

I dieci punti che il cardiologo deve conoscere su scintigrafia miocardica con traccianti ossei, amiloidosi e cuore

Aldostefano Porcari¹, Maddalena Rossi¹, Franca Dore², Massimo Imazio³, Marianna Fontana⁴, Marco Merlo¹, Gianfranco Sinagra¹

¹Centro per la Diagnosi ed il Trattamento delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI) e Università degli Studi di Trieste, Trieste

²Dipartimento di Medicina Nucleare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI) e Università degli Studi di Trieste, Trieste

³Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Universitario "Santa Maria della Misericordia", ASUFC, Udine

⁴National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Hospital, Londra, UK

Although traditionally considered a rare and incurable condition, the perspective on cardiac amyloidosis (CA) has changed deeply over the last 10 years following major advances in diagnosis and treatment options. First, the development of non-invasive diagnostic methods, predominantly cardiac scintigraphy with bone tracers, has dramatically changed the epidemiology of the disease, revealing the real prevalence of the transthyretin-related form (ATTR), and has consistently reduced the need for histological amyloid confirmation by endomyocardial biopsy. Second, the availability of new specific therapies, such as tafamidis, has made CA early recognition a clinical need with major impact on patients' management and natural history. Since the demonstration of the essential role of bone tracer scintigraphy to non-invasively differentiate ATTR from immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL), this imaging technique has become part of the vocabulary and clinical practice of physicians of many specialties, including cardiologists managing patients with cardiomyopathies.

In this paper, we address the main questions regarding cardiac scintigraphy with bone tracers and CA, providing cardiologists with the knowledge to guide clinical indications, evaluation and clinical interpretation of images.

Key words. Cardiac amyloidosis; Clinical management; Differential diagnosis; Scintigraphy with bone tracers.

G Ital Cardiol 2022;23(6):424-432

INTRODUZIONE

Le amiloidosi sono un gruppo eterogeneo di patologie acquisite od ereditarie, localizzate o sistemiche, causate dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili derivate dall'alterato ripiegamento di alcune proteine¹. Il cuore rappresenta uno degli organi "bersaglio" più frequentemente interessati dal deposito e proprio il suo coinvolgimento, definito amiloidosi cardiaca (AC), costituisce l'elemento più rilevante nel determinare la prognosi della malattia, ancora oggi gravata da morbilità e mortalità elevate². Sebbene i precursori amiloidogenici siano diversi, le forme di AC più frequentemente incontrate nella pratica clinica sono quelle da deposito di catene leggere delle immunoglobuline (AL) o da transtiretina (TTR), sia "variante" (TTRv) sia "wild type" (TTRwt)³.

L'epidemiologia della malattia, classicamente ritenuta rara ed incurabile, è stata rivoluzionata negli ultimi anni da notevoli progressi in ambito diagnostico-terapeutico, destando interesse crescente nella comunità scientifica. Le novità più significative riguardano il mondo dell'AC da TTR (ATTR-AC), il cui iter diagnostico è stato profondamente trasformato dalla possibilità di raggiungere una diagnosi non biotica attraverso la scintigrafia miocardica con tracciante osseo. Questa metodica rappresenta lo snodo centrale dell'algoritmo proposto da Gillmore et al.⁴ e validato in un'ampia casistica di pazienti con AC dove ha raggiunto valori di sensibilità e specificità rispettivamente del 99% ed 86%, con un valore predittivo positivo prossimo al 100% se associata ad immunofissazione sierica/urinaria e dosaggio delle catene leggere libere negativo per componente monoclonale. Ne è seguita una vera rivoluzione nella pratica clinico-assistenziale: le diagnosi di ATTR sono aumentate esponenzialmente, oltre ad essere diventate più precoci, anche in virtù dei numerosi riscontri "incidentali" in corso di scintigrafie eseguite per quesiti non cardiologici. In conseguenza, la biopsia endomiocardica è stata fortemente ridimensionata nelle sue indicazioni cliniche ed è attualmente riservata ai casi più controversi⁵. Il riscontro di amiloide a livello miocardico è stato descritto più frequentemente in alcune popolazioni specifiche: 40% dei

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 27.12.2021; nuova stesura 27.01.2022; accettato 28.01.2022.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Centro per la Diagnosi ed il Trattamento delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Via Valdoni 7, 34149 Trieste
e-mail: gianfranco.sinagra@asugi.sanita.fvg.it

soggetti anziani >75 anni⁶, 13% dei pazienti con ipertrofia cardiaca ospedalizzati per scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, 4% dei soggetti operati per sindrome del tunnel carpale bilaterale⁷, 10% dei pazienti con ipertrofia cardiaca non spiegata da fattori concomitanti al momento dell'intervento per sindrome del tunnel carpale⁸, 16% dei pazienti con stenosi aortica sottoposti a sostituzione valvolare aortica percutanea, 5% dei pazienti con precedente diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica².

Questi progressi, in associazione alla disponibilità attuale di terapie "disease-modifying" come il tafamidis⁹, hanno contribuito ad accrescere l'attenzione e la consapevolezza dell'AC in specialisti di diversi ambiti: cardiologi, neurologi, ematologi, nefrologi, medici nucleari, anatomo-patologi, geriatri e internisti². La scintigrafia miocardica con tracciante osseo è così entrata nell'attività clinica quotidiana del cardiologo impegnato nella diagnosi e gestione clinica di pazienti con sospetta AC, che, pertanto, ha la necessità di incrementare le sue conoscenze ed expertise rispetto ad una metodica fino a poco tempo addietro apparentemente lontana dal mondo delle cardiomiopatie.

Questo articolo ha l'obiettivo di affrontare i principali quesiti che il cardiologo si pone nell'attività clinica quotidiana in tema di AC e scintigrafia miocardica con traccianti ossei.

QUESITO N. 1

Cos'è la scintigrafia con tracciante osseo?

