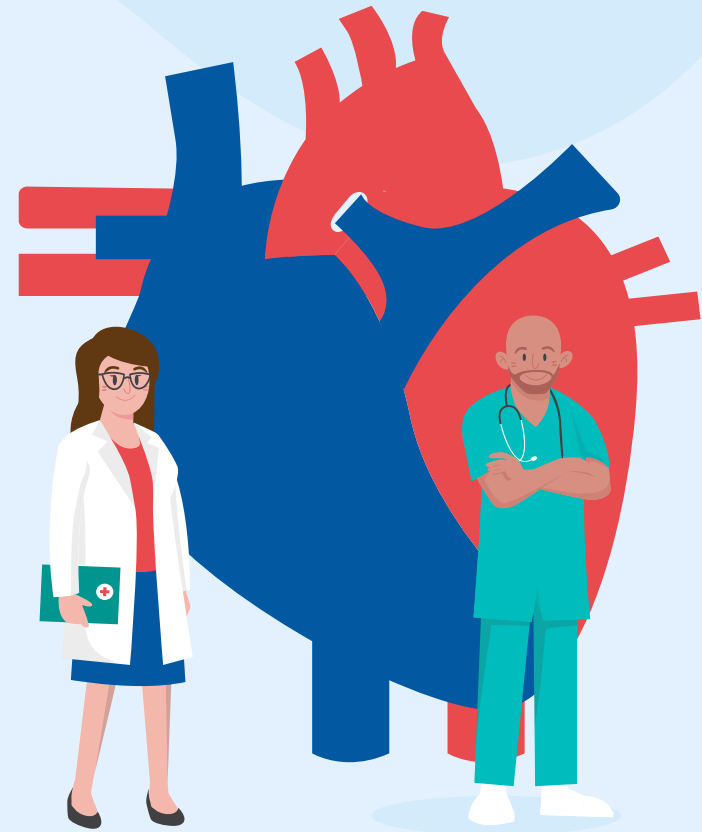
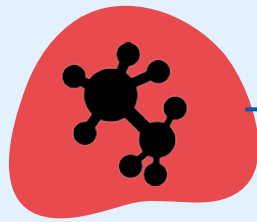


心衰竭，不單純 認識TTR類澱粉沉積心肌症

甘嘉豪醫生
心臟科專科

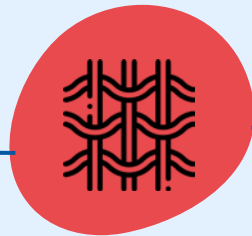


甚麼是類澱粉沉積症(amyloidosis)?



