

## ·临床研究 Clinical research·

## 淀粉样心肌病的诊断

潘静薇, 陆志刚, 沈红, 张洁, 黄冬, 魏盟

**【摘要】 目的** 探讨淀粉样心肌病的诊断方法。**方法** 分析 2 例表现为难治性右心衰竭患者, 分别采用右心导管和心内膜活检等方法明确诊断。**结果** 2 例患者心脏超声和 MRI 均提示室间隔增厚、心肌回声和延迟扫描增强, 右心导管检查提示右心压力增高, 心内膜活检刚果红染色阳性。**结论** 心脏症状通常是系统性淀粉样变性的第一表现, 部分患者表现为难治性心力衰竭, 右心导管和心内膜活检可以明确诊断。

**【关键词】** 淀粉样心肌病; 淀粉样蛋白; 心内膜活检

中图分类号: R542.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2012)-09-0766-04

**The diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy** PAN Jing-wei, LU Zhi-gang, SHEN Hong, ZHANG Jie, HUANG Dong, WEI Meng. Department of Cardiology, Affiliated Shanghai Sixth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: LU Zhi-gang, E-mail: zhigang.lu@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy. **Methods** The clinical data of two patients with amyloid cardiomyopathy, which presented clinically as refractory right heart failure, were retrospectively analyzed. The diagnosis of both patients was confirmed by means of right heart catheterization and endomyocardial biopsy. **Results** Thickened ventricular septum was demonstrated on echocardiograph and delayed myocardial enhancement was seen on enhanced MRI in both patients. Right heart catheterization examination revealed a higher right heart pressure, and endomyocardial biopsy showed that Congo red staining was positive. **Conclusion** Usually, cardiac symptom is the first manifestation in systemic amyloidosis. In some patients the disease is manifested as refractory heart failure. Right heart catheterization and endomyocardial biopsy can confirm the diagnosis. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 766-769)

**【Key words】** amyloid cardiomyopathy; amyloid; endomyocardial biopsy

淀粉样心肌病(amyloid cardiomyopathy, AC)临床表现多样, 表现为肥厚性心肌病、瓣膜性心脏病、缺血性心脏病和缩窄性心包炎。该病的准确诊断对于治疗和预后非常重要。对于原发性系统性淀粉样变患者, 明确心脏是否受累同样非常重要, 因为 40% 患者死于充血性心力衰竭和心律失常。心脏受累患者的平均生存期显著缩短。本文报道通过心内膜活检确诊的 2 例 AC 患者, 探讨该病的诊断手段。

## 1 病例摘要

例 1 患者女, 62 岁, 因“反复气促、心悸伴双下肢浮肿 5 年, 加重 1 个月”入院。体检: 血压 114/68 mmHg, 神清, 气稍促, 颜面及躯干皮肤呈橘红色, 舌体胖大, 腹部皮肤皱褶发亮, 皮肤紫癜, 颈静脉怒张, 双肺底湿啰音, 心浊音界向左扩大, 心率 55 次/min, 律齐, S1 低钝, 肺动脉区可闻及 3/6 级收缩期杂音, 腹软, 肝脏肋下一指可及, 质软无压痛, 双下肢重度可凹性水肿。实验室检查: 肌钙蛋白 I(cTnI)轻度升高, 脑钠肽(BNP)和前-BNP 显著增高, 尿潜血阳性, 尿微量白蛋白升高。血清蛋白电泳提示  $\alpha_1$  球蛋白和  $\gamma$  球蛋白升高, 血清和尿 IgG 和  $\kappa$  轻链升高(表 1)。心电图 III 度房室传导阻滞, 肢导低电压。X 线胸片见心影增大, 双侧胸腔积液, 心脏彩色多普勒超声提示双房扩大, 左室向心性肥厚, 肺动脉轻度高压, 心排血量(EF) 42%。心脏 MRI 提示

基金项目: 上海交通大学医交叉重点项目(YG2011ZD02)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.016

