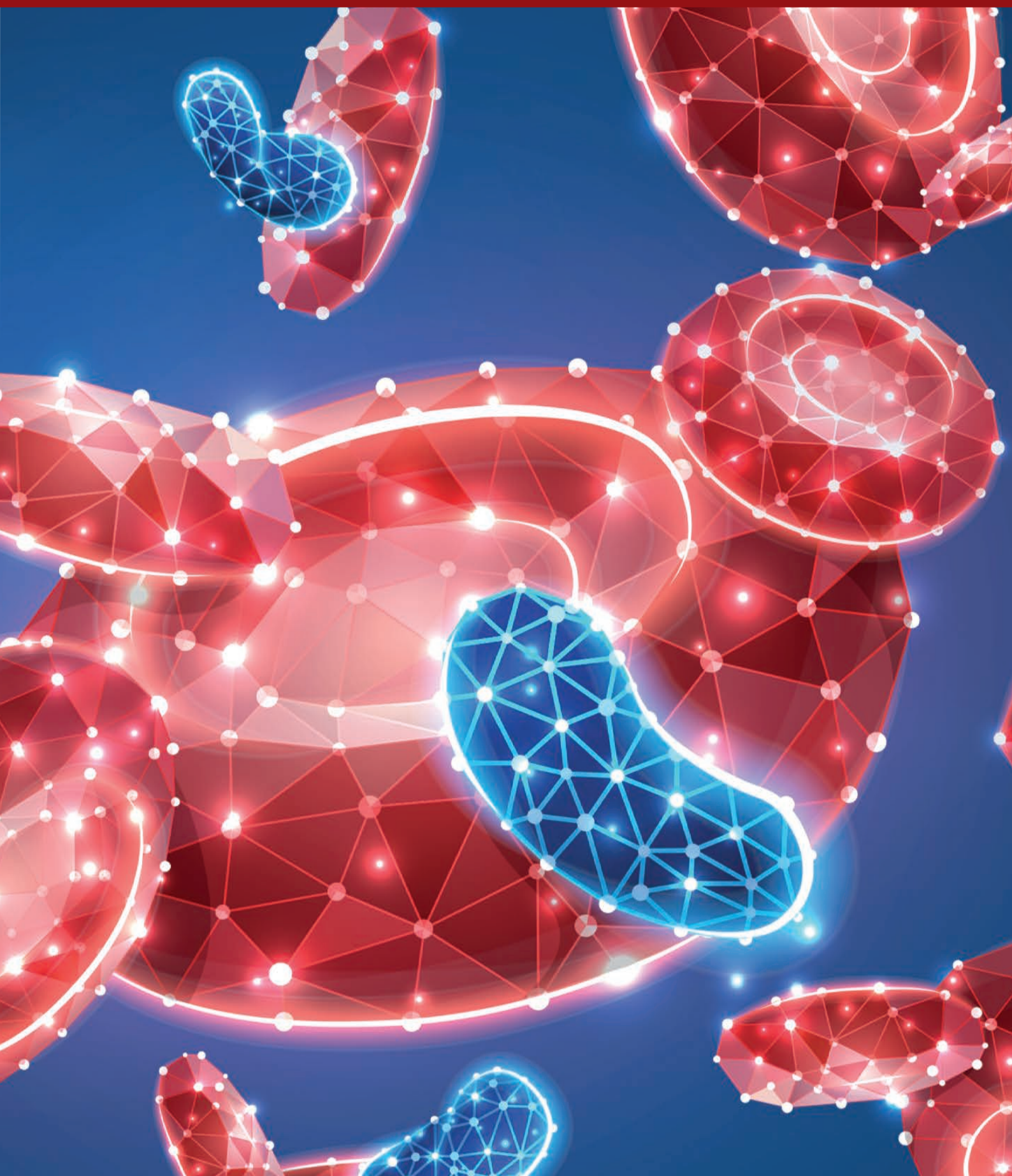




KAZUISTIKY
v angiologii

3-4 | 20
22

ROČNÍK 9



Přínos nukleární medicíny v diagnostice transthyretinové amyloidózy – kazuistika

Petra Němčíková, Vojtěch Kratochvíl

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Souhrn

Amyloidóza je heterogenní onemocnění s extracelulárním ukládáním nerozpustné patologické bílkoviny – amyloidu. Určení správného typu amyloidu je zásadní pro stanovení prognózy a následné optimální terapie. Řada zobrazovacích metod nás může upozornit na tuto diagnózu, nejdostupnější z nich je echokardiografie, nejedná se však o specifickou metodu. Typickým nálezem u echokardiografického zobrazení je hypertrofický myokard, dilatace síní, snížení longitudinální kontrakce při relativně dlouho zachovalé systolické funkci levé komory a diastolická dysfunkce levé komory s restriktivním typem plnění. Magnetická rezonance má specifický obraz difuzního pozdního syčení myokardu gadoliniovou kontrastní látkou, není však schopna rozlišit jednotlivé typy amyloidu. Biopsie se může stát falešně negativní. Důležitým pomocným bodem v diagnostice tohoto onemocnění se v posledních letech stávají zobrazovací metody nukleární medicíny.

Předložená kazuistika poukazuje na případ 77leté ženy, u které ^{99m}Tc -DPD scintigrafie odhalila transthyretinovou formu srdeční amyloidózy.

Summary

Benefits of nuclear medicine in the diagnosis of transthyretin amyloidosis – case report

Amyloidosis is a heterogeneous disease with extracellular deposition of insoluble pathological protein – amyloid. Determining the correct type of amyloid is essential for determining prognosis and subsequent optimal therapy. A number of imaging methods can alert us to this diagnosis, the most available of which is echocardiography, but it is not a specific method. Typical findings on echocardiographic imaging are hypertrophic myocardium, dilation of the atria, reduced longitudinal