

## • 病例报告 •

## 突变型转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变 1 例\*

林丽容<sup>1,2,3</sup> 黄明方<sup>1,2</sup> 刘继陈<sup>1</sup> 卢荔红<sup>1,2,3</sup>

[摘要] 本文报道 1 例因反复头晕、腹泻、肢体麻木等多系统受累症状就诊而确诊为转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变的患者。患者因“头晕 1 周余”入院,经完善免疫固定电泳、超声心动图、心脏磁共振、心脏核素、基因等相关检查,最终确诊为转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变(突变型),给予氯苯唑酸特异性治疗后病情好转。

[关键词] 甲状腺素转运蛋白;淀粉样变;心肌病

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.11.015

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] D

## Hereditary transthyretin cardiac amyloidosis: a case report

LIN Lirong<sup>1,2,3</sup> HUANG Mingfang<sup>1,2</sup> LIU Jichen<sup>1</sup> LU Lihong<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>The Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, 350001, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Fujian Provincial Hospital; <sup>3</sup>Cardiovascular Rare Diseases Clinical Research Center, Fujian Provincial Hospital)

Corresponding author: LU Lihong, luhong168@163.com

**Abstract** This article reports a case of transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) who was diagnosed because of repeated dizziness, diarrhea, limb numbness, and other symptoms of multi-system involvement. The patient was admitted due to dizziness for more than 1 week, and was finally diagnosed with mutant ATTR-CA (ATTRm) after completing immunofixation electrophoresis, echocardiography, cardiac magnetic resonance, <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate (<sup>99m</sup>Tc-PYP), gene and other related examinations. After specific treatment with tafamidis, the patient's condition was improved and discharged.

**Key words** transthyretin; amyloidosis; cardiomyopathy

## 1 病例资料

患者,68岁,女,以“头晕 1 周余”为主诉于 2023 年 2 月 8 日入院。患者于入院前 1 周余无明显诱因反复出现头晕,与体位有关,站立时明显,平躺时可缓解,伴乏力、纳差、便溏,伴双上肢乏力、麻木、双侧腕关节疼痛,无意识障碍、黑朦,无胸闷、胸痛、发绀,无气促等。就诊我院,拟“头晕待查”收入神经外科。既往史:糖尿病史 10 年余,不规律口服米格列醇治疗,偶测空腹血糖 6.5~7.0 mmol/L。2 年余前因反复胸闷、气促就诊于当地医院,诊断为冠心病、慢性心力衰竭(心衰),住院期间行心电图及骨密度检查后诊断为糖尿病周围神经病变、骨质疏松。气促发作时不规则服氢氯噻嗪、螺内酯。目前无明显胸闷、气促。1 年半前出现反复腹泻,

多于进食后出现水样便,当地医院行胃肠镜提示慢性浅表性胃炎伴糜烂、直肠息肉,诊断为胃肠功能紊乱、肠易激综合征,予调整胃肠动力、调整菌群等治疗,症状无明显缓解,仍反复水样便,4~5 次/d,间断便秘。1 年半前出现双下肢无力,踩棉花样感觉,就诊当地医院,诊断为腰椎间盘突出、腰骶神经根损害,目前已无法行走。4 年余前因肺结核就诊于肺科医院,抗结核治疗 2 年余。否认高血压病史,平素血压偏低,约 90/50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。家族史:父母已故,死因不详,母亲死亡时有气促;有 2 兄 1 姐 1 弟 2 妹,大哥及姐姐已故,死因不详,1 妹死于肺结核,余体健。

入院体检:T 36.5℃,P 78 次/min,R 20 次/min,血压 80/46 mmHg,神志清楚,双肺呼吸音粗,可闻及散在干湿性啰音;心相对浊音界无扩大;心率 78 次/min,律齐,A2>P2,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音,无心包摩擦音;无脉搏短绌;腹平软,无压痛、反跳痛,肠鸣音 5~6 次/min;双下肢无浮肿;双上肢肌力 4 级,双下肢肌力 4 级;病理征阴性。入院后

\* 基金项目:2018 年福建省自然科学基金项目(No: 2018J01124);2022 年福建医科大学启航基金项目(No: 2022QH1326)