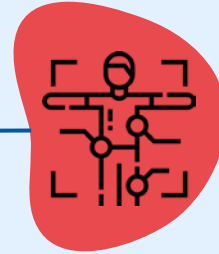
某些蛋白結構出現變化

基因突變
年齡增長



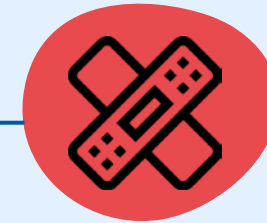
形成類澱粉纖維

非水溶性



沉積於不同身體器官

集結在血管、心臟、腸胃系統，和周邊神經系統

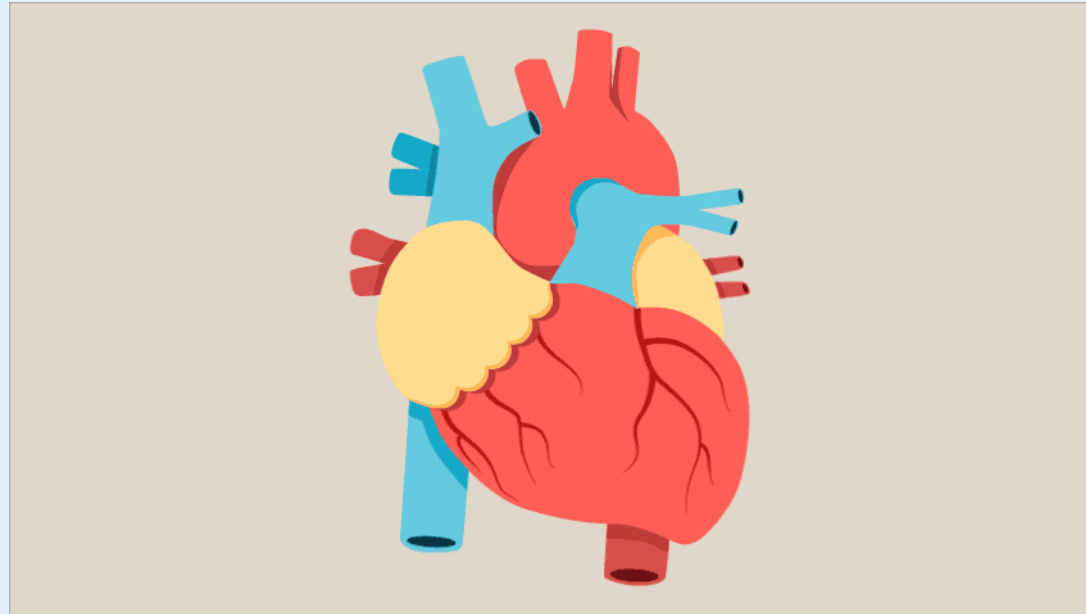


破壞身體器官的正常功能

集結在臟器的纖維性蛋白導致不同的症狀與病變

- 發病年齡分佈從20歲到70歲，平均發病年齡為30歲左右
- 類澱粉沉積症的病因、患病率和預後取決於亞型¹⁻³

了解我們的心臟



收縮階段

當心臟肌肉收縮
並將血液注入動脈時

舒張階段

當心臟充滿血液
以準備下一次心跳時，
亦叫鬆弛階段

類澱粉沉積心肌症

類澱粉蛋白沉積在心肌中

舒張功能

沉積物使得心臟的肌肉壁僵硬，心臟在心臟跳動之間無法正常放鬆，降低充血效率。



正常心臟

收縮功能

沉積物削弱了心肌正常收縮的能力。

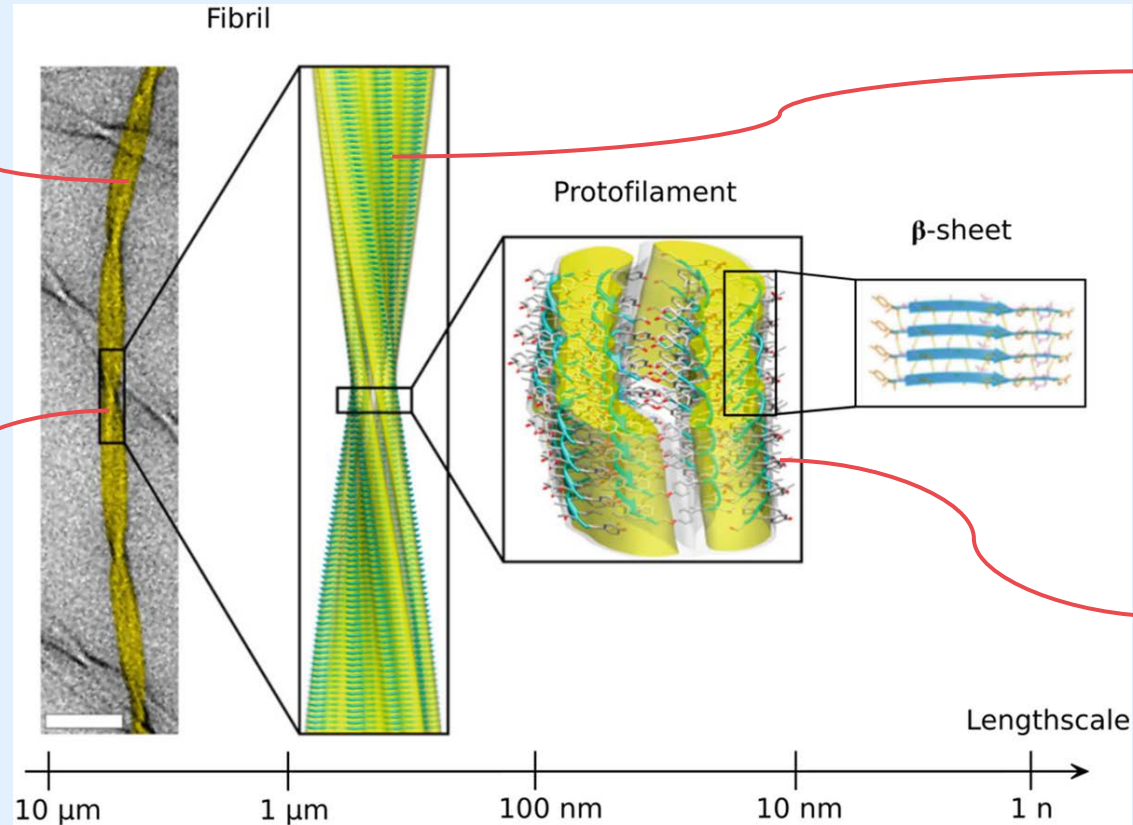


ATTR-CM患者心臟

在顯微鏡下的類澱粉纖維

僵硬、沒有分支¹

直徑7-10nm¹



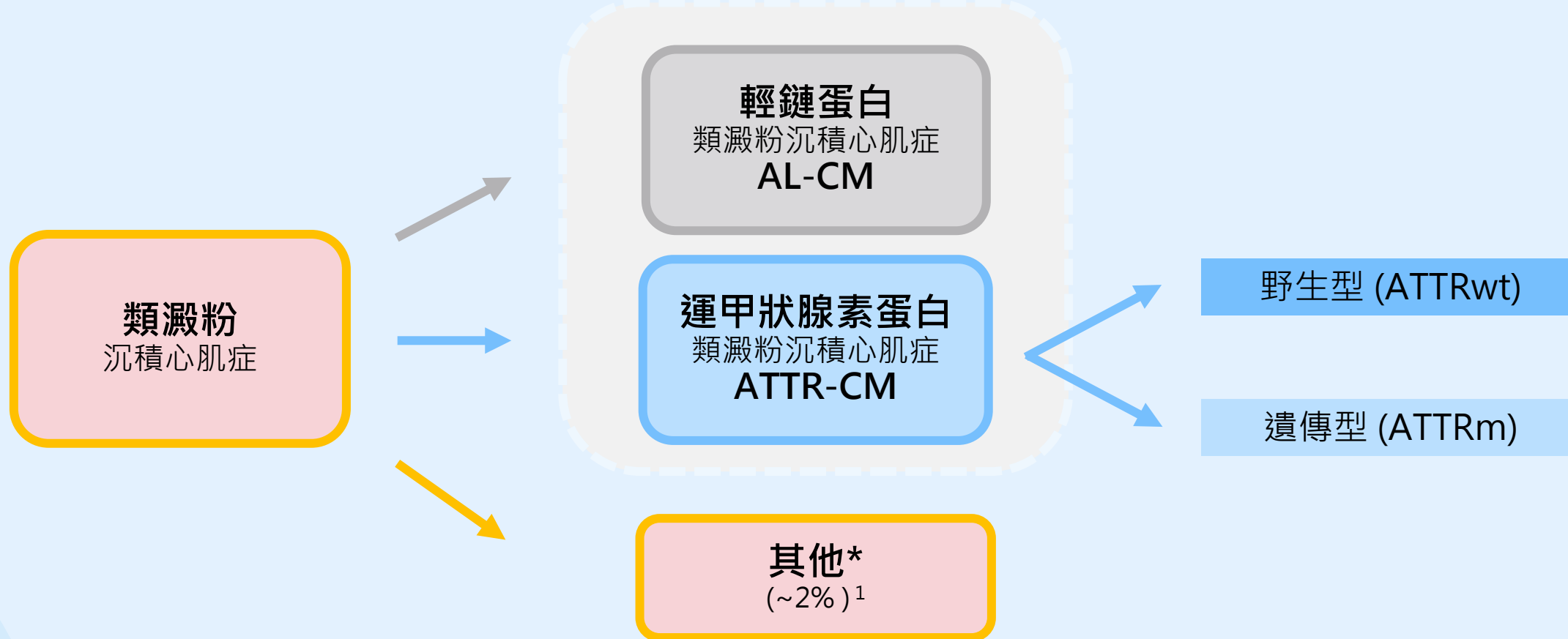
剛果紅染色：
偏光顯微鏡下呈現螢光蘋果綠¹

電子顯微鏡：
針狀、帶細絲、結構整齊²