contraction with relatively long-preserved systolic function of the left ventricle, and diastolic dysfunction of the left ventricle with a restrictive type of filling. Magnetic resonance imaging has a specific image of diffuse late saturation of the myocardium with gadolinium contrast material, but it is not able to differentiate between individual types of amyloid. Biopsies can become false negative. In recent years, imaging methods of nuclear medicine have become an important auxiliary point in the diagnosis of this disease.

The presented case report refers to the case of a 77-year-old woman in whom ^{99m}Tc -DPD scintigraphy revealed the transthyretin form of cardiac amyloidosis.

Klíčová slova

- transthyretinová amyloidóza
- echokardiografie
- DPD scan
- scintigrafie

Keywords

- transthyretin amyloidosis
- echocardiography
- DPD scan
- scintigraphy

Úvod

Amyloidóza je onemocnění charakterizované extracelulárním ukládáním amyloidu, nerozpustné patologické bílkoviny. Klinická manifestace se odvíjí od typu amyloidu a určení správného typu amyloidu je zcela zásadní pro stanovení prognózy a optimální terapie. Mezi časté projevy tohoto onemocnění patří mimo jiné i kardiální postižení, kdy dochází k depozici amyloidu v extracelulárním prostoru myokardu. I když je známo mnoho typů amyloidózy, je převážná část klinicky ma-

nifestních případů kardiálního postižení (více než 95 %) způsobena transthyretinovou amyloidózou nebo AL amyloidózou. Vzácně může být amyloidní kardiomyopatie způsobena AA amyloidózou (SAA protein) nebo ApoA1 amyloidózou (apolipoprotein A1). Transthyretinová amyloidóza (TTR amyloidóza) je důsledkem depozice transthyretinu, dříve známého jako prealbumin. Tento protein, syntetizovaný v játrech, cirkuluje ve formě tetrameru a slouží k transportu hormonů štítné žlázy a retinolu. U TTR amyloidózy dochází k disociaci těchto tetramerů na monomery a oligomery a k následné tvorbě de-

