

CENTELLOGRAFÍA CON FOSFONATOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA

**GUSTAVO J. DAQUARTI¹, ALEJANDRO MERETTA¹, MARIANA CORNELI¹, JUAN P. COSTABEL²,
MIRTA DIEZ³, OSVALDO H. MASOLI¹**

¹Sección Medicina Nuclear, Servicio de Diagnóstico por Imágenes, ²Centro de Miocardiopatías,

³Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología Clínica,
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, Argentina

Resumen La amiloidosis cardíaca del subtipo transtirretina (ATTR) es una cardiopatía restrictiva que causa insuficiencia cardíaca en un número considerable de pacientes. Su identificación temprana permitirá brindar tratamientos específicos. Sin embargo, el diagnóstico de ATTR es complejo y requiere métodos invasivos. Los fosfonatos marcados con ^{99m}Tecnecio han demostrado ser útiles para el diagnóstico, aunque en Argentina la experiencia es escasa. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de este método para diagnosticar de forma no invasiva la ATTR. Se estudiaron 46 pacientes entre septiembre de 2016 y enero de 2018 por sospecha de amiloidosis cardíaca. Se evaluó el grado de captación cardíaca con relación al tejido óseo, a la hora, mediante dos métodos: semi-cuantitativo y cuantitativo. El diagnóstico definitivo de amiloidosis y el subtipo específico fue asignado por el centro de miocardiopatías de nuestra institución siguiendo recomendaciones internacionales. Una captación \geq grado II presentó un valor predictivo positivo del 96% y negativo del 100% para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca ATTR. El valor de corte de 1.38 en la relación corazón/pulmón presentó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% para discriminar entre pacientes con ATTR de aquellos con amiloidosis por cadenas livianas u otras afecciones (área bajo la curva relación corazón/pulmón = 0.95 $p < 0.001$). La centellografía con fosfonatos marcados demostró ser un método no invasivo útil para diagnosticar ATTR. Dado que además de ser no invasiva, es una herramienta de bajo costo y ampliamente disponible en nuestro medio, su aplicación puede redundar en un beneficio clínico para muchos pacientes.

Palabras clave: amiloidosis, cardiomiopatía restrictiva, centellografía

Abstract *Bone seeking tracers' scintigraphy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis.*

Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR) is a restrictive cardiomyopathy that leads to heart failure in considerable number of patients. Early diagnosis allows specific treatment options. However, ATTR diagnosis is complex and requires invasive procedures. The utility of ^{99m}Tc-phosphate tracers for non-invasive diagnosis is well-known but the experience in Argentina is insufficient. The aim of this work was to assess the utility of ^{99m}Tc-phosphate tracers for the diagnosis of ATTR. A total of 46 scintigraphies for detection of cardiac amyloidosis performed between September 2016 and January 2018 were analyzed. Cardiac retention after one hour was assessed in relation to bone uptake using two methods: A semi-quantitative visual score (grade 0 = absent, I = low II = moderate-III = high) and a quantitative method (heart/lung ratio). The final diagnosis and the amyloidosis subtype were carried out by our institution cardiomyopathy team according to international guidelines. The positive and negative predictive values for Grade \geq II were 96% and 100% respectively for diagnosis of ATTR. Using 1.38 as cut-off value for heart/lung ratio the sensitivity and the specificity were 96% and 100%, respectively for differentiating transthyretin cardiac amyloidosis from light-chain cardiac amyloidosis and other cardiopathies. Scintigraphy with ^{99m}Tc-phosphate tracers enable noninvasive diagnosis and subtype classification of cardiac amyloidosis. The use of this non-invasive, inexpensive and widely available tool will result in better patient management.

Key words: amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, scintigraphy

La amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR) es una miocardiopatía restrictiva caracterizada por el depósito anómalo de transtirretina en el intersticio cardíaco¹.