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科

通信作者: 陆志刚 E-mail: zhigang.lu@medmail.com.cn

心包和胸腔少许积液,双房增大,室间隔心肌增厚,延迟扫描心肌弥漫增强(图 1a ~ 1c)。

例 2 患者男,65 岁,因“反复胸闷气促 4 年,加重伴纳差 3 个月”入院。体检:血压 100/70 mmHg,



1a 左室长轴切面,室间隔增厚,回声增强 1b 四腔心切面室间隔增厚,回声增强 1c 双侧胸腔积液,左室间隔 1d 心肌点状弥漫强化,室间隔基底段,侧壁中段基底段片状 隔尤著 增强

图 1 患者 ECHO(1a、1b)和 MRI 表现(1c、1d)

慢性病容,左眶周紫色瘀斑,舌体胖大不能充分卷曲,颈静脉怒张,颈右侧面和前胸部可见呈片紫色瘀斑,压之不褪色。肺底背部可闻及湿罗音,心界向左轻度扩大,心率 88 次/min,第一心音强弱不等,腹平软,双下肢轻度水肿。实验室检查 D-二聚体和 cTnI 轻度增高,BNP 和前-BNP 显著增高,且治疗后无明显降低,血清蛋白电泳  $\beta 2$  微球蛋白升高,尿  $\lambda$  轻链显著增高(表 1)。心电图示心房颤动,肢导低电压。X 线胸片提示心影增大,右侧少量胸腔积液。心脏彩色多普勒超声提示左房增大,室间隔增厚,左室收缩功能轻度降低,EF 52%,肺动脉压力轻度升高(PASP 51 mmHg),少量心包积液,下腔静脉增宽,内径 24 mm,呼吸变移率 < 50%。冠状动脉 CTA 提示右冠远段少许软斑块伴管腔中度狭窄。心脏 MRI 提示双房增大,室间隔增厚,延迟显像左室心肌点状弥漫增强(图 1b、1d)。X 线头颅和髋关节平片未见异常。2 例患者均对利尿、强心等治疗反应差。先后实施皮肤活检、骨髓活检、右心导管和心肌活检明确诊断。

## 2 右心导管术和心内膜活检术

患者平卧于 DSA 平板,消毒铺巾,利多卡因局部浸润麻醉,取胸锁乳突肌锁骨头后缘、斜方肌前缘和锁骨上缘的三角中心点,穿刺针指向右侧乳头并与穿刺处皮肤呈 30°角穿刺右侧颈内静脉,置入 6 F 静脉鞘,透视指引下送入多功能导管至肺动脉,回撤导管测定并记录肺动脉、右心室和右心房压力。将右心导管再次送入右心室并剪去末端 30 cm,沿右心导管送入心肌活检钳,在右室心尖部与室间隔交界处先后取 4 块心肌放入 4%甲醛溶液固定,HE、VG 和刚果红染色,取 2 块心肌放入指型管冰