La scintigrafia con tracciante osseo è un esame di medicina nucleare che, attraverso l'iniezione endovenosa di un radiofarmaco marcato con isotopi radioattivi, consente di individuare eventuali aree associate ad un accumulo del tracciante, siano esse lesioni ossee o miocardio infiltrato da amiloide. La tecnica è sicura perché la quantità di radiofarmaco iniettata determina una irradiazione minima (in media 3.2 mSv) e non sono descritti effetti collaterali; può dunque essere effettuata in tutti i soggetti ad eccezione delle donne in gravidanza o durante allattamento (se necessario, bisogna raccomandare la sospensione dell'allattamento per le successive 24-48h)¹⁰. L'indagine non richiede alcuna preparazione specifica, non necessita di digiuno e può essere eseguita anche in presenza di insufficienza renale cronica avanzata. Nell'intervallo fra la somministrazione del tracciante e l'acquisizione delle immagini, variabile in base al protocollo di acquisizione adottato, il paziente è invitato a bere un litro d'acqua per favorire l'eliminazione del radioisotopo non fissato, sia a fini dosimetrici che di qualità delle immagini¹⁰. Al termine dell'esame, non è necessario osservare particolari norme di distanziamento interpersonale, se non evitare il contatto con bambini per 24h.

QUESITO N. 2

Cosa sono i traccianti ossei e perché si legano al cuore?

I traccianti usati per la scintigrafia ossea sono difosfonati o pirofosfati, legati con un radionuclide gamma emittente, il tecnecio-99 metastabile (^{99m}Tc). Nonostante la capacità di legare l'amiloide TTR sia stata descritta fin dagli anni '80, non è ancora noto il meccanismo sottostante né il motivo per cui la captazione nell'amiloide AL sia generalmente assente o solo minima. È stato ipotizzato che il legame preferenziale nell'ATTR sia da ricondurre alla presenza di microcalcificazioni nei depositi

di TTR¹¹ e che sia inoltre diverso in relazione al tipo di mutazione e alla differente composizione delle fibrille, associate (tipo A) o meno (tipo B) a frammenti C-terminali della proteina¹².

Attualmente, solo tre traccianti sono raccomandati per l'identificazione dei depositi di amiloide a livello cardiaco: il ^{99m}Tc-pirofosfato (^{99m}Tc-PYP)¹³, l'unico approvato in America, il ^{99m}Tc-3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico (^{99m}Tc-DPD)¹⁴ ed il ^{99m}Tc-idrossimetilen-difosfonato (^{99m}Tc-HMDP)¹⁵, che hanno dimostrato, in ampie casistiche, una performance diagnostica accurata e simile^{16,17}. Tuttavia, in Italia, l'utilizzo di questi radiofarmaci per la diagnosi di AC è "off-label" e l'impiego clinico è subordinato all'ottenimento del nullaosta della direzione sanitaria di presidio e della farmacia ospedaliera.

QUESITO N. 3

Tutti i Centri di Medicina Nucleare possono eseguire scintigrafia miocardica con traccianti ossei?

In considerazione del ruolo centrale acquisito dalla scintigrafia nell'algoritmo diagnostico dell'AC⁴ e della necessità di una diagnosi di certezza ai fini di un corretto indirizzo terapeutico, è fondamentale che l'indagine sia eseguita presso Dipartimenti di Medicina Nucleare con adeguata esperienza nell'acquisizione ed interpretazione delle immagini. La strumentazione deve essere tecnologicamente adeguata, sottoposta a programmi periodici e controlli di verifica della qualità e dello stato di efficienza; il personale tecnico, medico ed infermieristico adeguatamente formato ed aggiornato su base continua¹⁰. Le immagini devono essere di buona qualità ed acquisite mediante appositi protocolli standardizzati, che prevedano sia acquisizioni planari total-body sia con tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT). La Tabella 1 mostra la strumentazione ed il protocollo in uso presso il Dipartimento di Medicina Nucleare dell'Ospedale Universi-

Tabella 1. Caratteristiche tecniche, camera e protocollo di acquisizione del Dipartimento di Medicina Nucleare dell'Ospedale Universitario di Cattinara, ASUGI, Trieste.

Camera per acquisizione dell'immagine	Symbia SPECT/TC T2 Siemens
Tracciante	^{99m} Tc-PYP
Dose media per indagine	370 MBq
Immagini planari	Matrice 256x256 Proiezioni: anteriore, laterale sinistra e/o obliqua anteriore sinistra Durata: 750 000 counts Zoom 1.46 (o adattato al paziente)
Immagini SPECT (matrice)	64x64
Collimatore	LEHR
Protocollo di acquisizione	60 and 80 min dopo la somministrazione del tracciante
Software di elaborazione per immagini planari	Hermes NM Processing
Software di elaborazione per immagini SPECT	Hermes Hybrid Reconstruction Cardiology Hermes Hybrid Recon

^{99m}Tc-PYP, tecnecio-99 metastabile-pirofosfato; LEHR, bassa energia ad elevata risoluzione; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.

tario di Cattinara, Trieste. Ai fini di ridurre il più possibile l'errore e le aree di incertezza, la metodologia di interpretazione delle immagini richiede 1) la valutazione visiva qualitativa (assenza/presenza di captazione miocardica), 2) il confronto tra l'intensità di captazione cardiaca ed ossea secondo la scala semiquantitativa dello score proposto da Perugini, e 3) nelle indagini condotte con ^{99m}Tc -PYP, il calcolo dell'indice H/CL (*heart-to-contralateral lung*)¹⁸. Il confronto tra il cardiologo che richiede l'indagine ed il medico nucleare che interpreta le immagini è fondamentale per contestualizzare clinicamente i risultati dell'esame.

QUESITO N. 4

Come viene quantificato il grado di accumulo miocardico del radiotracciante?

Il grado di accumulo miocardico del tracciante viene attualmente definito secondo la classificazione di Perugini, che prevede una valutazione visiva delle immagini scintigrafiche planari a 1 o 3 h dall'iniezione del radiofarmaco^{18,19}. L'acquisizione delle immagini planari in proiezione sia antero-posteriore sia latero-laterale è fondamentale, consentendo di discriminare la sede di accumulo del tracciante: cardiaca o extracardiaca.

