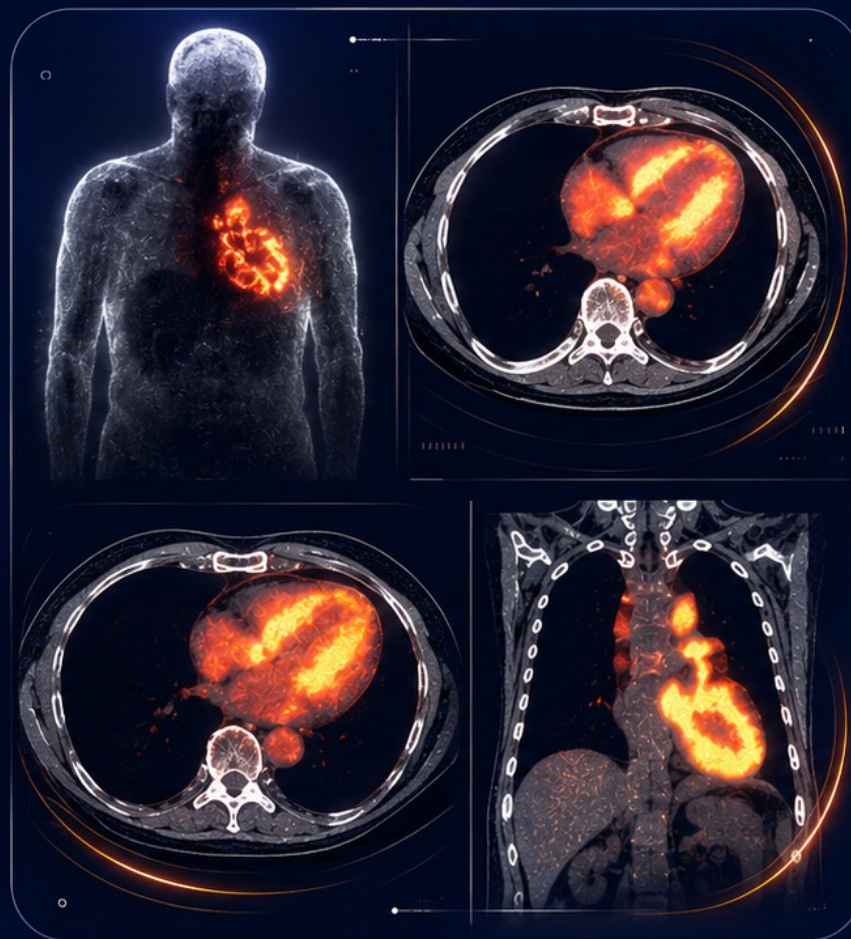


Papel da Medicina Nuclear no diagnóstico da Amiloidose Cardíaca do tipo ATTR

Dicas e Armadilhas do Dia a Dia



Adriana S. Xavier de Brito
Cardiologista Nuclear – DASA RJ



Circulation

Volume 137, Issue 1, 5 January 2018; Pages 2040–2045
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023912>



