

A képalkotó vizsgálatok szerepe szívamyloidosis kivizsgálásában

Pozsonyi Zoltán¹, Peskó Gergely¹, Czibor Sándor², Dohy Zsófia³,
Vágó Hajnalka³

¹Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Orvosi Képalkotó Klinika, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Pozsonyi Zoltán PhD; E-mail: pozsonyizoltanimre@gmail.com

1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.

A szisztémás amyloidosisok szívet érintő formái egyre gyakrabban kerülnek felismerésre. Ennek egyik oka az egyre érzékenyebb képalkotó vizsgálatok széles körű alkalmazása. Másik tényező, hogy szinte az összes forma esetében új, jelentős klinikai haszonnal kecsegtető gyógyszeres kezelési lehetőségek sora jelent meg az elmúlt években. Elsősorban ismeretlen eredetű balkamra-hipertrófia, megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség, low flow-low grade aortabillentyű-szűkület esetén, egyéb meglévő klinikai gyanújelek fennállásakor kell a betegségre gondolni. Ismert szisztémás amyloidosisok esetén is indokolt a szív érintettségének szűrése. A jelenlegi hosszú diagnosztikus késlekedés csökkentésének feltétele, hogy a klinikusok, valamint az echokardiográfát végzők gondoljanak a betegségre. Fontos a szívamyloidosis diagnosztikájában élvonalbeli szerepet játszó kardiális képalkotó vizsgálatok megfelelő indikációkkal történő elvégzése. Jelen közlemény apropóját a közelmúltban a témával foglalkozó konszenzuszokumentum megjelenése adja. Az összefoglaló didaktikus segítséget próbál adni a szívamyloidosis diagnosztikájához, kiemelve a képalkotó vizsgálatok szerepét.

Kulcsszavak: szívamyloidosis, echokardiográfia, szcintigráfias vizsgálat, szív-mágnesesrezonancia, képalkotás

Role of imaging modalities in diagnosing cardiac amyloidosis

Systemic amyloidosis affecting the heart is recognized more often. It is partially because of the extensive use of sensitive imaging studies. On the other hand, in the last couple of years new pharmacological treatment options were developed for nearly all types of cardiac amyloidosis, which promise significant clinical benefit for the patients. The suspicion of cardiac amyloidosis should arise primarily with left ventricular hypertrophy without clear etiology, with heart failure with preserved ejection fraction, with low-flow-low-grade aortic stenosis and with further clinical signs of the disease. When systemic amyloidosis is diagnosed then evaluation for heart involvement should be done. To reduce the long diagnostic delay, clinicians and echocardiographers should keep in mind this possible diagnosis. It is important, that cardiac imaging studies have a key role in the diagnosis of cardiac amyloidosis, and should be performed with clear indications. A consensus document was published recently on the role of imaging modalities in cardiac amyloidosis. Our review helps the reader to be up-to-date with the diagnosis of cardiac amyloidosis, and highlights the importance of imaging studies.

Keywords: cardiac amyloidosis, echocardiography, scintigraphy, cardiac magnetic resonance imaging, imaging

Bevezetés

Amyloidosisról a szervezetben jelenlévő kóros, vagy normális felépítésű fehérjék béta-redő szerkezetbe összeálló extracelluláris lerakódásáról beszélünk. Ez lehet egy szervre, annak egy részére lokalizált forma, például Alzheimer-betegségben, vagy a szervezet nagy részét érintő, szisztémás forma. A szisztémás amyloidosisok között a három leggyakoribb forma az AL-, a TTR- és az AA-típus. AL-amyloidosisban monoklonális könnyű láncok képezik a lerakódó amiloid alapját, a háttérben csontvelői plazmasejtes betegség áll. TTR-forma esetén a májban termelődő transtiretin fehérje rakódik le. Egyik formájában pontmutáció áll a betegség háttérben, ami 40–60 éves kor között kezdődik, másik formájában ismeretlen okból a vad típusú fehérje rakódik le időskorban. Az AA-amyloidosis krónikus betegséghez társul, a szérumamiloid A-fehérje az amiloid fő alkotóeleme (1). A három fő forma fontosabb tulajdonságait, és a klinikailag fontos szervérintettséget az 1. táblázat foglalja össze. Több, igen ritka szisztémás amyloidosis is létezik, ezek azonban a szívet extrém ritkán érintik, ezekről itt nem esik szó. Szívamyloidosis háttérben mintegy 95-98%-ban az AL-, mTTR-, wtTTR-forma áll. Közös bennük, hogy a prognózist a szívérintettség jelenléte, illetve annak súlyossága határozza meg. Ezt a kérdést a klinikusok számára kidolgozott prognosztikai rendszerek mind az AL-, mind TTR-formák esetében a szérum NTproBNP-szint meghatározásával közelítik meg (2, 3). Legrosszabb prognózisa az AL-formának van, ezt az mTTR-, majd a wtTTR-forma követi (4). Fontos azonban, hogy adatink az elmúlt évtizedek betegeből származnak, ma pedig az összes formában új, egyre hatékonyabb gyógyszeres kezelési lehetőség áll rendelkezésre (5).

Szívamyloidosis lehetőségére gondolhat elsőként a kardiológus, valamilyen panasz, tünet, kardiális eltérés

kapcsán, valamint fény derülhet rá, ha ismert a szisztémás betegség, és a szívérintettség jelenlétét akarjuk vizsgálni. Előbbi ismeretlen eredetű balkamra-hipertrofia, megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség, vagy low flow-low grade aortabillentyű-szűkület esetén merülhet fel. Utóbbi kettő esetén a legújabb vizsgálatok szerint akár 15-30% gyakoriságú is lehet a szívamyloidosis (6, 7). Különösen akkor gondoljunk rá, ha kétoldali carpal tunnel szindróma, nem diabéteszes eredetű nephrosis-szindróma, canalis spinalis stenosis, jelentős halláscsökkenés, hipotóniahajlam, béta-blokkoló, ACE-gátló-intolerancia, perifériás neuropathia, monoclonal gammopathy with unknown significance (MGUS), periorbitális purpura szerepel a beteg anamnézisében, ha az illető idős és férfi (wtTTR), az EKG-n relatív vagy abszolút low voltage látható (8).

A korábban rendkívül ritkának gondolt betegséget egyre gyakrabban ismerjük fel, azonban a diagnózis késése most is nagyon hosszú, gyakran éveket jelent (8). Ez vezetett oda, hogy számos ajánlás, javaslat született a diagnosztikát illetően. A következő három fejezet azt foglalja össze, hogy a szívamyloidosis kórismézésében legfontosabb három kardiológiai képalkotó eljárás mivel tud a diagnózishoz járulni, mi azok előnye, limitációja. Ezt követően mutatjuk be ezeknek a vizsgálatoknak egymáshoz viszonyított helyét, illetve a szívamyloidosis diagnosztikus kritériumrendszerét. Jelen közlemény aktualitását az adja, hogy nyolc európai, illetve USA-beli képalkotással, kardiológiával foglalkozó társaság adott ki nemrég közös ajánlást a szívamyloidosis diagnosztikáját illetően (9, 10).

