

MIOKARDIJALNA APSORPCIJA RADIOTRASERA KOD PACIJENATA KOJI SU PODVRGNUTI SCINTIGRAFIJI SKELETA - SERIJA SLUČAJEVA

MYOCARDIAL UPTAKE OF RADIONUCLIDE IN PATIENTS UNDERGOING SKELETAL SCINTIGRAPHY: CASE SERIES

Šejla Cerić¹

Edin Begić^{2, 3}

Buena Aziri²

Nusret Salkica⁴

Halil Čorović⁴

Selma Agić-Bilalagić¹

Amela Begić¹

¹ Klinika za nuklearnu medicinu, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

² Medicinski fakultet Univerziteta Sarajevska škola nauke i tehnologije, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

³ Opća bolnica „Prim. Dr Abdulah Nakaš“, Odjel za kardiologiju, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁴ Klinika za radiologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Korespondencija sa autorom:

👤 Prof. dr Edin Begić

📍 Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet Univerziteta Sarajevska škola za nauku i tehnologiju, Hrasnička cesta 3a, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

✉️ edinbegic90@gmail.com

Sažetak

Postoje dve glavne vrste srčane amiloidoze (*Cardiac Amyloidosis*, CA). One su rezultat nenormalne proizvodnje plazma ćelija pogrešno smotanih monoklonskih lakih lanaca, poznate kao imunoglobulinska amiloidoza lakih lanaca, poznate kao imunoglobulinska amiloidoza lakih lanaca, AL (*monoclonal light chains*), ili proizvodnje dezintegrisanog i pogrešno smotanog transtiretin-proteina u jetri (*Transthyretin*, TTR), koja se naziva i transtiretinska amiloidoza (*Transthyretin Amyloidosis*, ATTR). Neinvazivna dijagnostika (srčani unos na disfosfonatnoj scintigrafiji, Perugini skor 2 ili 3) je dobila primat u modernoj kardiologiji u korelaciji sa negativnim nalazom prisustva slobodnih lakih lanaca u serumu i rezultata negativne imunofiksacije u serumu i urinu. Takođe, za postavljanje dijagnoze neophodni su

kriterijumi vezani za ehokardiografiju ili magnetnu rezonancu (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) srca. Ukupno 3.063 nalaza scintigrafije skeleta rađenih sa ^{99m}Tc-MDP (metil difosfonat) analizirano je između avgusta 2018. i marta 2023, od kojih je Perugini skor 1 potvrđen kod 13 pacijenata, Perugini skor 2 kod 10 pacijenata i Perugini skor 3 kod jednog pacijenta. Iz našeg iskustva mogli smo uočiti da se miokardijalna apsorpcija može proveriti u svakodnevnoj kliničkoj praksi i da je to značajno za praćenje pacijenata sa ATTR-kardiomiopatijom (ATTR-CM). Iako uzorak nije veliki, važnost rada leži u činjenici da je reč o pacijentima čiji su nalazi usputno verifikovani, a ako se pacijenti odaberu u skladu sa kliničkim karakteristikama, broj pozitivnih nalaza će se potencijalno povećati. Cilj našeg rada jeste da se podigne svest lekara različitih specijalnosti o značaju dijagnostičkog algoritma infiltrativnih kardiomiopatija kako bi se ovaj problem što ranije dijagnostikovao i započelo lečenje u što ranijoj fazi, kada je i efekat terapije najbolji. Ovakvim pristupom ostvarili bi se benefiti, kako za pacijente, tako i za čitav zdravstveni sistem. Optimizovan dijagnostički i terapijski pristup stoga je esencijalan za poboljšanje kliničkog ishoda kod bolesnika sa ATTR-CM, uključujući poseban osvrt na specifične TTR genske varijante i dugoročno praćenje pacijenta.

Ključne reči: amiloidoza, kardiomiopatije, transtiretinska amiloidna kardiomiopatija, radionuklidno snimanje

Uvod

Evaluacija patologije koštanog sistema (tj. distribucija aktivne koštane formacije) olakšana je scintigrafijom kostiju (skeletalna scintigrafija) putem intravenske administracije radionuklidnog traser¹. Vanosealno nakupljanje (pluća, miokard, grudni koš, slezina, limfni čvorovi, bubrezi, želudac,

retroperitoneum, nadbubrežna žlezda i mala karlica), ako se potvrdi, zahteva dodatno pojašnjenje, odnosno korelaciju s mogućim prethodno nedijagnostikovanim oboljenjima¹. Zadržavanje radiofarmaka u miokardu prvobitno je shvaćeno kao posledica ishemije (akutnog infarkta) miokarda, ali se poslednjih godina sugerše da je to povezano sa infiltrativnom kardiomiopatijom (amiloidozom)². Do sada je identifikovano devet amiloidnih proteina koji se nakupljaju u miokardu i mogu izazvati značajne srčane bolesti². Različite vrste amiloidoze podstiču infiltraciju u srčani mišić: 1) AL - amiloidoza lakih lanaca (zahvaćenost srčanog mišića 70%); 2) ATTRwt - transtiretinska amiloidoza - divlji tip (zahvaćenost srčanog mišića 100%); 3) ATTRv - transtiretinska amiloidoza - hereditarni tip (zahvaćenost srčanog mišića 30-100%); 4) AA - amiloidoza seruma A (zahvaćenost srčanog mišića 5%); 5) AFib - amiloidoza fibrinogena (retka zahvaćenost srčanog mišića); 6) ApoAI - amiloidoza apolipoproteina AI (retka zahvaćenost srčanog mišića); 7) ApoAII - amiloidoza apolipoproteina AII (retka zahvaćenost srčanog mišića); 8) ApoAIV - amiloidoza apolipoproteina AIV (nema podataka o incidenci zahvaćenosti srčanog mišića); 9) β 2M - amiloidoza β 2-mikroglobulinom (80% zahvaćenost srčanog mišića); i 10) AGel - amiloidoza gelsolinom (5% zahvaćenost srčanog mišića)³.

U kliničkoj praksi se sreću uglavnom dve glavne vrste srčane amiloidoze. Prva je rezultat nenormalne proizvodnje plazma ćelija pogrešno smotanih monoklonskih lakih lanaca (poznate kao imunoglobulinska amiloidoza lakih lanaca). Druga je rezultat proizvodnje dezintegrisanog i pogrešno smotaniog transtiretin proteina (TTR) u jetri, koja se naziva i transtiretinska amiloidoza.