La captazione da parte del miocardio viene così classificata in quattro gradi (Figura 1), in base al confronto visivo da parte dell'operatore tra l'intensità del segnale miocardico e di quello osseo:

- Grado 0: nessun accumulo cardiaco di tracciante;
- Grado 1: lieve captazione del tracciante, minore rispetto a quella ossea;
- Grado 2: captazione cardiaca comparabile a quella dell'osso, che tuttavia rimane visibile;
- Grado 3: captazione cardiaca significativa, in misura maggiore rispetto a quella dell'osso, il cui segnale appare minimo o poco evidente¹⁹.

I gradi di captazione 2 e 3 in assenza di componente monoclonale alle indagini di laboratorio permettono di porre diagnosi di ATTR-AC, come raccomandato dal recente position statement della Società Europea di Cardiologia e dai precedenti documenti di consenso²⁰.

In aggiunta alla classificazione di Perugini, esistono altri score semiquantitativi proposti per la valutazione dell'accumulo miocardico del tracciante:

- il rapporto H/CL, molto utilizzato in America;
- il rapporto H/WB (*heart-to-whole body*);
- il rapporto H/P (*heart-to-pelvis*);
- il rapporto H/S (*heart-to-skull*).

L'indice H/CL può essere calcolato sulle immagini scintigrafiche planari antero-posteriori acquisite dopo 1 o 3 h dalla somministrazione del radiofarmaco, tracciando una regione di interesse (ROI) circolare attorno al cuore, evitando di includere lo sterno ed il polmone adiacente e confrontandola poi con una ROI controlaterale delle medesime dimensioni, che non includa il ventricolo destro (*heart ROI/CL ROI*). In tal modo la captazione cardiaca può essere "normalizzata" per quella toracica e costale di background¹⁸. Un rapporto H/CL ≥ 1.5 , calcolato ad 1 h dalla somministrazione del tracciante osseo, in associazione ad un grado Perugini ≥ 2 , ha dimostrato una sensibilità del 97% ed una specificità del 100% nel distinguere l'amiloidosi ATTR dalla forma AL²¹. Inoltre, in un'analisi retrospettiva, un indice H/CL ≥ 1.6 è stato associato ad una prognosi infausta¹³. Va tuttavia sottolineato che l'indice H/CL è stato validato esclusivamente nelle scintigrafie con ^{99m}Tc -PYP e che non è raccomandato in assenza di captazione miocardica confermata alla SPECT. Può tuttavia essere utile in caso di accumuli cardiaci di equivoca interpretazione (es. Perugini 1-2) per aiutare nell'interpretazione dell'immagine¹⁸.

Gli altri score citati, H/WB, H/P, H/S, in maniera sovrapponibile all'indice H/CL, confrontano la captazione miocardica con quella corporea totale, quella pelvica e quella cranica, rispettivamente. Fra questi, applicati ad immagini ottenute con ^{99m}Tc -HMDP, il più utilizzato è il rapporto H/WB, che, per valori ≥ 3.3 , ha mostrato un'accuratezza diagnostica del

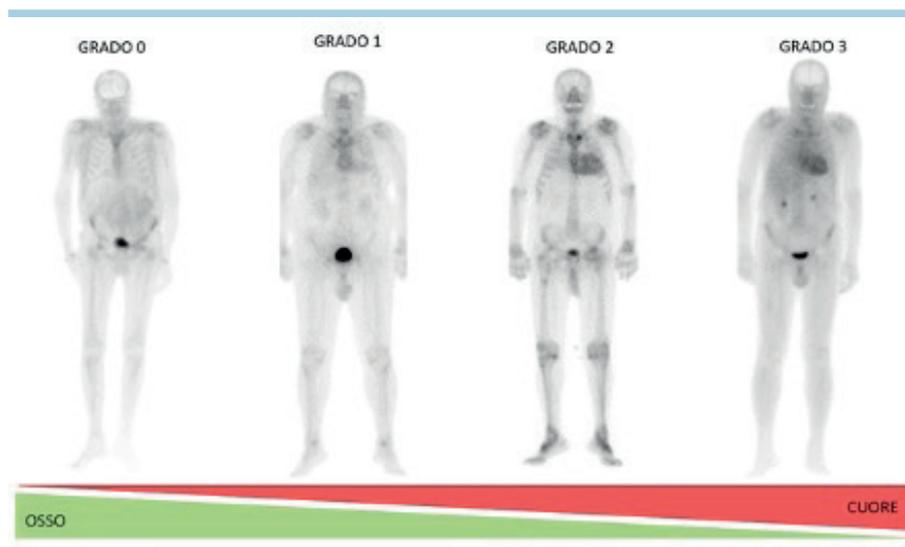


Figura 1. Possibili risultati dell'immagine planare della scintigrafia cardiaca con tracciante osseo. Da sinistra a destra: assenza di captazione cardiaca, Perugini grado 1, Perugini grado 2, Perugini grado 3.

100% nell'identificazione dell'amiloidosi ATTR¹⁷. Attualmente, il valore prognostico della captazione del ventricolo sinistro è controverso e molto dibattuto. Tuttavia, è stato recentemente osservato che la presenza di captazione del ventricolo destro potrebbe rappresentare un elemento utile nel percorso di stratificazione prognostica dei pazienti con ATTR-AC²². Laddove ritenuto utile nell'interpretazione dell'esame scintigrafico, è possibile acquisire oltre all'immagine planare anche quella con metodica SPECT/tomografia computerizzata (TC).

QUESITO N. 5

Quali sono i vantaggi dell'acquisizione SPECT rispetto alle sole immagini planari?

La metodica SPECT (SPECT/TC) permette di ottenere immagini di distribuzione tridimensionale della radioattività all'interno della sezione corporea in oggetto¹⁸. Restituendo una ricostruzione tomografica, la SPECT consente di differenziare la captazione del miocardio dal "blood-pool", ovvero la presenza di tracciante nella cavità ventricolare, dall'eventuale concomitante captazione delle strutture ossee toraciche, che potrebbe sovrapporsi all'immagine cardiaca causando falsi positivi¹⁸. La specificità della SPECT è ulteriormente incrementata se acquisita con tecnica ibrida SPECT/TC^{23,24}. Grazie alle acquisizioni SPECT, è possibile distinguere una captazione miocardica diffusa da una focale, osservabile nel danno ischemico acuto o subacuto (Figura 2). Nei pazienti con forme di malattia da TTRv che eseguono la scintigrafia nel sospetto di AC iniziale, la SPECT consente di confermare o escludere la presenza di captazione miocardica, specialmente a livello settale, sede spesso coinvolta negli stadi precoci di malattia¹⁸. Infine, l'indice H/CL può essere falsamente negativo in pazienti con pregresso remoto in-

farto del miocardio, poiché in tal caso l'uptake è limitato al miocardio vitale; l'analisi attenta delle immagini SPECT può aiutare, quindi, nel distinguere le due aree e interpretare l'immagine¹⁸.

