

Η Πυρηνική Ιατρική στην καρδιακή αμυλοείδωση

ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΒΕΛΙΔΑΚΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑ ΕΠΙΣΚΟΠΟΠΟΥΛΟΥ
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιακή αμυλοείδωση, Πυρηνική Ιατρική, 99mTc-PYP, 99mTc-DPD, σπινθηρογράφημα

Επικοινωνία

Αντιγόνη Βελιδάκη
Πυρηνικός Ιατρός – Επιμελήτρια Α'
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»
Τηλέφωνο: 2132061280, κινητό: 6944686751
email: antyvelidaki@gmail.com

Η καρδιακή αμυλοείδωση είναι μια σοβαρή εκφυλιστική πάθηση που οφείλεται στην εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς στον εξωκυττάριο χώρο του μυοκαρδίου και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνητότητας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιακών αρρυθμιών.¹ Το αμυλοειδές δημιουργείται εξαιτίας μιας διαταραχής στην αναδίπλωση των διαλυτών πρωτεϊνών, που οδηγεί στην δημιουργία «πολυμερών» της πρωτεΐνης και, τελικά, αδιάλυτων ινιδίων αμυλοειδούς. Πρόκειται για μια πάθηση που είναι συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και σπάνια αφορά σε άτομα μικρότερα των 40 ετών. Τα συμπτώματα της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι μη ειδικά και μπορεί να εκδηλωθεί ως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κολπική μαρμαρυγή, μικροαγγειοπάθεια ή σπηθάγχη.²

Ευρήματα που συνηγορούν ισχυρά υπέρ της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι:

- Τα χαμηλά δυναμικά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Η υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος >1,2 cm
- Η δυσανεξία σε β-αποκλειστές και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
- Η χαμηλή αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης
- Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.

Σήμερα, γνωρίζουμε ότι περισσότεροι από 30 τύποι πρωτεϊνών μπορούν να σχηματίσουν αμυλοειδές, αλλά μόνο οι εννέα από αυτούς μπορούν να προσβάλουν τον μυοκαρδιακό ιστό προκαλώντας σοβαρή καρδιακή νόσο. Οι πιο συχνοί κλινικοί τύποι καρδιακής αμυλοείδωσης (>98% των περιπτώσεων καρδιακής αμυλοείδωσης) είναι:³

Καρδιακή αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλυσίδων ανοσοσφαιρινών (AL καρδιακή αμυλοείδωση). Είναι ο πιο συχνός τύπος στις αναπτυγμένες χώρες. Στην πε-

ρίπτωση αυτή, το αμυλοειδές προέρχεται από ελαφρές αλύσους μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών που παράγονται σε αιματολογικές κακοήθειες (μυελώματα, λεμφώματα, μονοκλωνικές γαμμοπάθειες κ.α). Σε 20% των πασχόντων συνυπάρχει πολλαπλό μυέλωμα, ενώ στο 40-50% των περιπτώσεων το αμυλοειδές εναποτίθεται στην καρδιά, με την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης να αποτελεί και το πρώτο σύμπτωμα. Ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της AL καρδιακής αμυλοείδωσης είναι:

- Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
- Η μακρογλωσσία ή/και η περιοφθαλμική πορφύρα
- Η ορθοστατική υπόταση
- Η περιφερική νευροπάθεια.

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών με AL καρδιακή αμυλοείδωση είναι 13 μήνες.

Καρδιακή αμυλοείδωση χωρίς μετάλλαξη στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης (Γεροντική ΑΤΤRwt αμυλοείδωση): Αφορά συνήθως σε άνδρες >60 ετών και είναι αποτέλεσμα βλάβης, λόγω της γήρανσης, των μηχανισμών αποκατάστασης των κυτταρικών αλλοιώσεων. Τα ινίδια προκύπτουν από την πρωτεΐνη τρανσθυρετίνη, η οποία είναι πρωτεΐνη του πλάσματος, που παράγεται κυρίως στο ήπαρ και αποτελεί μεταφορέα της θυροξίνης και της ρετινόλης. Εκτός από τις εκδηλώσεις από την καρδιά, συχνά συνυπάρχει σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και νευροπάθεια. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών με ΑΤΤRwt καρδιακή αμυλοείδωση είναι 75 μήνες.

Καρδιακή αμυλοείδωση με μετάλλαξη στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης (Οικογενής ΑΤΤRm αμυλοείδωση): Ο σχηματισμός ινιδίων τρανσθυρετίνης οφείλεται σε μετάλλαξη και ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών με ΑΤΤRm καρδιακή αμυλοείδωση είναι 70 μήνες.