表 1 2 例患者的实验室指标

| 实验室指标                             | 例 1          | 例 2         | 正常范围          |
|-----------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| 白细胞( $\times 10^9/L$ )            | 6.1          | 5.7         | 4 ~ 10        |
| 血红蛋白(g/L)                         | 128          | 132         | 120 ~ 160     |
| hsCRP(mg/L)                       | 3.81 ↑       | 2.08        | < 3.00        |
| D-二聚体(mg/L)                       | 1.37 ↑       | 2.64 ↑      | < 0.8         |
| 肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )           | 128          | 77          | 66 ~ 133      |
| 尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )           | 423 ↑        | 576 ↑       | < 369         |
| GOP(U/L)                          | 26           | 62          | < 65          |
| CK-MB( $\mu\text{g/L}$ )          | 2.4          | 7.2 ↑       | < 6.3         |
| cTnI ( $\mu\text{g/L}$ )          | 0.22 ↑       | 0.14 ↑      | < 0.04        |
| BNP(ng/L)                         | 2 240 ↑ ↑    | 1 244.7 ↑ ↑ | < 100         |
| 前-BNP(ng/L)                       | 26 229 ↑ ↑ ↑ | 11 616 ↑ ↑  | < 125         |
| 血清蛋白电泳                            |              |             |               |
| 清蛋白(%)                            | 59.0         | 66.4        | 60.0 ~ 71.0   |
| $\alpha 1$ 球蛋白(%)                 | 3.2 ↑        | 3.3 ↑       | 1.4 ~ 2.9     |
| $\gamma$ 球蛋白(%)                   | 19.8         | 9.2         | 9.0 ~ 18.8    |
| $\beta 2$ 微球蛋白( $\mu\text{g/L}$ ) | —            | 3728 ↑      | 1 000 ~ 3 000 |
| $\kappa$ 轻链(g/L)                  | 4.14 ↑       | 1.22        | 1.7 ~ 3.7     |
| $\lambda$ 轻链(g/L)                 | 2.13         | 1.13        | 0.9 ~ 2.1     |
| IgG(g/L)                          | 16.10 ↑      | 8.07        |               |
| IgA(g/L)                          | 2.84         | 0.77        |               |
| IgM(g/L)                          | 1.01         | 0.48        |               |
| 尿红细胞(/ $\mu\text{l}$ )            | 238 ↑        | 122 ↑       | < 25          |
| 微量白蛋白(mg/L)                       | 58.5 ↑       | 11.5        | < 30          |
| $\beta 2$ 微球蛋白( $\mu\text{g/L}$ ) | —            | 58          | 0~300         |
| $\kappa$ 轻链(mg/L)                 | 12.90 ↑      | 8.26 ↑      | 0 ~ 7.1       |
| $\lambda$ 轻链(mg/L)                | 7.91 ↑       | 119 ↑ ↑     | 0 ~ 4.1       |

注: hsCRP = 超敏 C 反应蛋白, cTnI = 肌钙蛋白 I, BNP = 脑钠肽。  
↑ 升高, ↑ ↑ : 明显升高。

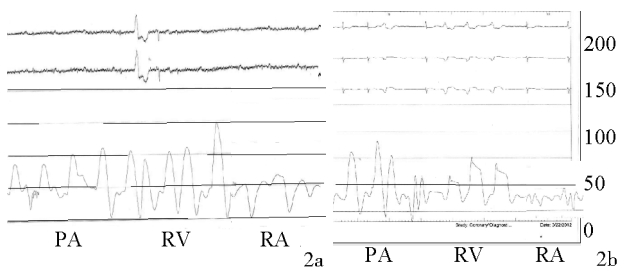
块保护快速送免疫组化检查。冠脉造影、皮肤活检和骨髓活检均为常规方法(略)。

## 3 结果

例 1 右心导管测定肺动脉压力 52/17 mmHg, 右室内压 59/10 mmHg, 右房压力 23/14 mmHg; 左室内压力 92/12 mmHg, 髂静脉压力 22/14 mmHg (图 2a)。冠状动脉造影提示前降支近端狭窄 40%, EMB

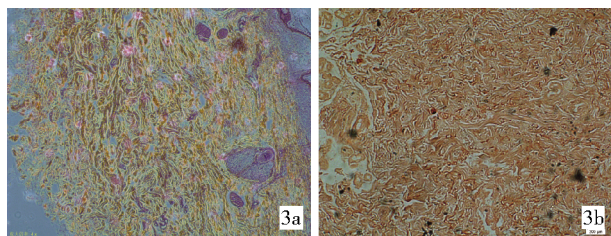
刚果红染色可见心肌组织间呈砖红色均一染色颗粒,提示(+),免疫组化血管内皮细胞 CD34 和 CD31(+)(图 3a)。腹壁皮肤活检刚果红(-),Masson 及 VG 胶原染色(+)。骨髓穿刺见骨髓增生活跃,浆细胞增多(5.5%),排除多发性骨髓瘤。明确诊断为 AC 和皮肤病。进一步给予马法兰治疗,但效果欠理想。

