

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА (ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Рыжкова Д.В., Макурова Т.В., Козленок А.В., Митрофанова Л.Б.

Ц

Цель исследования. Демонстрация редкого клинического случая транстиретинового амилоидоза сердца.

Материалы и методы. Исследование пациента К., 61 года, поступившего с жалобами на одышку. Артериальная гипертензия и аортальный стеноз в анамнезе затрудняли дифференциальную диагностику болезни накопления. Пациенту было выполнено комплексное исследование, включающее ЭХОКГ, сцинтиграфию с ^{99m}Tc-пирофосфатом, эндомикардиальную биопсию, молекулярно-генетический анализ.

Результаты. На основании высокого уровня накопления ^{99m}Tc-пирофосфата в миокарде левого и правого желудочков был диагностирован транстиретиновый амилоидоз сердца. Иммуногистохимическое исследование и молекулярно-генетический анализ подтвердили предполагаемый диагноз.

Выводы. Высокоинформативным неинвазивным методом диагностики TTR-ассоциированного амилоидоза сердца является сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пирофосфатом.

Ключевые слова: транстиретиновый амилоидоз сердца, сцинтиграфия, ^{99m}Tc-пирофосфат, эндомикардиальная биопсия.

Контактный автор: Рыжкова Д.В., Ryzhkova_DV@almazovcentre.ru

Для цитирования: Рыжкова Д.В., Макурова Т.В., Козленок А.В., Митрофанова Л.Б.. Сцинтиграфическая диагностика транстиретинового амилоидоза сердца (демонстрация клинического случая). REJR. 2017; 7 (1):117-122. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-1-117-122.

Статья получена: 19.01.2017 Статья принята: 30.01.2017

SCINTIGRAPHIC DIAGNOSIS OF TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS (CLINICAL CASE DEMONSTRATION)

Ryzhkova D.V., Makurova T.V., Kozlenok A.V., Mitrofanova L.B.

P

Purpose. Demonstration and description of the rare clinical case of transthyretin cardiac amyloidosis.

Materials and methods. Patient, 61-year-old was admitted to the clinic with exertional dyspnea. History of hypertension and aortic stenosis made it difficult to carry out differential diagnosis of accumulation disease. Patient underwent comprehensive complex investigation including echocardiography, scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate, endomyocardial biopsy and genetic analysis.

Results. Diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis was based on the high accumulation level of ^{99m}Tc-pyrophosphate in the myocardium of left and right ventricles. Immunohistochemistry and molecular genetic analysis have confirmed the supposed diagnosis.

Conclusions. ^{99m}Tc-labeled pyrophosphate scintigraphy is an effective non-invasive diagnostic method that allows to identify ATTR cardiac amyloidosis.

Keywords: transthyretin cardiac amyloidosis; scintigraphy; ^{99m}Tc- pyrophosphate; endomyocardial biopsy.

Corresponding author: Ryzhkova D.V., Ryzhkova_DV@almazovcentre.ru

ФГБУ Северо-Западный
Федеральный
медицинский
исследовательский центр
им. В. А. Алмазова
Минздрава России
Санкт-Петербург, Россия

Federal Almazov Medical
Research Centre.
Saint-Petersburg, Russia.

Received: 19.01.2017

Accepted: 30.01.2017

Амилоидоз – это заболевание, вызванное отложением в тканях высоко упорядоченных агрегированных белков с клинической симптоматикой прогрессирующей полиорганной недостаточности [1]. В настоящее время известно более 28 различных видов белков-предшественников амилоида, наиболее распространены: моноклональные легкие цепи, транстиретин, аполипопротеин и SAA-белок [2]. Поражение сердца чаще наблюдается при амилоидозе легких цепей и транстиретиновом амилоидозе. Последний является результатом мутации гена TTR, ответственного за синтез белка транстиретина [3]. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания, так как отложение амилоида в миокарде приводит к быстрому развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, а основной причиной внезапной смерти становятся нарушения ритма и проводимости [4]. Ранняя диагностика амилоидоза сердца способствует своевременному началу специфической терапии и увеличению продолжительности жизни пациента [5].

Целью настоящей работы является демонстрация диагностической эффективности сцинтиграфии сердца с ^{99m}Tc -пирофосфатом в идентификации транстиретинового амилоидоза сердца.

Клиническое наблюдение.

