

© Гюева З.В., Епхийев А.А., 2020

DOI: 10.31088/CEM2020.9.4.71-76

УДК 616-003-821-091.8

## Кардиопульмональный транстиретиновый амилоидоз

*З.В. Гюева, А.А. Епхийев*

ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ, Россия

Основным органом-мишенью при транстиретиновом амилоидозе дикого типа (ATTRwt) является сердце. В последние годы, согласно результатам аутопсийных исследований, вовлечение легких в патологический процесс происходит намного чаще, чем диагностируется прижизненно. Ввиду отсутствия специфических клинических признаков и наличия у пожилых пациентов множества сопутствующих патологий в большинстве случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания или пропускается вовсе. В результате ATTRwt-амилоидоз становится недооцененной причиной заболеваемости и смертности у пациентов старшей возрастной группы. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 88 лет с генерализованным транстиретиновым амилоидозом с преимущественным поражением сердца и легких. Отражены сложности прижизненной диагностики данного типа амилоидоза, обусловленные отсутствием амилоидных отложений в биоптатах прямой кишки и подкожной жировой клетчатки. Особенностью наблюдения стало расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов.

**Ключевые слова:** транстиретиновый амилоидоз дикого типа, амилоидоз сердца, амилоидоз легких, старческий амилоидоз, хроническая сердечная недостаточность

**Для корреспонденции:** Зарина Владиславовна Гюева. E-mail: gioeva\_z@mail.ru

**Для цитирования:** Гюева З.В., Епхийев А.А. Кардиопульмональный транстиретиновый амилоидоз. Клини. эксп. морфология. 2020;9(4):71–76. DOI:10.31088/CEM2020.9.4.71-76.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.09.2020. Получена после рецензирования 19.10.2020. Принята в печать 26.10.2020.

## Cardiopylmonary transthyretin amyloidosis

*Z.V. Gioeva, A.A. Ephiev*

North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia

Wild type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) affects a number of target organs, most commonly the heart. Over the last years, autopsy findings revealed that the lungs are involved in the pathological process more frequently than diagnosed in premortem cases.

Due to the nonspecific nature of ATTRwt clinical manifestations and the presence of multiple concomitant conditions in elderly people, the majority of patients are diagnosed at a late stage or the disease is overlooked.

As a result, ATTRwt has emerged as a previously underestimated cause of morbidity and mortality in the older age group. This article presents a clinical case report describing an 88-year-old female patient with generalized transthyretin amyloidosis characterized by predominant cardiac and pulmonary involvement. The paper elucidates the difficulties associated with premortem diagnosis of this type of amyloidosis which include the absence of amyloid deposits in biopsy specimens from the rectum and subcutaneous fat. The specific information in this case report is focused on the discrepancy between clinical and autopsy diagnosis.

**Keywords:** wild type transthyretin amyloidosis, cardiac amyloidosis, pulmonary amyloidosis, senile amyloidosis, chronic heart failure

**Corresponding author:** Zarina V. Gioeva. E-mail: gioeva\_z@mail.ru

**For citation:** Gioeva Z.V., Ephiev A.A. Cardiopylmonary transthyretin amyloidosis. Clin. exp. morphology. 2020;9(4):71–76 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.4.71-76.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16.09.2020. Received in revised form 19.10.2020. Accepted 26.10.2020.

В практической медицине прижизненная диагностика кардиопульмонального амилоидоза вызывает определенные сложности ввиду обширной клинической симптоматики. Поражение сердца может проявляться в широком диапазоне: от очаговых изменений на ЭКГ у пациентов, не имеющих симптомов, до признаков застойной сердечной недостаточности, аритмий или фибрилляции желудочков. Такое разнообразие подчас приводит к ошибочной диагностике ишемической болезни сердца, кардиомиопатий, инфильтративных или воспалительных заболеваний миокарда. Зачастую при кардиопульмональном амилоидозе встречается диффузно-интерстициальная форма поражения легких, что также затрудняет диагностику из-за того, что клинкорентгенологическая картина выглядит как проявления хронической сердечной недостаточности.