例 2 右心导管测定肺动脉压力 50/14 mmHg,右室内压 61/16 mmHg,右房压力 25/15 mmHg (图 2b)。EMB 刚果红(+)(图 3b)。皮肤活检刚果红(+),甲基紫灶性(+)。骨髓穿刺见骨髓增生活跃,浆细胞增多(5.7%),排除多发性骨髓瘤。患者确诊为 AC 和皮肤病。治疗过程中血压偏低对 ACEI 类和  $\beta$  受体拮抗剂耐受和反应差,白蛋白和利尿剂反应一般。



2a、2b 右心压力曲线示右心压力负荷增加

图 2 患者右心导管压力曲线



3a 皮肤刚果红染色,表皮变薄,3b 心肌刚果红染色,心肌细胞真皮细胞间隙可见红色蛋白样物 间可见红色蛋白样物质沉积

图 3 患者皮肤、心肌组织活检

#### 4 讨论

淀粉样变性是指相对分子质量为 5 000 ~ 25 000 的低分子量可溶性蛋白变异并构建为不溶性、反平行折叠的  $\beta$  纤维薄片沉积于细胞外间质<sup>[1]</sup>。约有 20 种蛋白可以产生淀粉样物质沉积于不同组织,导致各种病症<sup>[2]</sup>。根据累及的器官定义为系统性或局部性淀粉样变。系统性淀粉样变指淀粉样物质可沉积于血管壁和结缔组织,临床表现为多器官受累。局部病变则仅限于单一器官或组织,如心脏或神经系统<sup>[3-5]</sup>。本文中 2 例均表现为右心衰竭和显著

皮肤改变,在全面无创检测的基础上,包括心脏彩色多普勒超声、心电图、心脏磁共振,最终通过有创检测心导管检查和心内膜活检明确诊断<sup>[6]</sup>。

AC 心脏彩色多普勒超声多表现为心脏舒张功能降低,但收缩功能降低出现较晚,心肌内“颗粒样”影像是本病典型表现<sup>[7-9]</sup>。心电图低电压合并心脏彩色多普勒超声心室肥厚是相对特征性 AC 表现<sup>[8,10]</sup>。淀粉样沉积能特征性影响钆在心肌和血液的动力学分布,显著缩短心脏磁共振的心肌 T1,延迟显像表现为片状、局部或透壁心肌信号增强<sup>[11]</sup>。

心内膜活检对包括异体心脏移植和不明原因心力衰竭等 26 种心脏病的诊断与治疗具有重要作用,尤其针对不能经无创检查确诊的心脏病非常必要<sup>[12-13]</sup>。心内膜活检通常可在 X 线透视引导下安全进行,由于可显示路线和位点,透视联合超声便于进入右室并控制活检钳方向<sup>[14]</sup>。心内膜活检过程中的风险包括穿刺导致心脏压塞、室性或室上性心律失常、心脏阻滞、气胸、大动脉破裂、静脉血肿、右房室瓣损伤和心脏内动静脉分流。使用穿过右房室瓣的长鞘管可降低活检钳导致的右房室瓣损伤。心内膜活检晚期并发症包括穿刺点出血、右房室瓣损伤、心脏压塞和深静脉血栓。死亡主要与心脏压塞有关。右室收缩压升高、出血体质、近期接受肝素治疗或右室增大可能是高危因素。任何可能发生穿孔的患者,即使无心血管危象,在中心静脉穿刺拔除或离开导管室前应行超声予以确认<sup>[15]</sup>。技术上精细可减小手术风险。位置相对较高的颈内静脉穿刺点可降低气胸危险,避免紧靠锁骨位置穿刺。导管放置右室并压置于室间隔,既往左束支传导阻滞患者易发生完全性心脏阻滞。如发生应立即移除活检钳和(或)鞘管,必要时临时心室起搏。颈静脉鞘管应用利多卡因可导致 Homer 综合征、声音嘶哑<sup>[16-17]</sup>。

