



·综述·

心脏淀粉样变性的诊断进展

王雅洁 林文华

300457 天津,泰达国际心血管病医院内一科

通信作者:林文华,电子信箱:linwernhua@sina.com

DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.04.020

【摘要】 淀粉样变性是由于淀粉样蛋白沉积在细胞外基质,造成沉积部位组织和器官损伤的一组疾病,出现心脏受累时即为心脏淀粉样变性,该病病情重、进展快、治疗困难、病死率高,但临床少见且识别率低。本文着重叙述其诊断手段和相关进展,并对诊断流程进行了归纳,以协助临床了解并正确诊断该病,使患者获得及时治疗并从中获益。

【关键词】 心脏; 淀粉样变性; 免疫球蛋白轻链; 甲状腺素运载蛋白; 心肌病,限制性

An update on diagnosis of cardiac amyloidosis Wang Yajie, Lin Wenhua

The 1st Internal Cardiovascular Department, Teda International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: Lin Wenhua, Email: linwernhua@sina.com

【Abstract】 Amyloidosis is a group of diseases caused by amyloid protein deposition in the extracellular matrix, causing damage of multiple tissues and organs, and the diagnosis of cardiac amyloidosis is established when heart is involved. The aim of this article is to review relevant concepts, classifications, pathophysiological features and clinical manifestations as well as diagnostic algorithm of cardiac amyloidosis, in order to improve the clinical recognition and correct diagnosis of this disease, so that patients receive timely treatment and benefit from it.

【Key words】 Heart; Amyloidosis; Immunoglobulin light chains; Tranthyretin; Cardiomyopathy, restrictive

心脏淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)曾被认为是一种罕见病,但随着我国人口老龄化和环境致病因素加剧,该病发病率逐渐升高,同时该病识别率随临床认识的加深和影像技术的进步逐渐提高,治疗上所取得的进展也使其越来越受到心脏疾病领域的关注,但我国目前尚缺乏针对该病的指南或专家共识。CA作为系统性疾病的一个靶器官损害有其不同于其他心脏疾病的特点。本文从心内科医师角度对该病的相关概念与分类、病理生理学特点、临床表现进行介绍,重点叙述了诊断方法及相关进展。

1 介绍

1.1 相关概念与分类

淀粉样变性是由于淀粉样蛋白沉积在细胞外基质,造成沉积部位组织和器官损伤的一组疾病,即一种特定的前体蛋白从它的生理性三级结构病理性地错误折叠成一种更为线性的形状。错误折叠的蛋白聚集成为低聚物,最终形成不可溶的淀粉样蛋白纤维沉积在组织中的细胞外基质。具有细

胞毒性的循环的低聚物与导致组织架构扭曲的淀粉样纤维均会导致器官功能障碍。淀粉样变性可累及包括肾、心脏、肝、皮肤软组织、外周神经、肺、腺体等多种器官及组织,出现心脏这一靶器官受累时即为CA,是一种限制型心肌病。

淀粉样变性依据错误折叠的前体蛋白而分类,目前已发现的前体蛋白有30余种,表现为遗传性或非遗传性,局限性或系统性,临床病程异质性显著,累及不同器官且具有不同预后。虽然淀粉样变性有很多不同类型,但引起CA的主要有两种类型(占95%以上),即免疫球蛋白轻链淀粉样变性(light chain amyloidosis, AL)和甲状腺素运载蛋白淀粉样变性(tranthyretin amyloidosis, ATTR)^[1]。

1.2 AL

AL曾被称为原发性淀粉样变性,即单克隆免疫球蛋白轻链错误折叠形成淀粉样蛋白,并沉积于组织器官,造成组织结构破坏、器官功能障碍并进行性进展,主要与克隆性浆细胞异常增殖有关,少部分与淋巴细胞增殖性疾病有关。除累及心脏外,常见的其他器官系统受累包括肾脏(通常表现为肾病综合征)、软组织、胃肠道及自主神经系统^[2]。与多