Η διάγνωση και κυρίως ο καθορισμός του τύπου της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι σημαντικά για την σωστή διαχείριση και την εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς. Στην περίπτωση της AL καρδιακής αμυλοείδωσης απαιτείται χημειοθεραπεία. Πρώιμη διάγνωση και έναρξη θεραπείας οδηγεί σε ελάττωση της θνητότητας στο πρώτο έτος από 67% σε 17%. Η επιβίωση με χημειοθεραπεία είναι 16 μήνες, ενώ χωρίς χημειοθεραπεία είναι λιγότερο από δύο

μήνες. Για την ΑΤΤR καρδιακή αμυλοείδωση τα τελευταία χρόνια έχουν παρουσιαστεί σκευάσματα για την αντιμετώπιση της (ΤΤR σταθεροποιητές και ΤΤR αναστολείς της σύνθεσης) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

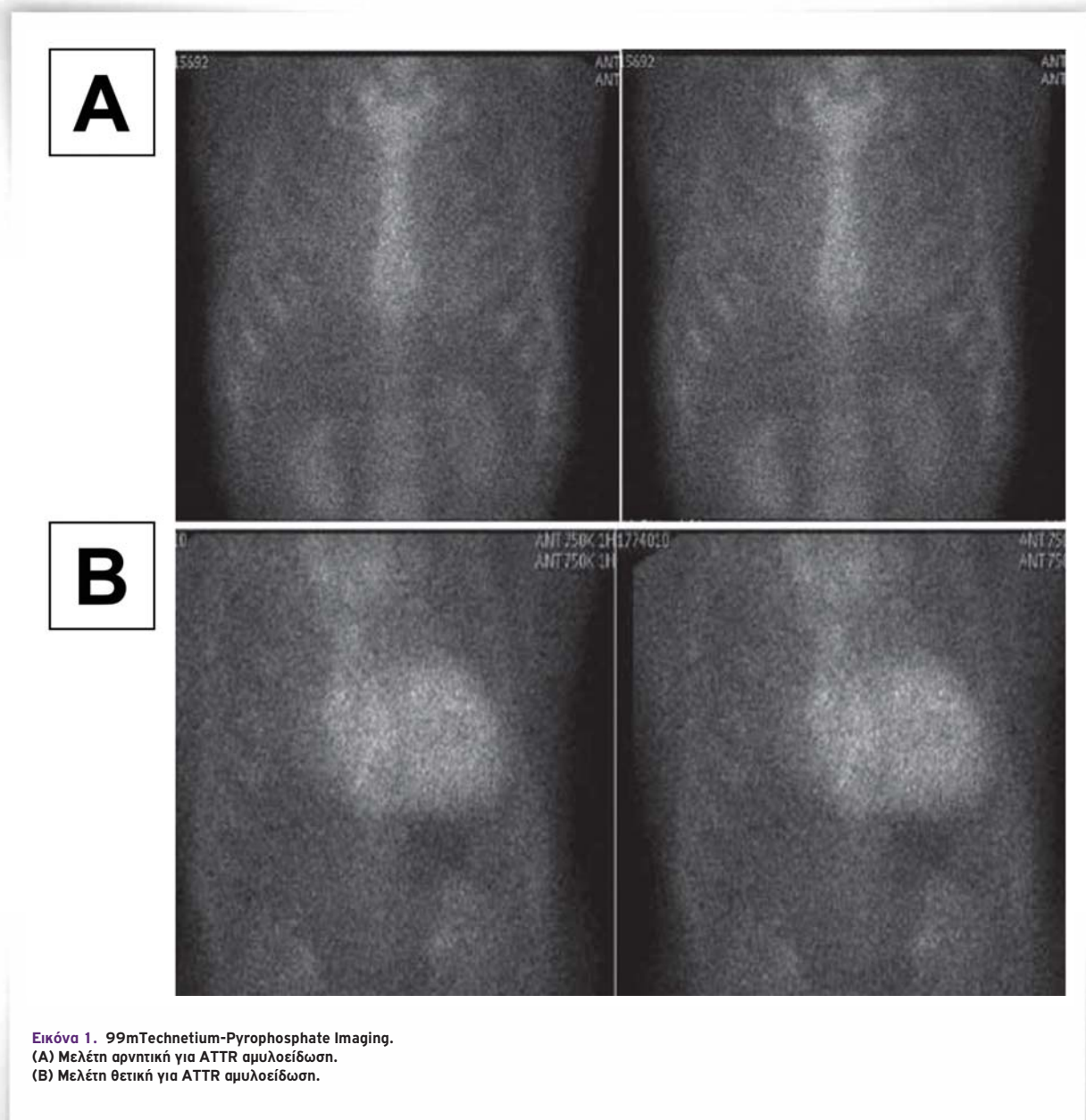
Η Gold standard μέθοδος για την διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι η βιοψία καρδιάς, η οποία είναι επεμβατική και γίνεται σε ελάχιστα καρδιολογικά κέντρα. Εναλλακτικά, πραγματοποιείται βιοψία περιφερικού ιστού, συνθέστερα κοιλιακού λίπους, που εμφανίζει όμως πολύ χαμηλή ευαισθησία στην περίπτωση της ΑΤΤR καρδιακής αμυλοείδωσης.