- ✓ >30 種前體蛋白與類澱粉沉積症有關，其中 5-6 種會影響心臟¹
- ✓ 具蛋白水解抗性³

類澱粉沉積心肌病變可由幾種不同異常蛋白的沉積引起

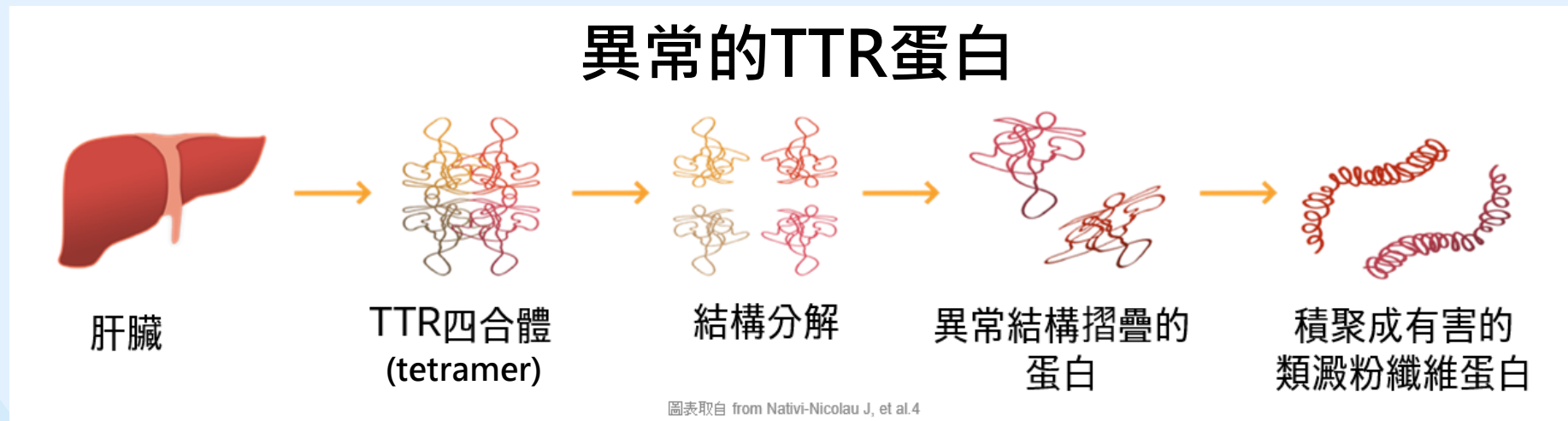
佔超過 **98%** 類澱粉蛋白沉積心肌症¹



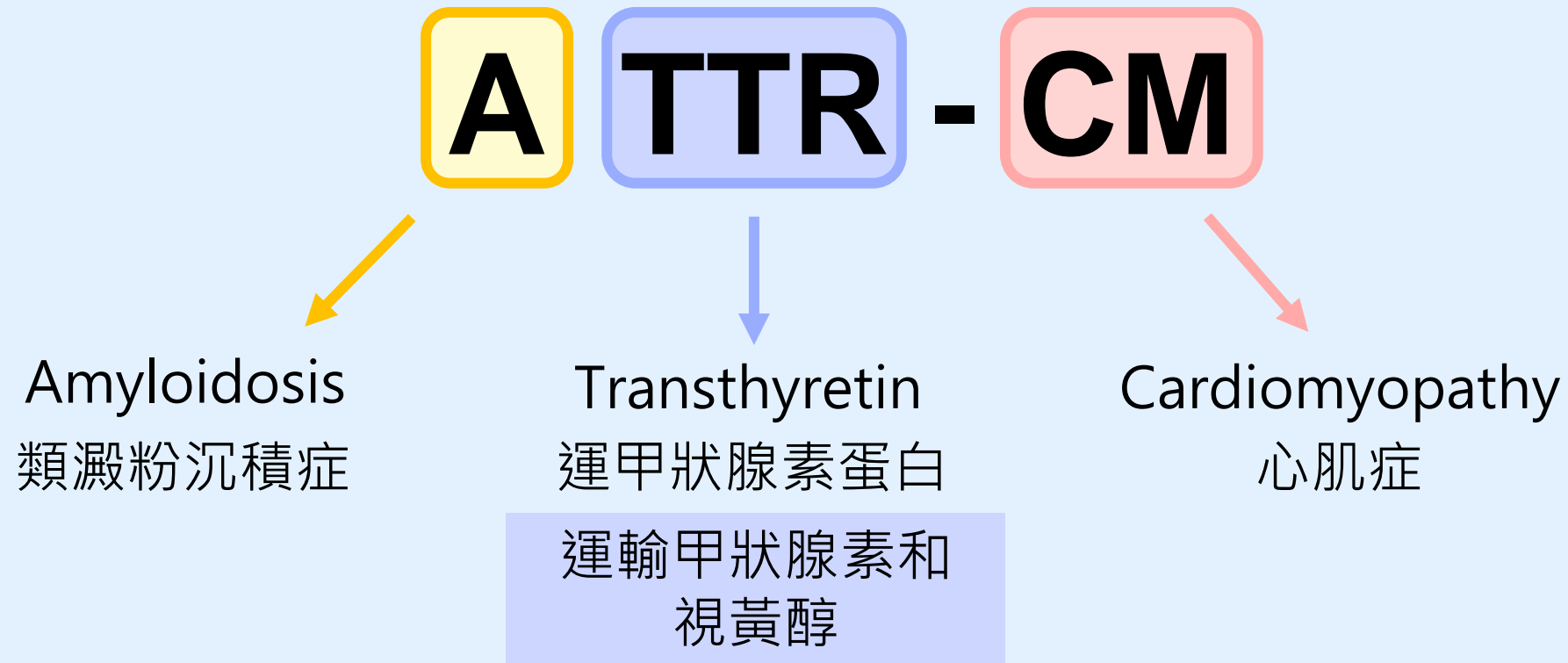
*其他包括: Serum amyloid A, Apolipoprotein A1, Immunoglobulin heavy chain, Atrial natriuretic peptide (ANP)

甚麼是運甲狀腺素蛋白(TTR)?

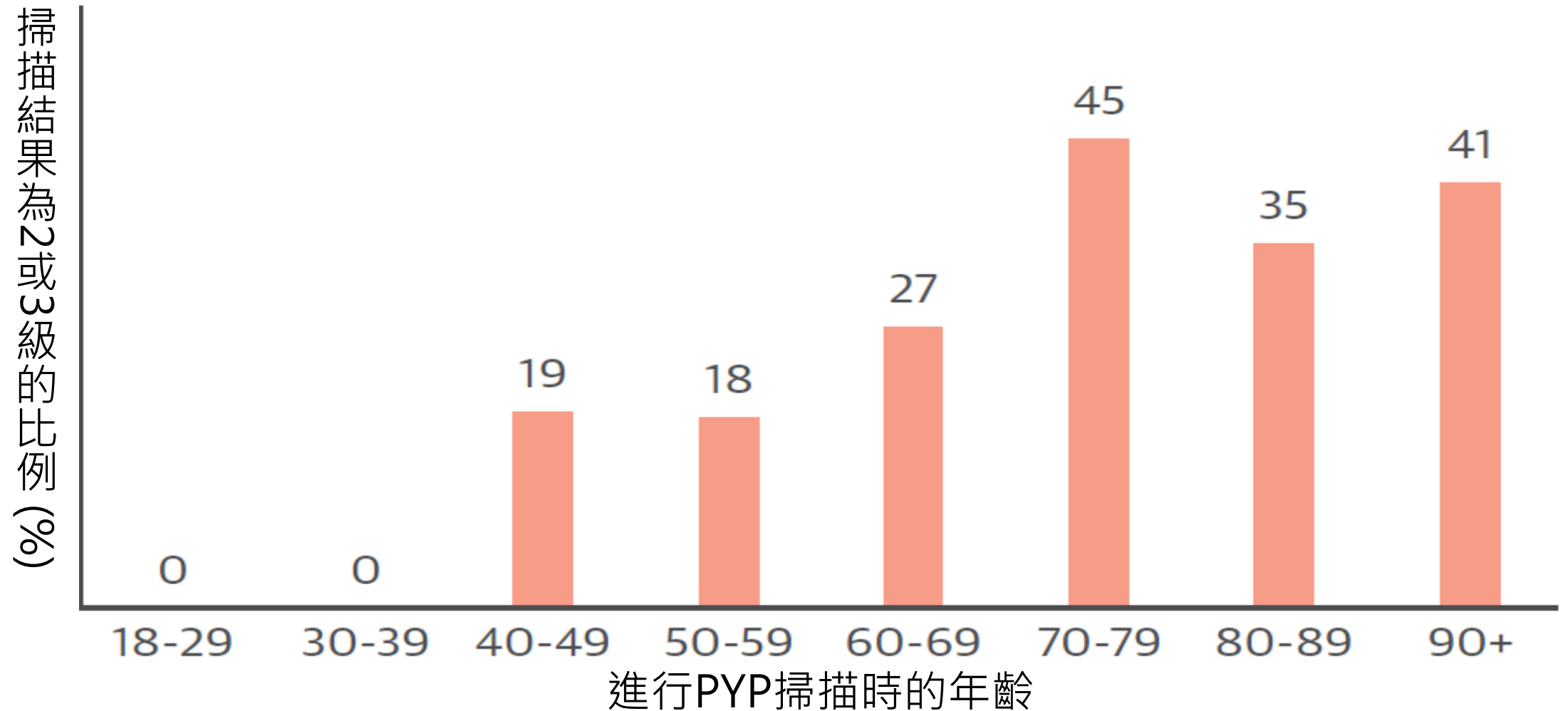
- 轉運蛋白：運輸甲狀腺素和視網醇結合蛋白(retinol binding protein)
- 主要在肝臟生成，少部分於腦部的脈絡叢(choroid plexus)或眼底的感光組織(如視網膜)形成



運甲狀腺素蛋白類澱粉沉積心肌症，又稱 ATTR-CM



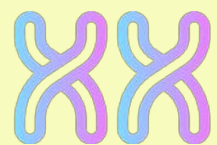
診斷出ATTR-CM的比例一般隨著年齡而增加



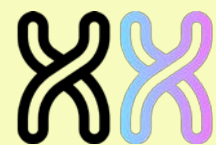
甚麼原因導致TTR類澱粉沉積心肌症？

$\frac{2}{3}$  野生型
(wtATTR-CM)

$\frac{1}{3}$  遺傳型
(hATTR-CM)