Bár jelen közlemény elsősorban a szívamyloidosis képalkotó vonatkozásaival foglalkozik, egyik célja, hogy ráirányítsuk a betegségre a figyelmet, így növelve a diagnosztikus aktivitást és érzékenységet, amely egyben a jobb terápiás lehetőségek feltétele. Ezért *Donnelly* ábrájának (11) módosításával egy külön

1. TÁBLÁZAT. A leggyakoribb szisztémás amyloidosisok legfontosabb klinikai jellemzői. *Wechalekar* és *munkatársai* adatai alapján (1). A brit National Amyloid Centre 1987 és 2012 között 5100 beteget látott, a százalékos értékek innen származnak

Amyloidosis típusa	Gyakoriság	Szerzett/örökletes	Háttérben álló eltérés	Amiloidogén fehérje	Érintett szervek			
					Szív	Vese	Polyneuropátia	Egyéb
AL	68%	szerzett	plazmasejtes diszkrázia	immunoglobulin könnyűlánc	+++	+++	+	gasztrointesztinális, kötőszövet
AA	12%	szerzett	krónikus gyulladás (pl. FPS, RA)	sAA	+/-	+++	-	gasztrointesztinális
wtTTR	3%	szerzett	-	vad típusú TTR	+++	-	-	carpal tunnel szindróma
mTTR	7%	örökletes	TTR-mutáció	mutációs TTR	++	-	+++	-

TTR=transtiretin. mTTR: mutációs típusú TTR-amiloid. wtTTR: vad típusú TTR-amiloid. FPS=familiáris láz szindrómák. PNP=perifériás polyneuropathia. RA=rheumatoid arthritis. SAA=szérum amiloid A. +++ nagyon gyakori, ++ gyakori, + kevésbé gyakori; +/- ritka; - nem értelmezhető, AA=amiloid A

2. TÁBLÁZAT. Szívamyloidosis lehetőségére utaló echokardiográfias és klinikai jelek, a betegség úgynevezett „vörös lobogói”, angolul red flags. A táblázat *Donnelly és munkatársainak* közleménye alapján (3), annak többszörös módosításával készült

Szívamyloidosis – vörös lobogók	
Szívtultrahang:	
<ul style="list-style-type: none"> • ismeretlen eredetű balkamra-hipertrófia • vastag kamrafalak és szeptum mellett low voltage az EKG-n • a jobb kamra szabad falának és a billentyűk megvastagodása • low flow-low grade aortabillentyű-szűkület • megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFpEF) 	
Intolerancia béta-blokkolókkal és ACE-gátlókkal szemben	
Korábban magas vérnyomás miatt kezelt beteg esetén mért alacsony tenziók	
Kétoldali carpal tunnel miatti műtét az anamnézisben	
AL	ATTR
HFpEF és nephrosis-szindróma macroglossia, periorbitális purpura orthosztatikus hipotónia perifériás neuropathia MGUS	60 év feletti férfi – HFpEF és carpal tunnel szindróma vagy spinális stenosis hipertrófiás cardiomyopathia mint új diagnózis időskorban low flow low grade aortastenosis, mint új diagnózis időskorban mATTR a családi kórtörténetben
<small>ACE: angiotenzin-konvertáló enzim; AL: immunoglobulin könnyűlánc-amyloidosis; ATTR transztiretin-amyloidosis; EKG: elektrokardiogram; ATTRm: az ATTR mutációs, hereditár formája; HFpEF: szívelégtelenség megtartott balkamrai ejekciós frakció mellett; MGUS: kérdéses jelentőségű monoklonális gammopathia</small>	

táblázatban foglaljuk össze a legfontosabb echokardiográfias és klinikai helyzeteket (red flags – vörös lobogók), amikor a betegség lehetőségére gondolni kell (2. táblázat).