pozit amyloidu. Hereditární TTR amyloidóza (ATTRm) je způsobena genetickou mutací, která vede k nestabilitě struktury tetrameru transthyretinu. V současné době je známo více než 120 mutací transthyretinu. U wild-type TTR amyloidózy (ATTRwt), známé také jako senilní TTR amyloidóza, dochází k depozici wild-type transthyretinu. Prevalence ATTRwt stoupá s věkem a převážná část pacientů je starších 60 let. ATTRwt je považována za poddiagnostikovanou příčinu srdečního selhání. Senilní TTR amyloidóza byla dlouho považována za onemocnění, které postihuje převážně muže. Recentní studie však prokazují, že mezi pacienty s tímto onemocněním je signifikantní počet žen.

U AL amyloidózy je amyloid tvořen fragmenty lehkých řetězců imunoglobulinů. V patologické klasifikaci bývá označována jako primární amyloidóza. AL amyloidóza je onemocněním starších dospělých. Průměrný věk nemocných je 64 let a méně než 5 % pacientů je mladších 40 let; 65–70 % nemocných jsou muži.

Zobrazovací metody

Iničiální zobrazovací metodou by měla být echokardiografie. Pro amyloidózu srdce je základním nálezem hypertrofie levé komory se zvýšenou echogenitou myokardu, která v literatuře bývá popisována jako „obraz hvězdného nebe“, hypertrofie volné stěny pravé komory a interatriálního septa, perikardiální výpotek. V časných stádiích onemocnění již bývá přítomna diastolická dysfunkce, zatímco systolická dysfunkce naopak bývá až pozdějším nálezem. Endomyokardiální biopsie (EMB) je základní diagnostickou metodou v diferenciální diagnostice kardiální amyloidózy. Je vysoce senzitivní, je však invazivní procedurou zatíženou např. rizikem ruptury volné srdeční stěny, hemoperikardu. Není však vyžadována, pokud při scintigrafii bylo prokázáno kardiální postižení při současné absenci laboratorně prokázaného monoklonálního proteinu. V ostatních případech je provedení endomyokardiální biopsie s následným histologickým a imunohistochemickým vyšetřením nezbytné.

Magnetická rezonance přináší vysoké tkáňové rozlišení, možnost zobrazení řady funkčních parametrů a velmi přesnou charakterizaci srdečního postižení. Také však není obvykle schopna spolehlivého odlišení ATTR od AL.

V poslední době byla nashromážděna řada literárních důkazů, že pro srdeční ATTR je ve většině případů charakteristická zvýšená akumulace osteotropních radiofarmak v myokardu. Tato vlastnost byla prokázána pro značené bisfosfonáty, pyrofosfát i ^{18}F -NaF. Nejvíce zkušeností bylo publikováno s pyrofosfáty a scintigrafií s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značenou 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylovou kyselinou ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD, alt. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -butedronát; dále jen DPD). V ČR byl pro tuto indikaci schválen Specifický léčebný program právě s DPD. Diagnostiku srdeční amyloidózy lze provést i pomocí radiofarmak pro PET určených primárně k průkazu amyloidových plaků v rámci diferenciální diagnosticky demencí (^{18}F značené florbetabenem, florbetapirem, flutemetamolem), toto nasazení je však v současnosti spíše experimentální, není racionální z pohledu finančních nákladů.

Ani izolovaná zvýšená akumulace DPD není pro jednotlivé subtypy amyloidózy specifická, může se akumulovat při postižení AL i ATTR, u některých podtypů hereditární ATTR se naopak nevychytává. Je však velmi spolehlivým indikátorem ATTR, pokud je prokázána typická aktivita v myokardu a laboratorním vyšetřením je zároveň vyloučena AL. Pak může díky vysoké pozitivní prediktivní hodnotě a specifitě této kombinace vyšetření pro diagnostiku srdeční ATTR nahradit EMB.