发性骨髓瘤一样,AL 中的淀粉样纤维来自浆细胞克隆所产生的免疫球蛋白轻链,但 AL 的骨髓中浆细胞受累通常更低 (<20%)。约 10% 的多发性骨髓瘤患者可能会有 AL, 同样,约 10% 的 AL 患有多发性骨髓瘤;50% ~ 70% 的 AL 患者具有一定程度的心脏受累^[3]。AL 为一种罕见疾病,其发病率随年龄而升高,文献报道西方国家该病发病率为每年每百万人 8 ~ 10 例,美国每年大约新增 3 000 例^[1],目前该病在我国的发病率尚无明确数据。AL 是最为常见的淀粉样变性类型,在英国和中国分别占已确诊淀粉样变性患者的 65% 和 93%。该病男女患病比例中国高于西方国家,分别为 2:1 和 1.3:1;诊断的中位年龄为 63 岁,亦可于 30 ~ 40 岁出现^[4]。

1.3 ATTR

ATTR 是由肝脏产生的前体蛋白甲状腺素运载蛋白 (transthyretin, TTR, 曾被称为前白蛋白) 聚积而产生的。TTR 作为一种稳定的四聚体循环,其功能是运输甲状腺激素和视黄醇(维生素 A)。在衰老过程中通过不明机制或在突变情况下,TTR 蛋白的热力学稳定性被改变从而有利于解离成低聚物和单体,然后通过直接毒性和(或)积聚成为淀粉样纤维而导致器官功能障碍。根据蛋白质的氨基酸序列,ATTR 进一步细分为两种类型,即获得性野生型 ATTR (ATTRwt) 和遗传性突变型 ATTR (ATTRm)。

1.3.1 ATTRwt ATTRwt 曾被称为老年性 CA,文献报道其诊断的中位年龄为 75 岁,患病率上男性占明显优势,临床表现为一种迟发的肥厚性限制型心肌病,还可出现腕管综合征、二头肌腱断裂或椎管狭窄。确诊 ATTRwt-CA 的患者约有 50% 患有腕管综合征(多为双侧)和椎管狭窄,且上述临床表现通常先于心力衰竭 5 ~ 15 年出现。ATTRwt 经常是老年患者舒张性心力衰竭的一个未被确认的原因,多达 25% 的 85 岁及以上患者在尸检研究中显示出 ATTRwt 淀粉样蛋白沉积^[1]。近期研究显示,13% 因射血分数(ejection fraction, EF)保留的心力衰竭而住院的 60 岁及以上患者,在^{99m}锝-焦磷酸酯(^{99m}Tc-PYP)闪烁扫描中具有与 ATTR-CA 一致的 2 ~ 3 级摄取。在连续的 43 例经导管主动脉瓣置换患者中,11.6% 的患者在^{99m}Tc-PYP 扫描中有显著摄取。近期研究表明,ATTRwt 在老年心力衰竭患者中可能占有高达 10% 的比例。

1.3.2 ATTRm ATTRm 是由 TTR 基因的遗传突变所致,与 ATTRwt 几乎只影响心脏不同,ATTRm 通常也累及外周和自主神经系统,以感觉和运动的小纤维多神经病的结合为特点,在患病率和器官受累模式上变化很大且取决于突变。TTR 基因中有超过 100 个位点突变,导致了各种家族性 TTR 相关的淀粉样综合征,即家族性淀粉样多神经病或家族性淀粉样心肌病,或两者兼有。突变在单核苷酸多态性的形成表现为常染色体显性遗传模式,有 50% 的机会传递给后代。

2 CA 的病理生理学

AL-CA 和 ATTR-CA 引起弥漫性淀粉样纤维沉积在心

脏,从而导致双心室室壁厚度及心室僵硬增加,后者是限制型心肌病的标志。室壁增厚的表现型可能不同,尤其在 ATTR 中,会有一部分具有不对称的室间隔肥厚而类似肥厚性心肌病。AL-CA 中的淀粉样蛋白沉积通常在心内膜下且呈弥漫性,而 ATTR-CA (尤其是 ATTRwt-CA) 则可能表现为透壁的斑片状区域受累。与结节病不同,淀粉样蛋白沉积遍布心肌组织,因此心内膜下心肌活检对 CA 诊断几乎 100% 敏感^[5]。