Az echokardiográfia

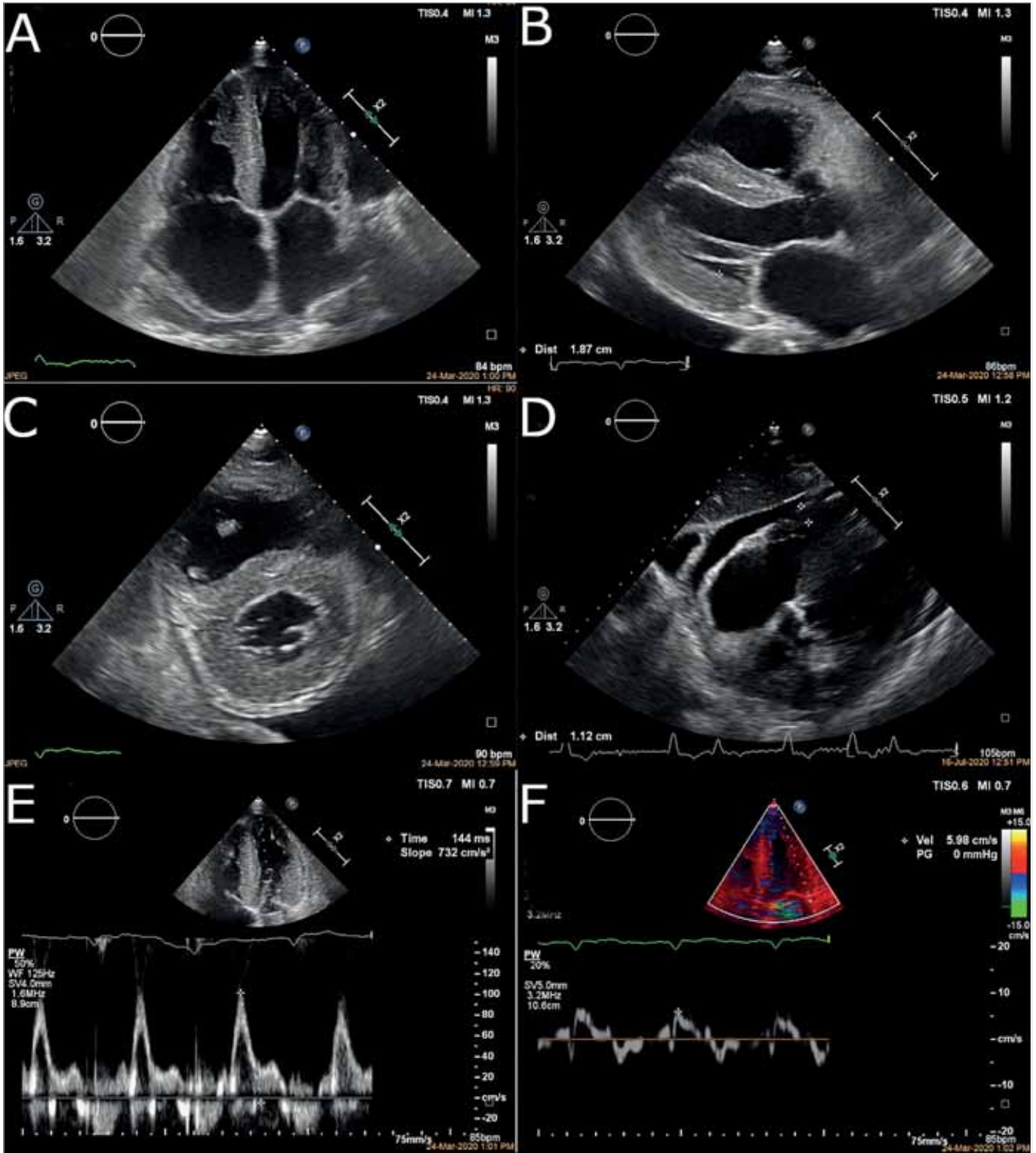
Legfontosabb előnye a könnyű elérhetőség, az ismételtelhetőség. Részben rutinszerű alkalmazása az oka az egyre gyakrabban megtalált betegségnek, egyben differenciáldiagnosztikai szerepe is van. A szívamyloidosis klasszikus szívtultrahangos jeleit érdemes lehet morfológiai és funkcionális csoportba osztani. Az elsőbe az alábbiak tartoznak: 12 mm falvastagságot meghaladó koncentrikus balkamra-hipertrófia, megvastagodott jobb kamrai szabad fal, tág pitvarok az emelkedő pitvari nyomás miatt, megvastagodott mitralis, tricuspidalis és néha aortabillentyű, megvastagodott pitvari szeptum, perikardiális folyadék, a szívelégtelenség miatt gyakran pleurális folyadék. A funkciót illetően az alábbi jellegzetességeket találjuk: Kezdetben a bal kamrai ejekciós frakció megtartott, azonban a BKH miatti szűkebb üreg miatt a verővolumen korán csökkenni kezd. A kamrai szisztolés funkció azonban már ekkor is csökkent, amit a mitralis és tricuspidalis anulus szisztolés sebességének csökkenése jelez. A globális longitudinális strain (GLS) is csökken. Később a bal kamrai ejekciós frakció is csökken. Másik funkcionális jel a kezdetben enyhébb fokú, majd egyre súlyosabb diasztolés funkciózavar. Jellemző az emelkedett bal pitvari töltőnyomás, amelynek jele a nagy mitralis E-hullám és rövid decelerációs idő mellett a szöveti Dopplerrel mért kicsi mitralis anulus diasztol-

és (E') hullám. Általában magas a számított szisztolés pulmonalis nyomás és tág az IVC.

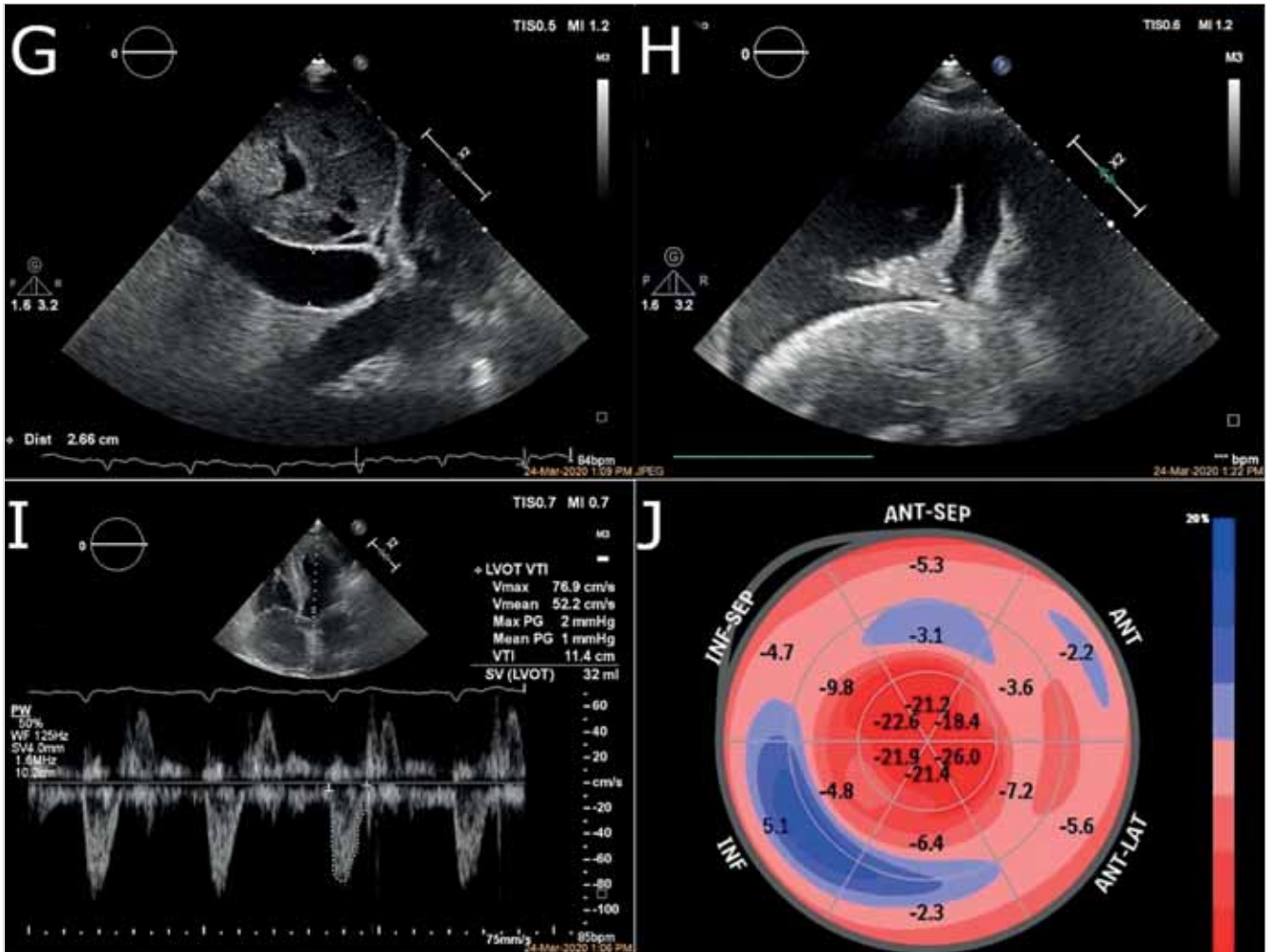
Néhány éve került leírásra egy különleges, igen szenzitív és specifikus jele a szívamyloidosisnak, ez pedig a longitudinális strain egyenetlen csökkenése a bal kamrában (12). Oki háttere nem pontosan ismert, de azt látjuk, hogy a bazális és középső harmadi strain csökkenése sokkal kifejezettebb, mint a csúcsi szegmentumoké, úgynevezett apical sparing jelensége látható. A típusos bull's eye képe miatt a cherry on the top (cseresznye a tetején) kifejezéssel is szokás illetni (1. ábra). Számszerűsítéshez a csúcsi szegmentumok strain átlagát osztjuk a középső harmadi szegmentumok strain átlagának és a bazális harmadi strain átlagösszegével (átlag csúcsi LS/[átlag bazális LS + kp harmadi-LS]). Az eredeti közleményben az egynél nagyobb szám 93% szenzitivitással és 82% specificitással jelezte az amyloidosist BKH esetén (12).