Одновременное поражение сердца и легких наиболее характерно для системного AL-амилоидоза, причем AL-лямбда амилоид обнаруживается чаще, чем AL-каппа. Тем не менее в последние годы во время аутопсий у людей старческого возраста и долгожителей все чаще встречаются случаи обнаружения транстиретинового амилоида в сердце с вовлечением легких в патологический процесс. Транстиретиновый амилоидоз у пожилых пациентов с преимущественным поражением сердца раньше называли сенильным системным амилоидозом, но в соответствии с классификацией, предложенной Международным обществом по изучению амилоидоза в 2016 году, его следует классифицировать как транстиретиновый амилоидоз с отложением белка дикого типа – ATTRwt [1]. Заболевание развивается в результате структурной нестабильности транстиретинона, приводящей к образованию неправильно свернутых промежуточных его форм. В дальнейшем происходят их агрегация и формирование амилоидных отложений. Сердце является основным органом-мишенью при ATTRwt, поэтому у большинства пациентов развивается медленно прогрессирующая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Другими клиническими проявлениями данного типа амилоидоза могут быть развитие синдрома карпального канала, стеноз поясничного отдела позвоночного канала, которые появляются за 10–15 лет до развития симптомов поражения сердца [2].

В современной медицине для диагностики различных типов амилоидоза используется много разных лабораторно-инструментальных исследований, но самым достоверным является биопсия пораженного органа. Однако в случае поражения сердца или легких данная манипуляция небезопасна для пациента и требует наличия в лечебном учреждении соответствующих технологий, а также специалистов. При подозрении на системный амилоидоз часто проводят аспирационную биопсию подкожно-жировой клетчатки, но данный метод информативен в основном для кардиопатического AL амилоидоза, а при ATTRwt он достоверен лишь в 15% случаев [3]. При обнаружении амилоида

в биоптатах, окрашенных конго красным, необходимо его дальнейшее типирование для подбора правильной тактики лечения. В последние годы для типирования амилоидоза в специализированных лабораториях используют масс-спектрометрию, иммуноэлектронную микроскопию, но в рутинной диагностике более распространенным методом является иммуногистохимическое типирование с использованием моно- и поликлональных антител к белкам – предшественникам амилоида [4].

Представленное нами клиническое наблюдение подтверждает сложности прижизненной диагностики ATTRwt.

Пациентка В., 88 лет, была госпитализирована 28 октября 2019 года в кардиологическое отделение Республиканской клинической больницы с клиникой декомпенсированной сердечной недостаточности. В анамнезе артериальная гипертензия в течение 35 лет, хроническая обструктивная болезнь легких с развитием *Cop pulmonale*, снижение массы тела на 10 кг за последние два года. В течение предшествующих семи лет пациентка неоднократно госпитализировалась в кардиологическое отделение с признаками прогрессирующей сердечной недостаточности. Шесть месяцев назад, во время последнего пребывания в клинике, ввиду отсутствия должного эффекта от проводимой терапии хронической сердечной недостаточности и наличия характерных для амилоидоза сердца признаков на ЭхоКГ (увеличение предсердий, уплотнение створок митрального и трикуспидального клапанов, утолщение стенок левого желудочка, перикардальный выпот, легочная гипертензия) у пациентки взяли биопсию прямой кишки и подкожной жировой клетчатки. Тем не менее амилоидные отложения ни в одном из биоптатов не были обнаружены. От биопсии сердца ввиду возраста пациентки и опасности осложнений родственники отказались.

Настоящая госпитализация была обусловлена длительным приступом стенокардии, не купирующимся после приема нитроглицерина. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние пациентки ухудшалось, нарастала бивентрикулярная недостаточность, развился отек головного мозга, что и стало причиной смерти. Заключительный клинический диагноз: «Два основных заболевания. 1) Гипертоническая болезнь III стадии; ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; острый инфаркт миокарда. 2) Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения. Осложнения заболеваний: бивентрикулярная хроническая сердечная недостаточность III стадии, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, анасарка, отек головного мозга».