<sup>1</sup> 福建医科大学省立临床医学院(福州,350001)

<sup>2</sup> 福建省立医院心内科

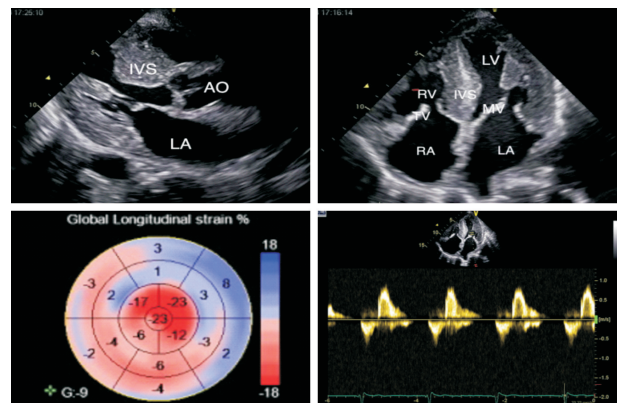
<sup>3</sup> 福建省立医院心血管罕见病临床研究中心

通信作者:卢荔红,E-mail:lulihong168@163.com

查超声心动图(图 1):双心房扩大(左心房 3.28 cm,右心房 4.23 cm),心室腔内径较小;心肌内颗粒样强回声;室间隔及左、右室壁增厚(右室壁厚约 0.93 cm);房间隔、左室乳头肌及瓣膜增厚(其中房间隔厚约 1.0 cm,左室乳头肌厚约 0.84 cm);左室壁心包腔内探及无回声,深约 0.52 cm;卵圆孔未闭;左、右室舒张功能降低;左室收缩功能正常低值;右室收缩功能轻度减低;射血分数(EF)55%。初步诊断:①心肌淀粉样变可能;②冠心病;③慢性心衰心功能 NYHA 分级 II 级;④2 型糖尿病 糖尿病周围神经病变;⑤胃肠功能紊乱 肠易激综合征;⑥骨质疏松。考虑心肌受累疾病可能为心肌淀粉样变转诊我科,转入后继续完善检查:高敏肌钙蛋白 I 180 ng/L,氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)4 207.0 pg/mL;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)1.94 mmol/L,肌酐(CREA)49  $\mu$ mol/L,C 反应蛋白(CRP)4.59 mg/L;血清游离  $\kappa$  轻链 39.63 mg/L,血清轻链  $\lambda$  轻链 28.05 mg/L,血清轻链  $\kappa$  轻链/血清游离  $\lambda$  轻链 1.417 4;尿游离  $\kappa$  轻链 54.88 mg/L,尿游离  $\lambda$  轻链 6.28 mg/L,尿游离  $\kappa$  轻链/尿游离  $\lambda$  轻链 8.738 9。血免疫球蛋白电泳 IgA、IgG、IgM、轻链 M 蛋白均阴性, $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2 球蛋白、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2 球蛋白正常, $\gamma$  球蛋白 27.30%。心电图(图 2):窦性心动过缓,II、III、AVF、V<sub>1</sub>~V<sub>4</sub> 导联可见胚胎 r 波,非特异性室内传导阻滞,电轴左偏,心脏呈顺钟向转位,T 波低平、双向(I、avL)。心脏磁共振(MRI)(图 3):双房增大,两心室腔内径较小;左室各节段室壁普遍增厚(室间隔最厚约 14 mm,侧壁 11 mm,心尖部 12 mm);房间隔、右室壁亦增厚,厚度约 6 mm;两心室收缩功能减低,舒张运动受限;心包腔内少量积液信号;心肌首过灌注未见异常;延迟扫描左、右心室均可见弥漫性粉尘样强化,以心内膜下强化为著。心脏核素<sup>99m</sup>Tc-焦磷酸盐(pyrophosphate,PYP)显像(图 4):心肌摄取显像剂明显增高(3 分),H/CL>1.5,强烈提示转甲状腺素型心肌淀粉样变(ATTR);左心室室壁运动减弱,室间隔增厚。肌电图:所检上下肢周围神经严重损害(运动、感觉纤维均受累,轴索+髓鞘损害);左侧正中神经、尺神经、胫后神经 P 反应异常。双侧腕关节 X 线片:双侧腕关节骨普遍稀疏。基因检测提示 TTRc. 349G>T(p. Ala117Ser),对其 2 子 1 女进行该位点检测,其小儿子也携带 TTRc. 349G>T(p. Ala117Ser),有腹泻-便秘交替病史 1 年,大儿子及女儿阴性(图 5)。