Az echokardiográfias vizsgálat során mindig érdemes legalább egy pillantást vetni az EKG-ra, hiszen jelentősebb BKH mellett low voltage a betegségre utal. Az echokardiográfia technikai okokból korlátozottan alkalmas a differenciáldiagnosztikára, ebben az MR jobban teljesít. Azonban így is az esetek jelentős részében egyéb betegségeket tárhat fel. Ezek közül a legfontosabbak: hipertrófiás cardiomyopathia, hipertónia okozta balkamra-hipertrófia, aortabillentyű-stenosis, ritka genetikai betegségek, például Fabry- és Dannon-betegség. Természetesen főleg az utóbbi esetekben a klinikum ismeretének és az MR-vizsgálatnak is nélkülözhetetlen szerepe van.

A szívtultrahang-vizsgálat lehetőséget ad a betegség progressziójának követésére vagy, ahogy szerencsére egyre többször látjuk, a betegség klinikai javulásának



1. ÁBRA. Echokardiográfiai képek, szívamyloidosis (Simmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika anyaga)
A: Csúcsi 4 üregű felvétel, amelyen a jelentős balkamra-hipertrófia mellett a tág pitvarok szembeötlőek.
B: Parasternalis hosszsz metszeti kép. 19 mm-es kamrafal, vastok mitralis billentyű. Bal oldali mellkasi folyadék a szív mögött.
C: Parasternalis rövid tengelyi végdiasztolés felvétel. Jelentős koncentrikus balkamra-hipertrófia, kicsi üreg, vastag JK szabad fal.
D: Subcostalis ablakból kevés perikardiális folyadék és 11 mm-es jobb kamrai szabad fal ábrázolódiék végdiasztolésában.
E: Sinusritmus mellett magas mitralis beáramlási E- és alacsony A-hullám, rövid DT-ídő.
F: A mitralis anulus Doppler-görbéje. A szisztolés és diasztolés hullámok is rendkívül alacsonyak.



1. ÁBRA. Echokardiográfias képek, szívamyloidosis (Simmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika anyaga)
G: Tág IVC, jobbszívfél-elégtelenség jele. **H:** A mellkas vizsgálata ülve: jobb oldalon jelentős mennyiségű hydrothorax. **I:** A bal kamrai kiáramlási pálya átmérő mérésének segítségével (nincs az ábrán) a kiáramlási pályában szisztolében mért pulztilis Doppler-görbe alapján a verővolumen számolható, a 32 ml-es érték igen alacsony. **J:** Típusos longitudinális endokardiális strain-eloszlási értékek. A csúcsban normális, máshol jelentősen csökkent. A kép ad értelmet a „cherry on top” elnevezésnek.

dokumentálására. Nemcsak a bal kamra falvastagsága, hanem a diasztolés funkciózavar foka, a perikardiális és pleurális folyadékok ábrázolása is segít a terápia hasznának megítélésében (13).

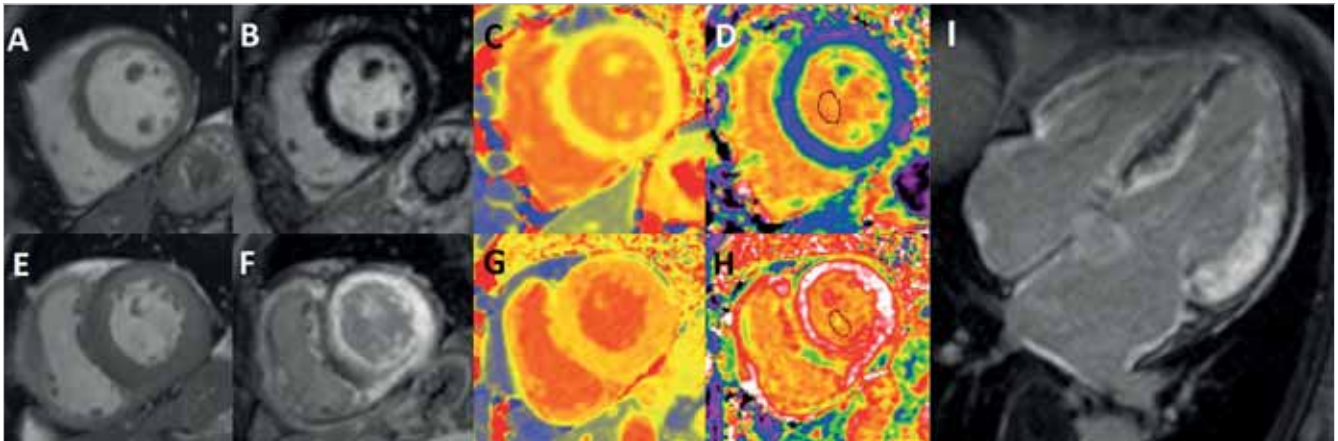
A szívultrahang fő limitációja, hogy rossz echoablak esetén nehéz a kép értékelése, a bal kamrai strain ábrázolása igen bizonytalan lesz. Nehezíti a helyzetet, hogy szívamyloidosis kezdeti stádiumában a fent leírt echokardiográfias jelek nem, vagy csak alig mutatkoznak. Ilyenkor akár még a BKH is hiányozhat, annak ellenére, hogy a biomarkerek már jelzik a szív érintettségét.