淀粉样蛋白的心房浸润使心房普遍受累而出现房间隔增厚,从而导致心房功能差及心房颤动发生率增高(ATTR 比 AL 更是如此)。电机械分离同样是心房浸润所致,即使是在窦性心律下,也会增加心房血栓形成和血栓栓塞的风险^[3]。传导系统可能会受到影响而导致不同程度的传导阻滞(ATTR 比 AL 更是如此)^[6]。瓣膜通常是增厚的,常伴有轻到中度反流。心包受累可导致少量心包积液(大量渗出少见)。CA 中淀粉样蛋白沉积物位于细胞外间质,环绕肌细胞,但在小的壁内冠状动脉中也可有沉积,例如在 AL 中淀粉样蛋白会沉积在心脏小动脉之内和(或)周围,从而导致缺血和心绞痛,但心外膜冠状动脉正常(AL 比 ATTR 更是如此)^[1],抑或在一些病例中导致心肌梗死。已有报道在具有微血管淀粉样蛋白浸润的患者中,正电子发射断层成像检测到冠状动脉血流储备异常。

间质浸润使双室壁增厚从而导致心室不能扩张,僵硬且顺应性差,进而导致进行性舒张充盈异常,严重和晚期疾病中可见收缩功能障碍。需要注意的是,通过超声心动图测量的 EF 在 CA 中是有误导性的,因为减少的舒张末期容积会产生很低的心搏出量,这就解释了为什么 CA 患者通常不能耐受心率减低,因其心脏输出量依赖于心率^[7]。此外,AL-CA 的心功能不全也可能由直接的轻链毒性所致。淀粉样蛋白游离轻链可能促使溶酶体功能障碍,后者导致活性氧的产生并且最终导致细胞死亡。微血管功能障碍也可能是由轻链蛋白质毒性引起的小动脉异常所致。

3 CA 的临床表现

3.1 心脏表现

CA 患者由于心室增厚常被误诊为梗阻或非梗阻性肥厚性心肌病^[7]。可能出现冠状动脉正常的心绞痛,罕有表现为弥漫性缺血导致的心原性休克^[1]。老年 CA 患者可以表现为低流速轻度的主动脉瓣狭窄。

CA 患者通常表现为 EF 保留的心力衰竭(即舒张性心力衰竭),其症状以劳力性呼吸困难最为常见;另一些患者可能表现为右心衰竭,如下肢水肿和腹水;疲劳和虚弱与低心排量有关,通常被认为是衰老的非特异性症状。

CA 尤其是 ATTRwt-CA 可能以心房颤动为首表现,心房颤动可在考虑 CA 诊断之前的数年即出现。束支阻滞和完全性心脏传导阻滞(ATTR-CA 比 AL-CA 更为常见)可能需要植入起搏器^[6]。



3.2 心脏外表现

AL 和 ATTR 患者均可出现双侧腕管综合征 (ATTRwt 中更常见) 并可先于临床心力衰竭数年出现, 通常需要外科手术治疗。椎管狭窄是 ATTRwt 患者的特异性表现, 是由于黄韧带的淀粉样蛋白浸润所致。先前高血压患者血压降低到正常, 导致降压药物减量或停药也是疑诊 CA 的一个线索。AL 和 ATTRm 中均可出现周围神经和自主神经病变, 但 ATTRwt 中少见^[3]。AL 的其他体征和症状包括巨舌症和眶周紫癜或二者兼有 (特异且有确诊意义, 但不常见)、蛋白尿 (特别是肾病的范围)、颌跛行 (即咀嚼暂停)、腹泻等胃肠道症状以及体重减轻^[1]。

4 CA 的诊断

临床对于 CA 的诊断始于心电图和超声心动图经典改变的出现, 对疑诊该病患者进行后续的实验室检查、心脏影像学检查或组织活检以明确诊断。

4.1 心电图

与其他疾病左心室肥厚所致心电图上的高电压改变不同, 淀粉样蛋白心肌浸润会导致低电压, 故 CA 患者经典改变之一即超声心动图提示左心室肥厚而心电图却提示低电压^[8]。然而研究显示, 仅有约 50% 的 AL-CA 和 30% 的 ATTR-CA 真正符合低电压的标准; 约 10% 经活检确诊的 CA 患者符合左心室肥厚的心电图标准^[6, 8]。CA 患者心电图的另一个主要改变是胸导出现 Q 波的类似前间壁心肌梗死的图形, 见于 50% 左右的患者。宽 QRS 波更常见于 ATTR-CA, 而肢导低电压更常见于 AL-CA^[6]。此外, 房室阻滞可能见于高达 22% 的 CA 患者; 室内传导延迟和束支阻滞也较常见且在 ATTR 中更为常见。