Per questi motivi, sebbene attualmente non necessaria per la diagnosi di AC, l'importanza della metodica SPECT è riconosciuta dagli statement per l'inquadramento dei pazienti con sospetta AC ed un suo uso estensivo per la valutazione dell'accumulo miocardico è stato recentemente proposto nella realtà americana^{25,26}.

QUESITO N. 6

Qual è il significato della captazione extracardiaca?

Uno dei vantaggi dell'uso della scintigrafia con traccianti ossei è la possibilità di ottenere immagini total-body, che permettono di individuare un eventuale coinvolgimento multi-organo di malattia (Figura 2). Ad esempio, la scintigrafia con ^{99m}Tc-DPD/HMDP ha consentito di rilevare l'infiltrazione di amiloide nel muscolo scheletrico in una coorte di pazienti con amiloidosi AL²⁷ o ancora di evidenziare la captazione polmonare e dei tessuti molli. Il significato di questo riscontro è ancora controverso ed oggetto di studio, ma secondo le teorie più accreditate potrebbe essere espressione di un accumulo generalizzato dei tessuti molli secondario ad un carico amiloidotico elevato²⁸, oppure manifestazione di una circolazione polmonare alterata, nel contesto dello scompenso cardiaco²⁹. Rispetto agli altri traccianti ossei validati per la diagnosi di AC, il ^{99m}Tc-PYP possiede un comportamento peculiare caratterizzato da un'elevata percentuale di accumulo nei depositi miocardici di TTR ed un legame extracardiaco estremamente contenuto³⁰. Il meccanismo alla base di questo comportamento è ad oggi sconosciuto.

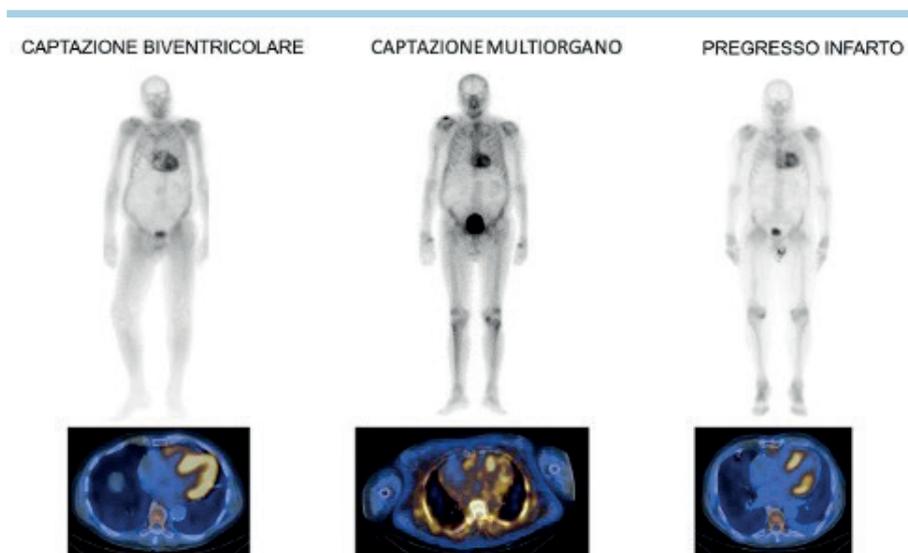


Figura 2. La tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo in diversi scenari clinici. *A sinistra*, presenza di captazione miocardica di entrambe le camere ventricolari con note minori di captazione biatriale in paziente con amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type. *Al centro*: captazione diffusa del tracciante in sede cardiaca e nei tessuti molli con evidente accumulo nel tessuto sottocutaneo e muscolare in paziente con amiloidosi da transtiretina da mutazione Val122Ile. *A destra*: paziente con pregresso infarto miocardico e amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type con captazione disomogenea nel ventricolo sinistro e nelle aree necrotiche.

QUESITO N. 7

Quando il risultato della scintigrafia con tracciante osseo non è sufficiente per confermare o escludere l'amiloidosi?

L'interpretazione della scintigrafia cardiaca con tracciante osseo nella pratica clinica è un campo in evoluzione (Tabella 2). Alcune ragionevoli certezze alla luce delle attuali conoscenze sono: 1) la presenza di captazione cardiaca è un riscontro da considerare sempre "patologico" e da indagare approfonditamente, 2) la sola presenza di accumulo cardiaco del tracciante osseo non consente di porre diagnosi di amiloidosi da ATTR, e 3) l'assenza di captazione miocardica non sempre esclude la diagnosi.

Gli scenari più frequentemente incontrati dal cardiologo nella pratica clinica sono tre:

- **Captazione cardiaca Perugini grado 2-3:** è fondamentale indagare la presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria con tutti i seguenti esami: elettroforesi siero-proteica, dosaggio delle catene leggere libere nel siero, immunofissazione sierica ed urinaria. In un paziente con scompenso cardiaco e cardiopatia a fenotipo ipertrofico, una captazione cardiaca Perugini 2-3 e nessuna componente monoclonale, la diagnosi non invasiva di ATTR-CA può essere raggiunta con un'accuratezza ed una specificità del 99% e 100%, rispettivamente. Tuttavia, se si riscontrasse una proteina monoclonale, questo stesso paziente necessiterebbe di un dato istologico (cardiaco o extracardiaco) per confermare la diagnosi⁴. Sebbene gli studi inizialmente condotti sul valore diagnostico della scintigrafia cardiaca con ^{99m}Tc-DPD nell'amiloidosi riportavano percentuali di sensibilità e specificità del 100%, nel mondo reale circa un paziente su 5 con amiloidosi AL può presentare all'immagine planare una captazione cardiaca di grado Perugini 2 o 3. In particolare, nello studio multicentrico condotto dal National Amyloidosis Center di Lon-

dra⁴, la sola scintigrafia cardiaca con ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-PYP o ^{99m}Tc-HMDP in >1200 pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca ha dimostrato di avere una sensibilità del 99% ed una specificità dell'85%; un'accuratezza diagnostica non sufficiente per la diagnosi di certezza di amiloidosi ATTR. Il problema principale era rappresentato dalla presenza di falsi positivi dovuti nell'80% dei casi a pazienti con amiloidosi AL con elevati gradi di captazione cardiaca (Perugini 2 e 3) alle immagini planari.