На патологоанатомическом вскрытии: труп женщины астенического телосложения с выраженными отеками верхних и нижних конечностей. В левой плевральной полости около 400 мл прозрачной желтоватой жидкости, в правой – около 300 мл. В брюшной

полости такого же вида жидкое содержимое – около 1100 мл. Сердечно-сосудистая система: в околосердечной сумке 130 мл прозрачной желтой жидкости, сердце массой 460 г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, правого – 0,7 см. Желудочковый индекс (ЖИ) 0,7 см. Полость левого желудочка увеличена. Эндокард

бледный, гладкий. Миокард темно-красного цвета с множественными белесоватыми рубчиками диаметром до 0,3 см. В интима коронарных артерий очаги липосклероза, атерокальциноза. В интима аорты также липосклероз, атерокальциноз и очаги изъязвлений. Дыхательная система: стенка бронхов утолщена, имеются

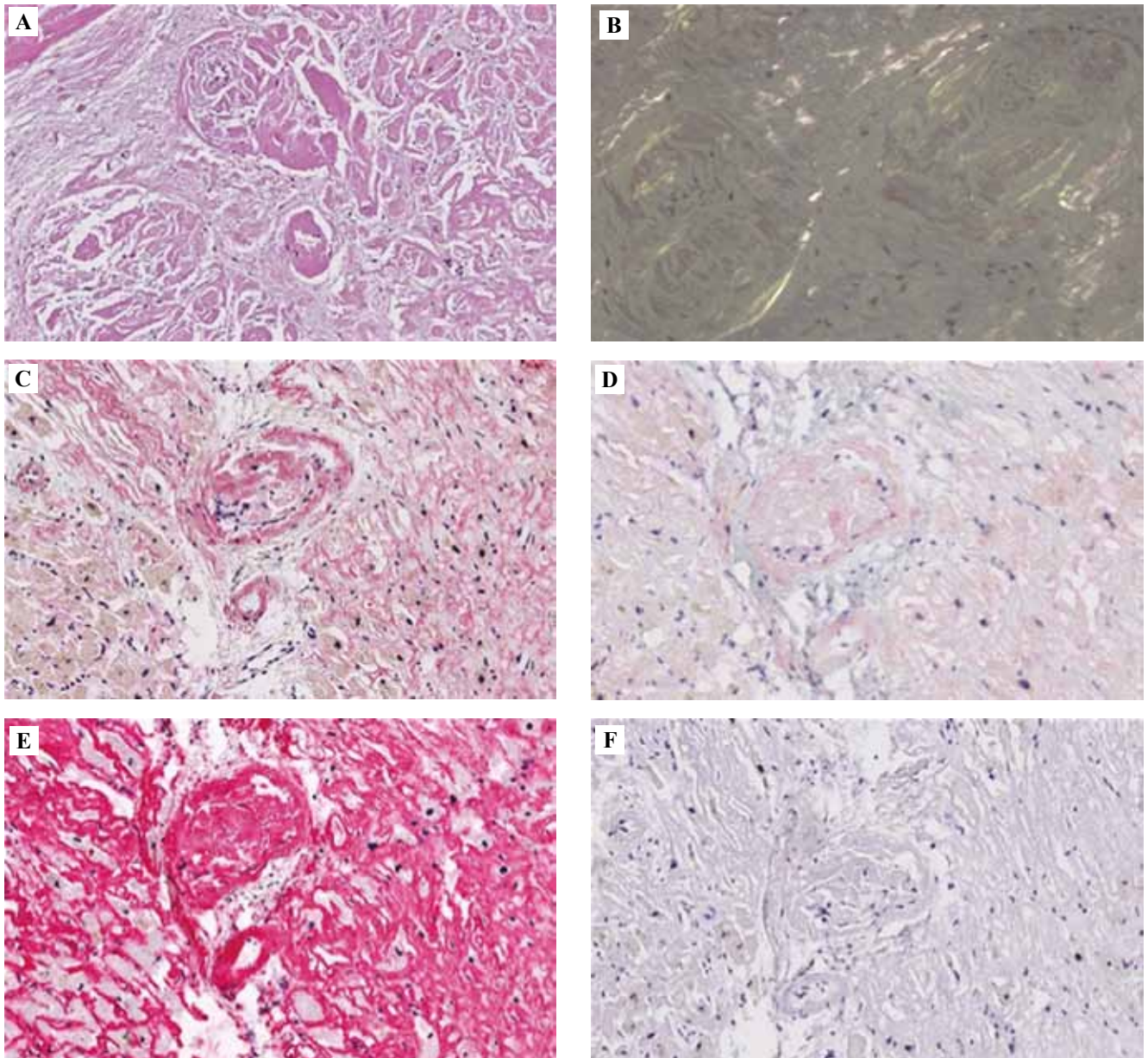


Рис. 1. Вазкулярные и интерстициальные амилоидные отложения в сердце.

А – окрашивание гематоксилином и эозином выявило вазкулярные и интерстициальные отложения гомогенных эозинофильных структур амилоида. В – при поляризационной микроскопии препаратов, окрашенных конго красным, обнаружено характерное для амилоида свечение. С – иммуногистохимическое окрашивание показало негативную реакцию с антителами к AL-λ и AL-κ (D) легким цепям амилоида. Е – выраженная иммунопозитивная реакция при окрашивании с антителом к трансфетину амилоиду. F – иммунонегативная реакция с антителом к АА-амилоиду. ×100

Fig. 1. Vascular and interstitial amyloid deposits in the heart.

A – haematoxylin and eosin (H&E) stain identified vascular and interstitial deposits of homogenous eosinophilic amyloid. B – polarized light microscopy of Congo red-stained specimens detected characteristic birefringence of the amyloid. C – immunohistochemical stain showed negative reaction with antibodies against AL-λ and AL-κ (D) amyloid light chains. E – significant immunopositive reaction with anti-transferrin amyloid antibody. F – immunonegative reaction with anti-AA-amyloid antibody. ×100