4.2 无创影像学诊断

4.2.1 超声心动图 CA 以双心室室壁厚度的对称性增加 (左心室室厚度 > 12 mm 且通常 ≥ 15 mm) 为特点, 这是由于淀粉样纤维浸润而非心肌细胞肥大, 因此在没有高血压的情况下左心室室厚度 > 12 mm 就应疑诊 CA^[7]。近期研究认为与 AL-CA 相比, ATTR-CA 的室间隔厚度和左心室质量指数更大^[6], 室间隔厚度在 AL-CA 约 15 mm, 在 ATTRwt-CA 约为 18 mm^[9]。左心室增厚多为对称性, 但偶有不对称的室间隔肥厚, 特别是在 ATTRwt-CA; 甚至另有一小部分具有类似于肥厚梗阻型心肌病的左心室流出道受阻。CA 患者左心室没有扩张, 相反, 心室尺寸通常比正常小, 因此虽然 EF 通常在正常范围, 但心输出量由于于心室容积的减小而降低。既往认为, 典型的心肌“颗粒样闪烁”或“斑点”对 CA 具有诊断价值, 但随着数字化成像分析技术 (尤其是谐波成像) 的进步, 上述改变对于 CA 诊断的敏感性和特异性均较低。升高的双室充盈压及淀粉样蛋白的直接心房浸润导致了心房扩大, 双心房扩大很常见。淀粉样蛋白浸润也会导致房间隔增厚、瓣膜增厚及瓣膜反流, 瓣膜增厚在单纯高血压性心脏病或肥厚型心肌病中是见不到的。少量心包积液很常见, 但较大量

积液和心包压塞相对罕见。

淀粉样蛋白的细胞外沉积导致室壁增厚并且促使心室变僵硬及左心室舒张功能障碍, 舒张功能不全普遍存在, 其二尖瓣流入模式可以表现为从疾病早期 (I 期, 即松弛异常) 一直到疾病更为晚期 (III 期, 即限制性充盈模式), 且晚期的舒张功能障碍 (假性正常或限制性充盈) 很常见。晚期限制性心肌病患者即便是在窦性心律下, 也常可见到低甚至缺失的跨二尖瓣 A 峰速度, 该速度低于 30 cm/s 与无心房颤动的 AL-CA 患者心腔内血栓相关。既往认为, 收缩功能不全发生在疾病晚期, 而在疾病早期 EF 通常是保留的。然而, 应用总体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 所测量的心室形变受损则通常在病程早期就很明显。已有报道指出, 各种形变度量包括心尖到心室中间或基底部应变比值对鉴别心肌淀粉样变性与其他室壁增厚疾病十分有用。心尖到基底部比值 > 2.1 对心肌淀粉样变性具有很高的特异性诊断价值。此外, 一个更高的相对局部的应变比值 (平均心尖纵向应变除以平均中间和基底部纵向应变的总和) 与更差的预后相关。近期研究报道 LVEF 保留与 GLS 减低之间的分离, 以 EF/GLS 比值来表示, 是鉴别 CA 与其他左心室增厚原因的一种可重复的并且准确的方法。此外, GLS 是 AL-CA 患者生存的一个独立预测因素, 并且提供生物标记物和其他临床特点之外的附加信息。最后, 在 AL-CA 治疗后连续进行纵向应变测量, 也会在室壁厚度或 EF 变化之前识别早期心脏改善^[10]。