患者心脏彩超提示左、右室壁、房间隔及瓣膜增厚,心肌内颗粒样强回声,心包积液,心尖保留;心脏 MRI 延迟扫描左、右心室均可见弥漫性粉尘样强化,以心内膜下强化为著;PYP 提示心肌摄取

显像剂明显增高(3 分),H/CL>1.5;基因检测 TTRc. 349G>T(p. Ala117Ser)突变;心电图提示周围神经受累;血免疫球蛋白电泳阴性。故患者最终诊断为转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变遗传型(ATTRm)。予氯苯唑酸 61 mg 每日 1 次,同时予呋塞米利尿、蒙脱石散止泻、低分子肝素抗凝、达格列净改善心室重构、补钾等治疗。目前,该患者正在进行病因及基础疾病治疗,治疗后腹泻、便秘次数减少,腹泻由原来 4~5 次/d 减为 2~3 次/d,无头晕、胸闷、气促,双下肢无力、踩棉花感没有改善,血压 90~100/50~60 mmHg,病情较前有所改善。



AO:主动脉;LA:左心房;RA:右心房;LV:左心室;  
RV:右心室;IVS:室间隔;TV:三尖瓣;MV:二尖瓣。

图 1 超声心动图

Figure 1 Echocardiogram images

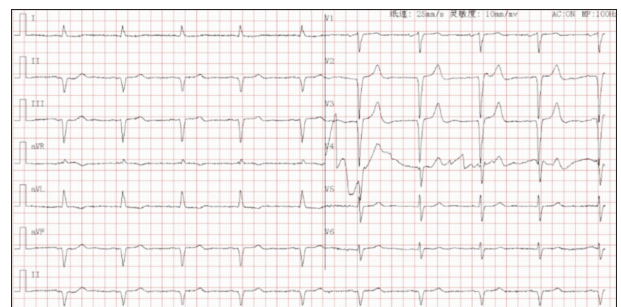


图 2 心电图

Figure 2 Electrocardiogram image

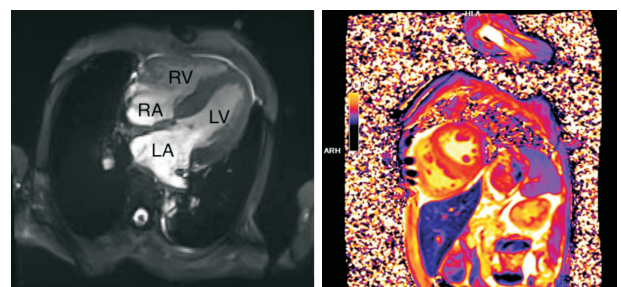


图 3 心脏 MRI

Figure 3 Cardiac MRI images

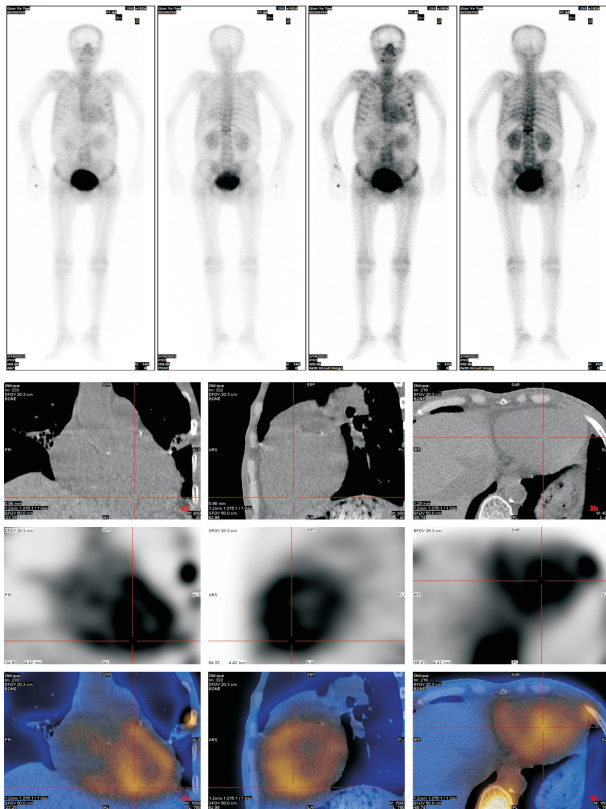


图 4 <sup>99m</sup>Tc-PYP 显像  
Figure 4 <sup>99m</sup>Tc-PYP images

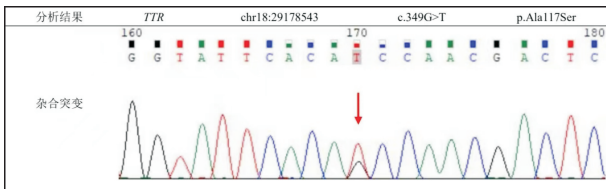


图 5 TTR 基因检测  
Figure 5 TTR gene test