Diagnostika

Diagnostika tohoto onemocnění by měla zahrnovat základní laboratorní vyšetření, EKG, zobrazovací metody a bioptické vyšetření. Laboratorní vyšetření pomáhají k určení závažnosti postižení jednotlivých orgánů a k odlišení jednotlivých typů amyloidóz (průkaz monoklonální produkce patologického proteinu v séru a moči, poměr volných lehkých řetězců). Natriuretické peptidy a hodnoty srdečních troponinů bývají u pacientů s kardiální amyloidózou běžně zvýšené, u pacientů s TTR amyloidózou mírně, naopak u pacientů s AL amyloidózou výrazně. To bývá asociováno s kardiotoxickým efektem lehkých řetězců. Na EKG může být nález nízké voltáže, mohou být prokázány převodní poruchy či fibrilace síní. U pacientů s TTR amyloidózou bývají poměrně častým nálezem raménkové blokády. Pro identifikaci TTR amyloidózy je klíčovou zobrazovací metodou scintigrafie pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxalové kyseliny ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD scan). Standardně po planárních celotělových scintigramech doplňujeme SPECT/low-dose CT hrudníku, které přispívá ke zpřesnění popisu rozložení a charakteru aktivity v myokardu a k odlišení aktivity krevního poolu a kosti.

Nálezy jsou dále stratifikovány pomocí Perugini staging systému.

Perugini skóre

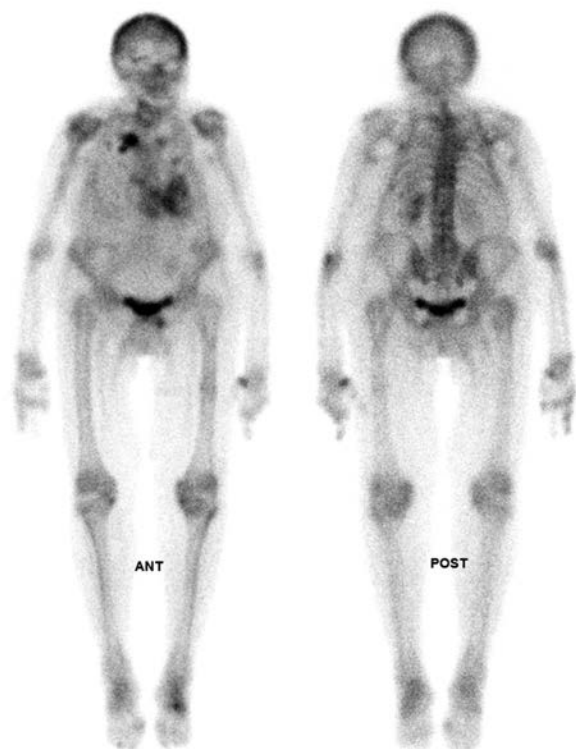
- 0: žádná akumulace v myokardu a normální aktivita skeletu
- 1: akumulace v myokardu vizuálně nižší než aktivita skeletu
- 2: akumulace v myokardu vizuálně stejná jako aktivita žeber
- 3: akumulace v myokardu výrazně vyšší než aktivita žeber (aktivita žeber snižena nebo chybí)

V případě stupně 1 tento nález může být doložen u různých typů amyloidózy a měla by tedy být následně provedena endomyokardiální biopsie. Stupeň 2 nebo 3 v kontextu dalších vyšetření (vyloučení AL amyloidózy) a při klinické suspekci podporuje diagnózu TTR amyloidózy. V případě těchto nálezů není tedy bezpodmínečně vyžadováno provedení endomyokardiální biopsie, vždy by však mělo následovat genetické vyšetření k odlišení ATTRm od ATTRwt.