4.2.2 心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance, CMR) CMR 对 CA 的诊断很有帮助。在注射钆对比剂后成像显示出一种特征性的晚期钆强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 模式, 即弥漫性且在心内膜下的, 且不遵循任何特定的冠状动脉分布, 该图像已被证实与临床心力衰竭和生存相关; 此外, 也可能表现为从心内膜下到透壁的非梗死 LGE 图像。上述钆对比剂的聚积是由于淀粉样纤维的心肌沉积增加了细胞外容积 (extracellular volume, ECV) 所致, 因此, LGE 成像已被证实识别 CA 方面有效, 也是 CA 非常有用的筛查试验。在患有多发性骨髓瘤的患者中, CMR 对诊断 AL-CA 的敏感度和阴性预测值均为 100%, 特异度和阳性预测值分别为 80% 和 81%^[11]。此外, CMR 所见的 LGE 是 AL-CA 患者死亡率的一个独立预测因素, 并且超越普通的临床和实验室数据而具有预后价值。另有研究指出, 右心室和心房壁也可看到 LGE, 并且在 ATTRwt-CA 中可以是透壁且斑片状的。该模式对 CA 具有高度敏感度 (93%) 和特异度 (70%), 总体阴性预测准确度为 84%。LGE 对从正常心肌中区分出异常心肌是非常有用的, 但淀粉样变性是一种弥漫性疾病, 在很多病例中是没有所谓“正常”心肌来对比的。

CA 的心肌和血池钆对比剂动态成像也是异常的, 这使得血液和心肌 T1 之间差别更小, 后者是一个基本的磁共振成像参数, 成像对比以此为基础^[3]。当前对 CA 的 LGE 成像方法是应用相敏反转恢复技术, 该方法与传统的 mag-IR (反



转恢复)LGE 成像相比具有更高的准确性。

定量成像技术包括非对比(原生)T1 映像和直接 ECV 分数测定,已被探索用于心肌疾病包括淀粉样变性。CMR 对 CA 诊断的主要局限性之一是肾小球滤过率降低患者无法形成对比,而原生 T1 映像并不需要对比,在 CA 中显示出明显增加的原生 T1 时间,因此其成为了很有希望的替代方案。ECV 测量在 CA 检测方面已被证实很有前景,因为 ECV 似乎是最具可重复性的(不受磁场强度或技术差异所制约)并且能够指示淀粉样蛋白沉积的严重程度。固有的可量化的 ECV 可能是治疗反应的一种很有用的随访参数。CMR 参数如 LGE、左心室腔与心肌之间的反转时间差异,原生 T1 映像及细胞外容积提供了预后信息。与没有 LGE 的 CA 患者相比,具有透壁 LGE 的 CA 患者死亡率增加超过 5 倍。

4.2.3 核素显像 亲骨的磷酸盐同位素(包括^{99m}Tc-PYP 和^{99m}Tc-DPD),对 ATTR 淀粉样蛋白沉积具有特异性亲和力,国际共识已经确定了亲骨复合物对于 ATTR-CA 准确识别^[12]并将 ATTR-CA 从 AL-CA 或其他室壁增厚疾病中鉴别而出的作用,已在一个多中心研究中证实了该方法的可重复性和准确性。^{99m}Tc-PYP 是一种用于骨扫描的放射性示踪剂,因其能够定位钙离子故在心血管领域最初被用于量化心肌梗死。它在 CA 中的潜在效用始于 1982 年,在 10 例经组织学证实的淀粉样变性患者的心脏放射性同位素成像中发现了弥漫性心肌^{99m}Tc-PYP 摄取^[1],随后几项研究对上述结果验证并扩展,指出在 ATTR-CA 中有显著摄取,而在 AL-CA 中无到轻度摄取,该方法的优势在于它不仅可诊断 CA,而且可以鉴别出 ATTR-CA^[3]。

^{99m}Tc-PYP 心肌放射性示踪剂的摄取是由心脏蓄积的半定量视觉评分来分级,其中 0 级为无心脏摄取,1 级为低于骨的轻度摄取,2 级为等于骨的中度摄取,3 级为大于骨的高摄取。^{99m}Tc-PYP 扫描显示未摄取或轻微摄取(0 或 1 级)与 AL-CA 一致,而^{99m}Tc-PYP 或^{99m}Tc-DPD 异常摄取(2 或 3 级)结合阴性的浆细胞恶液质评估结果,对 ATTR-CA 诊断的特异度和阳性预测值均为 100%^[12],但仍需进行 TTR 基因型分析以区分 ATTRwt-CA 与 ATTRm-CA。此外,可以对心脏蓄积进行定量分析从而在心脏上绘制出感兴趣的圆形区域并在对侧胸壁上进行镜像。心脏到对侧比值大于 1.5 与 ATTR-CA 的诊断相一致。目前在美国已经开始将^{99m}Tc-PYP 应用于临床,其对 ATTR-CA 的检测非常有用,但对 AL-CA 的识别无效。而近期越来越多证据显示,淀粉样蛋白特异性正电子放射断层扫描追踪,包括 18-F Florbetapir(阿尔茨海默病诊断药物)以及 11-C Pittsburgh B 混合物可以确定心肌淀粉样变性,尤其是 AL 型。