## 2 讨论

TTR 是由肝脏合成,在血中转运甲状腺素和视黄醇结合蛋白-维生素 A 复合物的生理蛋白,正常情况下为四聚体,当解离成单体并错误折叠为淀粉样物质后沉积于心肌细胞间质,导致限制型心肌病和进行性心衰,即为 ATTR-CA<sup>[1]</sup>。根据是否为基因突变所致,ATTR-CA 分为突变型(ATTRm)和野生型(ATTRwt)<sup>[2]</sup>。ATTRm 为常染色体显性遗传病,目前已知超过 130 种基因突变可导致 ATTRm,以 Val30Met 突变最为常见,其次为 Val122Ile<sup>[3-4]</sup>。本例患者为 TTRc. 349G>T(p. Ala117Ser)突变,为 TTR 基因 4 外显子 c. 349G>T 转位(p. Ala117Ser),属于杂合错义变异。p. Ala117Ser TTR 患者通常发病年龄较晚,几乎都有运动和感觉症状,直立性低血压和胃肠道反应等自主神经症状也较为常见<sup>[5]</sup>。

ATTR-CA 患者心脏方面常表现为心衰和心律失常;心脏外可表现为周围神经病变如神经性疼痛、下肢无力等,自主神经功能受累如便秘与腹泻交替、体位性低血压等,眼部表现有玻璃体混浊,中枢神经系统受累可引起局灶性神经功能缺损、癫痫、脑出血和痴呆,也可出现腰椎管狭窄、双侧腕管综合征、蛋白尿等病变<sup>[6]</sup>。疾病的进展通常根据患者体征和症状分为 3 个阶段:Ⅰ期患者可行走,Ⅱ期患者可走动但需要协助,Ⅲ期患者卧床不起或只能坐轮椅<sup>[7]</sup>。本例患者此次因体位性低血压入院,入院后查超声心动图见心肌淀粉样变性、左室收缩功能正常低值、右室收缩功能轻度减低、EF 55%,NT-proBNP 明显升高,血压波动于 70~90/45~50 mmHg,有明显体位性低血压表现,1 年半前开始出现便秘与腹泻交替、下肢无力,目前已无法行走,并合并有腕管综合征,是 ATTR-CA 患者典型的表现。此外,心脏 MRI 提示心肌淀粉样变性可能性大,心脏核素 PYP 见心肌摄取显像剂明显增高(3 分),H/CL>1.5,基因检测提示 TTRc. 349G>T(p. Ala117Ser),故可以确诊 ATTRm。患者已无法行走,考虑目前疾病阶段已处于Ⅲ期。其小儿子也携带 TTRc. 349G>T(p. Ala117Ser)突变,有自主神经功能损害。

ATTR-CA 的治疗主要分为对症治疗和病因治疗两部分。对症治疗主要是针对心衰和心律失常进行治疗,包括利尿、沙库巴曲缬沙坦、血管紧张素系统抑制剂、β 受体阻滞剂、抗凝、控制心室率、起搏器植入术等。病因治疗方面,需延缓、阻断或逆转淀粉样物质的沉积,包括稳定 TTR 和抑制 TTR 合成两种措施。