Η Πυρηνική Ιατρική κατέχει σημαίνοντα ρόλο στην πρώιμη και ακριβή διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης, στην εκτίμηση της έκτασης της νόσου, αλλά κυρίως στην ταυτοποίηση του τύπου της αμυλοείδωσης. Για την απεικόνιση της καρδιάς (σπινθηρογράφημα) χρησιμοποιούνται οστεόφιλα ραδιοφάρμακα, κυρίως:

- **99mTc-PYP** (99mTechnetium pyrophosphate)
- **99mTc - DPD** (3- diphosphono-1,2-propionodicarboxylic acid)
- **99mTc - HMDP** (hydroxymethylene diphosphonate)

Τα ραδιοφάρμακα αυτά εμφανίζουν εντονότερη πρόσληψη στην ΑΤΤR καρδιακή αμυλοείδωση διαχωρίζοντας την με αυτόν τον τρόπο από την AL καρδιακή αμυλοείδωση, κατά την οποία η καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στην καρδιά είναι πολύ ασθενής ή μηδαμινή (**Εικόνα 1**).⁴

Ο μηχανισμός πρόσληψης των οστεόφιλων ραδιοφαρμάκων δεν είναι σαφής, αλλά μάλλον σχετίζεται με την παρουσία αυξημένων επιπέδων ασβεστίου ανάμεσα στα ινίδια του αμυλοειδούς. Ο καθορισμός του τύπου της καρδιακής αμυλοείδωσης βασίζεται στο γεγονός ότι τα οστεόφιλα ραδιοφάρμακα συνδέονται με τα ΑΤΤR ινίδια του αμυλοειδούς πιο έντονα από ότι με τα AL ινίδια, λόγω της υψηλότερης συγκέντρωσης ασβεστίου στην ΑΤΤR καρδιακή αμυλοείδωση. Επιπλέον, θεωρείται ότι η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σχετίζεται με τη χρονική διάρκεια της εναπόθεσης του αμυλοειδούς. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια τόσο πιο έντονη είναι και η καθήλωση του ραδιοφαρμάκου. Στους ασθενείς με AL καρδιακή αμυλοείδωση τα ινίδια μάλλον συσσωρεύονται σε σύντομο χρονικό διάστημα, σε



Εικόνα 1. ^{99m}Technetium-Pyrophosphate Imaging.

(Α) Μελέτη αρνητική για ATTR αμυλοείδωση.