Kazuistika

77letá žena s celou řadou komorbidit (fibrilace síní, hypercholesterolemie, epilepsie, cévní mozková příhoda (CMP) v anamnéze, stenóza aortální chlopně) byla přijata na kardiologické

Obr. 1: Planární scintigram v přední a zadní projekci – zvýšená akumulace DPD v myokardu (Perugini 3)

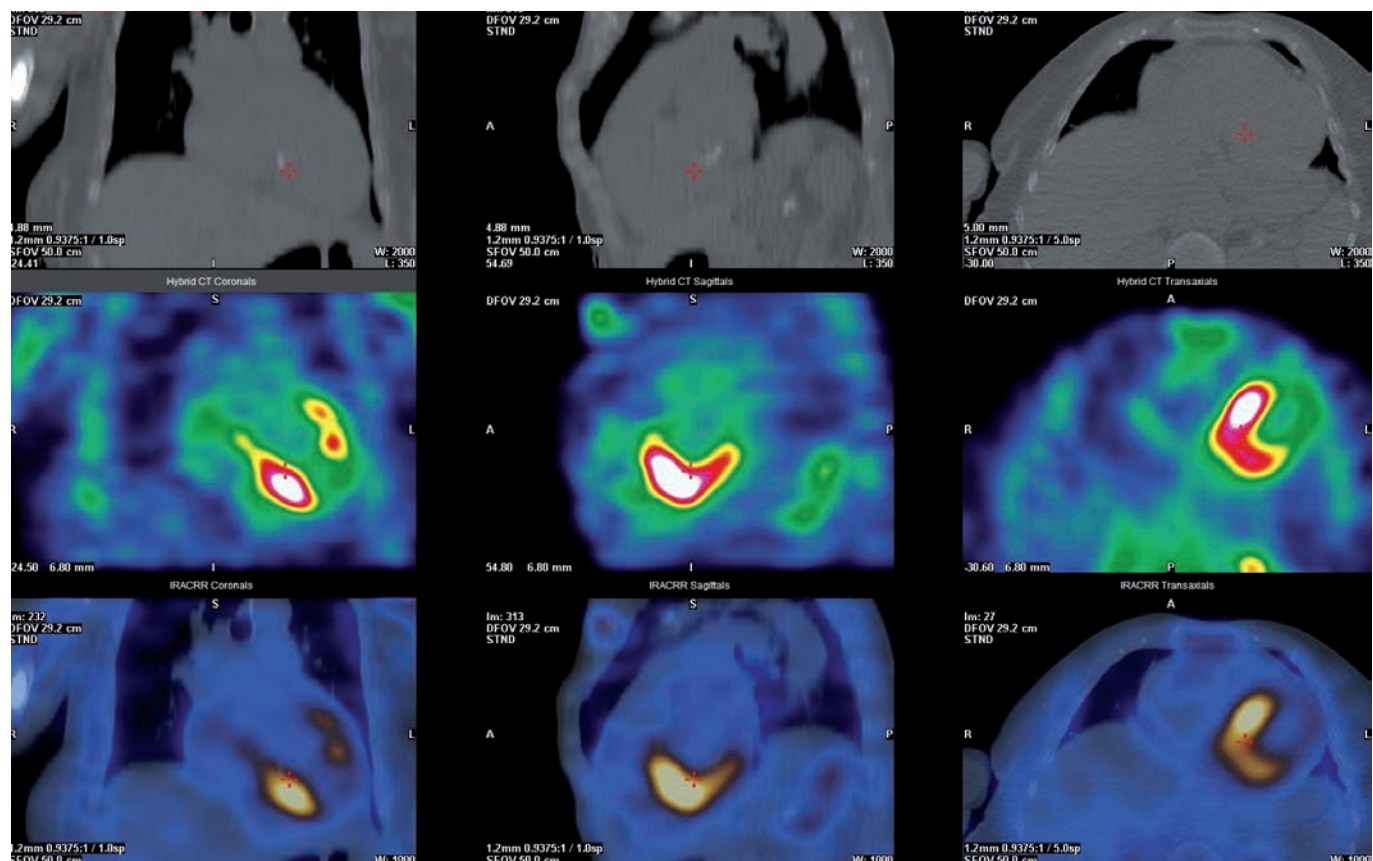


Zdroj: Oddělení nukleární medicíny (ONM), Nemocnice České Budějovice

oddělení v červenci 2022 k dovyšetření aortální stenózy, anamnesticky recentně proběhlé srdeční selhání při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor, dlouhodobě trvající námahovou dušností, bez bolestí na hrudi. Pacientka podstoupila ultrazvukové vyšetření (UZ) srdce, kde levá komora byla hypertrofická s maximem postižení septa a přední stěny, dobře symetricky kontrahovala, ejekční frakce (EF) kolem 75 %, diastolická dysfunkce. Chlopně byly degenerativně změněny, byla přítomna středně těžká aortální stenóza s vypočtenou plochou ústí 1,1 cm², tj. 0,81 cm²/m², bez regurgitace, dále byla přítomna mitrální regurgitace 1. stupně a stopová trikuspidální regurgitace. Perikard byl bez výpotku.