稳定 TTR 的药物目前有氯苯唑酸,在 ATTR-RCT 研究中,氯苯唑酸可显著降低 ATTR-CM 患者的全因死亡率和心血管相关住院风险。氯苯唑酸是目前国内唯一有证据显示可改善 ATTR-CA 患者预后的药物,是一种选择性较好且疗效更佳的小分子 TTR 稳定剂,口服后与 TTR 结合,可减少正常 TTR 四聚体解聚,从而抑制 TTR 淀粉样蛋白原纤维形成<sup>[5]</sup>。此外,AG10 也是一种强力高选择性的小分子 TTR 稳定剂,但目前尚在临床研究阶段<sup>[8]</sup>。

抑制 TTR 合成包括原位肝移植和基因沉默。原位肝移植是治疗 ATTRm 周围神经病变的主要方法,但移植面临诸多限制,如供体缺乏、疾病晚期无法耐受手术、移植后需终身免疫抑制治疗以及野生型 TTR 继续在患者心肌组织中沉积导致 ATTR-CA 的发生和进展,特别是晚发型 Val30Met 突变和非 Val30Met 突变患者,移植效果较早发型 Val30Met 突变患者差。基因沉默是近几年新兴的

治疗技术,包括阻止基因表达的小干扰 RNA 和反义寡核苷酸等。目前小干扰 RNA 有 patisiran、vutrisiran,反义寡核苷酸有 inotersen,这些药物均未在国内上市。该患者选择氯苯唑酸治疗,经治疗后腹泻、便秘、头晕症状较前有明显改善,血压较前有所升高。

有研究表明,ATTRm 患者的生存率取决于突变基因,其 V122I-hATTR-CA 患者的中位生存期仅为诊断后 31 个月,而非 V122I-hATTR-CA 患者为 69 个月<sup>[9]</sup>。由于 ATTR-CA 累及多系统、多脏器,缺乏临床症状特异性,经常首诊于不同科室,如神经内科、血液科、肾内科、眼科等。ATTR-CA 早期诊断是关键,随着淀粉样蛋白的持续沉积和器官功能障碍的进展,预后会迅速恶化。由于对心脏淀粉样变性的认知不足,可导致诊断延迟和误诊,因此错过最佳治疗时间,生活质量受到严重影响,且患者临床诊断后平均生存时间仅为 2~6 年<sup>[8]</sup>。临床医师,特别是心内科医师,应加深对此病的认知,尽早进行超声心动图、磁共振、核素、基因检测等检查,以更早地识别患者,尽早进行对症及靶向治疗,降低疾病进展速度,提高患者的生活质量。

此外,心内膜活检是诊断心肌淀粉样变性的金标准,在治疗方案的选择和预后方面,病理结果可以提供相应的指导。但由于本中心心内膜活检技术尚不成熟,且根据患者影像学及基因等相关检查提示 ATTR-CA 诊断明确,故未建议患者及家属进一步行心内膜活检,这也是本病例的不足之处。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis:

THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(2):161-172.

- [2] 周京敏,徐亚妹. 心脏淀粉样变:现在与未来[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(4):255-259.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(4):324-332.
- [4] 王前程,刘伟涛,周忠江. 提高对甲状腺素转运蛋白淀粉样变性心脏病诊治的认识[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(3):228-231+243.
- [5] Chen Q, Yuan L, Deng X, et al. A Missense Variant p. Ala117Ser in the Transthyretin Gene of a Han Chinese Family with Familial Amyloid Polyneuropathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6):4911-4917.
- [6] 田庄,张抒扬.《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》解读及诊断路径更新[J]. *罕见病研究*, 2023, 2(1):63-69.
- [7] Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:31.
- [8] Fox JC, Hellowell JL, Rao S, et al. First-in-Human Study of AG10, a Novel, Oral, Specific, Selective, and Potent Transthyretin Stabilizer for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis: A Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study in Healthy Adult Volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(1):115-129.
- [9] Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Circulation*, 2019, 140(1):16-26.

(收稿日期:2023-04-06)