Antiguamente considerada una enfermedad rara, hoy en día se le atribuye un número creciente de internaciones por insuficiencia cardíaca. Se estima que es responsable de >10% de los casos de insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada², y ese valor se eleva al 20% en pacientes añosos³.

Recientemente nuevos fármacos específicos han mostrado ser útiles para evitar la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad⁴⁻⁶.

Recibido: 19-VI-2018

Aceptado: 31-X-2018

Dirección postal: Gustavo Javier Daquarti, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, 1428 Buenos Aires, Argentina
e-mail: gdaquarti@icba.com.ar

Sin embargo, el diagnóstico es complejo, ya que los métodos no invasivos como el electrocardiograma, la ecografía o la resonancia magnética son incapaces de diferenciar el subtipo transtirretina de otros subtipos de amiloidosis⁷. Es por esto que muchas veces es necesario recurrir a la biopsia cardíaca⁸, una práctica invasiva, costosa, operador-dependiente y de baja disponibilidad en nuestro medio. Existe creciente evidencia que indica que es posible diagnosticar ATTR de forma no invasiva mediante el uso de fosfonatos marcados con Tecnecio 99 metaestable (Tc99m-fosfonatos)⁹. La centellografía cardíaca ofrecería un alto rédito diagnóstico. En Argentina, sin embargo, la experiencia de su uso es escasa. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la utilidad de la centellografía con Tc99m-fosfonatos para el diagnóstico de ATTR de forma no invasiva.

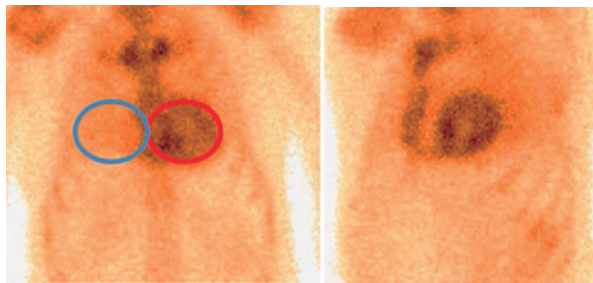
Materiales y métodos

Fueron incluidos todos los pacientes a los que se les realizó una centellografía cardíaca con fosfonatos por sospecha de amiloidosis cardíaca entre septiembre 2016 y enero 2018 en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Fueron excluidos aquellos que no tenían seguimiento en nuestra institución.

La centellografía se realizó una hora después de inyectar de forma endovenosa 20 mCi de pirofosfato 99mTc (PYP-Tc99m) o 99mTc-hidroxi-metilendifosfonato (HDMP-Tc99m). Se adquirieron imágenes en una cámara ADAC doble cabezal bajo el siguiente protocolo: 1) Imágenes planares (anterior y oblicua anterior izquierda): Matrix 128×128 un millón de cuentas; 2) Imágenes tomográficas gatilladas (GATED SPECT): Matrix 64×64 con 30 segundos por cuadro. Las imágenes fueron procesadas con el *software* VEXWIN de Veccsa. El informe fue realizado de forma independiente por dos cardiólogos con experiencia en la evaluación de estudios de cardiología nuclear. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. Se evaluó el grado de captación cardíaca en relación al tejido óseo mediante dos métodos¹⁰: 1) Semicuantitativo, siguiendo la escala visual de Perugini¹¹, donde se comparó la captación cardíaca en relación al esternón: grado 0 = captación ausente, I = captación cardíaca menor que el esternón, II = captación cardíaca similar que el esternón, III = captación cardíaca mayor que el esternón. 2) Cuantitativo: relación corazón-pulmón definida como el número obtenido de dividir las cuentas a nivel de la silueta cardíaca y las cuentas en un área de igual tamaño situada contralateralmente (Fig. 1).