ORIGINAL ARTICLE

Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis

Gillmore J et al. Circulation 2016



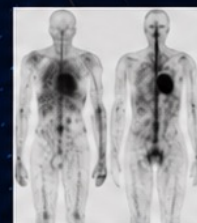
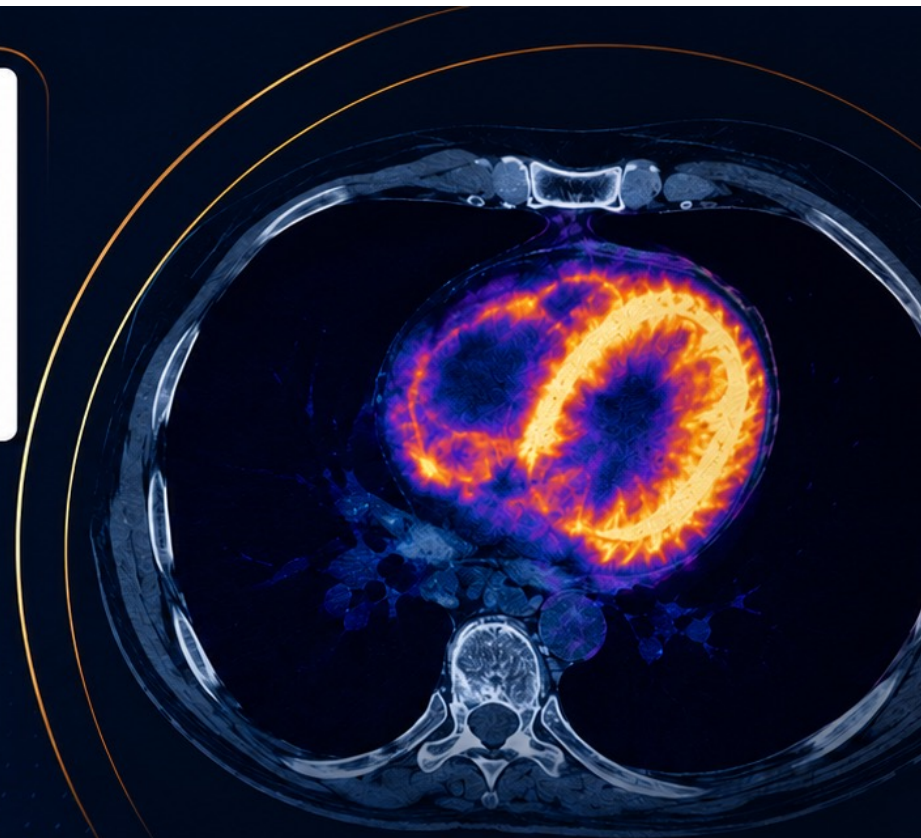
- Nos últimos anos, a cintilografia óssea transformou completamente o diagnóstico da **amiloidose ATTR**.



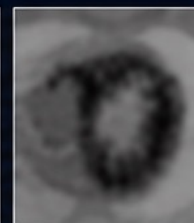
- Hoje podemos diagnosticar muitos pacientes **sem necessidade de biópsia**.



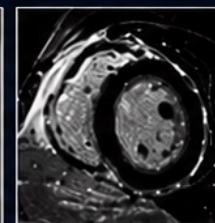
- Entretanto, ainda existem **armadilhas importantes** que levam tanto ao subdiagnóstico quanto ao diagnóstico incorreto.



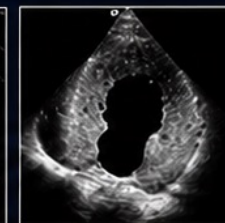
CINTILOGRAFIA ÓSSEA



SPECT 99mTc-PYP



RM CARDÍACA



ECOCARDIOGRAMA
HIPERTROFIA DO VE

ATTR: uma doença mais comum do que imaginávamos



Homem, 78 anos



HVE 16 mm



Estenose aórtica



Túnel do carpo bilateral



Marcapasso implantado há 3 anos



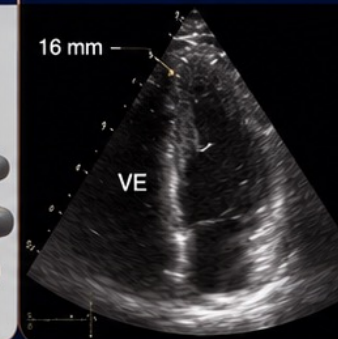
Você pensaria em Amiloidose?



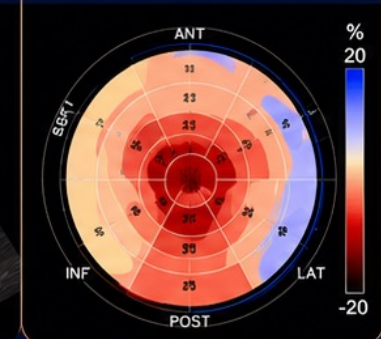
Túnel do carpo



Ecocardiograma



Strain



“

O maior problema atualmente é lembrar da doença.”