единичные плотные сероватые очаги в виде бляшек размерами от 0,2 до 0,6 см. Легкие серо-бурого цвета, тестоватой консистенции, с поверхности разреза стекает пенная розовая жидкость. При исследовании головного мозга выявлены отек и полнокровие мягких мозговых оболочек и вещества. Желудочно-кишечный тракт: слизистая оболочка желудка, тонкой и толстой кишок розовая, складчатая. Печень плотная, не увеличена. Мочеполовая система: почки макроскопически не изменены, плотноватой консистенции, на разрезе серо-красного цвета с умеренно четкой границей между корковым и мозговым веществом. Слизистая оболочка почечных лоханок и мочевого пузыря серо-розовая, без особенностей. Матка и придатки в состоянии возрастной инволюции.

При микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в миокарде правых и левых отделов сердца обширные участки

гомогенных эозинофильных субстанций, которые при окрашивании конго красным и исследовании в поляризованном свете давали яблочно-зеленое свечение, характерное для амилоида. Отмечаются интенсивные васкулярные и интерстициальные отложения амилоида, выраженная атрофия и склероз кардиомиоцитов, гиалиноз кровеносных сосудов с выраженным сужением их просвета. Стенки кровеносных сосудов левых отделов сердца с массивными очагами амилоида (рис. 1). В створках клапанов сердца в результате скопления амилоидных субстанций нарушен ход коллагеновых волокон. Амилоид выявлен в стенках кровеносных сосудов легких, в межальвеолярных перегородках (рис. 2). Бляшковидные утолщения в стенке бронхов, обнаруженные при макроскопии, также оказались амилоидными субстанциями. Единичные очаги амилоидных отложений определены в венах портальных полей печени, артериях почек и селезенки.