Basados en los resultados de los electrocardiogramas, ecocardiogramas, valoración clínica, resonancia magnética, biopsias de tejido (cardíaco o grasa abdominal), se adjudicó el diagnóstico a cargo de un grupo de expertos en cardiopatías. Se solicitó test genético para ATTR en aquellos pacientes con alta sospecha diagnóstica cuando los métodos anteriores no fueron concluyentes. Se definió ATTR cuando presentaban imágenes ecográficas y/o de resonancia cardíaca sugerentes de amiloidosis con al menos una de las siguientes características: biopsia de tejido con marcación positiva para rojo Congo y ausencia de marcación para cadenas kappa o lambda por inmunohistoquímica; biopsia de tejido con marcación positiva para rojo Congo con inmunofijación en sangre y orina negativas y ausencia de cadenas livianas kappa y lambda en sangre; test genético positivo para TTR.

Las imágenes sugerentes de amiloidosis fueron definidas por presentar al menos tres de las siguientes características: engrosamiento septal >13 mm; dilatación biauricular; engro-



Relación corazón-pulmón: 2.4

Fig. 1.- Método cuantitativo (relación corazón-pulmón). El óvalo negro representa el área de interés cardíaca y el gris el área contralateral. El resultado surge de dividir las cuentas del área cardíaca con relación al área contralateral

samiento interauricular o valvar; patrón granular ecográfico en el *septum* interventricular; realce tardío de gadolinio con patrón subendocárdico difuso en la resonancia cardíaca. Se definió disfunción ventricular derecha como la presencia de una excursión sistólica del anillo tricúspideo (TAPSE) < 17 mm en el ecocardiograma¹².

Las variables categóricas fueron presentadas como porcentajes y las continuas como medianas con su correspondiente intervalo intercuartilo. Para su comparación se utilizaron los test de chi cuadrado o Fisher y Mann-Whitney, respectivamente. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de ATTR en la población estudiada. Se averiguó la sensibilidad y la especificidad de la relación pulmón-contralateral para el diagnóstico de ATTR mediante el análisis de la característica operativa del receptor (Curva ROC). Todas las hipótesis fueron testeadas a dos colas y se consideró significativa una $p < 0.05$. El análisis de datos fue realizado mediante SPSS para Windows 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

El estudio fue desarrollado según los principios de la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité de docencia e investigación de la institución y por un comité de ética independiente. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Resultados

Se analizaron 46 pacientes (67% hombres, 77 años \pm 11). Treinta y uno fueron diagnosticados con amiloidosis cardíaca y 15 con otras afecciones (5 por miocardiopatía hipertrófica, 5 por valvulopatías, 3 por cardiopatía isquémica y 2 por miocardiopatía idiopática). La amiloidosis fue interpretada como ATTR en 26 pacientes (84%) y asociada a cadenas livianas en 5 (16%).

Los pacientes con ATTR eran más añosos ($p = 0.002$). Presentaban un mayor grado de hipertrofia septal (17 mm vs. 15 mm) y menores niveles de troponina basal (54 ng/l vs. 100 ng/l) que aquellos con amiloidosis del subtipo cadenas livianas, aunque estas diferencias no resultaron significativas (Tabla 1).

Según la evaluación semicuantitativa, los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: captación grado 0: 8; captación grado I: 12; captación grado II: 5; captación grado III: 21. La captación \geq grado II en nuestro estudio presentó un VPP del 96% y VPN del 100% para el diag-

nóstico de ATTR. Se evidenció una captación diferencial del radiotrazador entre los pacientes con ATTR, AAL y aquellos con otras enfermedades (Fig. 2). La relación corazón/pulmón demostró tener *performance* excelente para el diagnóstico de ATTR vs. pacientes con AAL y otras afecciones (área bajo la curva = 0.95, $p < 0.001$). El valor de corte de 1.38 relación corazón/pulmón presentó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% en el análisis de curva ROC