有创检测方式的组织活检是明确 AC 的必要条件,如果心脏超声显示典型影像同时伴有其他组织活检阳性可以诊断 AC。常规活检部位包括直肠黏膜、腹部脂肪,敏感性达 84% ~ 88%,如果阴性可进一步活检唾液腺。当患者表现为非缺血性心肌病,如舒张性心力衰竭、无法解释的左室肥厚应积极行心肌活检。4 块心肌组织的敏感性可达 100%<sup>[18]</sup>。心肌组织 HE、刚果红和马法兰染色显示蛋白样物质沉积于心肌细胞间。免疫组化和免疫荧光检测可进一步明确亚型,DNA 检测可协助明确病变亚型<sup>[19]</sup>。对预后判断和治疗方式选择均非常重要。

本文 2 例患者的共同特点为顽固的右心衰竭,

通过全面检查最终采用心内膜活检分别历时 43 d 和 28 d 明确诊断,虽然按心力衰竭规范治疗,但患者仅对利尿剂和静脉注射白蛋白有反应,我们将资料收集整理以供参考。

### 【参考文献】

- [1] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2003, 349: 583 - 596.
- [2] Garca - Pava P, Avellana P, Bornstein B, et al. Familial approach in hereditary transthyretin cardiac amyloidosis [J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64: 523 - 526.
- [3] Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types[J]. Circulation, 2009, 120: 1203 - 1212.
- [4] Bradshaw SH, Veinot JP. Cardiac amyloidosis: what are the indications for transplant? [J]. Curr Opin Cardiol, 2012, 27: 143 - 147.
- [5] Garcia-Pavia P, Tome-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease[J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64: 797 - 808.
- [6] Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 2101 - 2110.
- [7] Rahman JE, Helou EF, Gelzer - Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy - proven cardiac amyloidosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 410 - 415.
- [8] Koyama J, Ray - Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis[J]. Circulation, 2003, 107: 2446 - 2452.
- [9] Ogiwara F, Koyama J, Ikeda S, et al. Comparison of the strain Doppler echocardiographic features of familial amyloid polyneuropathy (FAP) and light-chain amyloidosis [J]. Am J Cardiol, 2005, 95: 538 - 540.
- [10] Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy - proven cardiac involvement[J]. Am J Cardiol, 2005, 95: 535 - 537.
- [11] Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3: 155 - 164.
- [12] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology [J]. Circulation, 2007, 116: 2216 - 2233.
- [13] 郑方胜, 祁学文, 康宁宁. 心肌活检诊断淀粉样变性一例[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7: 520.
- [14] Amitai ME, Schnittger I, Popp RL, et al. Comparison of three-dimensional echocardiography to two-dimensional echocardiography and fluoroscopy for monitoring of endomyocardial biopsy [J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 864 - 866.
- [15] 车文良, 刘文玲. 心内膜活检在心血管疾病诊断与治疗中的作用 AHA/ACC/ESC 科学声明 [J]. 心血管病学进展, 2008, 29: 15 - 16.
- [16] Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2000, 342: 1077 - 1084.
- [17] 张永珍, 闫西艷. 心内膜活检的临床价值及研究方法进展[J]. 心血管病学进展, 1992, 13: 39 - 42.
- [18] Caporali R, Bonacci E, Epis O, et al. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center [J]. Arthritis Rheum, 2008, 59: 714 - 720.
- [19] Katzmman JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice[J]. Clin Chem, 2005, 51: 878 - 881.

(收稿日期:2012-06-15)

(本文编辑:侯虹鲁)

## ·消 息·

### 中国介入放射学高峰论坛(2012 武汉)

由中华放射学分会介入学组主办, 湖北省抗癌协会肿瘤介入专业委员会与武汉协和医院承办,《介入放射学杂志》、《临床放射学杂志》协办的“中国介入放射学高峰论坛(2012 武汉)”将于 2012 年 11 月 16 ~ 18 日在武汉举行。本次大会将有数十位国内外知名专家做专题讲座,也有病例演示和病案报道等多种形式的学术交流,欢迎各位同道踊跃投稿、积极参会。

大会执行主席:郑传胜

会议详情请登录网站:<http://www.xhjr.com>

咨询注册投稿邮箱:[cir2012wh@163.com](mailto:cir2012wh@163.com)

联系人:周国锋(15377064265),熊 斌(18627081029)