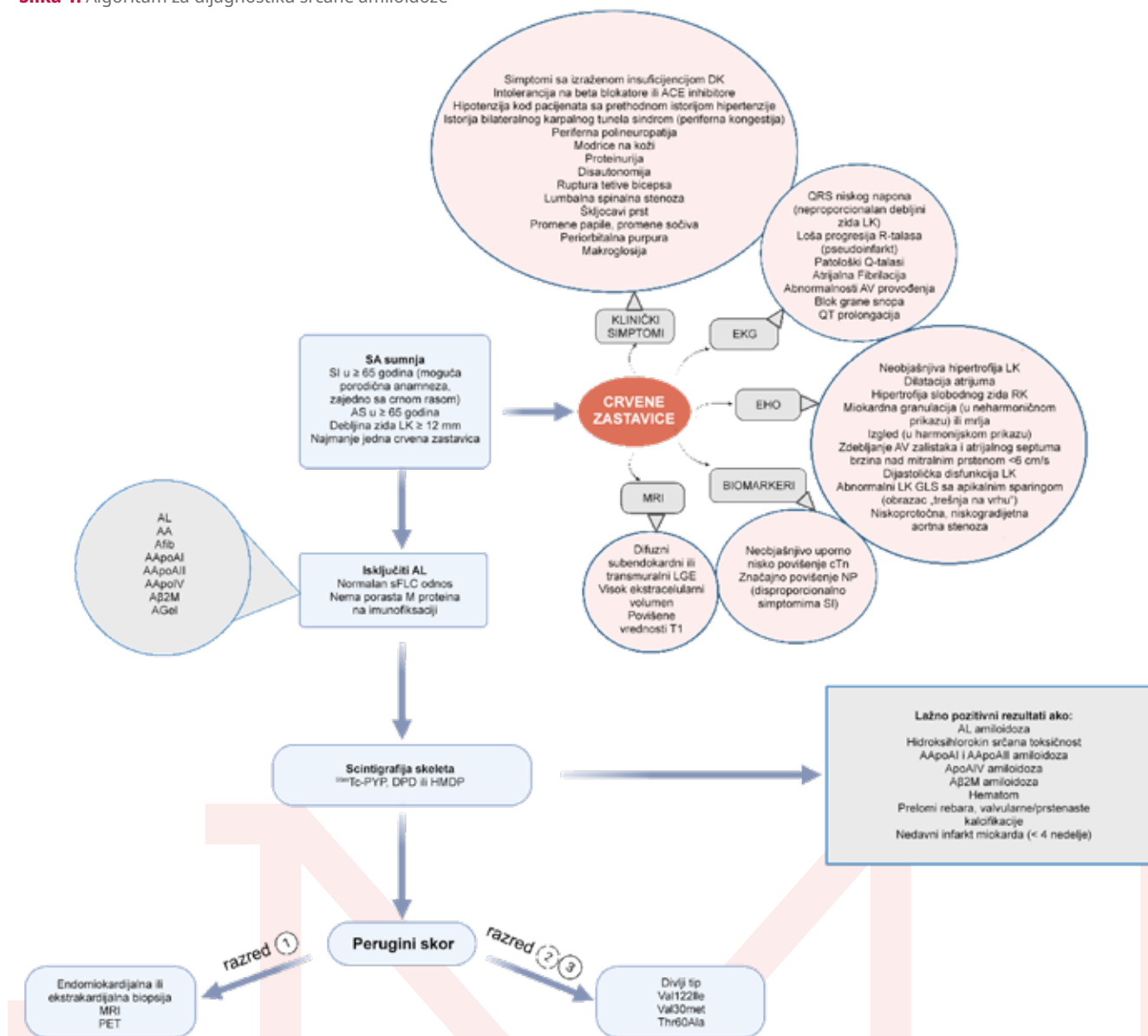
Mehanizam bolesti pokreće se ekstracelularnom infiltracijom u srčano tkivo, dovodeći do ćelijske smrti, koja se manifestuje povećanom ukočenošću (vidljivom na magnetnoj rezonanci srca) ili debljinom, sa izraženom hipertrofijom leve komore (*Left Ventricle Hypertrophy*, LVH), posledičnim smanjenjem udarnog volumena (kao loš prognostički pokazatelj posebno kod AL tipa)^{5, 6}. U srčanoj amiloidozu uzdužna kontrakcija leve komore (*Left Ventricle*, LV) kompromitovana je u ranom stadijumu bolesti, ali ejekciona frakcija leve komore (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) obično se održava do kasnih stadijuma⁶. U gotovo svim slučajevima srčane amiloidoze dvodimenzionalno praćenje omogućava posmatranje promena u deformaciji miokarda, sa redukcijom globalnog longitudinalnog deformiteta (*strain*) (lošije vrednosti u amiloidozu lakih lanaca, u poređenju sa tipom ATTR), čak i sa normalnom LVEF^{5, 7, 8}. Dijagnoza amiloidoze srca je prvobitno bila invazivna (pozitivna biopsija srca na amiloid ili ekstrakcijalna biopsija pozitivna na amiloid sa ehokardiografskim ili kriterijumima MRI srca (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI), dok je neinvazivna (zadržavanje trasera u srčanom mišiću na difosfonatnoj scintigrafiji, Perugini skor 2 ili 3) dobila primat u modernoj kardiologiji u korelaciji sa negativnim vrednostima serumskih slobodnih lanaca i negativnim nalazom serumske i urinarne imunofiksacije sa ehokardiografskim ili MRI kriterijima (3,8-13). Zanimljivo je da Tehnecijum-99m

pirofosfat (^{99m}Tc-PYP), 3,3-difosfono-1,2-propanodiodoksična kiselina (^{99m}Tc-DPD) i hidroksimetilen difosfonat (^{99m}Tc-HMDP) omogućuju dijagnozu amiloidoze kardiomiopatije kod 13,3% hospitalizovanih pacijenata sa srčanom slabošću sa očuvanom ejekcionom frakcijom (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, HFpEF) kod 16% onih koji prolaze kroz zamenu aortnog zalistka i kod 10% slučajeva sindroma karalnog tunela^{3, 4}.