4.3 实验室诊断

N 末端 B 型利钠肽原在 CA 中普遍升高,且在 AL-CA 中通常比在 ATTR-CA 中更高。在 CA 中肌钙蛋白 T 或肌钙蛋白 I 或二者都可能长期升高,并且可能意味着小血管缺血。当临床出现心室增厚及心力衰竭,并且肌钙蛋白升高能除外

急性冠状动脉综合征时,应疑诊 CA。在考虑 CA 同时要排除 AL 时,应检查单克隆蛋白进程。血清和尿蛋白电泳对检测 AL 不敏感,不应作为筛选试验;而血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)化验,即测量游离 κ 和 λ 轻链水平并计算其比值则较为敏感,应与血清和尿的免疫固定相结合作为常规检测。在 AL 中, sFLC 检测将显示 κ - λ 比值异常:低比值(小于 0.26)表明单克隆 λ 轻链进程,高比值(大于 1.65)表明单克隆 κ 轻链进程。免疫固定将显示一种 M 蛋白。由于轻链由肾脏排出, κ 和 λ 的血清水平在肾功能障碍中都会升高,但比值应该保持正常^[3, 7, 9, 12-16]。

4.4 病理学诊断

虽然无创影像学取得了很大进步,但组织活检仍是淀粉样变性诊断的金标准。组织活检部位选择主要为明显受累的器官及易获取的组织,而诊断阳性率方面前者明显高于后者。因为不同种类淀粉样变性治疗方法及相应毒性的差异很大,所以应用刚果红(或其他淀粉样蛋白特异性)染色剂来诊断淀粉样变性并确定前体蛋白种类十分必要。

既往研究显示,腹部脂肪抽吸很安全,刚果红染色在 AL 中的敏感度为 70%~90%^[3];近期研究显示,脂肪垫活检的敏感度在 AL 中为 60%~80%,在 ATTRm 中为 65%~85%,在 ATTRwt 中只有 14%,且准确性依赖于操作人员、病理学家及所采集组织的多少^[17-18]。脂肪垫活检有诊断上的局限性,阴性不能排除淀粉样变。对 AL 而言活检无须是心脏的,无创心脏检查结果和阳性的心脏外活检一致就可以推断出心脏受累。

单克隆丙种球蛋白病在 ATTR 中相对常见,发生率高达 10%,因此如果没有遵循适当的诊断流程,AL 与 ATTR 可能会被混淆。对于浆细胞恶液质和心脏成像模棱两可的患者,或当需要在单克隆丙种球蛋白病的情况下将 AL-CA 从 ATTR-CA 中区分出来时,应当进行心内膜心肌活检。心内膜心肌活检对 CA 诊断的敏感度为 100%^[1],其主要风险是约 1%的右心室穿孔,这会导致心包压塞,且并非所有中心都具备进行这一操作的条件。偏振光显微镜下的双折射对 CA 具有组织病理学的诊断意义,由病理学家进一步分型以明确是 AL 或 ATTR 至关重要。亚型可以通过免疫组织化学来确定,并需谨慎进行以避免误读。如果准确性存在任何问题,应将标本进一步送检电子显微镜或质谱分析以准确识别前体蛋白类型^[1, 3]。

4.5 CA 的诊断流程

已有学者对 CA 的诊断流程进行了归纳^[1, 3],即当患者具备以下表现时则临床疑诊 CA:(1)临床特点:充血性心力衰竭,巨舌症,双侧腕管综合征,眶周瘀斑或自主神经功能障碍;(2)心电图:心肌梗死图形但无冠心病,低电压,传导异常,心房颤动;(3)超声心动图:对称或非对称性左心室壁增厚,严重的舒张功能不全(2 或 3 级),总体纵向应变减小且心尖与基底部应变比值 > 2;(4)CMR:弥漫性 LGE,ECV 与 T1 增加,无法抑制心肌信号。随后,针对 AL-CA 进行血清和



