离,胎盘母面可见积血块,暗红色压迹大小 3 cm×3 cm。胎盘重 160 g(5%~10% 分位)。胎盘病理结果:在嗜银染色下,蜕膜细胞的胞浆内可见糖原累积(图 2A);滋养细胞和羊膜细胞内则未见上述表现(图 2B);胎盘过度成熟,绒毛间隙纤维素沉积增多,绒毛间隙狭窄,绒毛粘连,局灶陈旧性胎盘梗死(图 2C);膜血管血管重塑缺失(图 2D)。结论:胎盘内见糖原累积,存在母体-胎盘灌注不足。



A: Glycogen accumulation within the cytoplasm of decidual cells (argentaffin staining, 40×); B: No glycogen accumulation in trophoblasts and amniotic cells (argentaffin staining, 40×); C: Increased fibrin deposition in the intervillous space, narrowed villous adhesion gaps, and focal areas of old placental infarction (HE staining, 10×); D: Defective remodeling of decidual blood vessels (HE staining, 10×).

图2 患者的胎盘病理结果

Fig 2 Placental pathological findings of the patient

术后予硫酸镁预防子痫、抗生素预防感染、药物降压、补充白蛋白及利尿治疗,患者恢复可,于术后第 4 天出院。产后予口服拉贝洛尔(100 mg,tid)并逐步减量,血压逐渐下降至正常范围,产后 42 天复查 24 小时尿蛋白定量为 2.99 g。新生儿基因检测 X 染色体上发现母亲相同位点的致病基因。

讨论

FD 的临床表现 FD 造成的代谢底物最早在胚胎早期贮积于组织器官,患者可在青少年时期出现症状,并随病程进展逐渐加重而引起相应的多脏器病变。FD 按临床表现分为经典型和迟发型,75% 的女性患者为迟发型^[4]。经典型多见于男性,并于

儿童期发病,酶活性缺失或其水平显著下降。儿童期表现为周围神经系统、角膜涡状浑浊、血管角质瘤和胃肠道不适等;成年期出现肾脏、心脏、中枢神经系统受累。迟发型多在40~70岁发病,部分患者酶活性正常;主要是心脏受累,可表现为左心室肥厚、心律失常、冠状动脉微血管功能失调等;肾脏受累表现为肾病综合征、肾小管病变,肾小球滤过率下降,部分迁延不愈发展成慢性肾脏病,最终约30%患者进展到终末期肾病阶段^[4-5]。一些患者存在焦虑、抑郁、痴呆和认知功能下降等精神症状^[3-4,6-8]。男性患者预期寿命减少15~20年,女性患者减少6~10年^[1]。

FD的诊断 FD诊断检测方法包括 α -Gal A活性检测、GL-3水平检测、基因检测和病理检测^[1]。男性患者 α -Gal A活性严重下降或缺失,GL-3水平明显高于参考值范围, α -Gal A活性检测和GL-3水平检测适用于男性患者;女性患者 α -Gal A活性和GL-3水平多处于参考值范围内,诊断意义有限^[5,9],故女性一般首选GLA基因检测^[3]。基因突变数据库中约80%的患者可检测到致病基因突变或良性基因突变^[10],对意义不明的基因变异(variants of unknown significance, VUS)解读还需结合底物及衍生物水平、病理等综合判断^[11]。组织病理学活检具有辅助诊断意义^[12],光镜下可见相应组织细胞呈空泡改变^[1,13];电镜下可见相应组织细胞胞质内充满嗜锇性髓样小体,这是溶酶体糖脂聚集的典型病理特征^[14]。

FD的治疗 酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)是目前治疗FD的主要方法,ERT通过外源性补充基因重组的 α -Gal A,促进GL-3分解,减少GL-3和Lyso-GL-3在器官组织的贮积,阻止或延缓多系统病变发生并减轻症状。除此之外还有分子伴侣疗法、底物减少治疗、基因治疗及mRNA治疗等^[5,15]。根据中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)^[5],无论有无典型症状,如有肾脏、心脏或中枢神经系统受累的实验室、组织学或影像学证据,应考虑ERT。基于药物安全性的不确定,指南不推荐妊娠期女性使用ERT,但在有限的报道中妊娠期使用ERT未发现对母胎的不良影响^[16-17]。

妊娠合并FD的管理 FD可能在妊娠、分娩和新生儿期对母亲及其后代造成健康相关风险。目前只有少数研究报道FD孕妇的妊娠结局,其妊娠

期蛋白尿、子痫前期、早产、妊娠糖尿病、小于胎龄儿(small for gestational age infant, SGA)发生率更高^[18]。底物的积累和细胞损伤最终导致氧化应激、炎症反应和细胞凋亡^[19],胎盘、脐带和胎膜GL-3沉积可能是子痫前期及胎儿生长受限发生率增加的原因^[16],因此FD妊娠女性应纳入高危妊娠的管理范围。由于目前国内外尚缺乏针对FD患者妊娠期的管理指南,临床管理建议个体化,针对孕期子痫前期、胎儿生长受限、早产等风险增高以及已经存在的器官损伤,需联合多学科进行治疗。本例患者主要变现为大量蛋白尿的重度子痫前期,需联合肾内科开展诊疗,制定妊娠计划,早期开始密切监测血压变化和胎儿生长发育情况。妊娠合并FD不是剖宫产的绝对指征,在既往文献中分娩的方式和孕周也根据病情不同而差别较大,分娩方式及时机取决于妊娠相关并发症及其严重程度。