ATTR-kardiomiopatija je često neverifikovan uzrok srčane insuficijencije (*Heart Failure*, HF) kod starijih odraslih osoba, a rezultat je proizvodnje i taloženja dezintegrisanog i pogrešno smotaniog TTR proteina ili prealbumina u miokardu^{3, 4}. Dijagnoza ATTR-CM počinje korelacijom ehokardiografije i kliničke slike (crveni znakovi) i nastavlja se spomenutim algoritmom (slika 1). Izbor u terapiji ATTR-CM je lek tafamidis, koji svoje delovanje ostvaruje stabilizacijom proteina TTR, sprečavajući tako dezintegraciju proteina, i klinički se koristi kako u stečenom ili divljem tipu, tako i u hereditarnom ATTR. Sa druge strane, lek patisiran sprečava sintezu proteina, te se koristi u tretmanu polineuropatije. Iako su tafamidis i patisiran pokazali delotvornost u kliničkim ispitivanjima, postoje i druge supstance čiji je efekat usmeren na uklanjanje amiloidnih naslaga, ali su i dalje predmet daljeg istraživanja^{3, 4}.

MRI srca može pružiti znatno veću dijagnostičku vrednost u srčanoj amiloidozu, ali zbog visoke cene i nedovoljne dostupnosti nema široku primenu, a mogu se javiti i lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati. Sekvenciranje T1/T2, mapiranje T1 pre i posle kontrasta, kasni gadolinijumski pojačivač (*Late Gadolinium contrast-Enhanced*, LGE) i snimanje vanćelijskog volumena (*Electrical Cardioversion*, ECV) mogu se koristiti za procenu intrinzičnog signala miokarda kod srčane amiloidoze. LGE sa kontrastnim sredstvima na bazi gadolinijuma predstavlja osnovu za dijagnozu, baziranu na identifikaciji nulte tačke miokarda, koja je značajno prediktivna za srčanu amiloidozu (visoka senzitivnost od 100%)^{9, 10}. Ipak, iako je LGE češći u ATTR nego u AL tipu, nema sposobnost razlikovanja različitih podtipova srčane amiloidoze^{9, 10}. U tom kontekstu, scintigrafija skeleta sa traserima koji se vežu za mikrokalcifikacije amiloidnih fibrila postala je ključni dijagnostički test za postavljanje neinvazivne dijagnoze ATTR-CA. Osim toga, posebno u ATTR amiloidozu, dolazi do većeg zadržavanja trasera u skeletu zbog veće gustine mikrokalcifikacija nego u AL amiloidozu¹¹⁻¹⁵. Glavni razlog zadržavanja osealnih radiotrasera je hemisorpcija Tc-99m metilen difosfonata (*Methylene Diphosphonate*, MDP) na površini kalcijumovih soli, uključujući hidroksiapatitne kristale, zbog povećane ektopične osteoblastičke aktivnosti, vezivanja kationskih materija (gvožđe, magnezijum) metastatskom i distrofičnom kalcifikacijom (nekroza, hipoksija, tumor, amiloid). Takođe, preporučuje se snimanje jedan sat nakon injekcije ^{99m}Tc-PYP i tri sata nakon injekcije ^{99m}Tc-DPD ili ^{99m}Tc-HMDP¹¹⁻¹⁵. Planarna scintigrafija skeleta se kvantifikuje Perugini sistemom ocenjivanja, koji predstavlja polukvantitativni vizualni bodovni sistem dizajniran za odložene (tri sata) planarne slike, gde kategorija 0 predstavlja odsustvo

Slika 1. Algoritam za dijagnostiku srčane amiloidoze



Legenda: AA (serum amyloid A amyloidosis) - serumna amiloidna A amiloidoza; AapoAI (apolipoprotein AI amyloidosis) - apolipoprotein AI amiloidoza; AapoAII (apolipoprotein AII amyloidosis) - apolipoprotein AII amiloidoza; AapoAIV (apolipoprotein AIV amyloidosis) - apolipoprotein AIV amiloidoza; Aβ2M (β2-microglobulin amyloidosis) - β2-mikroglobulinska amiloidoza; ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) - angiotenzin-konvertujući enzim; Afib (fibrinogen amyloidosis) - fibrinogen amiloidoza; Agel (gelsolin amyloidosis) - gelsolin amiloidoza; AL (light-chain amyloidosis) - amiloidoza lakog lanca; AS (Aortic Stenosis) - aortna stenoza; ATTRv (hereditary transthyretin amyloidosis) - nasledna transtiretinska amiloidoza; ATTRwt (wild-type transthyretin amyloidosis) - transtiretinska amiloidoza divljeg tipa; AV (Atrioventricular or Aortic Valve) - atrioventrikularni ili aortni zalistak; CA (Cardiac Amyloidosis) - srčana amiloidoza; cTn (cardiac troponin) - srčani troponin; MRI (Magnetic Resonance Imaging) - magnetna rezonanca; DPD (3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid) - 3,3-difosfono-1,2-propanodikarbonska kiselina; ECG (Electrocardiogram) - elektrokardiogram; ECHO (Echocardiography) - ehokardiografija; GLS (Global Longitudinal Strain) - globalno uzdužno naprezanje; HMDP (Hydroxymethylene diphosphonate) - hidroksimetilen difosfonat; LGE (Late Gadolinium Enhancement) - kasno povećanje gadolinija; LV (Left Ventricle) - leva komora; NP (Natriuretic Peptide) - natriuretski peptid; PET (Positron Emission Tomography) - pozitronska emisijna tomografija; PYP (Pyrophosphate) - pirofosfat; RV (Right Ventricle) - desna komora; sFLC (serum Free Light Chain) - laki lanci seruma; Tc (Technetium) - tehnecijum. Kreirano uz BioRender softver za naučnu ilustraciju (BioRender.com).