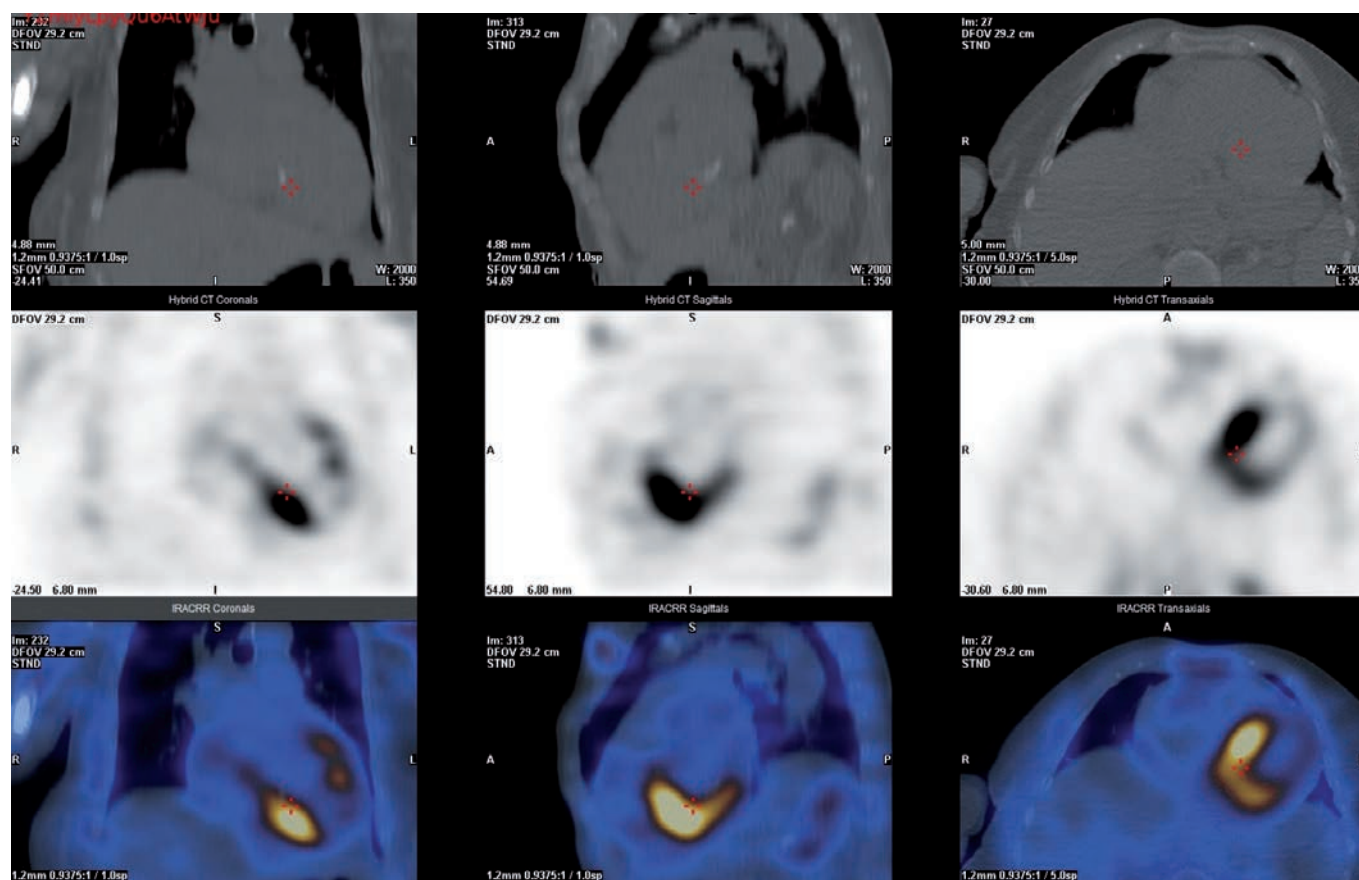
Bylo vysloveno podezření na amyloidózu myokardu, přičemž nejvýraznějším faktorem, svědčícím pro tuto diagnózu byla skutečnost, že v říjnu 2021 měla pacientka popsánu na ultrazvuku srdce jen hraniční tloušťku zadní stěny levé komory srdeční. Amyloidóza srdce způsobuje restriktivní kardiomyopatii, která se klinicky projevuje zesílením stěny myokardu (hlavně levé komory), poruchou diastolické funkce a kardiálním selháním při zachovalé ejekční frakci levé komory. Následně kardiolog indikoval provedení scintigrafie myokardu s ^{99m}Tc-butadronátem s cílem provést neinvazivní průkaz amyloidózy srdce. Příprava pacientky před scintigrafickým vyšetřením nebyla žádná, pouze ji bylo doporučeno více tekutin před a po vyšetření, aby se urychlila exkrece radiofarmaka z organismu močí. Aplikovaná aktivita ^{99m}Tc-butadronátu činila

