

轻链型心脏淀粉样变 1 例并文献复习

范圆圆 章 燕 丁 丽 (通讯作者)

安徽中医药大学第二附属医院心内科 安徽 合肥 230061

【摘 要】：AL 型心肌淀粉样变以严重心力衰竭为首表现，临床特征为心室肥厚伴心电图低电压、贫血及球蛋白升高，病情进展迅速、预后极差，早期识别并转诊血液科治疗是改善预后的关键。

【关键词】：免疫球蛋白轻链淀粉样变；心肌淀粉样变；心力衰竭；多发性骨髓瘤

DOI:10.12417/2705-098X.26.15.005

心肌淀粉样变性主要表现为限制性心肌病或顽固性心力衰竭^[1]。最常见的两种类型是轻链淀粉样变性 (AL) 和转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (ATTR)。免疫球蛋白轻链 (AL) 淀粉样变性是一种罕见病症，截至 2018 年，过去二十年间全球确诊病例约有 74, 000 例，其发病率和 20 年患病率分别为每百万人口 10 例和 51 例^[2]。从最初症状出现到确诊 AL 淀粉样变性通常会有一段较长的延迟时间。这种疾病的一个显著特征是多系统和多器官受累，导致各种非特异性临床表现，从而增加了早期诊断的难度。从症状出现到确诊的中位时间为 2.7 年，在此期间 50% 的患者会咨询五名或更多的医生^[3]。提高临床医生对该疾病的认识至关重要。现报道 1 例患者的诊治过程。

1 病历资料

患者盛某，女，76 岁。以“反复胸闷气喘 2 月，再发加重 2 天”为主诉于 2023 年 10 月 9 日入院。患者 2 月前活动后出现胸闷气喘，经休息后可有所缓解，时有发作，1 月前因胸闷气喘、夜间不能平卧于本科室门诊就诊，完善 NT-proBNP:10622.1pg/ml，心脏彩超示：左房内径(LAD)40mm，左室舒张末期前内径(LVDd)51mm，室间隔(IVS)10mm，左室后壁(LVPW)11mm，左室射血分数(LVEF)69.7%。超声提示：左房稍大，左室内径高值；左室壁轻度对称性增厚；左室舒张功能减低(假性正常化)，二尖瓣、主动脉瓣轻度反流；予以沙库巴曲缬沙坦片 50mg/天、呋塞米片 10mg/天口服，用药后症状未见好转，2 天前上述症状再发加重，收住我科。既往史：既往有高血压病史 5 年余，有贫血史 1 月余；有低蛋白血症 1 月余；入院查体：体温：36.3℃，脉搏：84 次/分，呼吸：20 次/分，血压：128/71mmHg。神清，颈静脉充盈，肝颈反流征(+)，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音。心界阈值，HR:84 次/分，律齐，各瓣膜听诊区未及明显病理性杂音，双下肢中度凹陷性水肿。辅助检查：NT-proBNP:14863.1pg/ml；心梗三联：肌红蛋白(MYO)249.29ng/ml，肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)6.27ng/ml，心肌肌钙蛋白 I(cTnI)0.163ng/ml。血常规：红细胞 $2.79 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 78g/L；生化：总蛋白 93.1g/L，白蛋白 26.1g/L，球蛋白 67.0g/L，肌酐 57.0umol/L，总胆固醇 2.49mmol/L，高密度脂蛋白 0.58mmol/L，低密度脂蛋白 1.55mmol/L；女性肿瘤标志物：糖类抗原 CA-125 236.1U/ml。