zadržavanja u srcu i normalno zadržavanje u rebrima, kategorija 1 predstavlja zadržavanje u srcu manje nego u rebrima, kategorija 2 - zadržavanje u srcu sa intenzitetom sličnim rebrima, a kategorija 3 - zadržavanje u srcu veće nego u rebrima sa blagim ili odsutnim zadržavanjem u rebrima. Veoma suptilno zadržavanje u srcu predstavlja poteškoće sa ovim sistemom ocenjivanja¹⁶. Upotreba snimanja jednofotonskom emisijskom kompjuterizovanom tomografijom (Single Photon Emission Computerised Tomography, SPECT) i hibridnih SPECT/CT kamera može eliminisati poteškoće polukvantitativne metode¹⁷. Skali (Scully) i saradnici su pokazali da SPECT/CT sa kvantifikacijom standardizovane vrednosti (Standardized Uptake Value, SUV) može nadmašiti planarnu

kvantifikaciju¹⁷. Metodologija kvantifikacije SPECT/CT može imati veliku vrednost, posebno za Perugini kategoriju 2 i 3, budući da se mekotkivno zadržavanje može preceniti na planarnim slikama^{17, 18}. Budući da je kvantifikacija SPECT/CT uglavnom temeljena na merenju SUV, ova metoda se može koristiti kao faktor praćenja terapije¹⁸. ^{99m}Tc-PYP je najčešće korišćeni traser u Sjedinjenim Američkim Državama, ali još uvek nedostaje standardizovani i zajednički protokol akvizicije. Sa druge strane, ^{99m}Tc-DPD se široko koristi u Evropi, i može se osloniti na temeljnije podatke od ^{99m}Tc-PYP¹⁸. Traseri ^{99m}Tc-PYP i ^{99m}Tc-DPD, inicijalno razvijeni za nuklearnu sliku kostiju, sve se više koriste za procenu prisutnosti amiloidoze srca. Mehanizam zadržavanja u miokardu kod srčane

amiloidoze još uvek nije jasan, ali neki autori izveštavaju da je moguće da je povezan sa vezivanjem radiotrasera za mikrokalcifikacije, u korelaciji sa različitom koncentracijom kalcijuma u amiloidu¹⁸. Na planarnim slikama ^{99m}Tc-PYP/DPD/HMDP vizualizacija zadržavanja trase u području srca povezanog sa otokom može se pogrešno pripisati zadržavanju u miokardu (kod pacijenata sa povećanim šupljinama desnog srca ili smanjenim udarnim volumenom). Stoga je obavezno da se u svim slučajevima sa blagim zadržavanjem trase u području srca izvede SPECT ili SPECT/CT grudnog koša, kako bi se razjasnilo stvarno zadržavanje u miokardu. SPECT/CT slike takođe mogu razlikovati zadržavanje u miokardu od prekrivajuće kosti ili preloma rebara, ili fokalnog zadržavanja zbog metastatske lezije kostiju koja se preklapa s područjem srca. Drugi slučajevi mogućih lažno pozitivnih nalaza na planarnom snimanju mogu se primetiti kod pacijenata sa pleuralnim izlivima, gojaznošću, prisutnošću kalcifikacija mitralne ili aortne valvule, toksičnosti hidrokislorokina ili samog ^{99m}Tc-PYP trase. Takođe, na slikama od jednog sata lažno pozitivan nalaz može biti povezan sa akutnim ili subakutnim infarktom miokarda jer zadržavanje trase može biti prisutno i na područjima infarkta. S druge strane, serija slučajeva opisuje da se taloženje amiloida i zadržavanje u miokardu mogu dogoditi samo u segmentima koji nisu zahvaćeni infarktom. U ovom scenariju, stepen i obim zadržavanja na planarnim slikama može biti ispod praga navedenog za definitivnu dijagnozu. Međutim, SPECT snimanje može pomoći u otkrivanju zahvaćenosti srca amiloidom¹⁸. Infiltracija miokarda može biti minimalna, pogotovo u ranoj fazi bolesti, što može rezultirati lažno negativnim rezultatima, čak i kod pacijenata sa potvrđenom ATTR-CA. Pacijenti sa određenim patogenim mutacijama TTR, uključujući Phe64Leu, Glu81Ala i Val30Met, koji su pozitivni na zahvatanje srca prema ehokardiografiji, mogu imati negativan nalaz infiltracije srčanog mišića na scintigrafiji skeleta, dok pacijenti sa naslednim apolipoproteinom A1 mogu imati pozitivan nalaz. Uloga SPECT/CT je još važnija u populaciji sa niskom prevalencijom srčane amiloidoze kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati na planarnom snimanju⁵. Scintigrafija ^{99m}Tc-DPD je izuzetno osetljiva za identifikaciju ATTR amiloidoze, ali stratifikacija prema Perugini skor pozitivnosti pri dijagnozi nema prognostički značaj⁶. Kod pacijenata sa srčanom amiloidozom postoji snažna korelacija Perugini skora sa masom leve komore i voltažom. Potrebna su opsežnija istraživanja kako bi se potvrdili ovi rezultati⁷.

Ovde smo retrospektivno analizirali nalaze scintigrafije skeleta sa ^{99m}Tc-HDP/MDP, koji se u našoj ustanovi svakodnevno koristi kao traser. Iako se ^{99m}Tc-MDP preferencijalno veže za srčani amiloid, manje je senzitivna od ^{99m}Tc-PYP-a. Osim toga, zadržavanje ^{99m}Tc-MDP-a manje je intenzivno od zadržavanja ^{99m}Tc-PYP-a, smanjujući njegov potencijal kao traser izbora za srčanu amiloidozu. ^{99m}Tc-DPD, za razliku od drugih molekula koji se vežu za kosti, pokazuje preferencijalno zadržavanje u ATTR kardiomiopatiji.

Prikaz slučajeva

Istraživanje predstavlja retrospektivnu studiju koja je uključila pacijente podvrgnute scintigrafiji skeleta 1 sa radiotraserom Tc-99m HDP/MDP u periodu od avgusta 2018. do marta 2023. godine na Klinici za nuklearnu medicinu i endokrinologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu.