由于FD是X染色体连锁遗传疾病,应对所有育龄患者提供孕前和产前遗传咨询、产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断。产前诊断应结合 α -Gal A活性检测,常规行绒毛穿刺或者行羊膜腔穿刺获取胎儿细胞,并针对家系中明确的致病突变进行检测^[5]。

本例患者的酶活性检测正常,底物水平略有增高,基因检测明确变异致病,孕前无明显症状,仅心超检查发现左室增厚,心功能正常,未发现肾脏及其他系统受累表现,诊断为迟发性FD。患者孕期表现为重度子痫前期(以肾功能受累为主要表现)和重度胎儿生长受限,孕中晚期病情迅速进展,产后42天虽然血压恢复正常,但24小时尿蛋白定量仍是正常值的9倍,提示肾功能受损未完全恢复。本例患者在胎盘病理中也发现有糖原在胎盘中蓄积,这可能与重度子痫前期和重度胎儿生长受限相关^[16,18,20]。

FD患者妊娠期疾病发展多样,子痫前期、早产、SGA等风险升高^[18]。本例患者子痫前期病情发展迅速,及时采用高危管理、MDT等制定诊疗方案,有助于把握干预时机,预防及减少不良预后。本例患者孕前诊断FD,妊娠期间行遗传学咨询,在充分告知遗传概率和疾病发展及预后,患者能够接受新生儿发病的结局,所以选择不行相关的产前基因检测。对于孕前已明确诊断FD的女性,建议在备孕前进行遗传咨询,必要时采用植入前诊断,可减少子代发病风险。本例患者在妊娠晚期出现重

度子痫前期和重度胎儿生长受限(以大量蛋白尿为表现),且发展迅速,是否采用ERT,需权衡利弊。既往研究中妊娠期用药都是非妊娠期药物治疗的延续,缺乏治疗妊娠期新发症状的报道^[16,18,20-21],虽然ERT可减少妊娠期蛋白尿^[22],但尚无关于妊娠期使用ERT的前瞻性临床研究的报道。

本例报告为研究罕见的FD患者妊娠期并发症及其治疗提供了临床指导,对于罕见病合并妊娠的全生命周期管理,需进一步关注及深入研究。

作者贡献声明 毛路一 数据收集,论文撰写。夏贤,胡卫红 数据收集。陶祥 病理分析。周琼洁,张庆英 论文构思和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Nowicki M, Bazan-Socha S, Blazejewska-Hyzorek B, *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(1): 91-97.
- [2] Wanner C, Arad M, Baron R, *et al.* European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 124(3): 189-203.
- [3] Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, *et al.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(2): 284-293.
- [4] Arends M, Wanner C, Hughes D, *et al.* Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1631-1641.
- [5] 中国法布雷专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 321-330.
- [6] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, *et al.* Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123(4): 416-427.
- [7] Odler B, Cseh A, Constantin T, *et al.* Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(6): 942-950.
- [8] Lenders M, Duning T, Schellekes M, *et al.* Multifocal white matter lesions associated with the D313Y mutation of the alpha-galactosidase A gene[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55565.
- [9] Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, *et al.* Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (Lyso)Gb3 reduction and treatment outcome [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47805.
- [10] 王朝晖, 潘晓霞, 陈楠. 提高对法布里病临床表现和实验室新指标的认识[J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(1): 20-23.
- [11] Sawada T, Kido J, Yoshida S, *et al.* Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 22: 100562.
- [12] 李沅锴, 陈楠, 庄守纲. 法布里病的诊断现状及酶替代治疗进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(2): 150-154.
- [13] 潘晓霞, 陈楠. 电镜在遗传性肾小球疾病诊断中的应用价值[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3): 238-242.
- [14] 潘晓霞, 欧阳彦, 王朝晖, 等. 法布里病83例临床病理特点分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3): 262-266.
- [15] Modrego A, Amaranto M, Godino A, *et al.* Human alpha-galactosidase a mutants: priceless tools to develop novel therapies for Fabry disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6518.
- [16] Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(4): 610-614.
- [17] Paydas S, Akcabay C. Two successful pregnancies in a woman with Fabry continuing enzyme replacement therapy [J]. *Ther Apher Dial*, 2024, 28(2): 329-330.
- [18] Haninger-Vacariu N, Anastopoulos K, Aigner C, *et al.* Pregnancy outcomes of Fabry disease in Austria (PROFABIA)-a retrospective cohort-study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 165.
- [19] Kang JJ, Kaissarian NM, Desch KC, *et al.* Alpha-galactosidase A deficiency promotes von Willebrand factor secretion in models of Fabry disease [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(1): 149-159.
- [20] Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy [J]. *JIMD Rep*, 2015, 21: 57-63.
- [21] Riccio E, Pisani A. New insights in efficacy of different enzyme replacement therapy dosages in Fabry disease: Switch studies data following agalsidase beta shortage [J]. *Clin Genet*, 2023, 103(3): 371-376.
- [22] Kido Y, Nakahara M, Takahashi K, *et al.* Successful management of pregnancy in a patient with Fabry disease receiving continuous enzyme replacement therapy: a case report and literature review [J]. *Cureus*, 2025, 17(5): e83342.

(收稿日期: 2025-07-19; 编辑: 段佳)