На момент обращения за медицинской помощью пациент К., 61 года, предъявлял жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза заболевания известно, что более 10 лет страдает гипертонической болезнью с умеренной артериальной гипертензией. В течение последних 7 лет наблюдались симптомы ИБС, стенокардии напряжения на уровне 2 функционального класса (ФК) и по результатам коронароангиографии был определен стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) до 60-70%. После выполнения коронарной ангиопластики ПМЖА со стентированием отмечен хороший клинический эффект. Также 4 года назад по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) выявлен умеренный аортальный стеноз - градиент давления на аортальном клапане 26,6 мм.рт.ст., степень тяжести которого с течением времени не изменялась. Отмечались клинические признаки сердечной недостаточности в виде отеков нижних конечностей, сни-

жения толерантности к физической нагрузке, появления одышки при быстрой ходьбе, которые прогрессивно нарастали.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) установлена фибрилляция предсердий (ФП) с тенденцией к тахисистолии.

На момент настоящего обращения при ЭХОКГ выявлена выраженная дилатация предсердий и правого желудочка, концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда (ИММ) - 227 г/м², относительная толщина стенок - 0,59), гипертрофия правого желудочка (ПЖ) (толщина передней стенки 0,5-0,7 см). Глобальная сократимость обоих желудочков (фракция выброса (ФВ ЛЖ) - 30%, TAPSE - 0,8 см, TASV - 5 см/с), а также показатели продольной деформации миокарда всех сегментов ЛЖ (глобальная продольная деформация 2-3%) оказались значительно сниженными. Выявлена рестриктивная диастолическая дисфункция обоих желудочков. Из дополнительных показателей качественной оценки ультразвуковой картины сердца отмечалось: значительное повышение ультразвуковой плотности миокарда желудочков (картина «матового стекла»), минимальный гидроперикард, утолщение межпредсердной перегородки и створок всех клапанов, включая трикуспидальный и пульмональный, низкий вольтаж ЭКГ (Рис. 1).

Кроме того, при биохимическом анализе крови отмечена высокая концентрация креатинина до 291 мкмоль/л, а также увеличение уровня K^+ до 5,6 мкмоль/мл.

Столь существенные изменения при ЭХОКГ, как критическое увеличение ИММ, тяжелая диастолическая дисфункция обоих желудочков, снижение систолической дисфункции и повышение ультразвуковой плотности сердечной мышцы, нельзя было объяснить только наличием у пациента гипертрофии миокарда левого желудочка вследствие артериальной гипертензии и умеренного аортального стеноза. Поэтому, на основании результатов ЭХОКГ была заподозрена болезнь накопления с поражением сердечной мышцы.

Наращение явлений почечной недостаточности трактовалось как следствие нефросклероза на фоне длительно текущей артериальной гипертензии.

Для оценки отдельной функции почек пациенту выполнена динамическая нефросцинтиграфия с радиофармпрепаратом (РФП)