同型合子的患者



異型合子的患者



其兄弟姊妹帶有1個突變基因的機率為50%，
帶有2個突變基因的機率為25%。



下一代都會帶有突變的基因



下一代罹患此症的機率為50%

遺傳型TTR類澱粉沉積症

染色體顯性遺傳

第18號染色體(位置18q11.2-q12.1)
最常見的致病基因

已發現~100個相關的突變點位與缺損(deletion)
突變分佈於不同種族



遺傳型可能出現的基因變異

各種基因型可表現為多發性神經病、心肌病或混合表型¹⁻⁴



遺傳型類澱粉沉積症的基因型-表型關聯



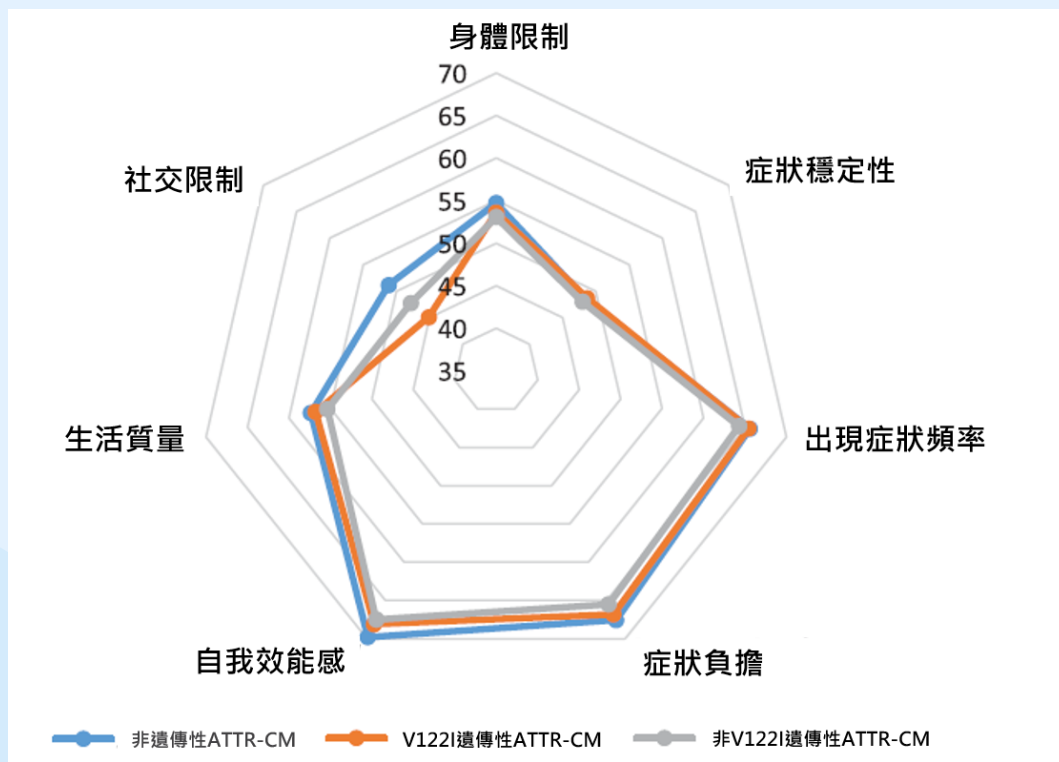
3 - 4% 的非洲裔美國人擁有基因V122I^{1,2}

TTR類澱粉沉積心肌症為患者帶來沉重負擔



生活質素

預後不良



中位生存期



遺傳型

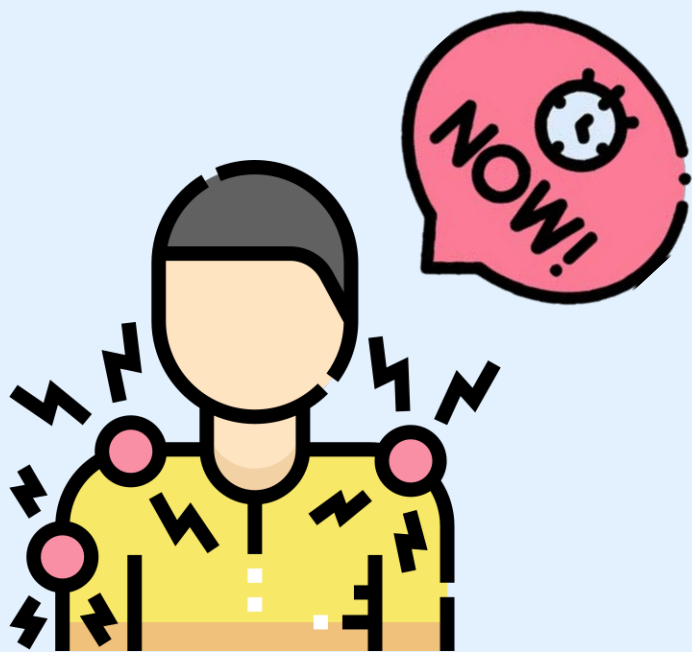


野生型

診斷起 (月數)	36-46 ^{1,6,7}	26-67 ^{1,2-4,6,7}
症狀出現起(月數)	-	72 ⁴

猝死 (sudden death) 和漸進式泵衰竭 (progressive pump failure) 是大多數 ATTR-CM 患者的死亡原因¹

根據美國和西班牙的一個近期研究，ATTR-CM患者 整體健康效能和工作效率備受影響¹



大多數患者

現正經歷疼痛感覺

神經型和混合表型 > 心臟型



近一半患者

無法完成一般家務

1/3患者仍然就業
他們**失去了**...

21.9% 工作時間

40.7% 工作活動能力

32.9 - 55.6% 非工作活動能力

整體負擔主要受**肝臟移植狀態**影響

ATTR-CM病人的照顧者亦受一定程度的影響¹



平均每**周**花費 **45.9** 小時照顧患者



如照顧者亦患有TTR類澱粉沉積症

生理健康總分較差

因**殘疾**而增加無法工作的可能性
(**60%** vs **25%**)



平均焦慮分數處於
輕度至中等範圍

如照顧者亦患有TTR類澱粉沉積症

平均**抑鬱**分數顯示為**中度抑鬱**



美國照顧者

沙氏負擔訪問評分 (Zarit Burden Interview)