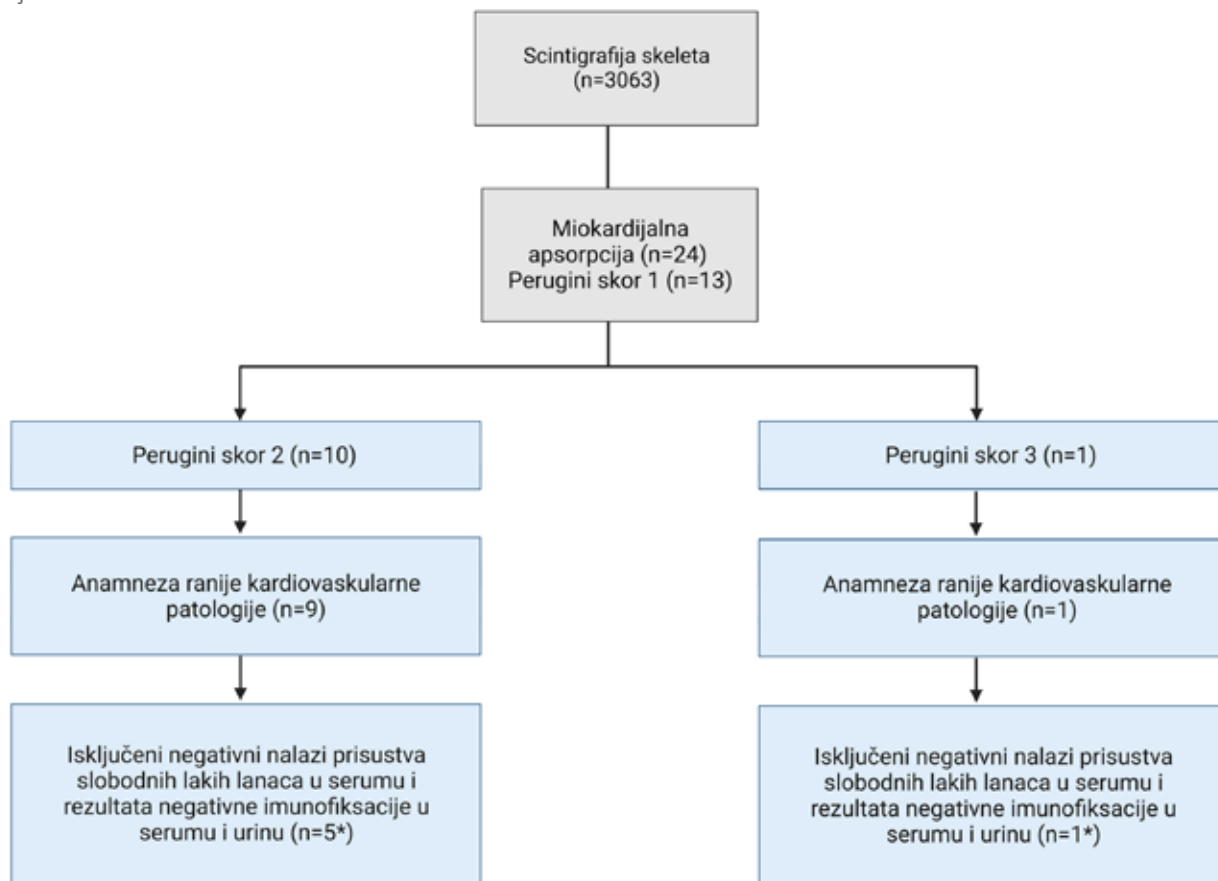
Ukupno je analizirano 3.063 nalaza scintigrafije skeleta. Dvadeset četiri pacijenta su ispunila kriterijume za uključivanje u ovu studiju zbog prisustva zadržavanja radiotrasera u srčanom mišiću. Pregledana je medicinska istorija svakog pacijenta, putem elektronskog kartona. Scintigrafija skeleta je indikovana na osnovu aktivnog procesa ili anamnestičkih podataka o prethodnoj onkološkoj patologiji. Klinički protokol za postupak scintigrafije kostiju uključivao je intravensku primenu 740 MBq Tc-99m HDP/MDP radiotrasera i planarnog snimka celog tela, tri sata nakon intravenske primene. Planarni snimci celog tela izvršeni su brzinom palete od 15 cm/min; veličina matrice bila je 256 x 1,024; vreme izloženosti po pikselu bilo je 160 sekundi; uvećanje je bilo 0,92 sa veličinom piksela od 2,40 mm. Svi snimci izvršeni su na SPECT/CT Gama kameri (Discovery NM/CT 670, GE Healthcare Discovery, Waukesha, Sjedinjene Američke Države). Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Scintigrafije skeleta analizirao je iskusni specijalista nuklearne medicine, koristeći Peruginijev sistem ocenjivanja, gde ocena 0 predstavlja negativne vrednosti zadržavanja, dok ocene od 1 do 3 predstavljaju sve pozitivnije vrednosti zadržavanja u srčanom mišiću. Za konvencionalnu planarnu kvantifikaciju koristili smo područja interesa (*Region Of Interest*, ROI) postavljena preko srca, levog susednog rebra i desne kontralateralne regije pluća. Zabeležene jedinice za svaki ROI bile su prosečne vrednosti po pikselu. Nakon merenja ROI izračunate su razmere srca/levog susednog rebra i srca/desne kontralateralne regije pluća. Metod našeg rada prikazan je na slici 2. Analizirano je ukupno 3.063 nalaza skeletne scintigrafije, od kojih je Perugini skor 1 potvrđen kod 13 pacijenata, skor 2 kod 10 pacijenata (slika 3) i skor 3 kod jednog pacijenta (slika 4).

Diskusija

Iz našeg iskustva ustanovili smo da se zadržavanje radiofarmaka u srčanom mišiću može verifikovati u svakodnevnoj kliničkoj praksi i da ima značajnu vrednost za praćenje pacijenata sa ATTR-CM. Iako naš uzorak nije veliki, značaj leži u činjenici da su ovo pacijenti čiji su nalazi slučajno potvrđeni, a ako bi se pacijenti stratifikovali, i broj pozitivnih nalaza bi bio povećan.

Trenutno ne postoje studije koje predlažu optimalni protokol praćenja pacijenata sa srčanom amiloidozom. Ipak, preporuke se oslanjaju na kontrolne preglede pacijenata na šest meseci, sa EKG-om, kompletnim krvnim testovima, uključujući NT-proBNP i troponin, kao i godišnjim transtorakalnim ehokardiografijama (*Transthoracic Echocardiography*,

Slika 2. Retrospektivna studija iskustva jedne ustanove o pacijentima koji su podvrgnuti scintigrafiji skeleta, a kojima je verifikovano zadržavanje radiotrasera u srčanom mišiću



Legenda: *Nije bilo moguće uspostaviti kontakt sa pacijentima, uprkos pokušaju. Kreirano uz BioRender softver za naučnu ilustraciju (BioRender.com).