Obr. 2: SPECT/low-dose CT hrudníku – zvýšená akumulace DPD v oblasti levé komory (LK) s maximem v septu s nižší aktivitou v apexu



Zdroj: ONM, Nemocnice České Budějovice

Obr. 3: SPECT/low-dose CT hrudníku – zvýšená akumulace DPD v levé komoře s maximem v septu a snížení aktivity v apexu



Zdroj: ONM, Nemocnice České Budějovice

455 MBq i. v. Byla provedena celotělová planární scintigrafie z přední a zadní projekce dvě hodiny po i. v. aplikaci radiofarmaka (obr. 1) a doplněn SPECT/low-dose CT hrudníku se zaměřením na srdce. Zobrazila se zvýšená akumulace radiofarmaka hlavně v myokardu levé srdeční komory v oblasti septa (obr. 2, 3) s relativně nižší akumulací v hrotu, která podle Perugini škály byla hodnocena stupněm 3. Toto zobrazení je typické u TTR amyloidózy. Imunoelktroforéza bílkovin z krevního séra a moči vyloučila přítomnost AL amyloidózy (tj. vyloučila přítomnost volných lehkých řetězců imunoglobulinů). Stejně tak komplexní vyšetření vyloučilo přítomnost dlouhodobého chronického zánětu (např. m. Crohn, tuberkulóza, osteomyelitida) či nádorového onemocnění a tudíž vyloučilo sekundární amyloidózu (AA amyloidóza). V celkovém kontextu provedených vyšetření a vzhledem k pozitivitě scintigrafie s ^{99m}Tc -DPD byl stav hodnocen jako transthyretinová amyloidóza myokardu.