- **Captazione cardiaca Perugini grado 1:** pazienti con AL-AC oppure con forme da ATTR in stadi iniziali di accumulo possono presentare una captazione cardiaca di basso grado nelle immagini planari. In assenza di proteine monoclonali rilevabili compatibili con amiloidosi AL, l'acquisizione con metodica SPECT potrebbe essere utile per rilevare un eventuale accumulo miocardico nel sospetto di forma ATTR. La scintigrafia tradizionale con immagine planare non possiede la risoluzione spaziale sufficiente per discriminare l'accumulo miocardico dal fenomeno del "blood pool", ovvero la presenza del tracciante in circolo nella cavità ventricolare (Figura 3). Pertanto, in presenza di contesto clinico suggestivo per amiloidosi, l'immagine SPECT consente di confermare la captazione nel muscolo cardiaco e di definirne le sedi di maggiore intensità. Sebbene la forma ATTR si presenti spesso con gradi Perugini 2-3, un accumulo cardiaco di basso grado può essere riscontrato nell'amiloidosi ATTRwt iniziale, nella forma ATTRv o anche in eziologie differenti³¹. Pertanto, potrebbe rendersi necessario il ricorso ad un'indagine istologica con colorazioni dedicate con immunostochimica ed un'analisi genetica per rilevare eventuali mutazioni della TTR⁶.
- **Captazione cardiaca Perugini grado 0:** l'assenza di accumulo cardiaco del tracciante osseo non esclude sempre la presenza di un'amiloidosi; potrebbe essere un riscontro normale oppure patologico in base al contesto clinico. In un paziente non cardiopatico che esegue l'indagine scintigrafica per mo-

Tabella 2. Scintigrafia con tracciante osseo nelle diverse eziologie di amiloidosi cardiaca, cause di risultati falsi positivi e falsi negativi per forma da transtiretina e metodiche di verifica.

Tipo di amiloidosi	Risultato scintigrafico	Falso negativo	Falso positivo	Metodo di conferma
Stadi precoci di accumulo cardiaco (tutte le eziologie)	Perugini 0-1	✓		SPECT, RM cardiaca, BEM
AL	Perugini 0-1-2-3		✓	Ricerca CM sierica ed urinaria Conferma istologica
ATTR wild-type	Perugini 2-3			Test genetico
ATTR mutata	Perugini 0-1-2-3			Test genetico
ATTR Val122Ile	Perugini 2-3			Anamnesi familiare Test genetico
ATTR Ser77Tyr	Perugini 0-1	✓		Anamnesi familiare Neuropatia Test genetico
ATTR Phe64Leu	Perugini 0-1	✓		Anamnesi familiare Neuropatia Test genetico
Apo-A1	Perugini 0-1		✓	Test genetico Insufficienza renale

AL, amiloidosi da catene leggere; ATTR, amiloidosi da transtiretina; BEM, biopsia endomiocardica; CM, componente monoclonale; RM, risonanza magnetica; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo.

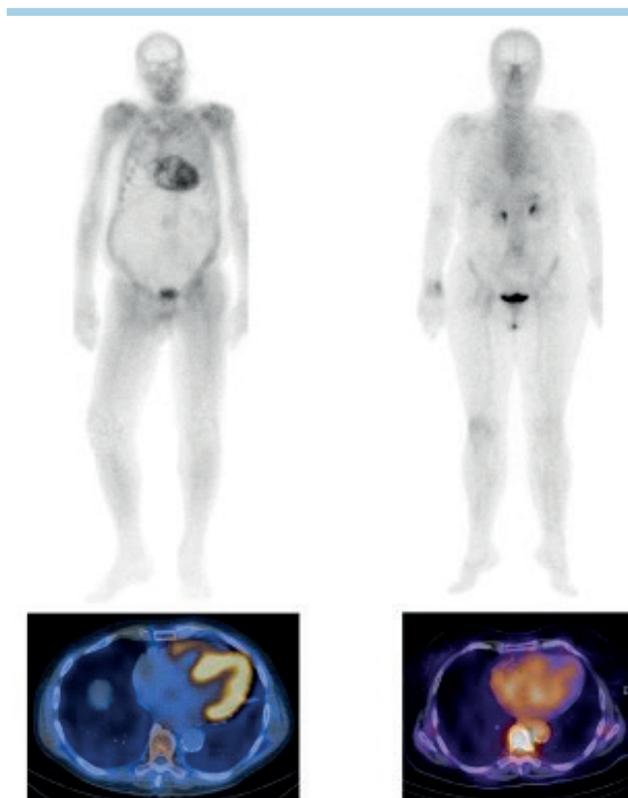


Figura 3. Ruolo della tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo nell'interpretazione della scintigrafia con tracciante osseo per la diagnosi di amiloidosi cardiaca. A sinistra: accumulo miocardico del tracciante. A destra: presenza di "blood pool".

tivi non cardiologici (es. stadiazione di neoplasia), l'assenza di captazione cardiaca è un dato da ritenersi ragionevolmente normale. Un contesto differente è quello di un paziente con sospetta AC e una componente monoclonale. In questo caso, l'assenza di tracciante osseo nel miocardio potrebbe essere un falso negativo nel contesto di un'amiloidosi AL ed è pertanto necessario eseguire una risonanza magnetica nucleare (RMN) per confermare il sospetto diagnostico²⁰. Se la RMN conferma il coinvolgimento cardiaco, la diagnosi di certezza può essere raggiunta solo attraverso la biopsia cardiaca o extracardiaca. Inoltre, in presenza di sospetto clinico⁸, la RMN cardiaca è indicata anche in assenza di componente monoclonale e, se non suggestiva, rende estremamente improbabile la presenza di AC.