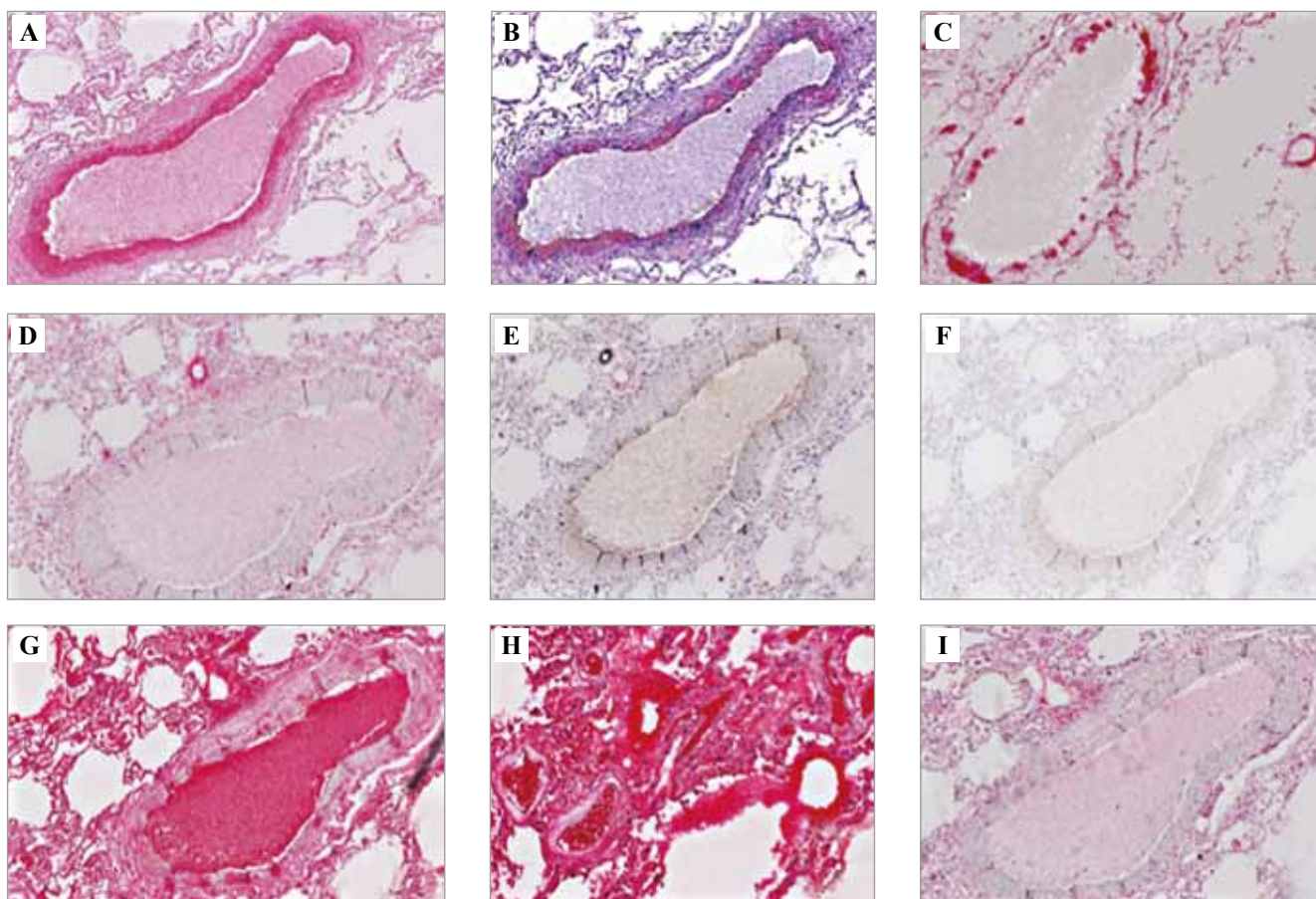


Рис. 2. Амилоидные отложения в стенке кровеносного сосуда легкого.

А – окрашивание гематоксилином и эозином. В – окрашивание конго красным. С – положительное иммуногистохимическое окрашивание с антителом к Р-компоненту амилоида. Негативная иммуногистохимическая реакция с антителами к AL-κ амилоиду (D), AL-λ амилоиду (E), AA амилоиду (F) и Apo AI амилоиду (I). Выраженная иммуноположительная реакция с антителом к транстиретину амилоиду (G, H). ×200

Fig. 2. Amyloid deposits in the pulmonary vessel wall.