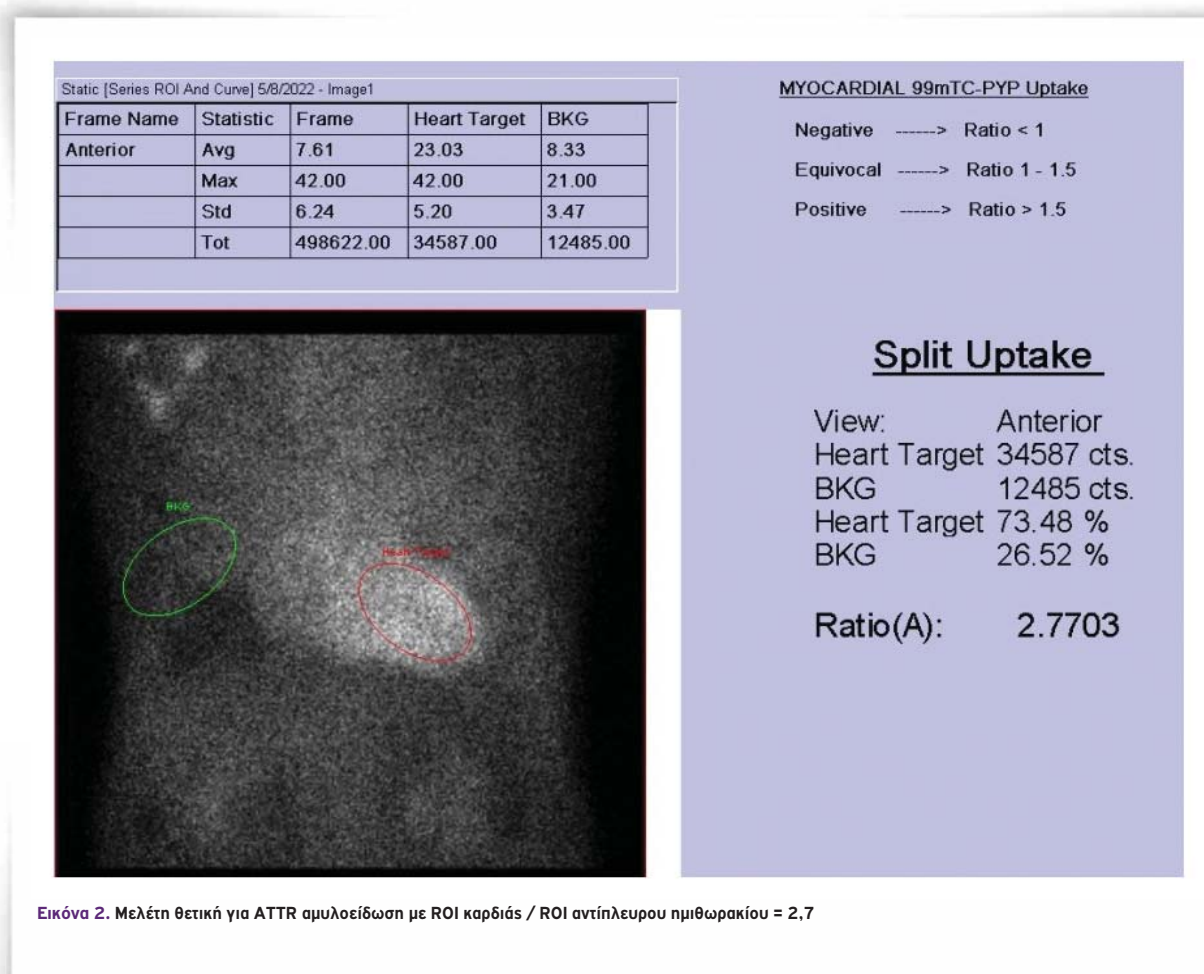
(Β) Μελέτη θετική για ATTR αμυλοείδωση.

αντίθεση με τους ασθενείς με ATTR καρδιακή αμυλοείδωση, όπου η εναπόθεση γίνεται με πολύ πιο αργό ρυθμό.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης για τη διάγνωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης είναι περίπου 91% και 92%, αντίστοιχα, ενώ σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία και απουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης ορού/ούρων, η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία (PPV)

φτάνουν το 100%.⁵ Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η σπινθηρογραφική απεικόνιση είναι ικανή να προβλέψει την έκβαση της νόσου, καθώς όσο εντονότερη και πιο εκτεταμένη είναι η μυοκαρδιακή πρόσληψη, τόσο πιο προχωρημένη θεωρείται η νόσος και με χειρότερη πρόγνωση.

Το πρωτόκολλο απεικόνισης περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και απεικόνιση στη μία ώρα και, προαιρετικά, στις



Εικόνα 2. Μελέτη θετική για ATTR αμυλοείδωση με ROI καρδιάς / ROI αντίπλευρου ημιθωρακίου = 2,7

τρεις ώρες μετά τη χορήγηση. Λαμβάνονται στατικές εικόνες στην περιοχή της καρδιάς καθώς και μια ολόσωμη και μια τομογραφική απεικόνιση. Η ολόσωμη απεικόνιση είναι βοηθητική στην περίπτωση της ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης, στο να ανιχνεύσει και εξωκαρδιακές εστίες αυξημένης καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου. Η τομογραφική απεικόνιση βοηθάει στον καλύτερο διαχωρισμό της μυοκαρδιακής πρόσληψης από την ενδοκοιλιακή δραστηριότητα, καθώς και στην εκτίμηση της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στο μυοκαρδιακό τοίχωμα.