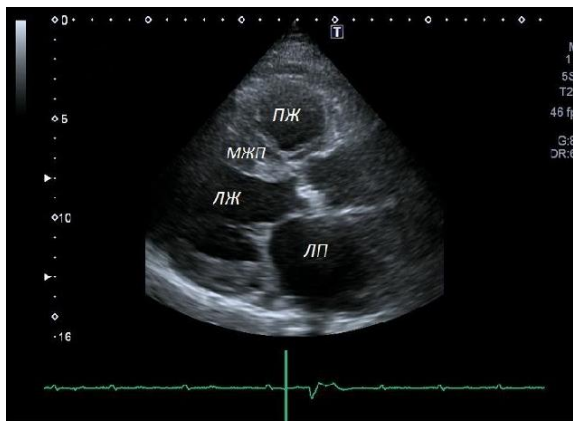


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

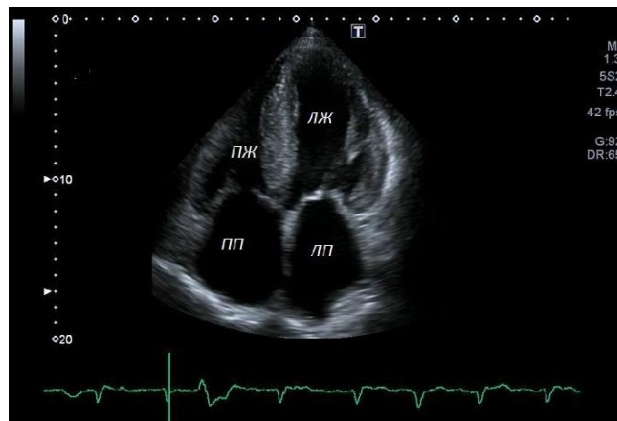


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

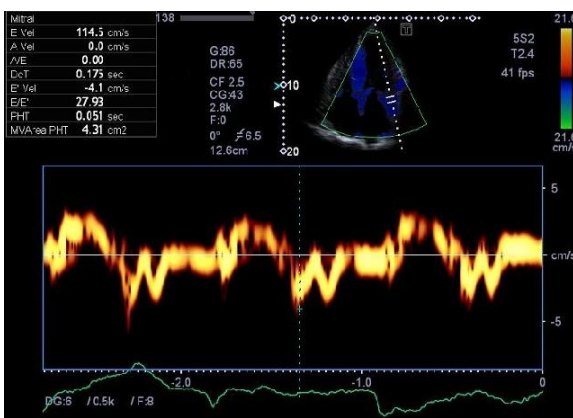


Рис. 1 в (Fig. 1 с)

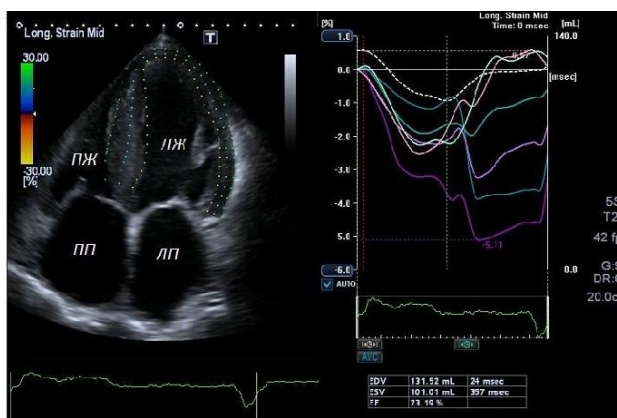


Рис. 1 г (Fig. 1 д)

Рис. 1. Трансторакальная эхокардиограмма.

а, б - выраженная гипертрофия стенок обоих желудочков;
в - снижение показателей систолической функции;

г - крайне низкие цифры продольной деформации левого желудочка.

ЛП - левое предсердие, ПП - правое предсердие, ЛЖ - левый желудочек, ПЖ - правый желудочек, МЖП - межжелудочковая перегородка.

Fig. 1. Transthoracic echocardiogram.

а, в - both ventricular hypertrophy;
с - decreasing of the systolic function;

д- extremely low value of longitudinal myocardial deformation of the left ventricle.

ЛП – left atrium, ПП – right atrium, ЛЖ – left ventricle, ПЖ – interventricular septum.

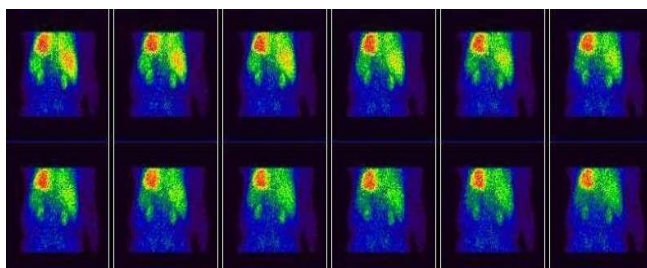


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Динамические нефросцинтиграммы.

Наблюдается значительное уменьшение размеров обеих почек и высокий уровень захвата ⁹⁹mTc-пирофосфата сердечной мышцей.

Fig. 2. Dynamic nephroscintigrams.

There is a significant size reduction of both kidneys and a high level of ⁹⁹mTc-pyrophosphate capture in the heart muscle.