A mágnesesrezonancia-vizsgálat

A szívmágnesesrezonancia (MR)-vizsgálatnak kiemelt szerepe van a kardiális amyloidosis noninvaszív diagnosztikájában, köszönhetően annak, hogy az MR a

szív pontos morfológiai és funkcionális megítélése mellett szöveti információt is nyújt. Amyloidosisal összefüggésben a szív-MR-vizsgálat indikációja lehet bal-kamra-hipertrófia esetén az amyloidosis elkülönítése más cardiomyopathiáktól, valamint ismert szisztémás amyloidosis esetén a szív érintettségének megítélése. A kardiális amyloidosis részletes szív-MR elemzése magában foglalja a bal és jobb kamra, valamint a pitvarok morfológiai és funkcionális megítélését, a késői kontrasztanyag-halmozás értékelését, illetve a natív T_1 -mapping és extracelluláris volumen- (ECV) méréseket (10).

Az amyloidosisra jellemző késői kontrasztanyag-halmozási mintázat a körkörös subendocardialis vagy transzmurális halmozás, amely leginkább a bazális szegmentumokat érinti, és nem követi az egyes koszorúerek ellátási területét. Az esetek egy részében mindkét kamrában és a pitvarokban is kimutatható a

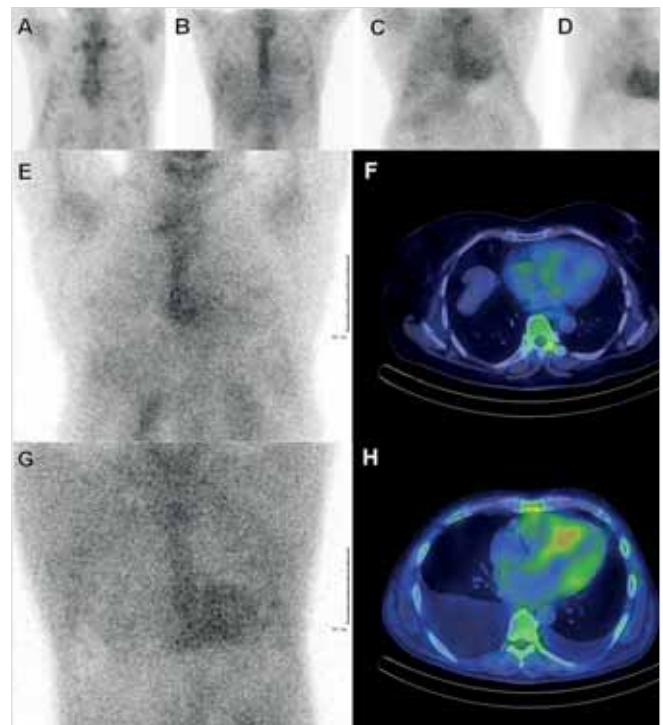


2. ÁBRA. Szív-MR-felvételek (Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika anyaga) **A–D:** Normál szív MR képe: **A:** rövid tengelyi mozgófelvétel végdiasztolés fázisban, a maximális végdiasztolés falvastagság 8 mm; **B:** késői kontrasztanyag-halmozásos felvétel, kontrasztanyag-halmozás nem azonosítható; **C:** natív T_1 -mapping felvétel, T_1 -érték 950 ms; **D:** ECV-mérés, ECV-érték 25%. **E–H:** Kardiális amyloidosis szív-MR-képe: **E:** rövid tengelyi mozgófelvétel végdiasztolés fázisban, koncentrikus balkamra-hipertrófia, a maximális végdiasztolés falvastagság 18 mm; **F:** késői kontrasztanyag-halmozásos felvétel, diffúz bal és jobb kamrai kontraszthalmozás; **G:** natív T_1 -mapping felvétel, T_1 -érték 1140 ms; **H:** ECV-mérés, ECV-érték 77%. **I:** Késői kontrasztanyag-halmozásos felvétel 4-üregi nézetben. Amyloidosisra jellemző kontraszthalmozás ábrázolódik a bal és jobb kamrai myocardiumban, valamint a pitvarokban

kontrasztanyag-halmozás (2. ábra) (14–16). Amyloidosisra jellemző, hogy az MR-vizsgálat során sokszor nehéz a myocardium „kinullázása” a késői kontraszthalmozásos felvételeken (olyan inverziós idő kiválasztása, amivel a normál szívizomszövet alacsony jeladással [feketén] ábrázolódik), illetve hogy a vér és a myocardium együtt „nullázódnak” köszönhetően a megnövekedett miokardiális ECV-nek (17). Különbséget írtak le a kontrasztanyag-halmozás mintázatában az amyloidosis típusától függően, amely szerint a transtiretin típusú amyloidosisban (szenilis szisztémás amyloidosis) gyakoribb a transzmurális kontraszthalmozás összehasonlítva a könnyűlánc-amyloidosisal (18).

Az újabb mapping technikáknak köszönhetően kvantitatív információt is kaphatunk a myocardium szöveti tulajdonságairól (19, 20). A natív T_1 -mapping segítségével kontrasztanyag adása nélkül következtethetünk miokardiális fibrózis, illetve amiloidlerakódás jelenlétére. Amyloidosisra jellemző a myocardium jelentősen emelkedett T_1 -értéke (21). Kontrasztanyag alkalmazásával a natív és kontrasztanyag utáni T_1 -mapping felvétel lehetővé teszi a miokardiális ECV mérését. Amyloidosis esetén emelkedett ECV-értéket mérhetünk akár már a kontrasztanyag-halmozás megjelenése előtt is, így az ECV-emelkedés korai markere lehet az amyloidosis kardiális érintettségének (2. ábra). Mind a natív T_1 , mind az ECV-mérés alkalmas lehet az amiloidlerakódás időbeni változásainak követésére (22, 23).

A miokardiális deformáció jellegzetes változásokat mutat amyloidosis esetén, amelynek elemzésére a strainanalízist használhatjuk. A feature tracking technika alkalmas a szív-MR-vizsgálat során készült hagyományos mozgó felvételeken a strain-paraméterek meghatározására. Amyloidosisra jellemzők a csökkent



3. ÁBRA. Szcintigráfias felvételek, illetve CT-technikával készült felvételek (Semmelweis Egyetem, Orvosi Képző Központ, Nukleáris Medicina Tanszék anyaga) **A–D:** Demonstratív anterior planaris ^{99m}Tc -pirofoszfát-szcintigráfias felvételek a Perugini-pontrendszer szerinti klasszifikációra. **A:** 0 pont, **B:** 1 pont, **C:** 2 pont, **D:** 3 pont. Részleteket lásd a szövegben. **E:** Anterior planaris ^{99m}Tc -pirofoszfát-szcintigráfias felvétel, Perugini-grade 1. **F:** a SPECT/CT-felvételen kamraüregi vérpool-aktivitás ábrázolódik. **G:** Anterior planaris ^{99m}Tc -pirofoszfát-szcintigráfias felvétel, Perugini-grade 3. **H:** a SPECT/CT-felvételen (döntően balkamrafali) miokardiális dúsulás ábrázolódik