Η εκτίμηση της σπινθηρογραφικής εικόνας γίνεται (1) κυρίως **οπτικά** εκτιμώντας την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο τοίχωμα του μυοκαρδίου, (2) **ημιποσοτικά** με εκτίμηση της μυοκαρδιακής πρόσληψης σε σχέση με την πρόσληψη από τις πλευρές και (3) **ποσοτικά** με

υπολογισμό του λόγου της μυοκαρδιακής πρόσληψης προς την πρόσληψη από το αντίπλευρο ημιθωράκιο. Λόγος >1.5, εφόσον έχει αποκλειστεί η πιθανότητα παρουσίας ελαφρών αλυσίδων ανοσοσφαιρινών στο αίμα και στα ούρα, καθιστά βέβαιη την παρουσία ATTR καρδιακής αμυλοείδωσης. Λόγος <1 καθιστά την εξέταση αρνητική για ATTR καρδιακή αμυλοείδωση, ενώ εάν ο λόγος είναι 1 – 1.5 η εξέταση θεωρείται αμφίβολη και χρήζει περαιτέρω έλεγχου (**Εικόνα 2**). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, απουσία ανιχνεύσιμης μονοκλωνικής πρωτεΐνης και με ενδείξεις καρδιακής αμυλοείδωσης στον υπερηχογραφικό έλεγχο και στον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία καρδιάς, το θετικό σπινθηρογράφημα αρκεί για να διαγνώσει την ATTR καρδιακή αμυλοείδωση.

Αρνητικό σπινθηρογράφημα: Αποκλείει την ΑΤΤΡ καρδιακή αμυλοείδωση, αλλά δεν αποκλείει την AL καρδιακή αμυλοείδωση.

Αμφίβολο σπινθηρογράφημα: Μπορεί να οφείλεται σε AL καρδιακή αμυλοείδωση ή πρώιμη ΑΤΤΡ καρδιακή αμυλοείδωση.⁶

Να ληφθεί υπόψη ότι περίπου 20% των θετικών σπινθηρογραφημάτων μπορεί να αφορά σε AL καρδιακή αμυλοείδωση και, για το λόγο αυτό, θα πρέπει πάντα να γίνεται έλεγχος για παρουσία ελαφρών αλύσων ανοσοσφαιρινών ορού/ούρων.⁶

Τα τελευταία χρόνια υψηλού κόστους φάρμακα (TTR σταθεροποιητές και TTR αναστολείς της σύνθεσης) χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΑΤΤΡ καρδιακής αμυλοείδωσης. Μελέτες, στις οποίες η Πυρηνική Ιατρική συμμετέχει με υψηλές προσδοκίες, διεξάγονται με σκοπό (1) να καθοριστεί το «φορτίο νόσου» που δικαιολογεί τη χρήση των νεότερων θεραπευτικών μέσων δεδομένου του πολύ υψηλού κόστους και των παρενεργειών τους και (2) να καθοριστούν τα κριτήρια προσδιορισμού σοβαρής νόσου η οποία δεν πρόκειται να ανταποκριθεί σε θεραπεία.

Επιπλέον θα πρέπει να πιστοποιηθεί η κατάλληλη εξέταση για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς και του προσδιορισμού του χρόνου για τροποποίηση της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidosis: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med.* 2004;255:159-78.
2. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, Bullock-Palmer R, Chang P, Eisen H, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e7–e22.
3. Westermark P, Benson M, Buxbaum J, Cohen A, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology classification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005;12(1):1-4.
4. Hanna M, Ruberg F, Maurer M, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk R, 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;75:2851–62.
5. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer M. (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.
6. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-123.

Nuclear Medicine in cardiac amyloidosis

Antigoni Velidaki, Stefania Episkopopoulou

Dept. of Nuclear Medicine, LAIKO General Hospital, Athens, Greece

Keywords: Cardiac Amyloidosis, Nuclear imaging, ^{99m}Tc-PYP, ^{99m}Tc-DPD Scintigraphy

Abstract

Cardiac Amyloidosis is an infiltrative disease caused by deposition of amyloid proteins at the myocardial extracellular space. The diagnosis of cardiac amyloidosis is based on symptoms and Laboratory and imaging Tests, but a reliable diagnosis is based only on histopathological results (cardiac or abdominal fat biopsy). Nuclear imaging plays an important role in the diagnosis and evaluation of the extent of amyloid infiltration. Nuclear scans present many advantages, such as quick evaluation and, the most important, the ability to differentiate between cardiac ATTR and AL amyloidosis.