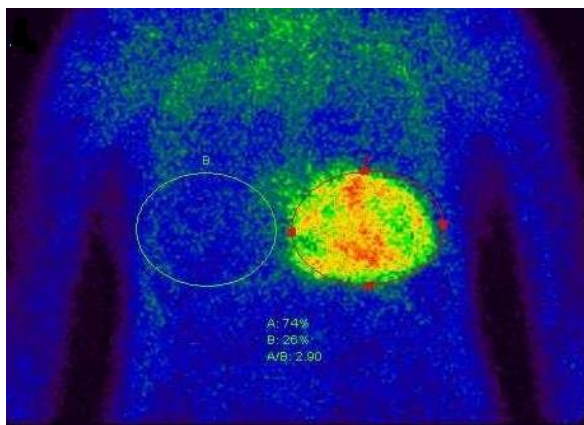


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

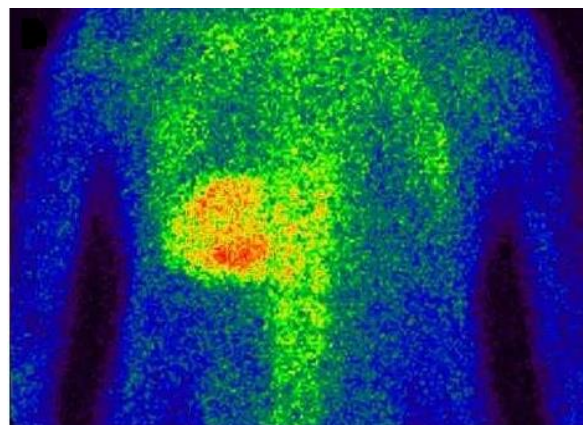


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

Рис. 3. Сцинтиграммы с ^{99m}Tc-пирофосфатом.

Планарная сцинтиграмма грудной клетки, на которой визуализируется сердце с гиперфиксацией РФП в передней (а) и задней (б) проекции, а также накопление РФП в области позвоночного столба (область В).

Fig. 3. Scintigrams with ^{99m}Tc-pyrophosphate.

Anterior (a) and posterior (b) planar images of the chest are showing high myocardial uptake, as well as accumulation of the radiopharmaceutical in the area of the spinal column (region B).

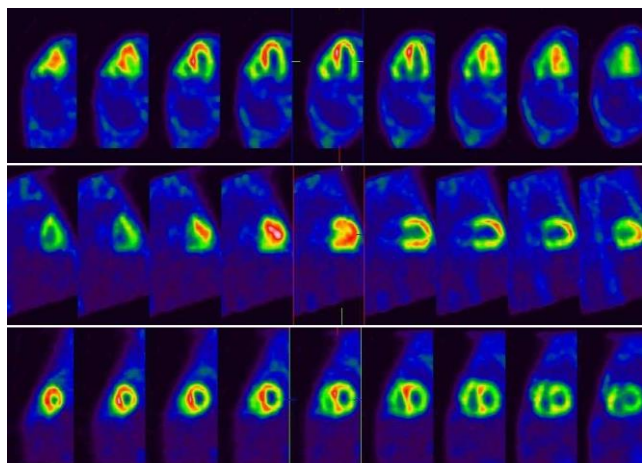


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Томографические изображения сердца.

Гипераккумуляция РФП определяется в стенках левого и правого желудочков, преимущественно в МЖП. РФП - радиофармпрепарат, МЖП - межжелудочковая перегородка.

Fig. 4. Tomographic cardiac imaging.

^{99m}Tc- pyrophosphate SPECT images of the chest are demonstrating high accumulation of the radiopharmaceutical in the left and right ventricles, mainly in the interventricular septum.

^{99m}Tc-пирофосфат. Выбор РФП был не случаен, так как кроме эффективного его применения в клинической практике при нефросцинтиграфии, в зарубежных литературных источниках продемонстрирована высокая диагностическая точность сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пирофосфатом в идентификации амилоидоза сердца [6, 7]. Таким образом, путем однократного введения РФП возможно решение двух задач: оценка раздельной функции почек и идентификация амилоидоза сердца. Данные динамической нефросцинтиграфии продемонстрировали значительное уменьшение размеров обеих почек и симметричное снижение скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, был отмечен высокий уровень захвата ^{99m}Tc-пирофосфата сердечной мышцей (Рис. 2). По-

этому спустя 1,5 часа после инъекции РФП была проведена дополнительно сцинтиграфия грудной клетки в планарном и томографическом режимах. На планарных сцинтиграммах наблюдалась гиперфиксация ^{99m}Tc-пирофосфата в области сердца. Использовался количественный метод оценки накопления РФП в области сердца (выделение зоны интереса с последующим подсчетом среднего значения захвата РФП в каждой из них). Коэффициент дифференциального накопления рассчитывали как отношение накопления РФП в зоне интереса над областью сердца к контралатеральной зоне ("сердце/контралатеральная область"), при этом его значение составило 2,9 (Рис. 3).