Discusión

La diferenciación del subtipo de amiloidosis permite orientar el pronóstico y es fundamental para guiar el tratamiento^{3, 8}. La ATTR debe diferenciarse principalmente de del subtipo cadenas livianas (AAL), relacionado con una discrasia sanguínea y caracterizado por el depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas (Kappa y Lambda) debido a una sobreproducción a nivel plasmato-

TABLA 1.- Características basales diferenciadas según el subtipo de amiloidosis cardíaca

	N (Total = 46)	ATTR (Total = 26)	AAL (Total = 5)	p (ATTR vs. AAL)
Hombre, n (%)	31 (67)	20 (77)	2 (40)	0.206
Edad, años (IC 25-75)	80 (72-85)	84 (77-88)	59 (49-73)	0.002
Fibrilación auricular, n (%)	28 (61)	21 (81)	2 (40)	0.208
Marcapasos, n (%)	20 (43)	10 (38)	0 (0)	0.063
Septum, mm (IC 25-75)	16 (14-18)	17 (15-20)	15 (13-16)	0.170
FSVI, % (IC 25-75)	46 (39-51)	45 (39-50)	48 (40-52)	0.742
Disfunción VD, n (%)	39 (85)	22 (85)	4 (80)	0.840
Troponina, ng/l (IC 25-75)	54 (35-92)	54 (36-84)	100 (75-135)	0.046

ATTR: amiloidosis subtipo transtirretina; AAL: amiloidosis subtipo cadenas livianas; FSVI: función sistólica del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho

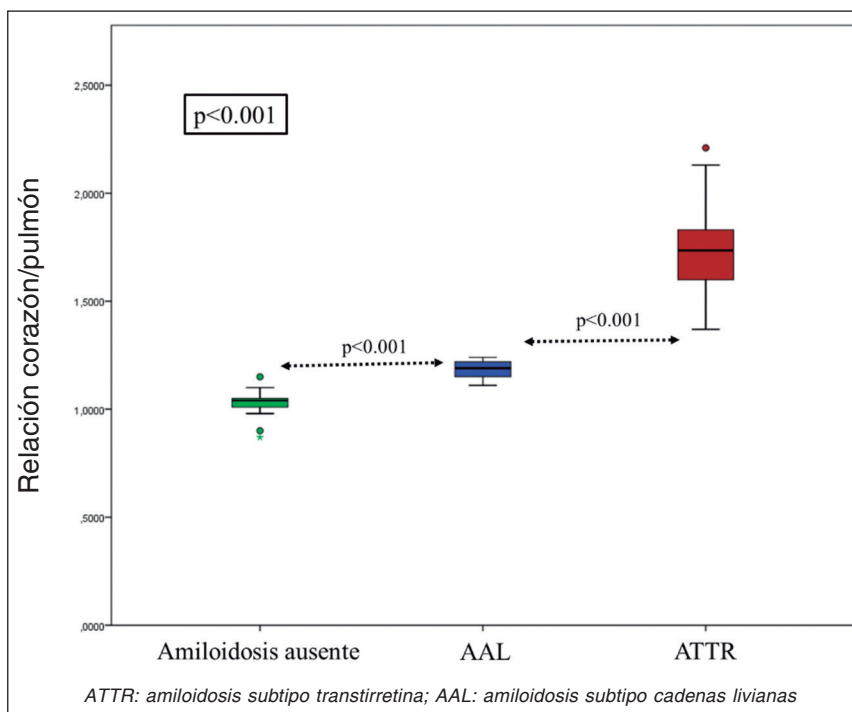


Fig. 2.- Se evidencia una captación diferencial del radiotrazador entre los pacientes que presentan amiloidosis del subtipo transtirretina, los del subtipo cadenas livianas y en los que no se constató amiloidosis cardíaca

citario¹. Nuestro trabajo agrega evidencia sobre la utilidad diagnóstica de la centellografía con fosfonatos para el diagnóstico de ATTR en nuestro país.