TTR類澱粉沉積
症的照顧者

34.3

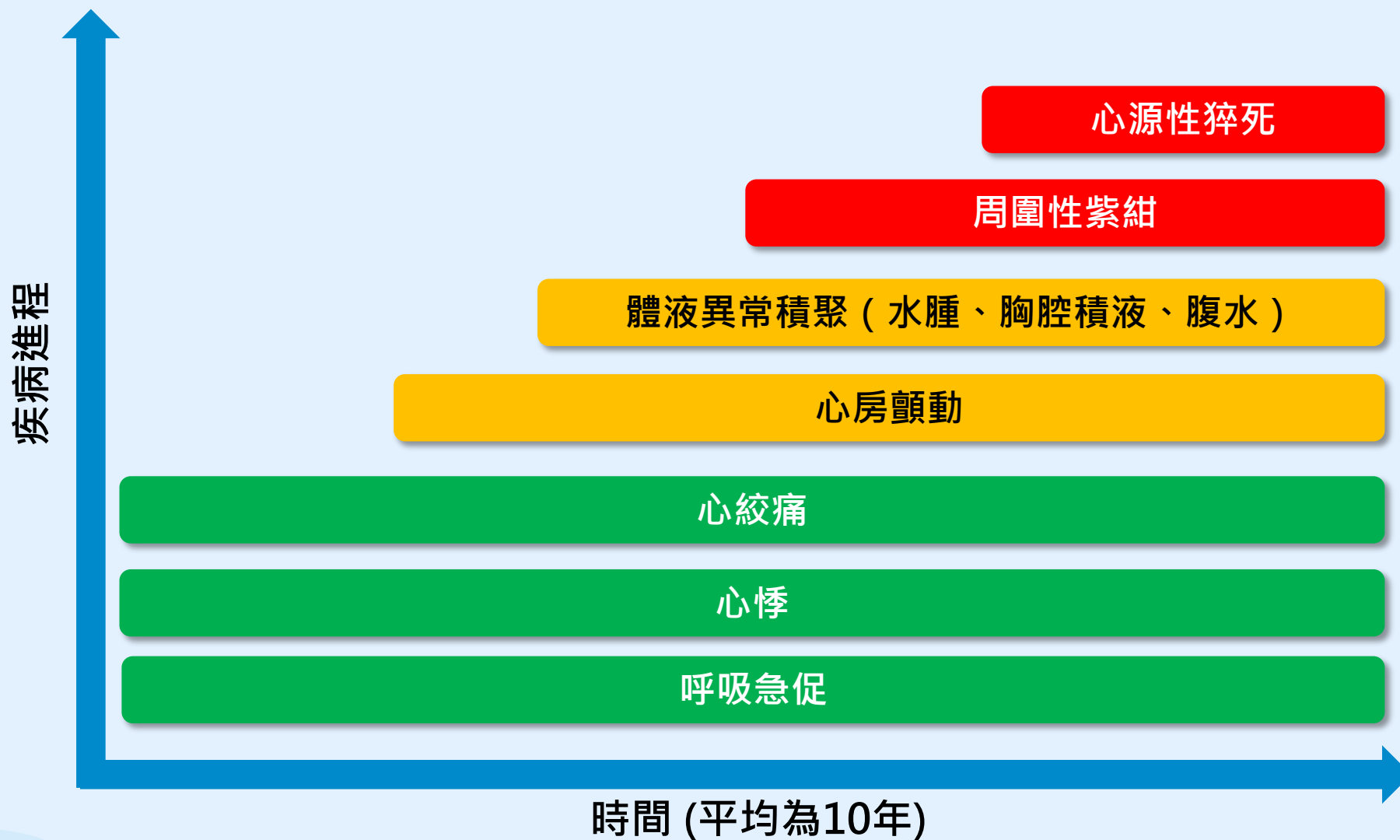
阿爾茨海默病患者
(Alzheimer's
disease)照顧者

30.6

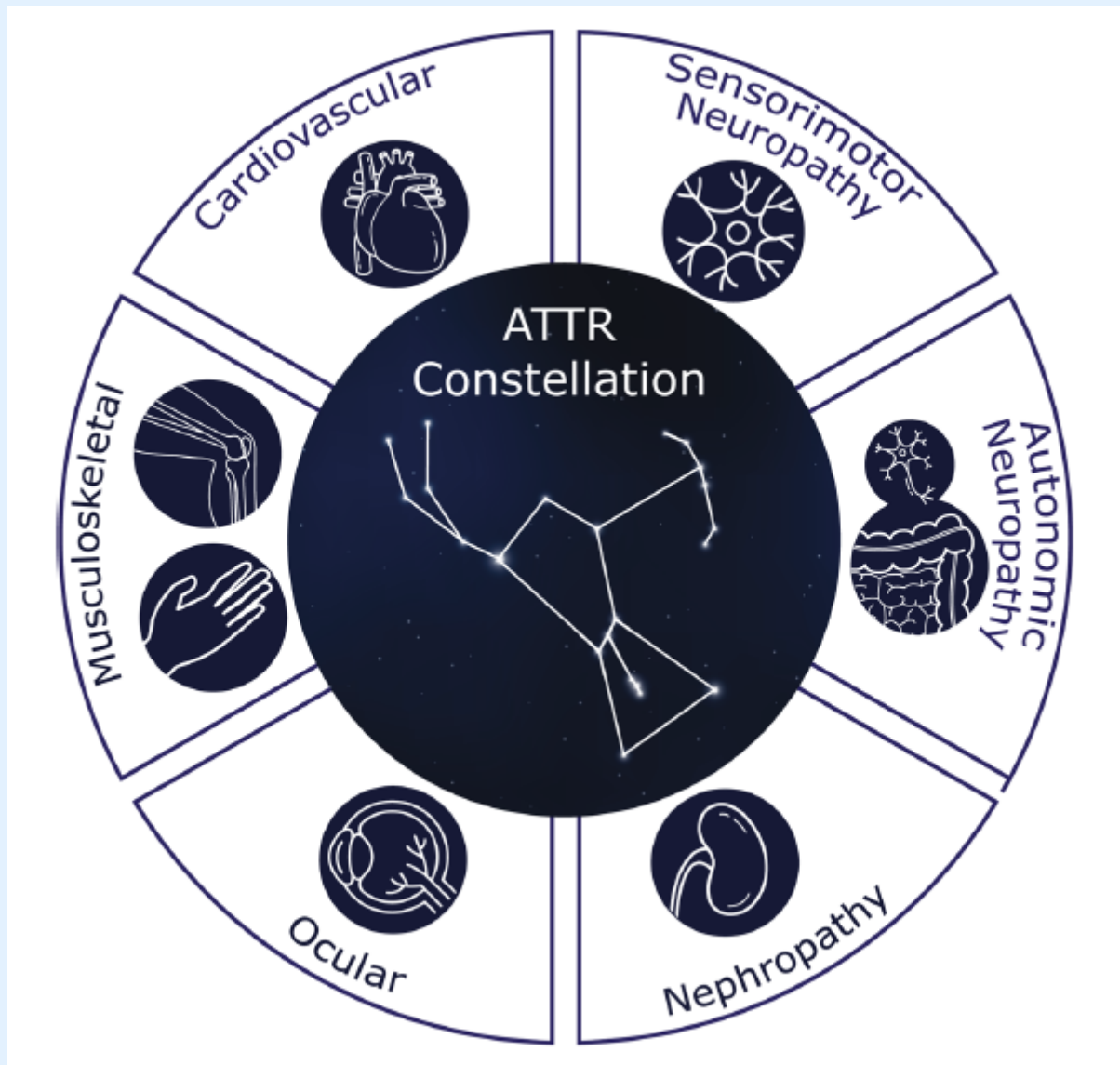
照顧者的**負擔**相似



ATTR-CM的疾病進程往往在不知不覺間非常嚴重



ATTR-CM的症狀多樣而且沒有導向性



心臟

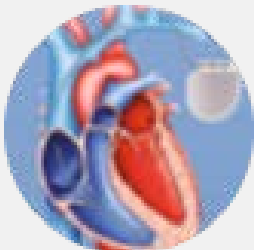
心臟衰竭



心房顫動



心跳過緩/傳導功能異常/需安裝起搏器



肌肉骨骼

腕管綜合症
(Carpal tunnel syndrome)



背痛/椎骨狹窄
(lumbar spinal stenosis)



二頭肌腱斷裂



肩、膝、髖部
疼痛或手術

扳機指
(trigger finger)



多發性神經病

手腳神經痛

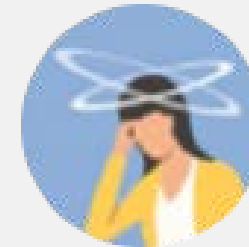


肌肉無力、步行困難
和易摔倒

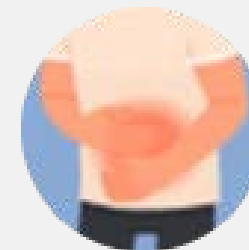


自主神經紊亂

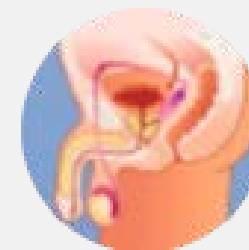
姿勢性低血壓
(orthostatic hypotension)