На томосцинтиграммах грудной клетки отмечался высокий захват РФП миокардом ле-

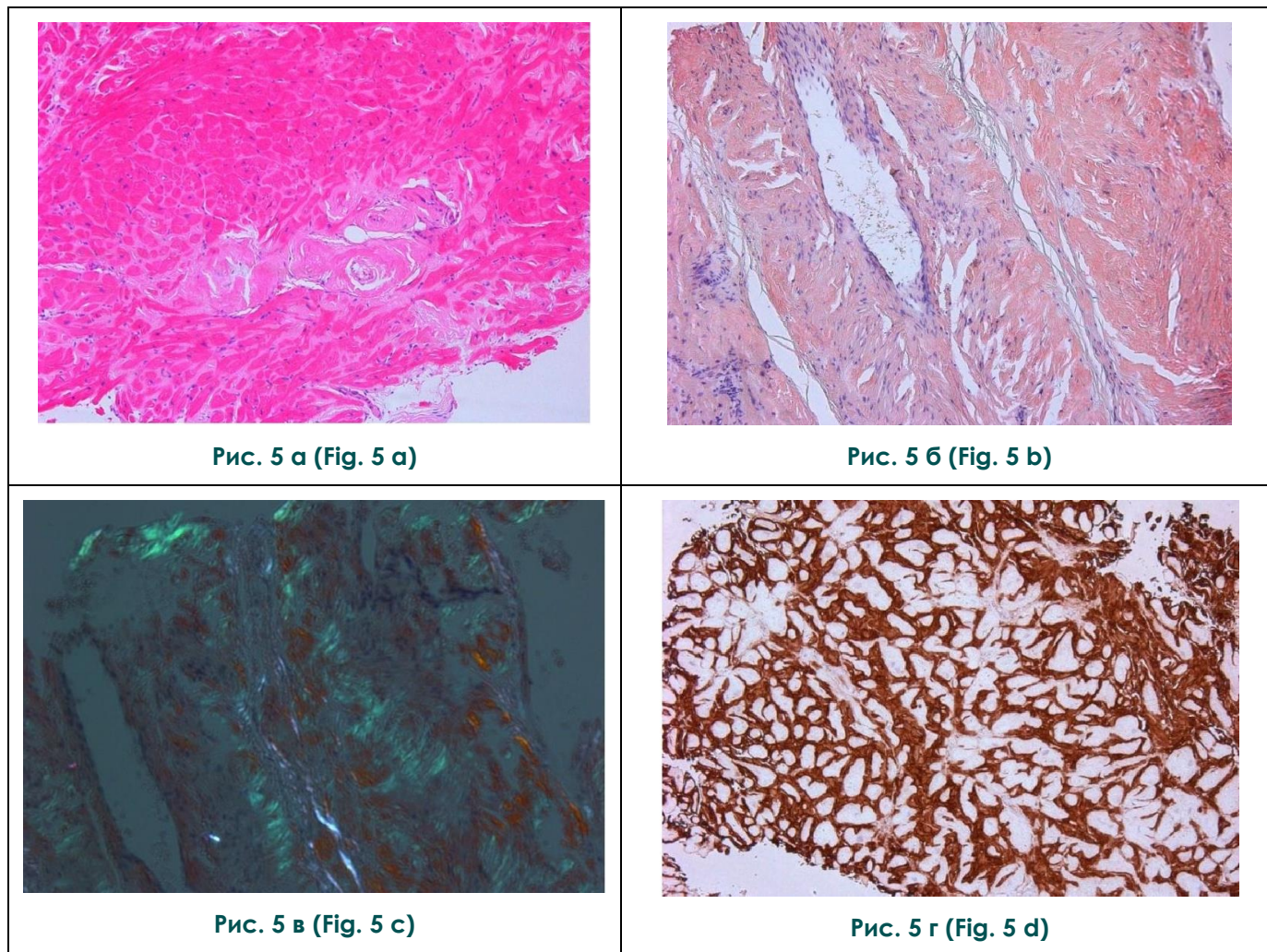


Рис. 5. Эндомикардиальная биопсия.

а - отложение эозинофильных депозитов белка в миокарде. Окр. гематоксилином и эозином, x100;
 б - отложение кирпично-красных депозитов амилоида в миокарде. Окр. конго красным, x100;
 в - яблочно-зеленое свечение депозитов амилоида в поляризованном свете. Окр. конго красным, x100;
 г - иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия транстиретина депозитами амилоида (коричневое окрашивание), x100.

Fig. 5. Endomyocardial biopsy.