Slika 3. Perugini skor 2 kod pacijenta sa ATTR-CM

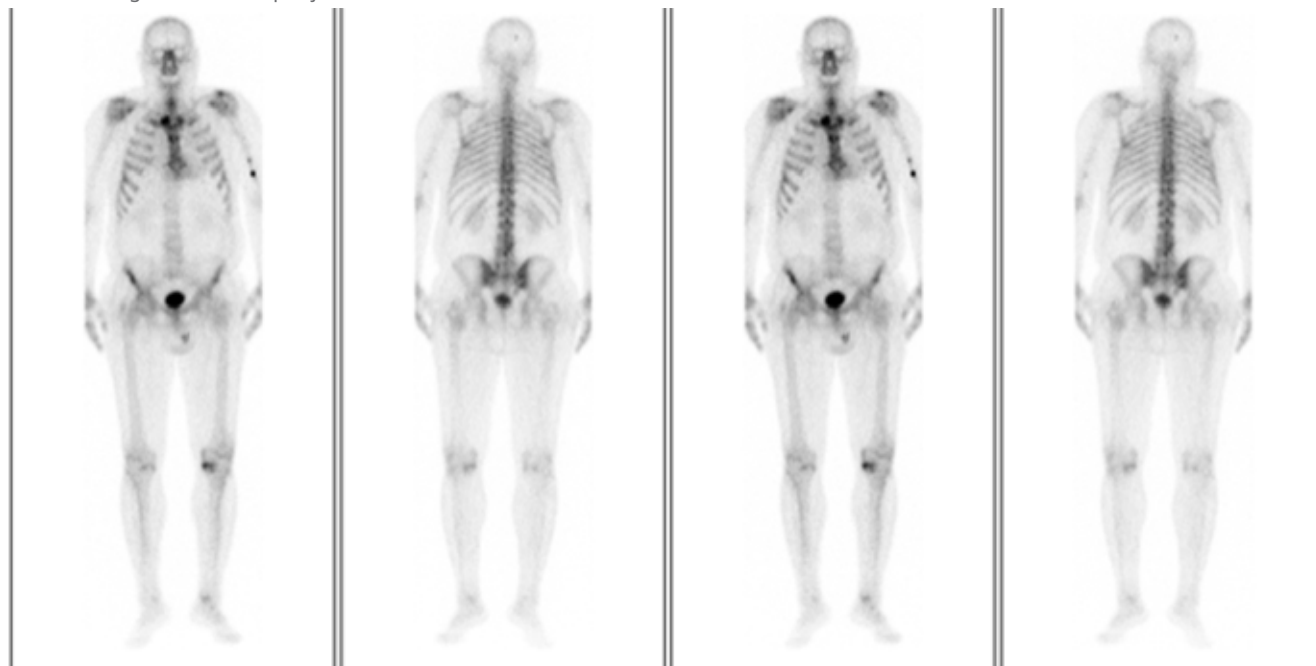


TTE) i 24-satnim EKG Holter zapisima. Upotreba srčanih skenova sa ^{99m}Tc -PYP i ^{99m}Tc -DPD postala je vredan dijagnostički alat u dijagnostikovanju ATTR-CM, budući da se ^{99m}Tc -DPD zadržavaju pre nego što postanu očigledne ehokardiografske i elektrokardiografske karakteristike, kod nosilaca mutacija trTTR, kao i kod asimptomatskih starijih osoba sa

biopsijom potvrđenom kardiomiopatijom povezanoj sa divljim tipom transtiretina¹⁹.

Mehanizmi vezivanja radiotrasera ^{99m}Tc -PYP i ^{99m}Tc -DPD za miokard uključuju specifične interakcije sa patološkim komponentama prisutnim u kardiomiopatiji uzrokovanoj

Slika 4. Perugini skor 3 kod pacijenta sa ATTR-CM



amiloidozom, poput TTR fibrila²⁰. Specifični mehanizmi vezivanja radiotrasera ^{99m}Tc-PYP i ^{99m}Tc-DPD za miokard su od suštinskog značaja za razumevanje njihove dijagnostičke upotrebe u kardiomiopatiji uzrokovanj amiloidozom, a ovi radiotraseri su pokazali efikasnost u razlikovanju TTR-povezane amiloidoze od AL amiloidoze²¹. Predložene su različite hipoteze, uključujući:

a) kalcijumski posredovan mehanizam (visoka koncentracija kalcijuma u amiloidnim talozima), gde radiotraseri preferiraju vezivanje amiloidnih taloženja tipa ATTR koja su bogata kalcijumom u odnosu na amiloidna taloženja tipa AL, i tako imaju visoku osetljivost i specifičnost za ATTR amiloidozu,

b) promena prostorne konfiguracije amiloidnog TTR u miokardu,

c) nespecifično vezivanje za određene fragmente mutiranog TTR proteina ili divljeg tipa^{20, 22}.

Pomenuti mehanizmi leže u osnovi dijagnostičke korisnosti ovih radiotrasera u diferenciranju različitih oblika kardiomiopatije uzrokovane amiloidozom i drugih kardiomiopatija. Konkretno, smatra se da je mehanizam vezivanja radiotrasera ^{99m}Tc-PYP povezan sa interakcijom između kalcijumskih TTR fibrila i fosfatnih radionukleotida, što potencijalno odražava mikrokalcifikacije, i igra ključnu ulogu u razlikovanju između AL i TTR-povezanih kardiomiopatija uzrokovanih amiloidozom^{21, 23, 24}. Osim toga, studije su pokazale da ^{99m}Tc-DPD pokazuje jak afinitet prema miokardu koji je infiltriran transtiretinom, omogućavajući razlikovanje od kardiomiopatije uzrokovane amiloidom lakih lanaca i drugih neamiloidnih oblika kardiomiopatija sa hipertrofičnim fenotipom, gde je zadržavanje miokardijalnog trasera u srčanom mišiću minimalno ili ne postoji^{25, 26}.