Diskuse

Transthyretinová forma srdeční amyloidózy je v současné době stále poddiagnostikovanou příčinou srdečního selhání. Echokardiografie je základní vyšetřovací metoda, která nás může jako první na tuto diagnózu upozornit. Magnetická rezonance prokazuje typický obraz pozdního syčení myokardu gadolini-

ovou kontrastní látkou a pomocí T1 mapování je schopna detekovat i časnější formy tohoto onemocnění. Za zásadní se považuje odlišit ATTR od AL formy, neboť určení správného typu amyloidu je důležité pro stanovení prognózy a optimální terapie. Pozitivní ^{99m}Tc -DPD scintigrafie se v kombinaci s negativními výsledky laboratorního vyšetření pro AL amyloidózu pokládá za vysoce specifickou. DPD sken a laboratorní výsledky jsou klíčovými diferenciálně diagnostickými nástroji pro TTR. Negativní hematologické a biopsické vyšetření diagnózu srdeční amyloidózy nevylučuje, a proto bychom měli být kritičtí k závěrům vyšetřovacích metod a v případě jakýchkoli pochybností pátrat po pravé příčině onemocnění.

Závěr

Předloženou kazuistikou bychom chtěli poukázat na možnost využití metody nukleární medicíny, kdy patologický DPD scan je v kombinaci s klinickým podezřením a laboratorním vyšetřením zásadním diferenciálně-diagnostickým nástrojem, který umožňuje neinvazivní diagnostiku TTR.

CROHN BURRILL BERNARD (1884–1983) – americký gastroenterolog. Novou chorobu, která dnes nese jeho jméno (Crohnova choroba) popsal na 14 kazuistikách se svými kolegy Dr. Leonem Ginzburgem a Dr. Gordonem Oppenheimerem. Většinu svého profesního života spolupracoval s Mount Sinai Hospital v New Yorku. (zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Castaño, A., Narotsky, D. L., 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* 38: 2879–2887, 2017.
2. 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 Nucl Cardiol* 26, 6: 2065–2123, 2019.
3. 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 2 of 2-diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 27, 2: 659–673, 2020.
4. 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* 36, 3: 2585–2594, 2015.
5. Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H. et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 133, 24: 2404–2412, 2016.
6. González-López, E., Gagliardi, C., Dominguez, F. et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 38, 24: 1895–1904, 2017.
7. Hradec, J. Transthyretinová srdeční amyloidóza a možnosti její léčby. *Remedia* 30, 2: 86–90, 2020.
8. Mestre-Torres, J., Lorenzo-Bosquet, C., Cuberas-Borrós, G. et al. Utility of the 18F-Florbetapir positron emission tomography in systemic amyloidosis. *Amyloid* 25, 2: 109–114, 2018.
9. Morgenstern, R., Yeh, R., Castano, A. et al. 18Fluorine sodium fluoride positron emission tomography, a potential biomarker of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 25, 5: 1559–1567, 2018.
10. Perugini, E., Guidalotti, P. L., Salvi, F. et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 46, 6: 1076–1084, 2005.
11. Ruberg, F. L., Berk, J. L. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 126, 10: 1286–1300, 2012.
12. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 23, 4: 209–213, 2016.
13. Treglia, G., Glaudemans, A. W. J. M., Bertagna, F. 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* 45, 11: 1945–1955, 2018.
14. Závodná, R., Zeman, K., Pleva, M., Kamínek, M. Úskalí v diagnostice srdeční amyloidózy a možnosti terapie. *Vnitř Lék* 66, 1: e34–e40, 2020.
15. Zogala, D., Fikrle, A. Kazuistiky DPD scintigrafie u srdečního postižení TTR amyloidózou. KC SOLID. (online: http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka_kapitola/kar/zobraz_kazuistiku.php?kod=KAR-45)

MUDR. PETRA NĚMČÍKOVÁ
Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
e-mail: nemcikova.petra@nemcb.cz
