

核医学检查诊断 ATTR 型心肌淀粉样变 1 例

陈春梦 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

陈春梦现在宜宾市第二人民医院核医学科,宜宾 644000

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220906-00278

Diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis with nuclear medicine imaging: a case report

Chen Chunmeng, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Chen Chunmeng is working on the Department of Nuclear Medicine, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220906-00278

患者男,62岁,2015年无明显诱因出现咳嗽、气道痉挛,伴咽痒、出汗增多,外院曾诊为支气管哮喘,对症治疗后症状稍有改善。2019年3月患者出现双膝麻木酸软、四肢无力、周身疲乏,右侧稍重于左侧;后出现性功能减退、性欲减低,且四肢麻木症状逐渐加重,活动耐量亦有下降。外院心电图提示四肢周围神经轴索损害为主(左尺神经、双腓神经、双正中神经),下肢为重;肺功能大致正常;心电图提示多个导联ST-T改变,肢体导联低电压;超声心动图提示左心房增大,左心室壁明显增厚,左心室舒张功能减低,左心室射血分数为52.29%;冠状动脉CT血管成像(CT angiography, CTA)见冠状动脉硬化,前降支近中段心肌桥,左心室壁增厚;心脏增强MR提示左心室心肌肥厚伴多发异常强化及广泛细胞外间隙增大,考虑心肌淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)可能性大。外院予冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)相应治疗后,四肢麻木无改善,腕部及下肢乏力较前加重,活动耐量较前下降。2020年7月患者入本院,血常规、生化、凝血、肿瘤标志物未见明显异常,心肌肌钙蛋白0.180(0~0.056) $\mu\text{g/L}$ (括号内正常参考值范围,下同),N末端B型钠尿肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)1732(0~125) $\mu\text{g/L}$ 。结合患者临床表现、心电图、肌电图结果和影像学检查,临床怀疑CA可能性大。

CA是系统性淀粉样变的心脏表现。淀粉样变是以不同来源的内源性蛋白质错误折叠形成不易裂解或重吸收的 β -折叠层蛋白沉积在细胞外基质为特征,并引起器官结构和功能障碍的一组疾病。淀粉样变常见的受累脏器包括心脏、肾、周围神经、自主神经、肝脏、消化系统、肌肉、皮肤等。根据沉积的淀粉样物质的类型,可分为轻链(light chain, AL)型淀粉样性(来源于免疫球蛋白AL片段的蛋白质沉积)、血清淀粉样A蛋白型淀粉样变(来源于急性期反应物血清淀粉样蛋白A的片段)、透析相关性淀粉样变(来源于 β_2 微球蛋白的原纤维沉积)、遗传性淀粉样变[来源于肝合成的甲状

腺素转运蛋白(transthyretin, TTR)的原纤维沉积]和年龄相关性系统性淀粉样变(野生型TTR沉积)。不同类型淀粉样变的临床特征不同,AL型淀粉样变属于浆细胞病,实验室检查有尿免疫固定电泳和游离AL异常;血清淀粉样A蛋白型淀粉样变通常并发活动性或反复发作性炎性反应的慢性疾病,如类风湿关节炎、脊柱关节病、炎性肠病等,淀粉样变最常累及肾脏;透析相关性淀粉样变好发于骨关节结构;遗传性淀粉样变和年龄相关性系统性淀粉样变由突变型或野生型TTR导致(ATTR型淀粉样变, TTR amyloidosis),最常累及心肌。除ATTR型淀粉样变外,AL型淀粉样变也易发生心肌受累,临床上95%的CA为ATTR型或AL型淀粉样变^[1]。

本例患者以心脏、周围神经和自主神经系统症状为主,临床表现、超声心动图和心脏增强MR均符合CA表现。进一步查尿免疫固定电泳、游离AL均阴性,不支持AL型淀粉样变,因此患者的CA很可能为ATTR型。诊断CA及明确淀粉样变类型的“金标准”是心肌内膜活组织检查(简称活检),但其有创且存在一定风险,较少开展。^{99m}Tc标记的膦酸盐衍生物具有与淀粉样物质中的钙离子成分交换和(或)结合并沉积或与纤维或大分子形成复合物的特点,目前国际共识认为其可替代组织活检和病理检查,成为ATTR型CA的标准诊断方法^[2-3]。

为进一步明确CA的诊断及鉴别淀粉样变类型,患者行^{99m}Tc-焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP)心肌显像(图1)。患者在注射后1h行胸部平面显像及SPECT显像,3h行全身显像。平面及SPECT图像显示左心室壁心肌弥漫性摄取增高,摄取程度明显高于肋骨,1h平面图像测量心脏与对侧肺ROI计数比(heart to contralateral lung ratio, H/CL)为1.96。那么,如何判读图像和H/CL?图像判读时又应该注意什么?