Zadržavanje ^{99m}Tc-DPD i ^{99m}Tc-PYP u srčanom mišiću potvrđeno je kao visoko dijagnostički osetljivo i specifično za kardiomiopatiju uzrokovanu amiloidozom ATTR, omogućavajući senzitivnu (preciznu) i ranu identifikaciju bolesti^{20, 28}. Nuklearna scintigrafija pomoću radiotrasera za skelet pokazuje specifičnost od 100% kada se posmatra zadržavanje kvantifikovano kao Perugini skor 2 ili 3, uz odsustvo monoklonskih proteina u testiranju seruma i urina²⁷⁻³².

Dijagnostički kriterijumi za identifikaciju pacijenata sa ATTR-CM uglavnom su izvedeni iz preporuka Multi-societal Expert Consensus Committee, što pokazuje visoku specifičnost i sveobuhvatnost ovih kriterijuma³³. Takođe, sugerisano je da se zadržavanje fosfonata u amiloidnim tkivima može pripisati povećanoj koncentraciji kalcijuma u amiloidnim naslagama, dodatno potvrđujući specifičnost ovih radiotrasera za ATTR-CM^{21-23, 28}. Osim toga, primena regionalne dinamičke i statičke ^{99m}Tc-DPD scintimetrije poboljšala je patofiziološki i dijagnostički značaj zajedničke scintigrafije, posebno u ranom otkrivanju septičkog artritisa i njegovih avaskularnih komplikacija, naglašavajući osetljivost ovih radiotrasera za otkrivanje patoloških stanja^{20, 34, 35}. Kod osoba sa sumnjom na ATTR amiloidozu i kliničkim dokazima o TTR povezanom fenotipu (ATTRv-CM ili ATTRwt-CM) preporučuje se genetsko testiranje. Veliki broj patogenih varijanti TTR uključuje Val30Met (rani početak), Val30Met (kasni početak), Thr60Ala, Leu111Met, Ile68Leu, Ser77Tyr, Glu89Gln, Gly47Glu, Ile84Ser, Phe64Leu, Leu58His, Ser50Arg, Gly47Ala i Val20Ile. Asimptomatski nosioci patogenih varijanti TTR odnose se na srodnike prvog kolena i druge osobe koje se podvrgavaju testiranju genoma (sa identifikacijom retkih varijanti bez povezanog fenotipa). Preporuke za odabir zasnivaju se na ponovljenim kliničkim testovima svakih 3 do 5 godina u odsustvu kliničkih dokaza o TTR amiloidozu, ili ranije - ako je dostignut predviđeni uzrast kada je bolest nastupila, i ako se pojave njeni simptomi.

Cilj zdravstvenog sistema bi trebalo da bude, između ostalog i podizanje svesti o dijagnostičkom algoritmu infiltrativnih kardiomiopatija, kako bi poremećaj na vreme bio prepoznat i lečen, jer je rana terapija od ključnog značaja za ishod lečenja. Multidisciplinarni pristup lekara različitih specijalnosti - kardiologa, specijalista nuklearne medicine, hematologa, nefrologa, neurologa, gastroenterologa i reumatologa - daje veće izgleda za bržu i pouzdaniju dijagnostiku i bolje ishode lečenja.

Naša studija ima nekoliko ograničenja. Retrospektivni dizajn studije prati se ograničenim anatomske informacijama o srčanom mišiću tokom scintigrafije skeleta, što predstavlja izazov za tačnu procenu strukturalnih abnormalnosti srca. Dodatno, postoji neizbežna izloženost jonizirajućem zračenju tokom scintigrafije skeleta. Osim toga, interpretacija zadržavanja u srčanom mišiću može biti otežana artefaktima u scintigrafiji skeleta, koji često nastaju zbog tehničkih faktora, uključujući pokrete pacijenta ili atenuaciju

mekih tkiva, što dovodi do lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza. Tačnost retrospektivne analize zavisi od pravilnog zadržavanja i raspodele radiotrasera u miokardu, koje zavisi od različitih faktora, a to konačno utiče na pouzdanost rezultata. Ova retrospektivna studija dodatno je ograničena malim uzorkom, potencijalno ugrožavajući statističku značajnost i generalizaciju nalaza.

Zaključak

Perugini skor predstavlja zlatni standard u dijagnostici srčane amiloidoze, ali on prethodno mora biti indikovao ehokardografskim ili MRI nalazom, uz prisustvo kliničke slike koja je vezana za amiloidozu. Rana dijagnoza je od velikog značaja i povezana je sa boljim ishodom pacijenta. Optimizovan dijagnostički i terapijski pristup je esencijalan za poboljšanje kliničkog ishoda kod bolesnika s ATTR-CM, uključujući poseban osvrt na specifične TTR genske varijante i dugoročno praćenje pacijenta. Dalja istraživanja o samom protokolu praćenja pacijenata su i te kako potrebna.

Abstract

Two main types of cardiac amyloidosis (CA) exist, as a result of either aberrant plasma cell production of misfolded monoclonal light chains, known as immunoglobulin light chain amyloidosis (AL), or production of disintegrated and misfolded transthyretin (TTR) proteins by the liver, also called transthyretin amyloidosis (ATTR). Non-invasive diagnostics (cardiac uptake on diphosphonate scintigraphy, Perugini score 2 or 3) have gained prominence in modern cardiology in correlation with the negative findings of free light chains in serum and the results of negative immunofixation in serum and urine. Additionally, criteria related to echocardiography or cardiac magnetic resonance are necessary for establishing a diagnosis. A total of 3.063 ^{99m}Tc-MDP bone scintigrams were analyzed between August 2018 and March 2023, of which Perugini score 1 was validated in 13 patients, Perugini score 2 in 10 patients and Perugini score 3 in 1 patient. From our experience, we could observe that cardiac uptake can be verified in daily clinical practice and that is meaningful for monitoring patients with ATTR-cardiomyopathy (ATTR-CM). Although the sample size is not large, the importance of the study lies in the fact that it involves patients whose findings have been incidentally verified. If patients are selected according to clinical characteristics, the number of positive findings may potentially increase. Our study aims to raise awareness among physicians of various specialties about the significance of the diagnostic algorithm for infiltrative cardiomyopathies. This is to ensure early diagnosis of this problem and initiation of treatment in the earliest stages when the therapeutic effect is most optimal. Such an approach would yield benefits for both patients and the entire healthcare system. A meticulous diagnostic and therapeutic approach is therefore fundamental for improving clinical outcomes in patients with ATTR-CM, including careful attention to specific TTR genetic variants and long-term follow-up.