長期腹瀉/便秘/體重下降



陽痿



ATTR-CM 經常被延遲診斷

低疾病意識或
誤診^{1,2}



對疾病知識
欠缺全貌³




影響多個身體
系統^{2,4}



確診後不接受治療患者的中位生存期：~2至3.5年^{2,5-7}

ATTR-CM 經常被錯誤診斷¹

50%  遺傳型

39%  野生型

ATTR-CM患者曾被誤診



17%患者

獲得正確診斷之前
曾拜訪過 5 位不同的醫生²



~75%患者

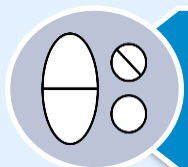
根據誤診結果接受了治療²

延誤診斷的影響可能造成不能逆轉的結局

ATTR-CM 經常被誤診，患者可能需要數年時間才能獲得準確診斷¹，這可能導致：



病情惡化及隨後影響預後，導致病徵加劇



對症狀控制不足/不當使用心臟衰竭藥物 (尤其是年長患者)



長期轉介和誤診對患者及其家屬造成情緒壓力



遺傳性 ATTR-CM 患者的家庭成員未能發現其患病風險或經已患病



多次轉介及就診對醫療服務系統造成壓力，亦對患者及其家人帶來困擾

ATTR-CM的“危險警號”



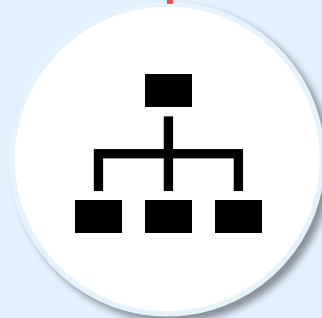
對標準的
心臟衰竭治療
不耐受
(ACEi/ARB and
beta
blockers)¹

≥60歲
患有正常收縮分
率心臟衰竭男性 +
曾患腕管綜合症
和/或
椎骨狹窄¹



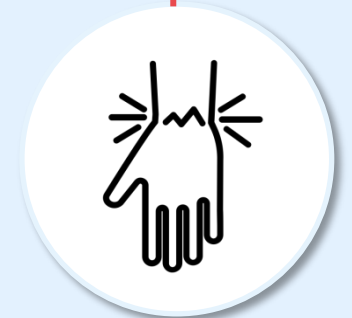
新診斷有肥厚性
心肌症的
年長患者¹

有遺傳型TTR類
澱粉沉積症
家族病史¹



≥60歲
患有正常收縮
分率心臟衰竭
非裔美國男性
+
無高血壓病史¹

曾患腕管綜合
症，並經常需
要做手術¹



ATTR-CM 的診斷雖涉及不同步驟但並不複雜



涉及心臟的量度指標:¹

- ✓ 心電圖 (ECG)
- ✓ 心臟超聲波 (ECHO)
- ✓ 心臟核磁共振成像 (cMRI)
- ✓ 生物標記
 - ✓ Troponins
 - ✓ Brain natriuretic peptides

非心臟的量度指標:^{2,3}

- ✓ 關於神經的問卷調查
- ✓ 眼科評估
- ✓ 消化道檢查
- ✓ 腎臟問題
- ✓ 患者/家族病史

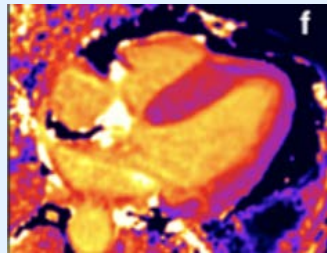
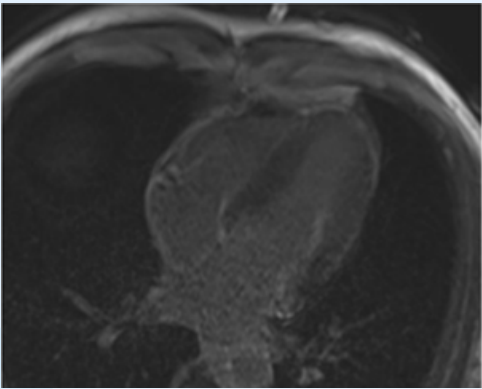
增加對
類澱粉沉積
症的懷疑

診斷類澱
粉沉積症
的測試⁴

在不同心臟掃描的形態表現

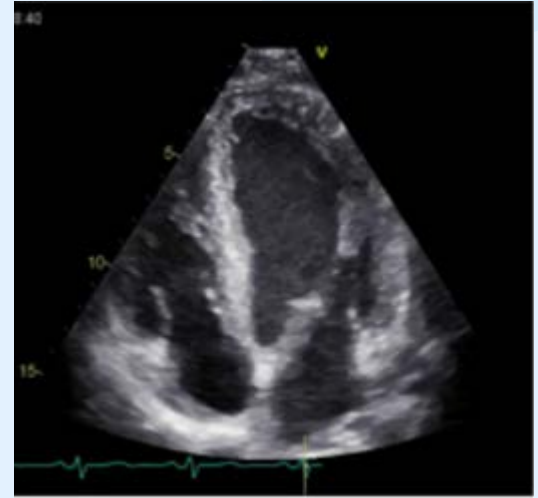
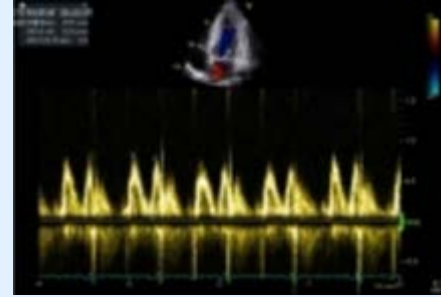
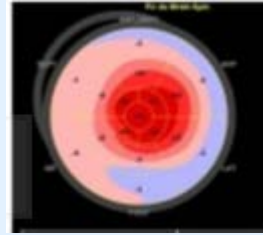
心臟核磁共振成像 (cMRI): 不同程度的

- 心壁增厚
- Late gadolinium enhancement
- (T1 mapping and ECV?)



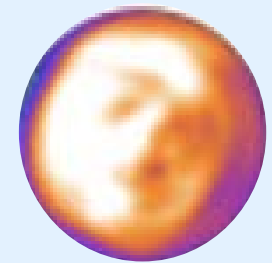
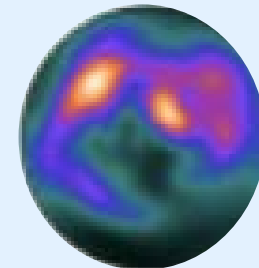
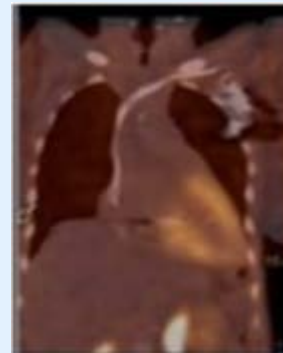
心臟超聲波 (ECHO): 不同程度的