入科 ECG:窦性心律，R 波递增不良，ST-T 改变 (图 1)；肺部 CT：①两肺下叶慢性感染，双侧胸腔积液伴两肺下叶膨胀不全，抗炎治疗后复查；②右肺内实性微小结节，定期随访；③纵膈及腋窝多发淋巴结；④心影增大，主动脉及冠状动脉硬化。随诊。诊疗方案：予以减轻心脏负荷(新活素、呋塞米、左西孟旦)、延缓心肌重构(沙库巴曲缬沙坦、螺内酯)、抗血小板聚集、调脂抗动脉硬化、抗感染、维持电解质平衡等对症处理后，症状明显好转，复查 NT-proBNP:9830pg/ml。结合患者以严重心衰起病、生化提示白球比例倒置、合并贫血、心电图和心脏彩超结果相矛盾，完善血清免疫固定电泳：IgA 型 M 蛋白阳性，轻链 Lambda 型 M 蛋白阳性，考虑多发性骨髓瘤继发心肌淀粉样变引起心衰可能，建议患者出院 (10-18) 后完善心脏磁共振检查协助诊断，同时规范服用心衰药物。

随访：患者未完善心脏 MRI，于 11-14 日再发胸闷气喘、夜间不能平卧、纳差入住我科，完善相关检查提示 NT-proBNP:30592.7pg/ml；心梗三联：MYO 462.58ng/ml，CK-MB 6.08ng/ml，cTnI 0.295ng/ml。血常规：白细胞 $3.52 \times 10^9/L$ ，红细胞 $2.48 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 68g/L。生化：白蛋白 23.0g/L，球蛋白 61.1g/L，肌酐 160.8umol/L，尿酸 580umol/L，血β2 微球蛋白 14.7mg/L。复查心脏彩超：主动脉瓣反流(中度)，二尖瓣反流(中度)，左房增大，左室壁增厚，左室舒张功能减低，心包少量积液(LAD 40mm，LVDd 42mm，IVS 12mm，LVPW 12mm，LVEF 64%)。治疗上予纠正心衰等对症处理，症状改善不明显，11-21 复查肾功能：尿素氮 12.6mmol/L，肌酐 481.8umol/L，尿酸 463umol/L，血β2 微球蛋白 17.2mg/L。NT-proBNP>35000pg/ml。患者短期内肾功能快速进展，心衰无改善，转入安徽省立医院血液科，完善骨髓细胞学检查，诊断为多发性骨髓瘤，于 11-28 予以达雷妥尤 0.4g，第 2,3, 10,11 天+环磷酰胺 0.4g，第 1 天+地塞米松 20mg，第 1-3 天，第 5-6 天，第 8-9 天+硼替佐米 1.95mg，第 1,5,8,9 天方案及对症治疗，患者不能耐受化疗方案，放弃治疗回家，于 2023-12-23 离世。

2 讨论

心肌淀粉样变性 (cardiac amyloidosis, CA) 指一种由错误折叠的淀粉样蛋白在心脏细胞外沉积引起的浸润性心肌病，迄今为止，共鉴定出 42 种可形成细胞外淀粉样原纤维的可溶

性淀粉样蛋白^[4]，其中两种最常见的形式为轻链型（light chain amyloidosis, AL）和转甲状腺素型（transthyretin amyloidosis, ATTR）。据报道^[5]，大约 5%~10% 的系统性轻链型淀粉样变性患者有明显多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）的证据，AL 型心脏淀粉样变性合并多发性骨髓瘤相关的病例预后较差，且二者合并比率很高。该患者属于 AL-CA 型，继发于多发性骨髓瘤。