QUESITO N. 8

Quali sono i falsi positivi della scintigrafia per amiloidosi da transtiretina e come indagarli?

La presenza di tracciante osseo sull'aia cardiaca può osservarsi in contesti diversi dall'amiloidosi ATTR che, se non riconosciuti, comportano delle conseguenze importanti nella gestione e nella prognosi dei malati:

- **Amiloidosi AL:** questa forma di amiloidosi può presentare una captazione cardiaca (Perugini di grado 1, 2 o 3) nel 40% dei casi³², rendendo necessaria la ricerca accurata di un'eventuale componente monoclonale.

- **Immagine di "blood pool":** in presenza di importante disfunzione sistolica biventricolare, se l'acquisizione dell'immagine è molto precoce, il tracciante osseo si troverà ancora in circolo nella cavità ventricolare restituendo un'immagine planare compatibile con captazione cardiaca, anche di alto grado (Figura 3). Pertanto, la standardizzazione (anche in termini di timing) dei protocolli di acquisizione scintigrafica tracciante-specifica è fondamentale per evitare questo scenario.
- **Fratture costali/sternali, calcificazioni valvolari/anulari, masse cardiache/extracardiache:** le aree di rimaneggiamento osseo extra- o intracardiache sono sedi di accumulo del tracciante. Ad esempio, una captazione può essere osservata in presenza di metastasi pericardiche di tumori della ghiandola mammaria o calcificazioni valvolari/anulari.
- **Amiloidosi da AApo-A:** la famiglia delle apolipoproteine può essere causa di AC. In particolare, ApoAI, ApoAII ed ApoAIV possono infiltrare il cuore e determinare a questo livello una captazione di tracciante osseo. I pazienti presentano spesso ipertensione arteriosa, proteinuria con riduzione del filtrato renale e, nella forma associata a ApoAI, segni e sintomi neuropatici. In parte, la presentazione clinica può mimare un'amiloidosi AL. Tuttavia, la storia naturale della forma da ApoAI è caratterizzata da una progressione molto lenta al contrario di quanto osservato nell'amiloidosi AL³³. L'indagine genetica è fondamentale per indagare un'amiloidosi da AApoAI e AApoAII, mentre per il sottotipo ApoAIV è necessaria la conferma istologica²⁰.
- **Infarto miocardico recente:** l'alterazione del metabolismo del calcio in seguito alla necrosi dei cardiomiociti costituisce l'ipotesi più accreditata alla base dell'accumulo di tracciante osseo osservato nel miocardio di pazienti con recente sindrome coronarica²⁰. Pertanto, la probabilità di un risultato falso positivo alla scintigrafia è maggiore nel periodo immediatamente successivo all'evento coronarico^{34,35}.
- **Insufficienza renale avanzata e dialisi:** nei pazienti con funzione renale residua gravemente compromessa o nella terapia sostitutiva dialitica, specialmente se di lunga data, la β 2-microglobulina non è eliminata dall'organismo e può depositarsi a livello cardiaco portando ad una vera e propria AC (amiloidosi da A β 2M) con accumulo miocardico di tracciante osseo²⁰.
- **Tossicità cardiaca da idrossiclorochina:** inizialmente nata come antimalarico, l'idrossiclorochina è diventata un trattamento diffuso per le malattie del tessuto connettivo. Tuttavia, nelle terapie di lunga data, questo farmaco può causare cardiotoxicità con lo sviluppo di cardiomiopatia restrittiva, talora con disturbi di conduzione atrioventricolari o intraventricolari. In questo contesto, per motivi ignoti, il tracciante osseo può accumularsi a livello cardiaco, anche con intensità elevata (Perugini grado 2), conducendo ad una diagnosi errata di amiloidosi ATTR³⁶.

Di fronte al sospetto di un falso positivo è importante indagare accuratamente il contesto clinico ed eseguire ulteriori indagini. In dettaglio, nel sospetto di "blood pool" o nell'infarto miocardico recente, la SPECT (SPECT/TC) consentirà di localizzare la sede del tracciante all'interno del cuore (cavità vs miocardio), la ricerca della componente monoclonale orienterà verso un'amiloidosi AL, l'indagine genetica di AApoAI e AApoAII ricercherà eventuali mutazioni, mentre in tutti gli altri casi sarà necessaria un'analisi istologica dell'organo interessato per confermare la diagnosi.

QUESITO N. 9

Quali sono i falsi negativi della scintigrafia per amiloidosi da transtiretina e come indagarli?

Le cause che determinano l'assenza di accumulo di tracciante osseo in presenza di AC possono essere legate al protocollo di acquisizione dell'immagine nucleare o a caratteristiche specifiche della patologia, queste ultime ancora in corso di studio. In presenza di contesto cardiologico ad alto sospetto per AC², un risultato negativo della scintigrafia può derivare da:

- *Tempo di acquisizione prematuro o ritardato*: se l'acquisizione dell'immagine planare avviene troppo presto o a distanza eccessiva dalla somministrazione del tracciante osseo, si può avere un falso risultato negativo. L'adozione di protocolli di captazione standardizzati per tipo di tracciante specifico in uso è fondamentale per evitare questa situazione.
- *Infarto miocardico esteso progressivo*: le aree di necrosi miocardica estese possono ridurre significativamente o annullare del tutto la captazione del tracciante osseo (Figura 2).
- *Stadi precocissimi dell'AC*: stadi molto precoci di infiltrazione cardiaca possono captare dosi trascurabili di tracciante osseo restituendo un'immagine compatibile con Perugini grado 0. Quando la scintigrafia è usata come test di screening in soggetti con una forma mutata di ATTR con noto tropismo cardiaco (es. Val122Ile) ed un grado Perugini 0 all'immagine planare, l'acquisizione dell'immagine con metodica SPECT consente di valutare con maggiore accuratezza eventuali captazioni miocardiche iniziali³⁷.
- *ATTR mutata*: alcune forme di TTR mutata come Phe64Leu e Ser77Tyr presentano frequentemente gradi di captazione lievi o assenti (Perugini 0-1), sfuggendo all'algoritmo diagnostico non invasivo³⁸. Il cambiamento conformazionale della struttura proteica della TTR potrebbe determinare un "camuffamento" dei possibili siti di legame del tracciante con conseguenti falsi negativi all'indagine scintigrafica. È possibile che esistano altre mutazioni della TTR con il medesimo comportamento scintigrafico, ma sono necessari ulteriori studi per comprendere questo fenomeno.
- *Uso di un tracciante osseo non validato*: l'uso di traccianti diversi da quelli raccomandati per la diagnosi di AC riduce l'accuratezza dell'esame ed incrementa il rischio di falsi negativi, come nel caso del tracciante ^{99m}Tc-metilene difosfonato (^{99m}Tc-MDP).