3. TÁBLÁZAT. A szívamyloidosis diagnózisa. Szakértői konszenzusedokumentum (9, 10) módosított táblázata	
Diagnosztikai kritériumok	Amyloidosis típusa
Szívamyloidosis szövettani diagnózisa: endomiokardiális biopszia	
Endomiokardiális biopszia, Kongó-vörös festéssel, amely polarizált fényben vizsgálva almazöld kettős törést mutat. Immunhisztokémiai/tömegsterometriai tipizálás	AL, TTR, AA, egyéb típusok
Szívamyloidosis szövettani diagnózisa: extrakardiális biopszia	
TTR-amiloidot igazoló extrakardiális biopszia és típusos kardiális képalkotó jellemzők (lásd lejjebb)	TTR
AL-amiloidot igazoló extrakardiális biopszia és típusos kardiális képalkotós jellemzők vagy mással nem magyarázható biomarker, NTproBNP/hsTroponin-emelkedés	AL
TTR-szívamyloidosis diagnózisa, ^{99m}Tc-PYP, DPD, HMDP-izotóppal	
2 vagy 3 pontot érő ^{99m} Tc-PYP, DPD, HMDP-izotóp dúsítás a szívben és klonális plazmasejtes betegség hiánya (normális kappa/lambda arány, negatív immunfixáció) és típusos kardiális képalkotó jellegzetességek	TTR
Szívamyloidosis típusos jellegzetességei kardiális képalkotókkal	
Típusos echokardiográfiás vagy szív-MR jellegzetességek: az alábbi képalkotó jellemzők bármelyike, ha azok egyéb hátterét (pl. hipertónia) ki lehet zárni	
<i>Echokardiográfia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 12 mm-nél vastagabb bal kamrai falvastagság • Strainanalízis során „apical sparing” (átlag csúcsi LS/(átlag bazális LS + kp harmadi-LS)>1 • Grade II vagy súlyosabb diasztolés diszfunkció 	TTR/AL
<i>Szív MR</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nemre, életkorra korrigáltnál vastagabb balkamra-fal a mozgó felvételeken • Extracelluláris volumen>40% • Diffúz késői típusú kontrasztanyag-halmozás • Amyloidosisra típusos gadólinium kinetika, a szívizom korábban átmegy a „nullpont” mint a vér (lásd szöveg) 	TTR/AL

globális strain-paraméterek, illetve a bázis felé egyre csökkenő longitudinális strainérték (24, 25), az a kép, amit az szívlultrahangos leírásához hasonlóan „apical sparingnek” nevez az irodalom (12).

Az amyloidosis prognózisát jelentősen meghatározza a szívérintettség jelenléte. Magasabb halálozás tapasztalható azoknál az amyloidosisos betegeknél, akiknél szív MR-vizsgálat során kontraszthalmazás mutatható ki (26). Az emelkedett natív T₁-mapping-érték és az emelkedett ECV ugyancsak segíthetnek a betegek prognózisának meghatározásában (27, 28).

A szív-MR-vizsgálat limitációját, abszolút, vagy relatív ellenjavallatát, a felvételek nehezített értékelhetőségét képezi a vizsgálat korlátozott elérhetősége, a klauszrofóbia, a ritmuszavarok, elsősorban a pitvarfibrilláció fennállása, a korábban implantált pacemakerek és ICD-k, a súlyos veseelégtelenség, az orthopnoe, illetve a beteg kooperációjának hiánya.

Szcintigráfiás módszerek

Több mint négy évtizede ismert, hogy ^{99m}Tc-izotóppal jelölt difoszfónát-származékok és pirofoszfát fokozott dúsulást mutatnak szívamyloidosisban szenvedő betegek myocardiumában (29). A huszonegyedik században a jelenség intenzívebb kutatása során bizonyított nyert, hogy a szívamyloidosis leggyakrabban okozó transztiretin- és könnyűlánc-típusú amyloidosis közül

előbbiben jóval intenzívebb a miokardiális pirofoszfát/difoszfónát-dúsulás, bár a kötődési mechanizmus maig ismeretlen (hátterében a mikrokalcifikációk jelenlétét feltételezik) (30, 31). A szcintigráfiás vizsgálatok vizuális értékelésére szolgáló hatékony és nagyszámú betegen vizsgált módszer a négyfokú Perugini-pontrendszer (32), amely az alábbiak szerint írja le a dúsulás fokozatait a szívben (3. ábra):

- 0 pont: nincs dúsulás a myocardium vetületében.
- 1 pont: diszkrét dúsulás a myocardium vetületében, amely intenzitása nem haladja meg a környező csontokét.
- 2 pont: a környező csontok felvételével megegyező intenzitású miokardiális dúsulás.
- 3 pont: a környező csontok felvételénél jóval intenzívebb miokardiális dúsulás.

A szcintigráfiás módszer kiváló diagnosztikus teljesítményét támasztotta alá egy 2016-ban publikált multicentrikus kutatás, amelynek során 374 esetben állt rendelkezésre endomiokardiális biopszia szövettani eredménye, illetve pirofoszfát/difoszfónát szcintigram – utóbbin Perugini-grade 2-3 értékeket pozitívnak tekintve az izotópvizsgálat szenzitivitása 91%-nak, specificitása 87%-nak adódott transztiretin-szívamyloidosis noninvazív kimutatására (33). Amikor a szérum és vizelet könnyűlánc szintjének, valamint immunfixációs vizsgálatával kizárták a monoklonális protein jelenlétét, a vizuális szemikvantitatív 2-3 pontnak transztiretin amyloidosis irányában a specificitása és pozitív predik-

tív értéke 100% volt, 74%-os szenzitivitás mellett (33). A szcintigráfias vizsgálat robosztus és pontos voltát megerősítette egy, összesen 529 beteg publikált adatait feldolgozó metaanalízis is, amelynek során a Perugini-grade 2-3 szcintigramok szenzitivitása 92,2%-nak, specificitása 95,4%-nak bizonyult transztiretin-szívamyloidosis kimutatásában (34). Fenti eredményeket is figyelembe véve, a közelmúltban kiadott, feljebb már hivatkozott számos nemzetközi kardiológiai és képalkotó társaság által jegyzett ajánlás alapján invazív endomiokardiális biopszia elvégzése nélkül is igazoltnak tekintendő a transztiretin-szívamyloidosis jelenléte, amennyiben Perugini-grade 2-3 fokú halmozás ábrázolódik a pirofoszfát/difoszfónát szcintigráfián és monoklonális protein jelenléte laboratóriumi vizsgálattal kizárható (9, 10).