AL 淀粉样变的初始症状和诊断之间往往有很长的延迟，为避免发生此种情况，当出现以下情况需怀疑 AL 淀粉样变：该患者首次以严重心衰起病，表现为射血分数保留的心力衰竭，病程短，进展快，合并贫血、白球比倒置、NT-pro BNP、肌钙蛋白升高，心脏彩超提示室壁增厚，与心电图电压低共存的反常现象，同时心电图提示 R 波递增不良。当临床多种非特异性表现同时出现，高度怀疑 CA。怀疑 AL 淀粉样变性的患者应筛查血清免疫固定、尿液免疫固定和 Ig 游离轻链（free light chain, FLC）检测^[6]。AL 淀粉样变性通常与浆细胞疾病相关，在 75%~80% 的病例中产生 λ 免疫球蛋白轻链，在其余 20%~25% 的病例中产生 κ 轻链。如果发现异常的免疫固定或异常的游离轻链比率，患者应尽早转诊给血液学肿瘤专家进行骨髓穿刺和活检、流式细胞术和细胞遗传学研究，不应为明确诊断心肌淀粉样变，而延误病情。该患者经骨髓细胞学检查证实为 MM，血清免疫固定电泳可见单克隆 M 蛋白（IgA λ 轻链），符合 AL 型心肌淀粉样变，且心电图、心脏彩超符合典型心肌淀粉样变表现。淀粉样蛋白沉积最常累及心室壁，左室肥厚（LVH）是 CA 患者最常见的超声心动图表现^[7]。在没有主动脉瓣病变或严重高血压的情况下，左室厚度 >12mm，心功能 II 级及以上舒张功能障碍是 CA 的高度指示^[8]。

因对疾病的预后认识不清，仅仅针对心衰的治疗，只能短暂改善患者的症状，不能改善预后，病情很快进展，1 月后累及肾脏，此时经纠正心衰治疗、化疗等对症处理，患者不能耐受化疗，放弃治疗，最终死亡，预后极差。中位生存期仅为 3 个月。AL 淀粉样变是一种影响心脏和其他器官的全身性疾病，淀粉样原纤维沉积在心脏的细胞外结构中，导致早期舒张功能障碍并最终导致限制性心肌病。沉积使心肌间隔和游离壁变硬，导致血流动力学充盈压力增加和心力衰竭。此外，轻链原纤维可能通过诱导自噬和蛋白质毒性对肌细胞功能产生不利影响，导致心肌早期氧化应激，并在疾病后期诱导胶原沉积

^[9]。心脏受累是系统性淀粉样变性患者生存的主要决定因素，血清肌钙蛋白 T-或 I-和 N-端前脑利钠肽（NT-proBNP 或 BNP）的检测是广泛可用的，是生存的有力预测指标，现行的心脏淀粉样变性分期系统都将血清肌钙蛋白-T 或-I 和 N-端前脑利钠肽纳入其中^[10-11]，但晚期心力衰竭患者（NT-proBNP>8500 ng/L）通常被排除在临床试验之外^[12]。Vaxman 发现 VH NT-proBNP（定义为 NT-proBNP $\geq$ 8500 ng/L）AL 淀粉样变患者的结局，中位随访时间为 30 个月，VH NT-proBNP 患者的中位生存期为 4.4 个月，而无 VH NT-proBNP 患者的中位生存期为 77.3 个月（ $P<0.0001$ ）。该患者起病时 NT-proBNP>8500 ng/L，提示预后极差。高风险疾病患者约占所有 AL 淀粉样变患者的 20%，由于晚期心脏病（IIIb 期）或严重心力衰竭（纽约心脏协会 III 或 IV 级），他们代表了一个挑战^[13]。Gustine 发现 IIIb 期 AL 淀粉样变患者中位总生存期为 9 个月，早期死亡率高。实现早期和深度血液学反应是 IIIb 期 AL 淀粉样变患者的关键治疗目标。治疗 AL 淀粉样变患者的 3 个原则是早期识别、旨在降低游离轻链水平的抗浆细胞治疗和对症处理。早期准确诊断 CA 并鉴别 CA 分型对于实施精准化的治疗措施至关重要。一旦确认淀粉样变性为轻链起源，患者应接受达雷妥单抗、硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松治疗^[14]。虽然治疗可以诱导早期血液学反应，但许多患者在器官改善发生之前就死于心脏并发症。晚期心力衰竭患者可能无法耐受化疗^[15]。该患者表现为无法耐受化疗，无法获得早期血液学反应，其余治疗方案包括自体干细胞移植、心脏移植。