- 心壁增厚
- 舒張功能障礙
- 收縮功能障礙
- 瓣膜影響



放射性骨骼掃描: 不同程度的

- 跟踪劑心肌攝取
- 碘標幟(MIBG)的心肌缺損

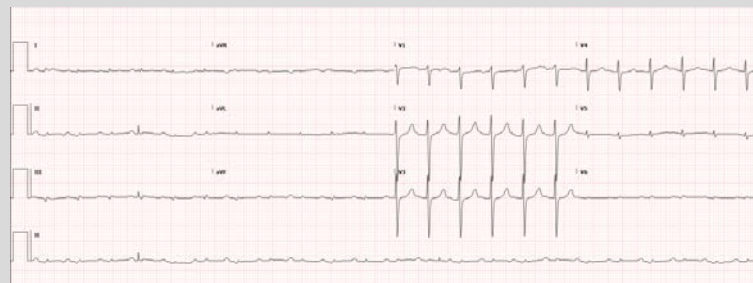


增加對類澱粉沉積症的懷疑

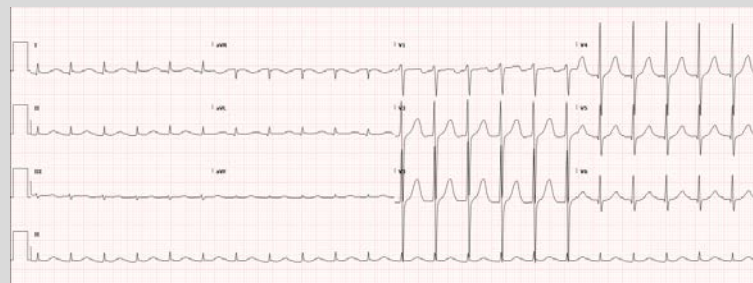


心電圖

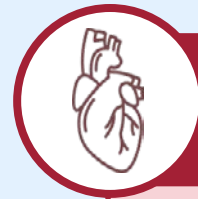
- 表現為低電壓
- 電流信號比平時更低



低電壓

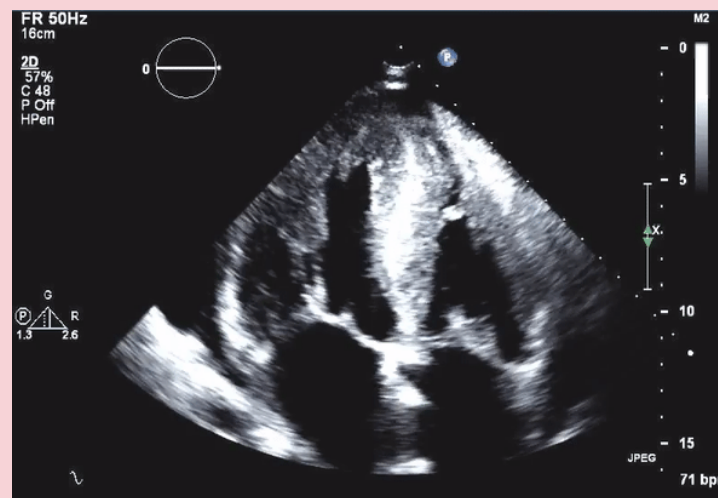


正常電壓



心臟超聲波

- 心肌增厚
- 超聲圖上的「閃亮」外觀
- 顯示有血塊形成

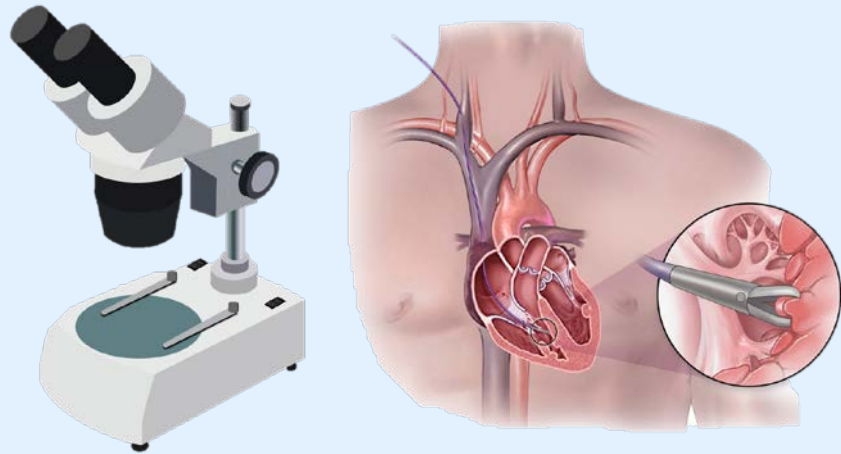


閃亮外觀

診斷ATTR-CM的關鍵步驟主要分為2大類

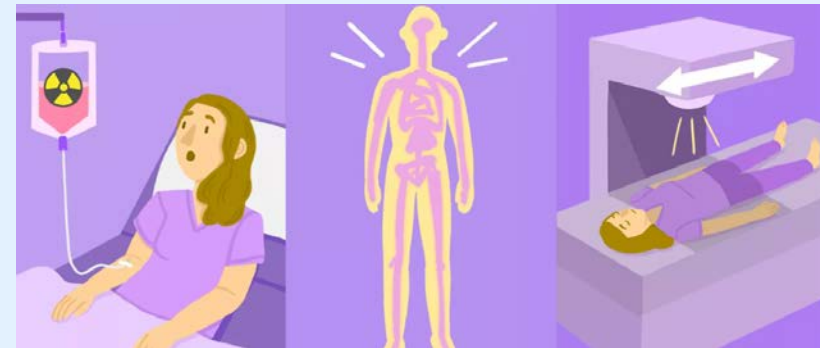
入侵性

組織活檢 (Biopsy)
+
類澱粉蛋白分類 (amyloid typing)¹



非入侵性

放射性骨骼掃描
+
排除AL類澱粉沉積症的測試¹



基因檢測¹



組織活檢

心肌活檢出現類澱粉蛋白

OR

心外活檢出現類澱粉蛋白

AND

符合心臟超聲波/心臟核磁共振成像準則



(A) Autopsy specimen reveals biventricular thickening, biatrial dilatation, and thickening of both mitral and tricuspid valves. (B) Hematoxylin and eosin staining showing diffuse amyloid deposition. (C) Characteristic apple green birefringence on polarized light microscopy. (D) Immunohistochemistry for typing of amyloid.

Adapted from Donnelly et al.

較新的非入侵性技術 – 放射性骨骼掃描



0級	1級	2級	3級
心臟無攝取 + 肋骨正常攝取	心臟攝取量少於肋骨	心臟攝取量等同於肋骨	心臟攝取量多於肋骨 + 輕度/無肋骨攝取

放射性標記物:

- ^{99m}Tc -PYP
- ^{99m}Tc -DPD
- ^{99m}Tc -HMDP

Figure adapted from Garcia-Pavia P, et al. Eur J Heart Fail 2021

排除 AL類澱粉沉積症的可能性後，
2 級或 3 級骨骼掃描對於TTR類澱粉沉積心肌症的特異性幾乎為 100%

基因檢測

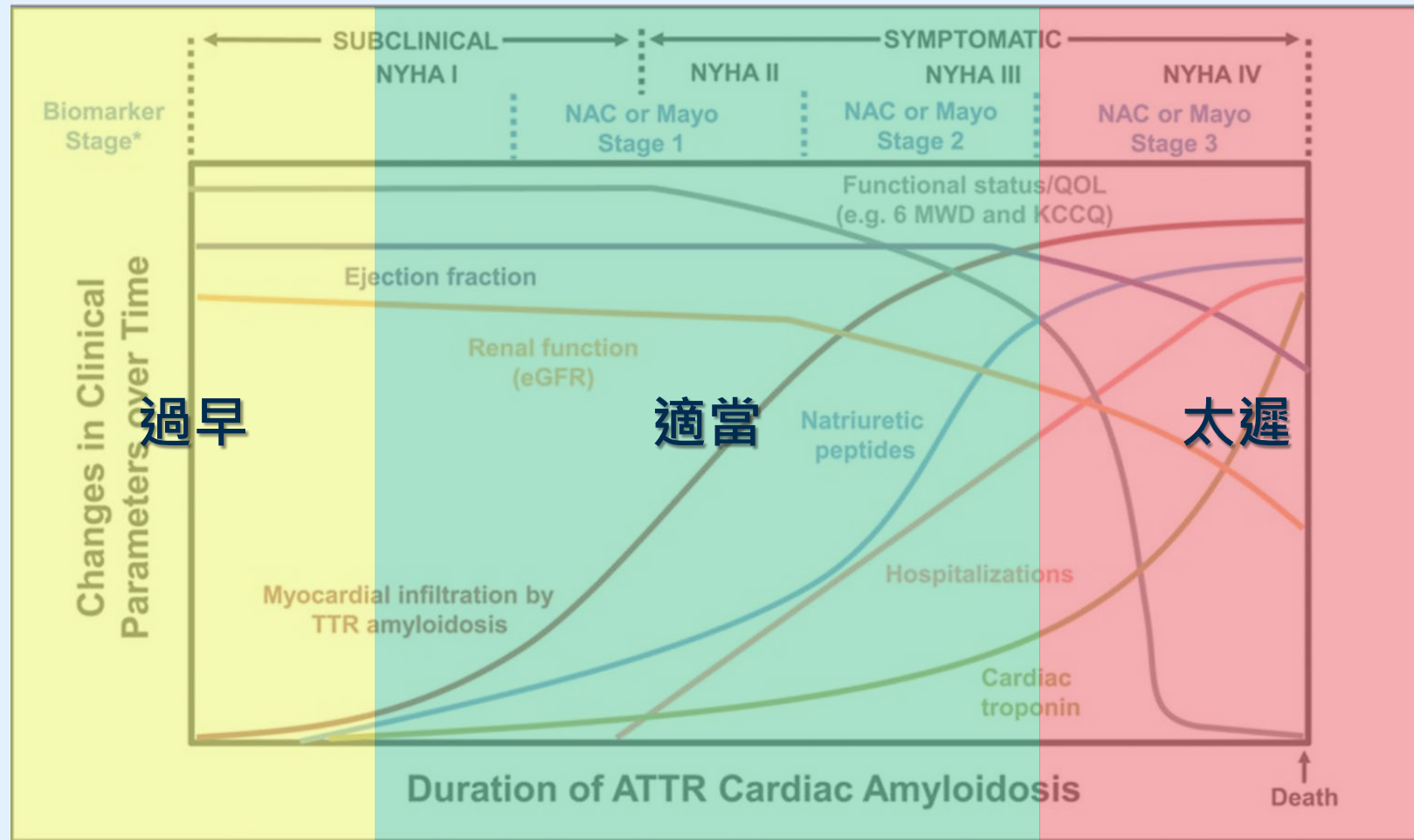
- 不能單單透過臨床特徵來區分野生型和遺傳型¹
- 必需進行基因測試以正確診斷所有患者²

建議所有ATTR-CM確診者均進行 TTR 基因測序和基因檢測輔導¹

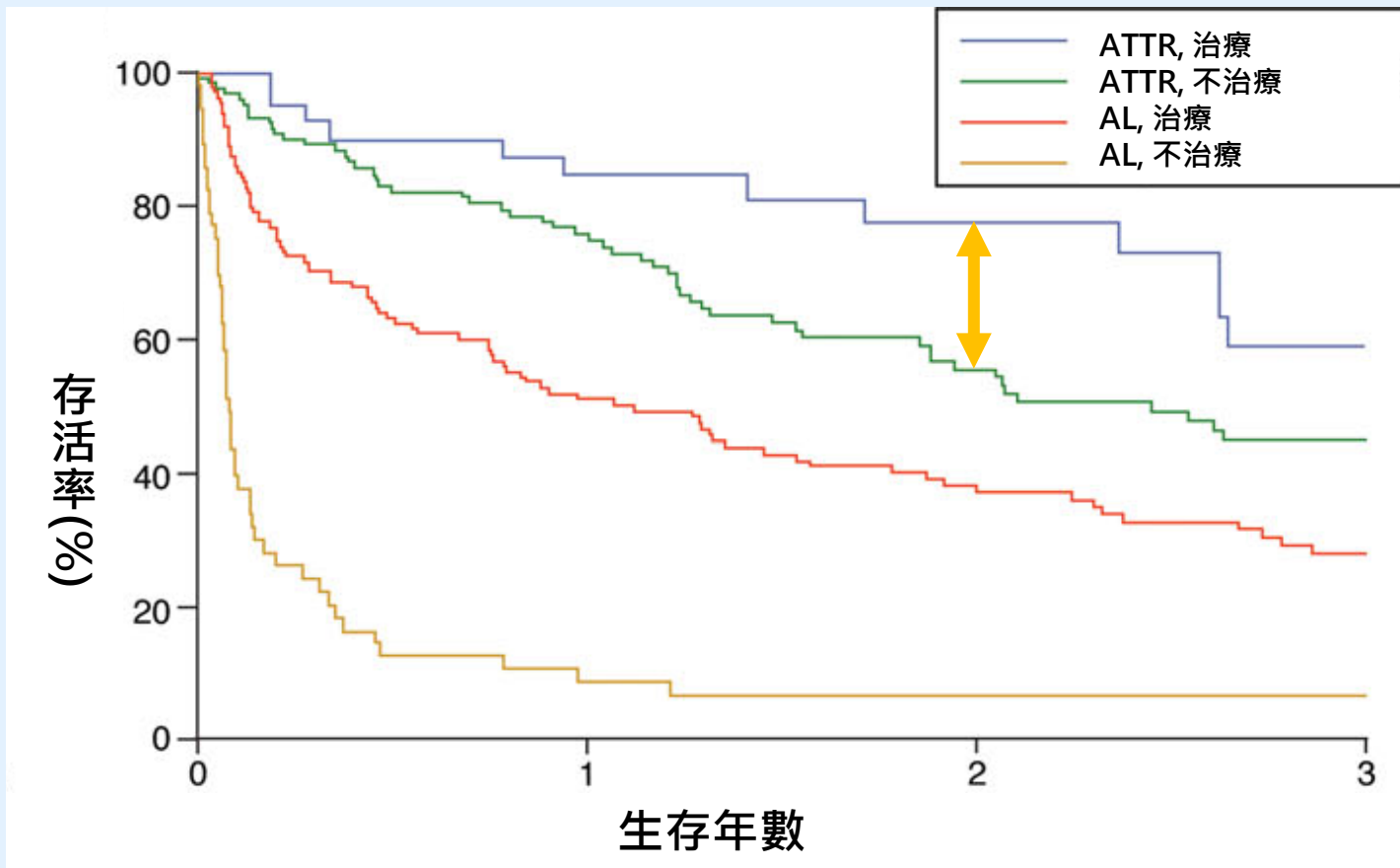
- 應向遺傳型ATTR患者的健康親屬提供基因檢測前後輔導³



適當的治療時間很關鍵



治療與未有及時治療的存活率差距甚大



接受ATTR治療後
2年存活率

 **超過20%**

現有的治療選項

治療根本原因

傳統治療方法

遺傳型
肝臟移植±心臟移植

野生型
心臟移植^{5,8}

較新的口服藥物

香港現時只有一種獲註冊的
ATTR-CM藥物⁸

紓緩心臟衰竭徵狀

只控制徵狀

醛固酮拮抗劑 (Aldosterone antagonists) + 環利尿劑 (loop diuretics)

限制飲食中鈉的攝取量

安裝起搏器(必要時)*

*治療有症狀的心跳過緩或心臟傳導阻滯

1. Siddiqi OK & Ruberg FL. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(1):10–21. 2. Donnelly JP & Hanna M. Cleve Clin J Med. 2017;84(12 Suppl 3):12–26. 5. Maurer MS, et al. Circulation. 2017;135:1357–1377. 8. Gonzalez-Lopez E, et al. Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):991–1004. 9. Milani P, et al. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018;10(1):e2018022.



總結

異常的TTR蛋白沉積在心肌中，造成TTR類澱粉沉積心肌症 (ATTR-CM)

為患者、照顧者帶來**身心負擔**，影響**工作效率**及**生活質素**

常被**延誤診斷**，疾病進程往往在不知不覺間變得嚴重，可能造成不能逆轉的結局

適當的治療時間很關鍵，及時治療對存活率有甚大影響