Ezen ajánlásban foglalt megfelelő használati kritériumok alapján igazolt TTR-génmutációt hordozó egyéneknél kardiális tünetek hiányában is javasolt a szcintigráfia időszakos elvégzése. Szintén szűrő jelleggel, új keletű szívelégtelenség bizonyos eseteiben (kiemelvéen a más etiológiával nem magyarázható balkamrafal-vastagodást, az alacsony áramlású és -gradiensű aortastenost és a kapcsolódó, ismeretlen etiológiájú perifériás szenzorimotoros neuropathiát) is javasolt szcintigráfias vizsgálat, transztiretin szívamyloidosis kizárására (9, 10).

Megjegyzendő, hogy rutin (onkológiai vagy ortopédiai/reumatológiai indikációval végzett) csontszcintigráfiák során is észlelhetünk ritkán miokardiális foszfonát-dúsulást szívamyloidosis hiányában is. Ennek hátterében számos, döntően gyulladásos folyamat állhat, illetve malignus és metabolikus kórképek kísérőjelenségeként is felléphetnek (35). Egy átfogó, retrospektív tanulmány során 12 400 csontszcintigráfia utólagos elemzése során 45 esetben (0,36%) ábrázolódott miokardiális halmozás, amely közel harmadában, tizennégy betegnél szívamyloidosis igazolódott (36). Ugyanakkor, egy másik, közel hétezer csontszcintigráfiát elemző tanulmány eredményei alapján a 85 évesnél idősebb férfiak 6,15%-ában ábrázolódott miokardiális foszfonát-akkumuláció, és mindegyik beteg echokardiográfiás vizsgálata szívamyloidosisra típusos eltéréseket mutatott (37).

A szcintigráfias technológia gyakorlati megfontolásai közül fontos kiemelni a SPECT (és lehetőség szerint SPECT/CT) fontosságát, mivel ezen háromdimenziós nukleáris képalkotó módszer elősegíti a tényleges miokardiális dúsulás és a szívüregi vérpool-aktivitás differenciálását, növelve a diagnosztikus pontosságot a planáris felvételekhez képest (3. ábra) (38). A hazai izotópdiaosztikai gyakorlatban széles körben elérhető difoszfónátok, a metilén-difoszfónát (MDP) és hidroximetilén-difoszfónát (HDP) közül az MDP használata kerülendő, mivel az egyéb farmakonokhoz mérhető fokú miokardiális dúsulása vitatott szívamyloidosisban (32). Összességében, a szívamyloidosis kivizsgálásában kardinális szerepet betöltő szcintigráfias módszer

rutin klinikai diagnosztikában való alkalmazhatóságát ^{99m}Tc-pirofoszfát és a ^{99m}Tc-HDP), illetve a magyarországi nukleáris medicina osztályokon a szükséges instrumentáció is rendelkezésre áll. A vizsgálat nem drága, ritmuszavarok, veseelégtelenség, implantált pacemaker esetén is elvégezhető. A vizsgálat limitációját képezheti a sugárterhelés, amelynek mértéke azonban relatíve alacsony, valamint szükség van az értékeléshez bizonyos fokú tapasztalatra is.

A szívamyloidosis diagnosztikus kritériumrendszere: a képalkotók helye

Az előző fejezetekben már idézett, két részben megjelent közleményben nyolc kardiológiai, illetve képalkotással foglalkozó szakmai társaság tett a közelmúltban javaslatot, hogyan lehet elfogadni a szívamyloidosis diagnózisát (9, 10). Ezt az érthetőség és átláthatóság kedvéért az eredeti közlemény alapján mi is táblázat formájában (3. táblázat) foglaltuk össze. Bár a táblázatban nem szerepel, szerzők közös véleménye, hogy a diagnózishoz vezető út legfontosabb lépése, hogy gondolni kell a betegségre. Ha ez megtörténik, innentől kezdve előbb-utóbb diagnózis születik. A saját betegink között tapasztalt, és az irodalomban is leírt hosszú diagnosztikus késés nem a képalkotó vizsgálatok elérhetetlenségéből, hanem a klinikai gyanú hiányából adódik. Gyakori, hogy az echokardiográfia során az észlelt balkamra-hipertrófia ellenére nem merül fel a klinikai gyanú, és nem készül strainanalízis, vagy pirofoszfát/difoszfónát izotóp-, szív-MR- és az ilyenkor szükséges laboratóriumi vizsgálat.

A táblázatból két klinikai helyzetet emelnénk ki, amely mindenképpen figyelmet érdemel az újszerű megközelítés miatt. Az egyik az, hogy ma már rutinszerű lehetőség van a TTR-szívamyloidosis igazolására biopszia végzése nélkül is. Ha 2-3 pontot ad a pirofoszfát/difoszfónát izotóp, és laborvizsgálattal kizárható a monoklonális plazmasejtes betegség jelenléte (szérum kappa- és lambda-könnyűlánc és immunofixáció végzése, vizeletből immunofixáció végzése), igazoltnak kell tekinteni a TTR-szívamyloidost. Ilyenkor a TTR-gén vizsgálata a következő lépés a vad- és mutációs típus elkülönítésére. Ez a megközelítés egyszerűségében újszerű, és lehetőséget ad az idősebb, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek szinte szűrőjellegű vizsgálatára. Első szerző szóbeli közlés alapján úgy tudja, több nyugat-európai izotóplaborban ma már ez a vizsgálat teszi ki az összes izotópvizsgálat többségét. A másik, újszerű klinikai helyzet a konszenzusközlés alapján az, amikor az AL-típusú szívamyloidosis diagnózisát úgy fogadjuk el, hogy a képalkotó vizsgálatok egyike sem utal egyértelműen a betegségre, de igazolt a monoklonális könnyű láncok jelenléte a vérben, típusos, de nem szívből származó szövettani lelet áll rendelkezésre, és a BNP, troponinszint mással meg nem magya-

rázható okból emelkedést mutat. Ilyenkor egy esetlegesen elvégzett szívizom-biopszia pozitív lenne. Ez a fajta klinikai scenárió nem is annyira ritka, saját tapasztalat szerint az AL-típusú szisztémás amyloidosisos betegek akár 10%-át is érintheti. Ez a fajta klinikai helyzet azonban felhívja arra a figyelmet, hogy az echokardiográfia és a szív-MR szenzitivitása nem éri el a 100%-ot, főleg a kezdeti stádiumban lévő betegeket lehet „elneézni”, holott pont ezeknek a betegeknek a korán elkezdett kezelésétől várható a legtöbb klinikai haszon.