本文介绍 1 例以严重心衰为首发症状的 MM，临床中及时诊断和适当转诊有可能改善这些患者的生存和预后。将 AL 淀粉样变纳入心衰病因的筛查，正确认识到 AL-CA 患者预后。

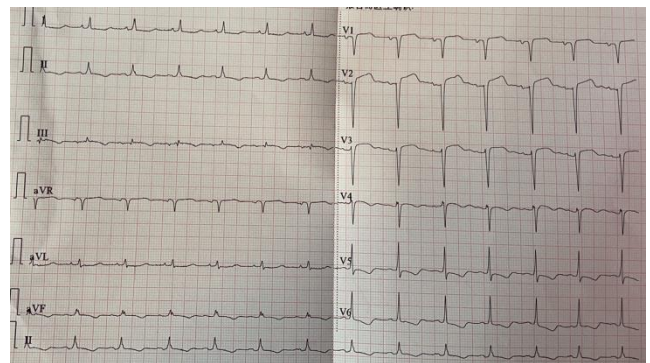


图 1 心电图

参考文献:

- [1] Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. Eur Heart J, 2021, 42(16): 1554-1568.
- [2] Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, et al. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 278.
- [3] Hester LL, Gifkins DM, Bellew KM, et al. Diagnostic delay and characterization of the clinical prodrome in AL amyloidosis among

1523US adults diagnosed between 2001 and 2019[J].*Eur J Haematol*,2021,107(4):428-435.

[4] Buxbaum JN,Dispenzieri A,Eisenberg DS,et al.Amyloid nomenclature 2022:update,novel proteins,and recommendations by the International Society of Amyloidosis(ISA)Nomenclature Committee[J].*Amyloid*,2022,29(4):213-219.

[5] D'ERRICO S,MAZZANTI A,BALDARI B,et al.Sudden death in lambda light chain AL cardiac amyloidosis:a reviewof literature and update for clinicians and pathologists[J].*Int J Clin Exp Pathol*,2020,13(7):1474-1482.

[6] Agis H,Krauth MT.Immunoglobulin light chain amyloidosis:short tutorial in screening,early detection,risk assessment and response evaluation[J].*memo-Mag Eur Med Oncol*,2021,14(1):103-110.

[7] Melero Polo J,Roteta Unceta-Barrenechea A,Revilla MartíP,et al.Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy[J].*Cardiol J*,2023,30(2):266-275.

[8] 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 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization[J].*Circ Cardiovasc Imaging*, 2021,14(7):e000030.

[9] Maritan M,Romeo M,Oberti L,et al.Inherent Biophysical Properties Modulate the Toxicity of Soluble Amyloidogenic Light Chains[J].*J Mol Biol*,2020,432(4):845-860.

[10] Palladini G,Milani P,Merlini G.Predicting survival in light chain amyloidosis[J].*Haematologica*,2019,104(7):1294-1296.

[11] Kumar S,Dispenzieri A,Lacy MQ,et al.Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J].*J Clin Oncol*,2012,30(9):989-995.

[12] Vaxman I,Kumar SK,Buadi F,et al.Correction:Outcomes among newly diagnosed AL amyloidosis patients with a very high NT-proBNP:implications for trial design[J].*Leukemia*,2024,38(8):1866.

[13] Gustine JN,Staron A,Mendelson L,et al.Predictors of treatment response and survival outcomes in patients with advanced cardiac AL amyloidosis[J].*Blood Adv*,2023,7(20):6080-6091.

[14] Gertz MA.Immunoglobulin light chain amyloidosis:2024 update on diagnosis,prognosis,and treatment[J].*Am J Hematol*,2024,99(2):309-324.

[15] Dispenzieri A.Treatment and prognosis of immunoglobulin light chain(AL)amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases [M].Wolters Kluwer,2022.