En un estudio multicéntrico de más de 1200 pacientes, Gilmore y col.⁹ observaron una excelente correlación entre la centellografía y el diagnóstico de ATTR mediante biopsia cardíaca. En nuestro estudio hemos utilizado ^{99m}Tc-hidroxitileno-difosfonato (HMDP) y pirofosfato (PYP). Ambos, junto con el tecnecio difosfonato (^{99m}Tc-DPD), han demostrado tener un excelente rédito diagnóstico para ATTR en publicaciones recientes^{9, 13}. El ^{99m}Tc-metilendifosfonato (^{99m}Tc-MDP), ampliamente disponible en Argentina, no estaría recomendado debido a su menor sensibilidad diagnóstica¹⁴. La explicación fisiopatológica de la utilidad de los fosfonatos radica en que el depósito amiloide estaría compuesto por material proteico dispuesto alrededor de un centro cálcico. Existiendo diferencia entre el contenido cálcico de la amiloidosis subtipo cadenas livianas (AAL) y la ATTR, el fosfonato permitiría realizar el diagnóstico diferencial entre ambos subtipos¹⁴.

La ATTR es una enfermedad que muchas veces pasa oculta tras el diagnóstico erróneo de miocardiopatía hipertrófica¹⁵ o miocardiopatía valvular aórtica¹⁶. Identificarla es importante para el tratamiento. Sin embargo, los métodos invasivos, considerados como estándar diagnóstico, suelen evitarse ya que se trata de una población añosa y con múltiples comorbilidades¹⁷.

Podemos concluir que la centellografía con fosfonatos es un método de suma utilidad para el diagnóstico y tipificación de la amiloidosis cardíaca. Siendo una herramienta no invasiva, de bajo costo y de alta disponibilidad en nuestro medio, creemos que incrementar su uso redundará en un beneficio clínico para muchos casos.

Como limitaciones señalamos que los pacientes referidos a la centellografía fueron seleccionados por presentar alta sospecha clínica e imagenológica de amiloidosis cardíaca. Así mismo es importante destacar que los médicos que asignaron el diagnóstico podrían haber tenido conocimiento del resultado de la centellografía y esto podría haber influido en el diagnóstico final. Sin embargo, consideramos esto poco relevante, ya que el diagnóstico de ATTR se fundamentó en los informes de patólogos, bioquímicos y genetistas que no tenían conocimiento del resultado del estudio de medicina nuclear.

Agradecimientos: El trabajo no podría haber sido llevado a cabo sin la extensa colaboración del equipo de Medicina Nuclear, con especial mención a los señores técnicos Néstor Blanco y Diego Coronel.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e000364.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585-94.
3. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135: 1357-1377.
4. Bordeneuve VP, Barroso FA, Merlini G, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22-31.
5. Gundapaneni B, Elliott PM, Huber P, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-16.
6. Adams D, Gonzalez-Duarte AG, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21.
7. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 466-77.
8. Izumiya Y, Takashio S, Oda S, Yamashita Y, Tsujita K. Recent advances in diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *J Cardiol* 2017; 71: 135-43.
9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-12.
10. Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R. Standardization of 99m technetium pyrophosphate imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 181-90.
11. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076-84.
12. Arvidsson S, Henein MY, Wikström G, Suhr OB. Right ventricular involvement in transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2018; 0: 1-7.
13. Galat A, Rosso J, Guellich A, et al. Usefulness of (^{99m}Tc)-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2015; 22: 210-20.
14. Rapezzi C, Gagliardi C, Milandri A. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2018. doi: 10.1007/s12350-018-1235-6. [Epub ahead of print]
15. Cortes MM, Battioni L, Sciancalepore A, Costabel JP. Amiloidosis cardíaca simulando una miocardiopatía hipertrófica. *Rev Fed Argentina Cardiol* 2015; 44: 229-32.
16. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38: 2879-87.
17. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time course of common clinical manifestations in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: Delay from symptom onset to diagnosis. *J Card Fail* 2018; 24: 131-3.