AMILOIDOSE TTR (TRANSTIRRETINA)

PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS SUSPEITOS



SUSPEITAR SEMPRE: diagnóstico precoce muda o prognóstico
Doença sistêmica, frequentemente subdiagnosticada.



ENVOLVIMENTO CARDÍACO

- Dispneia aos esforços / intolerância ao exercício
- Fadiga e astenia
- Edema periférico
- Palpitações, síncope
- Dor torácica atípica
- IC com fração de ejeção preservada
- História de túnel do carpo
- Valvopatia (sobretudo aórtica)



NEUROPATIA PERIFÉRICA

- Formigamento e parestesia
- Dor neuropática / disautonomia
- Perda de sensibilidade
- Fraqueza muscular
- Instabilidade postural / quedas



SISTEMA GASTROINTESTINAL

- Disfagia
- Saciedade precoce
- Náuseas / vômitos
- Diarreia ou constipação
- Perda de peso não intencional



MANIFESTAÇÕES OCULARES

- Opacidade vítrea
- Glaucoma
- Síndrome do olho seco



SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMICO

- Hipotensão postural
- Tontura / pré-síncope
- Disfunção sexual
- Sudorese anormal
- Intolerância ao calor



COMPROMETIMENTO RENAL

- Proteinúria
- Síndrome nefrótica
- Deterioração progressiva da função renal



MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

- Síndrome do túnel do carpo bilateral
- Ruptura do tendão do bíceps
- Dor lombar / estenose de canal
- Artropatia / degeneração



SINAIS DE ALERTA ("RED FLAGS")

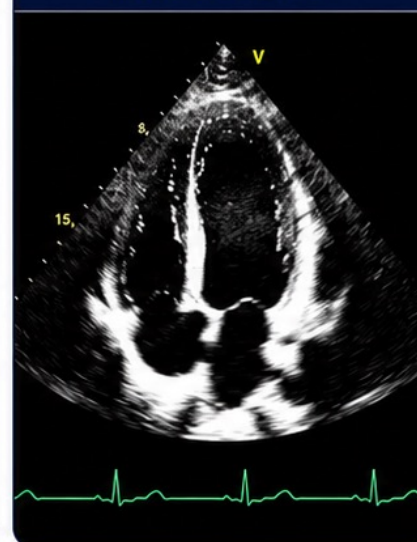
- IC com fração de ejeção preservada
- Espessamento ventricular desproporcional
- Baixa GLS / strain no ECO
- Disfunção autonômica precoce
- História familiar positiva
- Intolerância a medicamentos (betabloqueadores, IECA, BRA) por hipotensão

SINAIS DE ALERTA ("RED FLAGS")

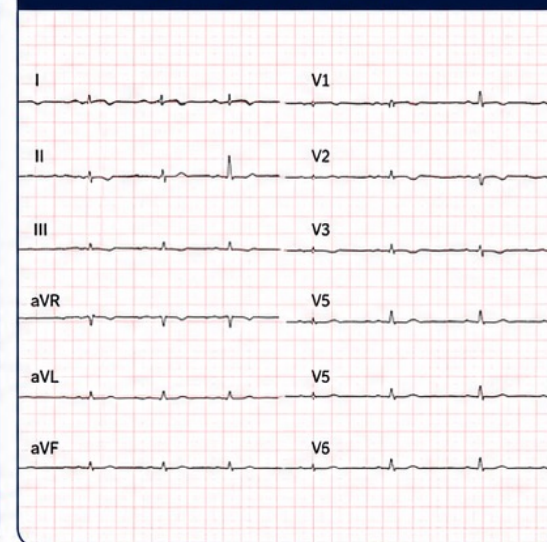


- IC com fração de ejeção preservada + espessamento ventricular desproporcional
- ECG: QRS com baixa voltagem
- Disfunção autonômica precoce
- História familiar positiva
- Intolerância a medicamentos (betabloqueadores, IECA, BRA) por hipotensão