A – haematoxylin and eosin (H&E). B – congo red. C – positive immunohistochemical stain with amyloid P-component antibody. Negative immunohistochemical reaction with antibodies against AL-κ amyloid (D), AL-λ amyloid (E), AA amyloid (F), and Apo AI amyloid (I). Significant immunopositive reaction with anti-transthyretin amyloid antibody (G, H). ×200

Иммуногистохимическое типирование амилоида проводилось с использованием панели пептидных антител к его наиболее распространенным типам. Использовались моноклональные антитела к AA-амилоиду, поликлональные антитела к Р-компоненту амилоида, транстретины (ATTR), антитела к AL- $\lambda$  и AL- $\kappa$  амилоиду (Dako, США). Амилоидные отложения имели позитивную реакцию при окрашивании с антителами к Р-компоненту амилоида и транстретины. Отмечалась иммунонегативная реакция с антителами к AA-, AL- $\lambda$  и AL- $\kappa$  амилоиду.

На основании макро- и микроскопического исследования был поставлен патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание. Генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением сердца и легких.

Осложнения заболевания. Хроническое легочное сердце (ЖИ 0,7). Дилатация полостей сердца. Отеки нижних и верхних конечностей. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь (масса сердца 460,0 г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см). Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз.

В данном наблюдении был диагностирован генерализованный транстретиновый амилоидоз дикого типа с преимущественным поражением сердца и легких. Особенностью представленного клинического случая явилось массивное отложение амилоидных масс в стенках артерий левых отделов сердца, что привело к их сужению и, возможно, клинически проявилось в виде признаков ишемической болезни сердца с формированием на ЭКГ псевдоинфарктных очагов, что было расценено кардиологами как острый инфаркт миокарда, который не подтвердился на аутопсии. По данным литературы, острый инфаркт миокарда обнаруживается у 10% пациентов с амилоидозом сердца [5]. Диффузные отложения амилоида в стенках артерий и вен наиболее характерны для AL-амилоидоза, для ATTRwt более свойственно очаговое отложение в интерстиции вокруг клеток без поражения стенок кровеносных сосудов [6]. Тем не менее в настоящем наблюдении обнаружены выраженные интерстициальные и васкулярные амилоидные депозиты. Несмотря на обширные участки поражения миокарда, сократительная функция левого желудочка сохранялась довольно длительное время, что характерно для этого типа амилоидоза.

## Обсуждение

В последние годы в научной литературе все больше данных о том, что ATTRwt является недооцененной причиной заболеваемости и смертности у пациентов старшей возрастной группы. Очень часто диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания или пропускается вовсе ввиду отсутствия специфических

клинических признаков. Согласно T. Lane et al., в 42% случаев ATTRwt с момента появления первых симптомов до установления диагноза проходит более четырех лет [7]. Диагноз затрудняется в связи с тем, что у пожилых пациентов множество сопутствующих патологий, амилоидоз может протекать под маской одной из них и устанавливается только на аутопсии. Так, в работе А.А. Поляковой и соавт., по результатам аутопсийных исследований, ATTRwt был обнаружен у каждого пятого пациента с хронической сердечной недостаточностью и гипертрофией левого желудочка. При этом ни у одного из этих пациентов амилоидоз при жизни не диагностирован. В 97% случаев у них выявлен хронический бронхит [5].

Анализ аутопсийных данных в клинике Майо показал, что ATTRwt составляет 55% среди всех случаев системного амилоидоза [6]. По данным исследователей разных стран, транстретиновый амилоидоз дикого типа в сердце у пациентов старше 80 лет выявляют на аутопсии в 25% случаев [8].

Поражение легких при транстретиновом амилоидозе в основном обнаруживается только по результатам аутопсийного исследования. Так, в работе K. Ussavangsi et al. отмечено, что при жизни вовлечение легких в патологический процесс удалось диагностировать фактически во всех случаях с AL-амилоидозом (93%) и лишь в 23% случаев с транстретиновым амилоидозом [9].

Согласно P. Govender et al., диагноз транстретинового амилоидоза легких клинически устанавливается менее чем в 1% случаев, а по данным аутопсии, альвелярно-септальные амилоидные отложения встречаются у 58–100% пациентов с транстретиновым амилоидозом [10].