а - deposition of eosinophilic protein deposits in the myocardium. Ochre. hematoxylin and eosin, x100;
 б - deposition of brick-red deposits of amyloid in the myocardium. Ochre. Congo red, x100;
 с - apple-green glow of amyloid deposits in polarized light. Ochre. Congo red, x100;
 d - immunohistochemical analysis. The expression of transthyretin amyloid deposits (brown color), x100.

вого и правого желудочков, с преимущественной аккумуляцией ^{99m}Tc-пирофосфата в межжелудочковой перегородке (Рис. 4). На основании результатов сцинтиграфии сердца был заподозрен TTR вариант амилоидоза сердечной мышцы.

Для подтверждения диагноза пациенту была выполнена эндомыкардиальная биопсия. При гистологическом исследовании во всех биоптатах была однотипная картина: обнаружены гипертрофированные мышечные волокна, окруженные белковыми депозитами с тинкториальными свойствами амилоида. Также отло-

жение амилоида отмечено в утолщенных стенках сосудов. Относительная площадь депозитов в 5 биоптатах - не более 30%. В одном биоптате - 90%. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выявило экспрессию транстиретина в зонах отложения депозитов амилоида (Рис. 5).

Дополнительно пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование биоптата методом секвенирования по Сенгеру гена TTR. В исследованном образце ДНК обнаружена замена Phe53Leu (F53L) в гене TTR(rs121918068), которая ассоциирована с развитием наследственного TTR амилоидоза.

Обсуждение и выводы.

Трудности диагностики амилоидоза сердца связаны с редкой встречаемостью заболевания и отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине. С помощью различных методов лучевой диагностики амилоидоза, например, МРТ сердца, возможно определить структурное повреждение сердечной мышцы, типичное для амилоидоза сердца, а именно, субэндокардиальную циркулярную зону отсроченного контрастного усиления. Однако метод МРТ не позволяет дифференцировать тип амилоида. В свою очередь, по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом возможна точная дифференциальная диагностика типов амилоидоза сердца: транстиретинового и легких цепей.

Гиперфиксация ^{99m}Tc -пирофосфата в сердечной мышце при амилоидозе обусловлена связыванием кальция, находящегося в транстиретиновых амилоидных волокнах с мечеными фосфатными комплексами.

В литературе встречаются сведения, касающиеся высокой информативности сцинтиграфии с пирофосфатом в дифференциальной диагностике амилоидоза. В частности, в работе S. Bokhari и соавт. (2013), посвященной изучению сцинтиграфии с пирофосфатом у пациентов с различными типами амилоидоза сердца, было установлено, что коэффициент дифференциального накопления (КДН) "сердце/контралатеральная зона" существенно выше при TTR ассоциированном амилоидозе, чем при амилоидозе легких цепей (AL). Было рассчитано

пограничное значение показателя $\text{КДН} \geq 1,5$, характерное для транстиретинового амилоидоза [6].

Схожие данные были получены в многоцентровом исследовании, посвященном изучению диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом у больных с транстиретиновым амилоидозом сердца [7]. Выявлена высокая информативность и прогностическая точность метода в диагностике TTR-ассоциированного амилоидоза сердца, и подтверждено, что при значении $\text{КДН} > 1,5$ положительная прогностическая ценность метода составила 97%, отрицательная прогностическая ценность - 78%, чувствительность - 87% и специфичность - 95%.

В продемонстрированном клиническом случае TTR ассоциированный амилоидоз сердца был заподозрен именно на основании высокого значения КДН. Тип амилоидоза в последующем был подтвержден при ИГХ и молекулярно-генетическом исследовании.

Таким образом, сцинтиграфия сердца с ^{99m}Tc -пирофосфатом является эффективным неинвазивным методом диагностики амилоидоза сердца, который позволяет с высокой точностью идентифицировать транстиретиновый тип амилоида.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

References:

1. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 583-96.
2. Sipe J., Benson M., Buxbaum J. et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2010; 17: 101-104.
3. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D. et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann. Med. Interne.* 2000; 151: 611-617.
4. Ashutosh D. Wechalekar1 et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *British Society for Haematology;* 2014.
5. Kristen A., Perz J., Schonland S. et al. Rapid progression of

- left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 617-624.
6. Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T. et al. ^{99m}Tc -pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6 (2): 195-201.
7. Castano A., Grogan M., Johnson G. B., et al. Multicenter experience of technetium pyrophosphate scanning for diagnosing TTR cardiac amyloid: a revival in nuclear cardiology. *J of Card Failure.* 2015; 21 (8): 85.