ECOCARDIOGRAMA



ECG – BAIXA VOLTAGEM



O atraso diagnóstico
ainda ultrapassa
3 - 5 anos
na maioria dos pacientes



Sintomas
inespecíficos



Avaliações
iniciais



Múltiplos
exames



Diagnóstico
tardio



Impacto no
prognóstico

**SUSPEITA CLÍNICA DE AMILOIDOSE CARDÍACA BASEADA EM HISTÓRIA E EXAME FÍSICO,
COM ACHADOS SUGESTIVOS NO ECG, ECOCARDIOGRAMA, RMC – TABELAS 2 E 4**



INVESTIGAÇÃO PARA CADEIAS LEVES MONOCLONAIS:

- Dosagem da relação Kappa/lambda sérica
- Imunofixação sérica
- Imunofixação urinária

Presentes

Rota Hematológica

Consulta com hematologista (urgência)

+

Biópsia de tecidos periféricos

Amiloidose descartada

NÃO

SIM

Amiloidose cardíaca confirmada

Tipagem de proteína amiloide (espectroscopia de massa ou IHQ)*

Suspeita clínica persistente:
Ir para Rota 2B

Ausentes

Rota Cardiológica

Cintilografia cardíaca com traçador ósseo, Pirofosfato – Tc-99m, disponível?

1A

SIM

1B

NÃO

Captação cardíaca grau $\geq 2,3$
Relação coração/contralateral $\geq 1,5$
(confirmadas com SPECT)

Biópsia endomiocárdica (vermelho congo)

NÃO

SIM

NÃO

SIM

Amiloidose cardíaca improvável

Amiloidose cardíaca confirmada

Amiloidose cardíaca descartada

Amiloidose cardíaca confirmada

Sequenciamento genético para TTR

Positivo

ATTR hereditária (ATTRv)

Negativo

ATTR selvagem (ATTRwt)

Tipagem da proteína amiloide (espectroscopia de massa ou IHQ)*



* Se TTR presente, prosseguir com sequenciamento genético



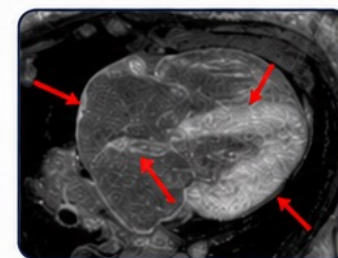
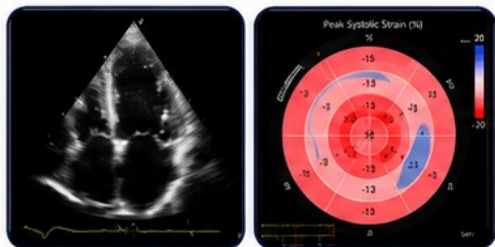
SUSPEITA CLÍNICA

ICFEP, hipertrofia ventricular inexplicada, red flags clínicos (túnel do carpo, estenose lombar, ruptura do bíceps, neuropatia, etc.)



ECOCARDIOGRAMA / RMC

- Hipertrofia ventricular de baixa voltagem no ECG
- Strain longitudinal com "apical sparing"
- Realce tardio subendocárdico ou transmural (RMC)



PESQUISA DE PROTEÍNA MONOCLONAL

- Imunofixação sérica
- Imunofixação urinária
- Cadeias leves livres (κ/λ)

Se **POSITIVA**:
Considerar AL e avaliar biópsia / hematologia

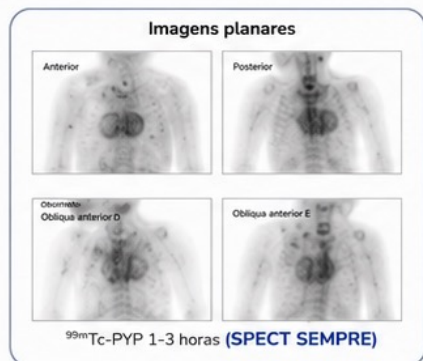


Se **NEGATIVA**



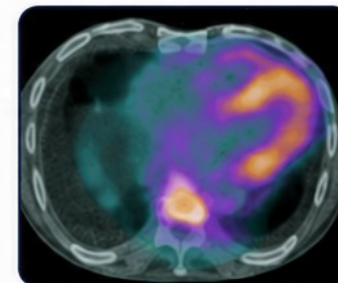
CINTILOGRAFIA ÓSSEA COM ^{99m}Tc-PYP

- Aquisição planar em 1-3 horas
- Avaliação visual (grau) e de Perugini
- Grau 2 ou 3 = sugestivo de ATTR