尿免疫固定电泳及 sFLC 检查以评估是否存在单克隆浆细胞进程,针对 ATTR-CA 进行^{99m}Tc-PYP 或^{99m}Tc-DPD 扫描,对结果分以下 4 方面解读:(1) AL 阴性且 ATTR 阳性,即 DPD/PYP 阳性(2~3 级摄取)同时 AL 评估为阴性,则可无需组织活检即做出 ATTR-CA 的诊断;随后需行 TTR 基因测序,进一步明确为 ATTRwt-CA 或 ATTRm-CA;(2) AL 阳性且 ATTR 阳性或中间型,则需考虑 ATTR-CA 伴有不相关的意义不确定的单克隆丙种球蛋白病,还需进一步行组织活检(应用刚果红染色、免疫组化、电镜及质谱分析),包括腹部脂肪细针抽吸甚至心内膜心肌活检以明确组织分型。45% 的 ATTRm 和 15% 的 ATTRwt 患者的脂肪抽吸结果为阳性,84% 的 AL 患者脂肪抽吸结果为阳性;(3) AL 阳性且 ATTR 阴性(核素 0~1 级摄取),则可能为 AL-CA,需进一步组织活检(脂肪抽吸、心内膜心肌或非心脏活检)确定,还需进行骨髓活检以确定并量化浆细胞克隆;(4) AL 阴性且 ATTR 阴性,则非 CA 或是极其罕见的淀粉样蛋白(Apo A1,凝溶胶蛋白,溶菌酶突变等)。

5 小结

CA 实际上是一组不同的疾病,目前临床对于该病的诊断及识别率仍较低。CA 作为受损的靶器官之一所对应的系统性疾病具有病情重、进展快、治疗困难、病死率高的特点,因此正确认识并诊断该病能够使患者尽快就诊相关科室而获得正确且及时的治疗,从而最大限度改善预后;反之,在系统性淀粉样变性疾病中准确识别出心脏受累也至关重要,因为治疗方式受心功能减低的约束,并且受损的程度是预后和临床病程主要的决定性因素。

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(12 suppl 3): 12-26. DOI:10.3949/ccjm.84.s3.02.
- [2] Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(12): 1323-1341. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.053.
- [3] Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(1): 10-21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004.
- [4] Krsnik I, Cabero M, Morillo D, et al. Light chain amyloidosis: Experience in a tertiary hospital: 2005-2013 [J]. *Rev Clin Esp*, 2015, 215(1): 1-8. DOI:10.1016/j.rce.2014.08.013.
- [5] Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis [J]. *Am Coll Cardiol*, 2017, 70(4): 466-477. DOI:10.1016/j.jacc.2017.05.053.
- [6] Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 477-481. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.030.
- [7] Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CV Junior, et al. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 109(1): 71-80. DOI:10.5935/abc.20170079.
- [8] Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(7): 1089-1093. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.026.
- [9] Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis [J]. *Circulation*, 2017, 135(14): 1357-1377. DOI:10.1161/circulationaha.116.024438.
- [10] Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, et al. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(9): 1057-1064. DOI:10.1093/ehjci/jew298.
- [11] Bhatti S, Watts E, Syed F, et al. Clinical and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in myeloma patients with suspected cardiac amyloidosis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(9): 970-977. DOI:10.1093/ehjci/jew101.
- [12] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis [J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2404-2412. DOI:10.1161/circulationaha.116.021612.
- [13] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(9): 947-956. DOI:10.1002/ajh.24433.
- [14] Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(2): 126-144. DOI:10.1111/joim.12383.
- [15] Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, et al. Current Concepts of Cardiac Amyloidosis: Diagnosis, Clinical Management, and the Need for Collaboration [J]. *Heart Fail Clin*, 2017, 13(2): 409-416. DOI:10.1016/j.hfc.2016.12.003.
- [16] Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002877. DOI:10.1161/jaha.115.002877.
- [17] Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis [J]. *Hum Pathol*, 2018, 72: 71-79. DOI:10.1016/j.humphath.2017.11.001.
- [18] Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(24): 1905-1908. DOI:10.1093/eurheartj/ehx047.

(收稿日期:2018-06-26)

(本文编辑:谭潇)