行^{99m}Tc-PYP心肌平面显像时,通常在注射后1h或3h采集图像,图像计数至少达 750×10^3 。图像判读采用Perugini

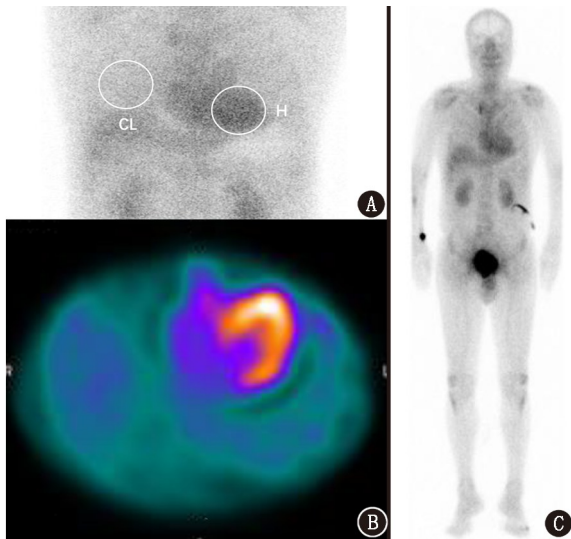


图 1 心肌淀粉样变患者(男,62岁) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -焦磷酸盐(PYP)显像图。A.注射后 1 h 平面显像图可见心影摄取明显增高,摄取程度明显高于肋骨,心脏 ROI/对侧肺 ROI 计数比(H/CL)为 1.96;B.心脏 SPECT 显像显示左心室心肌弥漫均匀摄取;C.注射后 3 h 全身显像图仍见心肌摄取明显增高,另见肝、脾弥漫均匀摄取;骨骼系统未见明显异常

视觉评分法:心肌无摄取且骨摄取正常为 0 分;心肌摄取低于肋骨为 1 分;心肌摄取等于肋骨为 2 分;心肌摄取大于肋骨摄取且肋骨摄取减低为 3 分。心肌摄取 2~3 分判读为阳性,注射后 1 h 和 3 h 的图像判读均采用该标准。但 1 h 图像需注意排除心血池摄取所致的心脏摄取增高,尤其是对于肾功能不全的患者,因此有必要行心肌 SPECT 显像,以帮助判断心脏摄取是否为心室壁的摄取。在进行半定量分析时,勾画 ROI 尽可能包括心脏全部区域,但也要避免勾画到心脏外区域,对侧肺 ROI 大小要与心脏 ROI 完全一致,且要注意避开胸骨、胃等区域。半定量分析 H/CL 大于 1.5(1 h 平面图像)或大于 1.3(3 h 平面图像)时,判读为阳性,可诊断 ATTR 型 CA^[4]。

本例患者的平面显像视觉评分、H/CL 均为阳性,SPECT 显像也证实左心室壁摄取增高,考虑 ATTR 型 CA 可能性大。随后患者行右心导管检查+心肌活检,病理示心内膜下及心肌细胞间弥漫无定形物质沉积,刚果红染色(+),符合 CA,外周血 DNA 检测发现 TTR 基因外显子 4 内 c.349G>T(p. Ala117Ser)杂合致病突变。最终临床诊断为遗传性 ATTR 型淀粉样变,心脏及外周神经受累,予氯苯唑酸葡胺(维达全)治疗。

本例患者的临床诊断明确, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 心肌显像结果典型。那么,心肌 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 显像是否能够区分不同类型的淀粉样变?不同类型的蛋白质是否与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 的结合程度不同?几种骨显像剂的诊断效能是否一样?哪种最优?淀粉样蛋白质包含 3 种主要结构,前体蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白多糖、钙依赖性淀粉样蛋白 P 成分,骨显像剂主要通过钙离子介导的机制与淀粉样蛋白结合。由于 ATTR 型 CA 的微钙化成分比 AL 型淀粉样变更多,而巨噬细胞更少,所以 ATTR 型 CA 的摄取更高, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 心肌显像 2 分以上的摄取通常

提示为 ATTR 型 CA。AL 型 CA 可能也会出现心肌的轻度摄取,约 25%~50% 的 AL 型 CA 患者可见 1~2 分的心肌摄取^[5]。

常用的骨显像剂包括 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -双羧基双膦酸盐(3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid, DPD)、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -羟亚甲基二膦酸盐(hydroxymethylene-diphosphonate, HMDP)、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)、 ^{18}F -NaF,其中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DPD、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMDP 诊断 ATTR 型 CA 的效能大致相当,灵敏度和特异性>90%^[5];而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 的诊断灵敏度较差,有研究显示 11 例 ATTR 型 CA 患者的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DPD 为阳性,而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 均为阴性^[6],因此不推荐用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 行 CA 显像。 ^{18}F -NaF 虽为正电子显像剂,但对 CA 的诊断灵敏度不高,有 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 和 ^{18}F -NaF 的对比研究显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 诊断 ATTR 的灵敏度为 100%,而 ^{18}F -NaF 仅为 25%^[7]。

核医学检查以功能影像为特点,在临床上有重要的一席之地。核医学医师要了解临床问题的背景、机制、技术原理,方能梳理出正确的诊断思路,为临床提供准确的诊断信息。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈春梦:研究实施、数据采集、论文撰写;罗亚平:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Scheel PJ 3rd, Mukherjee M, Hays AG, et al. Multimodality imaging in the evaluation and prognostication of cardiac amyloidosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 787618. DOI:10.3389/fcvm.2022.787618.
- [2] 任静芸,何山,田庄,等.核医学显像在心肌淀粉样变诊断中的应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(12):759-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.013.
Ren JY, He S, Tian Z, et al. Application of nuclear medical imaging in the diagnosis of myocardial amyloidosis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(12): 759-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.013.
- [3] 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.
- [4] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging[J]. J Nucl Cardiol, 2019, 26(6): 2065-2123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6.
- [5] Singh V, Falk R, Di Carli MF, et al. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2019, 26(1): 158-173. DOI:10.1007/s12350-018-01552-4.
- [6] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): 1076-1084. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- [7] Zhang LX, Martineau P, Finnerty V, et al. Comparison of ^{18}F -sodium fluoride positron emission tomography imaging and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -pyrophosphate in cardiac amyloidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(3): 1132-1140. DOI:10.1007/s12350-020-02425-5.

(收稿日期:2022-09-06)