Одновременное отложение амилоида в сердце и легких в основном характерно для ATTRwt, а при наследственном типе транстретинового амилоидоза (ATTRm) это сочетание встречается весьма редко [9]. Поражение сердца является основной причиной смерти пациентов с ATTRwt.

Резюмируя изложенное выше, следует отметить, что проблема прижизненной диагностики ATTRwt весьма актуальна. Клиницистам необходимо более тщательно проводить дифференциальную диагностику резистентной к лечению хронической сердечной недостаточности (особенно при сохраненной фракции выброса левого желудочка) с транстретиновым амилоидозом. Сегодня самым лучшим неинвазивным методом диагностики ATTRwt является проведение сцинтиграфии с радиофармпрепаратом технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ), который обладает высокой чувствительностью к этой патологии. Однако транстретиновый амилоидоз в 20% случаев может сопровождаться моноклональной гаммопатией, которая в основном встречается при AL-амилоидозе. В таких случаях необходима дифференциальная диагностика с AL-амилоидозом, которая возможна лишь при взятии биопсии сердца и типировании амилоида [2, 8].

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности клинико-морфологической диагностики транстиретинового амилоидоза дикого типа у пожилых пациентов. Одной из причин не диагностированного при жизни амилоидоза явилось отсутствие амилоида в биоптатах прямой кишки и подкожно-жировой клетчатки. Проводить более инвазивные диагностические вмешательства в виде биопсии сердца или легких родные пациентки отказались из-за риска возможных осложнений. Особенность данного случая – расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов. Во время патологоанатомического исследования инфаркт миокарда не был подтвержден, а псевдоинфарктные очаги на ЭКГ оказались обусловлены отложением амилоида в стенках коронарной артерии и массивными амилоидными отложениями в миокарде, которые привели к атрофии кардиомиоцитов и развитию хронической сердечной недостаточности. Столь выраженные интерстициальные и васкулярные отложения амилоидных субстанций не типичны для транстиретинового амилоидоза и чаще встречаются при AL-амилоидозе.

## Литература/References

1. *Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ et al.* Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209–13. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
2. *Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M.* Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s30–s35. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30.
3. *Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowzenio D, Petrie A et al.* Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1905–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx047.
4. *Гюева З.В., Михалева Л.М.* Клинико-морфологические особенности амилоидоза желудка и двенадцатиперстной кишки. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;8(1):39–43. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43.  
*Gioeva ZV, Mikhaleva LM.* Specific clinical and morphological characteristics of amyloidosis of the stomach and duodenum. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019;8(1):39–43 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43.
5. *Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю., Авагян К.Л., Грозов Р.В., Пыко С.А. и др.* Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. *Кардиология*. 2018;58(2S):12–18. DOI: 10.18087/cardio.2390.  
*Poliakova AA, Semernin EN, Sitnikova MY, Avagyan KL, Grozov RV, Pyko SA et al.* Transthyretin amyloidosis in a cohort of old and very old patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):12–18 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2390.
6. *Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S, Fayyaz AU, Theis JD, Vrana JA et al.* Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. *Histopathology*. 2016;68(5):648–56. DOI: 10.1111/his.12793.
7. *Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A et al.* Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.
8. *Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S.* Amyloidosis-the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(10):159–66. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0159.
9. *Ussavarungsi K, Yi ES, Maleszewski JJ, Kurtin PJ, Dasari S, Theis JD et al.* Clinical relevance of pulmonary amyloidosis: an analysis of 76 autopsy-derived cases. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1602313. DOI: 10.1183/13993003.02313-2016.
10. *Govender P, Keyes CM, Hankinson EA, O'Hara CJ, Santhorawala V, Berk JL.* Transbronchial biopsies safely diagnose amyloid lung disease. *Amyloid*. 2017;24(1):37–41. DOI: 10.1080/13506129.2017.1301917.

## Информация об авторах

Зарина Владиславовна Гюева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Александр Алибекович Епхийев – кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

## Author information

Zarina V. Gioeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Alexander A. Ephiev – Cand. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0002-9126-2019>