QUESITO N. 10

È sufficiente la presenza di un accumulo miocardico di tracciante osseo per iniziare la terapia specifica nell'amiloidosi da transtiretina?

Le strategie disponibili per il trattamento dell'amiloidosi ATTR consentono una stabilizzazione del tetramero circolante (es. tafamidis, AG-10) o un silenziamento della sua produzione a livello epatico (es. patisiran, inotersen)². Attualmente, il tafamidis è l'unico farmaco studiato in un trial di fase 3, l'ATTR-AC, e l'unico ad aver ricevuto un'indicazione per il trattamento della cardiomiopatia dagli enti regolatori del farmaco come Food and Drug Administration, European Medicines Agency e, più recentemente, Agenzia Italiana del Farmaco². In termini

di prescrivibilità, gli elementi salienti per l'accesso dei pazienti alle terapie specifiche sono: a) diagnosi di ATTR-AC secondo i criteri non-invasivi o invasivi raccomandati dalla Società Europea di Cardiologia²⁰; b) genotipizzazione per differenziare TTRwt da TTRv; c) severità dello scompenso cardiaco attraverso la valutazione con classe NYHA; d) la presenza di neuropatia associata a ATTR, condizione essenziale per avviare inotersen e patisiran.

L'impiego critico e sostenibile di queste nuove terapie richiede una riflessione sulla differenza tra "deposito miocardico di amiloide" e "AC". La presenza di captazione miocardica di tracciante osseo può infatti precedere di anni lo sviluppo di alterazioni morfologiche e funzionali del cuore, proprie dell'AC. Pertanto, la valutazione cardiologica, il dosaggio dei biomarcatori (NT-proBNP e troponina) e l'ecocardiogramma sono fondamentali per indagare la presenza di cardiopatia strutturale. L'ATTR-AC con scompenso cardiaco sintomatico (es. classe NYHA II) rappresenta un'indicazione solida per l'avvio del trattamento con tafamidis. Tuttavia, allo stato attuale delle conoscenze, la possibilità di iniziare una terapia specifica in un paziente con captazione cardiaca suggestiva di ATTR-AC, ma senza limitazione funzionale (classe NYHA I), con normali livelli dei biomarcatori e spessori cardiaci normali o solo lievemente aumentati in presenza di normale funzione sistolica rappresenta un'area grigia molto dibattuta e senza evidenze solide in termini di efficacia e sostenibilità.

Le metodiche per il monitoraggio della progressione di malattia e della risposta alle terapie specifiche sono in corso di studio. La scintigrafia con tracciante osseo, specialmente con acquisizione SPECT/TC, potrebbe essere utile per questi scopi secondo alcuni report recenti³⁹. Tuttavia, la relazione tra la variazione dei parametri scintigrafici ed il carico cardiaco di amiloide non è lineare ed è stata osservata una significativa variabilità dei riscontri nei singoli pazienti nel tempo, in particolare nell'imaging planare³⁹. In recenti report, nella maggior parte dei pazienti con amiloidosi ATTR trattati con patisiran è stata osservata una riduzione dell'accumulo cardiaco di radiofarmaco a 12 mesi dall'inizio della terapia. Tuttavia, la risposta alla terapia è stata sistemica con una riduzione della captazione dei tessuti molli e del muscolo scheletrico e un incremento dell'accumulo osseo. Pertanto, poiché la "cinetica" del tracciante dipende da più fattori, non è possibile ricondurre una variazione del grado di captazione cardiaca univocamente alla riduzione del carico di amiloide in questa sede. Saranno necessari studi dedicati per comprendere il comportamento dei traccianti ossei in corso di terapia specifica⁴⁰.

CONCLUSIONI

Recentemente la progressione delle conoscenze ha reso l'AC, da patologia rara, sottodiagnosticata, difficile da diagnosticare e incurabile, una malattia in realtà relativamente prevalente nella popolazione generale, facile da diagnosticare non invasivamente e trattabile con terapie specifiche. La scintigrafia cardiaca con tracciante osseo sta avendo un ruolo chiave in questa rivoluzione epidemiologica entrando sempre di più nella quotidianità del cardiologo clinico. Pertanto, è importante conoscere i vantaggi ed i limiti di questa metodica che ha un ruolo centrale nel raggiungimento di una diagnosi precoce di malattia. La valorizzazione del contesto di presentazione clinica dei pazienti è fondamentale per una interpretazione operativa dell'immagine scintigrafica e per valutare la

necessità di eseguire ulteriori accertamenti come una RMN cardiaca, un prelievo tissutale per analisi istologica o l'indagine genetica per mutazioni della TTR. Di fronte a casi clinici complessi o risultati inattesi la gestione multidisciplinare ed il confronto con medici di medicina nucleare esperti nell'imaging cardiovascolare costituiscono risorse preziose nel percorso di assistenza ai malati.