A táblázatban nem szerepel, mi a teendő, ha 2-3 pontot adó pirofoszfát/difoszfónát izotópos vizsgálat mellett monoklonális könnyűlánc mutatható ki a vérből. Ilyenkor, csakúgy, mint az 1 pontot adó izotópvizsgálat után, további, elsősorban szövettani vizsgálatra van szükség. Gyakran a hasfali zsírból, gingivából, rectumból vett szövettan nem diagnosztikus, az előny-kockázat mérlegelése után érdemes lehet már elsőként az endomiokardiális biopsziát elvégezni.

Szívamyloidosisos beteg követése, a képalkotók helye

Mivel az elmúlt években mind a z AL-, mind a TTR-amyloidosisban egészen új kezelési lehetőségek merültek fel, igény keletkezett arra is, hogy a követés, a betegség lefolyásának, javulásának, progressziójának megítélését is objektív alapokra helyezzük. A gyakran rendkívül drága terápiák sikerét lehet így mérni, illetve sikertelenség esetén ezek között váltani, vagy felhagyni alkalmazásukkal, esetleg a szívtranszplantáció lehetőségét keresni. TTR esetén a közelmúltban jelent meg erre vonatkozó ajánlás (13), amely számos klinikai és laborparaméter (például: EKG, Holter, BNP, troponin, szérumszint, albuminvizsgálat, testsúlymérés, neuropathiás vizsgálatok, 6 perces járásteszt, ergospirometria, egyes esetekben a szérumszint TTR-szint mérése) 3-6 havonta történő ellenőrzése mellett az echokardiográfiának ad szerepet, azonban az értékelést komplex módon, az összes rendelkezésre álló információ alapján javasolja végezni. AL esetén a kezelést vezérlő legfontosabb paraméter a szérumszint monoklonális könnyűlánc szintjének mérése. A betegség stabilizálására, esetleg javulására ennek jelentős csökkenése esetén van reális esély. A fent részletezett paraméterek rendszeres vizsgálata mellett itt is az echokardiográfiának jut szerep, bár gyakran látjuk, hogy semmiféle, vagy minimális echos változások mellett a klinikumban és biomarkerek szintjében szignifikáns romlás/javulás következik be (39).

Következtetések

Összességében elmondható, hogy a szívamyloidosisnak nemcsak a kezelése, de a diagnosztikája is inter-

diszciplináris feladat, amelynek nagy része hárul a kardiális képalkotással foglalkozó kollégákra. Az időben történő felismerés minden forma esetén új terápiás lehetőségek, javuló életkilátások és életminőség lehetőségével kecsegtet. Kiemelendő az elsőként végzett szívultrahang fontossága, hiszen ha itt felmerül a betegség lehetősége, a páciens a további diagnosztikai vizsgálatokra időben kerülhet el.

Nyilatkozat

Szerzők a folyóirat szerzői útmutatóját elolvasták, beküldés előtt mindnyájan elolvasták a kéziratot, ami máshol nem jelent meg. A cikk megírásáért anyagi juttatásban egyikük sem részesült. A közleménnyel kapcsolatos érdeklődései, illetve érdeklődései a szerzőknek nincsenek.

Vágó Hajnalka és Dohy Zsófia munkáját az Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020) finanszírozta, a Semmelweis Egyetem Terápiás Fejlesztés és Bioimaging tématerületi programjai keretében, valamint az Innovációs és Technológiai Minisztérium és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta a Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium keretében.

Irodalom

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10038): 2641–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
- Gillmore JD, Dmy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39(30): 2799–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 989–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
- Kocher F, Kaser A, Escher F, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, et al. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. *ESC Heart Fail*. 2020. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12986>
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* 2020; 324(1): 79–89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>
- Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(21): 2638–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
- Russo D, Musumeci MB, Volpe M. The neglected issue of cardiac amyloidosis in trials on heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(9): 1740–1. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1766>
- Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirao JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract* 2020; 21(1): 198. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, 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(6): 2065–123. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6>
10. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020; 27(2): 659–73. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>
11. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017; 84(12 Suppl 3): 12–26. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s3.02>
12. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012; 98(19): 1442–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
13. Conceicao I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galan L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid* 2019; 26(3): 103–11. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1627312>
14. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111(2): 186–93. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D>
15. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(2): 155–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>
16. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10): 1022–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.049>
17. Pandey T, Jambhekar K, Shaikh R, Lensing S, Viswamitra S. Utility of the inversion scout sequence (TI scout) in diagnosing myocardial amyloid infiltration. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29(1): 103–12. <https://doi.org/10.1007/s10554-012-0042-4>
18. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(2): 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>
19. Hirschberg K DZ, Tóth A, Szabó L, Czibalmos C, Finster M, et al. A mappingtechnikák által nyújtott lehetőségek a szív-MR-vizsgálatok során: indikációk, diagnosztikus érték, limitációk és centrumunk kezdeti tapasztalatai. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50(1): 45–53. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.1.45>
20. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19(1): 75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
21. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(4): 488–97. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>
22. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(1): 152–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>
23. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(5): 810–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006>
24. Li R, Yang ZG, Xu HY, Shi K, Liu X, Diao KY, et al. Myocardial Deformation in Cardiac Amyloid Light-chain Amyloidosis: Assessed with 3T Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking. *Sci Rep* 2017; 7(1): 3794. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03699-5>
25. Williams LK, Forero JF, Popovic ZB, Phelan D, Delgado D, Rakowski H, et al. Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19(1): 61. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0376-0>
26. Raina S, Lensing SY, Nairouz RS, Pothineni NV, Hakeem A, Bhatti S, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(11): 1267–77. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.036>
27. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J* 2015; 36(4): 244–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu444>
28. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(4): 466–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053>
29. VanAntwerp JD, O'Mara RE, Pitt MJ, Walsh S. Technetium-99m-diphosphonate accumulation in amyloid. *J Nucl Med* 1975; 16(3): 238–40.
30. 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(2): 195–201. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000132>
31. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(6): 659–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.016>
32. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6): 1076–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>
33. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24): 2404–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
34. 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; 45(11): 1945–55. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4013-4>
35. Caobelli F, Paghera B, Pizzocaro C, Guerra UP. Extrasosseous myocardial uptake incidentally detected during bone scan: report of three cases and a systematic literature review of extrasosseous uptake. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2013; 16(2): 82–7.
36. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(5): 531–2. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.03.004>
37. Cuscaden C, Ramsay SC, Prasad S, Goodwin B, Smith J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02152-x>
38. 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; 75(22): 2851–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.022>
39. Castiglione V, Franzini M, Aimo A, Carecci A, Lombardi CM, Passino C, et al. Use of Biomarkers to Diagnose and Manage Cardiac Amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021