Keywords: amyloidosis, cardiomyopathies, transthyretin amyloid cardiomyopathy, radionuclide imaging

Literatura

1. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al; EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Aug; 43(9):1723-38.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018 Dec; 25(4):215-9.
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21; 42(16):1554-68.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11; 73(22):2872-91.
5. Bloom MW, Gorevic PD. Cardiac Amyloidosis. *Ann Intern Med*. 2023 Mar; 176(3):ITC33-ITC48.
6. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol*. 2018 Jan; 43(1):10-34.
7. Gertz MA. Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin*. 2022 Jul; 18(3):479-88.
8. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul 7; 142(1):e7-e22.
9. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, Petrie A, et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1; 43(45):4722-35.
10. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan; 13(1 Pt 1):69-80.
11. Costa J, Bichon L, Maoche A, Durdon P, Pouy R, Robbins A. (2021). Evaluation of Perugini score and myocardial mass and voltage abnormalities in transthyretine cardiac amyloidosis. *European Heart Journal*.
12. Fukuzawa S, Okino S, Ishiwaki H, Iwata Y, Uchiyama T, Kuroiwa N, et al. Positive Myocardial Uptake of Bone Scintigraphic Agents Associated with Cardiac Amyloidosis: Frequency of Positive Uptake Data Based on Daily Clinical Practice. *Ann Nucl Cardiol*. 2020; 6(1):27-32.
13. Lades G, Carpenet H, Benoit U, Abovans V, Monteil J. Tc-99m HMDP bone scintigraphy for cardiac amyloidosis diagnosis: A false positive case. *J Nucl Cardiol*. 2022 Aug; 29(4):2051-2.
14. Mattana F, Muraglia L, Girardi F, Cerio I, Porcari A, Dore F, et al. Clinical application of cardiac scintigraphy with bone tracers: controversies and pitfalls in cardiac amyloidosis. *Vessel Plus* 2022; 6:13.
15. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1; 18(12):1344-50.
16. Miller RJH, Cadet S, Mah D, Pournazari P, Chan D, Fine NM, et al. Diagnostic and prognostic value of Technetium-99m pyrophosphate uptake quantitation for transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2021 Oct; 28(5):1835-45.
17. Scully PR, Morris E, Patel KP, Treibel TA, Burniston M, Klotz E, et al. DPD Quantification in Cardiac Amyloidosis: A Novel Imaging Biomarker. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun; 13(6):1353-63.
18. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21; 81(11):1076-126.
19. Maurer MS. Noninvasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid: The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med*. 2015 Dec; 128(12):1275-80.
20. Wang TKM, Abou Hassan OK, Jaber W, Xu B. Multi-modality imaging of cardiac amyloidosis: Contemporary update. *World J Radiol*. 2020 Jun 28; 12(6):87-100.
21. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1; 6(2):195-201.
22. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol*. 2016 Sep; 32(9):1166.e1-1166.e10.
23. Jansen DE, Corbett JR, Buja LM, Hansen C, Ugolini V, Parkey RW, et al. Quantification of myocardial injury produced by temporary coronary artery occlusion and reflow with technetium-99m-pyrophosphate. *Circulation*. 1987 Mar; 75(3):611-7.
24. Roteta Unceta Barrenechea A, Aibar Arregui MA, Nogueira Souto D, Melero Polo J, Moreno Gázquez I, Tardin Cardoso L, et al. Cardiac Transthyretin Amyloidosis: A Nuclear Medicine Leading Role. Situation in a Spanish Center and "State of the Art" in Nuclear Medicine. *Clin Nucl Med*. 2021 Jun 1; 46(6):456-64.
25. Longhi S, Bonfiglioli R, Obici L, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Etiology of amyloidosis determines myocardial ^{99m}Tc-DPD uptake in amyloidotic cardiomyopathy. *Clin Nucl Med*. 2015 May; 40(5):446-7.
26. Angelini A, Zanco F, Castellani C, Di Francesco A, Della Barbera M, Vescovo GM, et al. Cardiac amyloidosis: a review of the literature and a practical approach for the clinicians. *Italian Journal of Medicine*. 2019; 13(2): 73-90.
27. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Oct; 45(11):1945-55.
28. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 9; 75(22):2851-62.
29. Sebastián Palacid F, Álvarez Mena N, Del Carmen Zambrano Infantino R, García Aragón M, Alonso Rodríguez M, Pérez López B, et al. Absolute quantification of myocardial uptake of ^{99m}Tc-DPD in patients with cardiac amyloidosis due to transthyretin deposits (ATTR). *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2023 Sep-Oct; 42(5):302-9.
30. Pandey S, Teruya S, Rodriguez C, Deluca A, Kinkhabwala M, Johnson LL, et al. Diagnostic performance characteristics of planar quantitative and semi-quantitative parameters of ^{99m}Tc pyrophosphate (PYP) imaging for diagnosis of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis: the SCAN-MP study. *J Nucl Cardiol*. 2023 Aug; 30(4):1414-9.
31. Alexander KM, Masri A. Recipe for Success in Transthyretin Cardiomyopathy: Monoclonal Protein Rule Out, SPECT Imaging, and Genetic Testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun; 14(6):1232-4.
32. Briasoulis A, Bampatsias D, Papamichail A, Kuno T, Skoularigis J, Xanthopoulos A, et al. Invasive and Non-Invasive Diagnostic Pathways in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jun 11; 10(6):256.
33. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul; 14(7):e000029.
34. Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, Maurer MS. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014 Feb; 21(1):175-84.
35. Petrovic M, Lopez PD, Eng C, Rashid M. Myocardial Scintigraphy in Diagnosing Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Tex Heart Inst J*. 2022 Jul 1; 49(4):e207379.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 05. 02. 2024.

Prihvaćeno: 20. 02. 2024.

Onlajn: 30. 06. 2024.