RIASSUNTO

L'amiloidosi cardiaca (AC), da sempre considerata una malattia rara ed incurabile, è stata oggetto, negli ultimi 10 anni, di una rivoluzione diagnostico-terapeutica. Da un lato la disponibilità di metodiche non invasive, tipicamente la scintigrafia miocardica con traccianti ossei, ha drasticamente cambiato l'epidemiologia della malattia, svelando la reale e crescente prevalenza della forma transtireti-

no-relata (ATTR), e modificato gli algoritmi diagnostici, riducendo il ricorso alla biopsia endomiocardica. Dall'altro, la disponibilità di nuove terapie specifiche, come il tafamidis, ne ha reso il riconoscimento precoce una necessità clinica e non uno sterile esercizio diagnostico. Da quando, nel 2016, Gillmore e collaboratori hanno proposto una nuova flow-chart diagnostica per la diagnosi differenziale fra ATTR e amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline (AL), attribuendo un ruolo dirimente alla scintigrafia con traccianti ossei, questa metodica è entrata nel vocabolario e nella pratica clinica del cardiologo impegnato nel campo delle cardiomiopatie.

In questo articolo cercheremo di rispondere ai principali quesiti in tema di scintigrafia miocardica con marcatori ossei ed AC, offrendo al cardiologo le conoscenze utili per orientarsi in merito a richiesta, interpretazione e contestualizzazione clinica dell'esame.

Parole chiave. Amiloidosi cardiaca; Diagnosi differenziale; Gestione clinica; Scintigrafia con tracciante osseo.

BIBLIOGRAFIA

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
2. Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: an uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med* 2020;82:7-15.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215-9.
4. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
5. Sinagra G, Porcari A, Fabris E, Merlo M. Standardizing the role of endomyocardial biopsy in current clinical practice worldwide. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1995-8.
6. Porcari A, Bussani R, Merlo M, et al. Incidence and characterization of concealed cardiac amyloidosis among unselected elderly patients undergoing post-mortem examination. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:1680.
7. Vianello PF, La Malfa G, Tini G, et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in male patients who underwent bilateral carpal tunnel surgery: the ACTU-AL study. *Int J Cardiol* 2021;329:144-7.
8. Porcari A, Pagura L, Longo F, et al. Prognostic significance of unexplained left ventricular hypertrophy in patients undergoing carpal tunnel surgery. *ESC Heart Fail* 2022;9:751-60.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16.
10. Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare. Raccomandazioni procedurali in cardiologia. <https://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/>

RP_AIMN_cuore.pdf [ultimo accesso 2 febbraio 2022].

11. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:413-7.
12. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermarck P, Lindqvist P, Sundström T. 99mTc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci* 2016;121:17-24.
13. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging. *JAMA Cardiol* 2016;1:880-9.
14. Puille M, Altland K, Linke RP, et al. 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:376-9.
15. Glaudemans AWJM, van Rheenen RWJ, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with 99m technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:35-44.
16. 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* 2019;26:1638-41.
17. Cappelli F, Gallini C, Di Mario C, et al. Accuracy of 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019;26:497-504.
18. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, 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 Card Fail* 2019;25:e1-39.
19. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac

amyloidosis using 99m Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84.

20. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, 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;42:1554-68.
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 amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:195-201.
22. Porcari A, Pagura L, Canepa M, et al. Prevalence and prognostic significance of RV uptake (biventricular uptake) at planar scintigraphy in patients with ATTR cardiac amyloidosis [abstract]. *Eur Heart J Suppl* 2021;23(Suppl G):G165.
23. Peters SMB, van der Werf NR, Segbers M, et al. Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and multi-vendor phantom study. *EJNMMI Phys* 2019;6:29.
24. Vandervoort E, Celler A, Harrop R. Implementation of an iterative scatter correction, the influence of attenuation map quality and their effect on absolute quantitation in SPECT. *Phys Med Biol* 2007;52:1527-45.
25. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2851-62.
26. Ramsay SC, Cuscaden C. The current status of quantitative SPECT/CT in the assessment of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2020;27:1464-8.
27. Hutt DF, Gilbertson J, Quigley AM, Wechalekar AD. 99m Tc-DPD scintigraphy as a novel imaging modality for identification of skeletal muscle amyloid deposition in light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:134-5.

- 28.** Cappelli F, Gallini C, Costanzo EN, et al. Lung uptake during ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy in patient with TTR cardiac amyloidosis: an underestimated phenomenon. *Int J Cardiol* 2018;254:346-50.
- 29.** Bach-Gansmo T, Wien TN, Løndalen A, Halvorsen E. Myocardial uptake of bone scintigraphic agents associated with increased pulmonary uptake. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016;36:237-41.
- 30.** Sperry BW, Gonzalez MH, Brunken R, Cerqueira MD, Hanna M, Jaber WA. Non-cardiac uptake of technetium-99m pyrophosphate in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1630-7.
- 31.** Lucchini E, Merlo M, Ballerini M, et al. Case report: Cardiac involvement by lymphoma: rare but heterogeneous condition with challenging behaviors. *Front Oncol* 2021;11:665736.
- 32.** Quarta CC, Zheng J, Hutt D, et al. ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in immunoglobulin light chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:1304-11.
- 33.** Rowczenio D, Dogan A, Theis JD, et al. Amyloidogenicity and clinical phenotype associated with five novel mutations in apolipoprotein A-I. *Am J Pathol* 2011;179:1978-87.
- 34.** Wakat MA, Chilton HM, Hackshaw BT, Cowan RJ, Ball JD, Watson NEJ. Comparison of Tc-99m pyrophosphate and Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate in acute myocardial infarction: concise communication. *J Nucl Med* 1980;21:203-6.
- 35.** Codini MA, Turner DA, Battle WE, Hassan P, Ali A, Messer JV. Value and limitations of technetium-99m stannous pyrophosphate in the detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1979;98:752-62.
- 36.** Chang ICY, Bois JP, Bois MC, Maleszewski JJ, Johnson GB, Grogan M. Hydroxychloroquine-mediated cardiotoxicity with a false-positive ^{99m}Technetium-labeled pyrophosphate scan for transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007059.
- 37.** Scully PR, Morris E, Patel KP, et al. DPD quantification in cardiac amyloidosis: a novel imaging biomarker. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1353-63.
- 38.** Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting Phe64Leu mutation-related transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1314-21.
- 39.** Ross JC, Hutt DF, Burniston M, et al. The role of serial ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in monitoring cardiac transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2022;29:38-49.
- 40.** Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, et al. Reduction in CMR derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:189-99.