SPECT (OBRIGATÓRIO)

- Confirma captação miocárdica verdadeira
- Exclui pool sanguíneo e sobrecarga costal
- (SPECT/CT quando disponível)



DIAGNÓSTICO DE ATTR

- Não invasivo quando:
 - ✓ Captação grau 2 ou 3 na cintilografia óssea
 - ✓ Pesquisa de proteína monoclonal **NEGATIVA**

Cintilografia com marcadores ósseos



IMAGEM MOLECULAR



• ^{99m}Tc-Pirofosfato

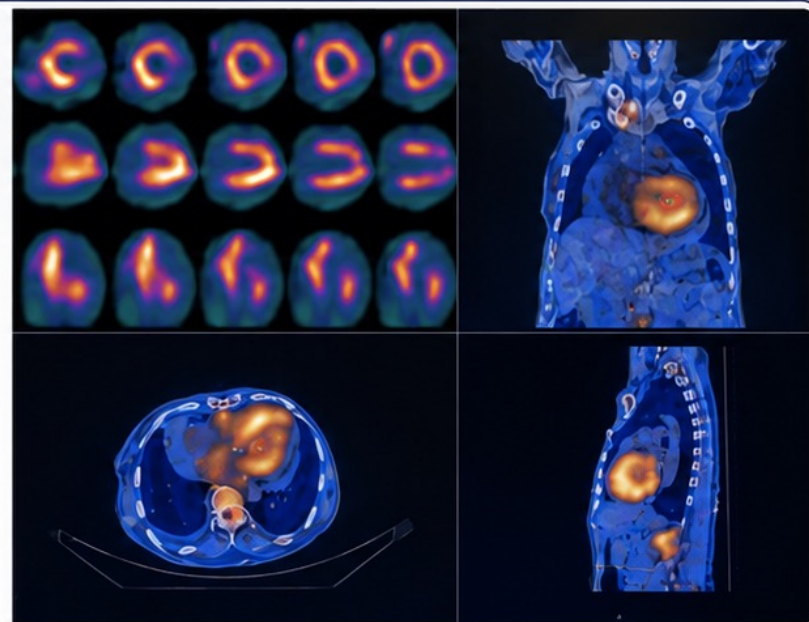
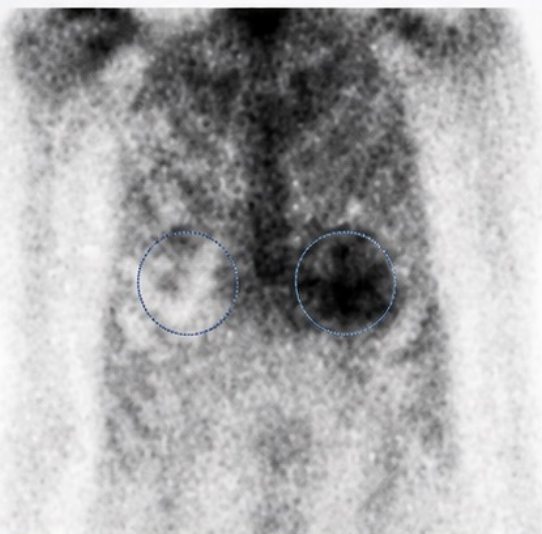


• ^{99m}Tc-DPD



• ^{99m}Tc-HMDP

RELAÇÃO CORAÇÃO/HEMITÓRAX CONTRALATERAL = 2,0



Marcadores ósseos auxiliam na detecção **não invasiva** de depósito de transtirretina no miocárdio com **alta sensibilidade e especificidade**.

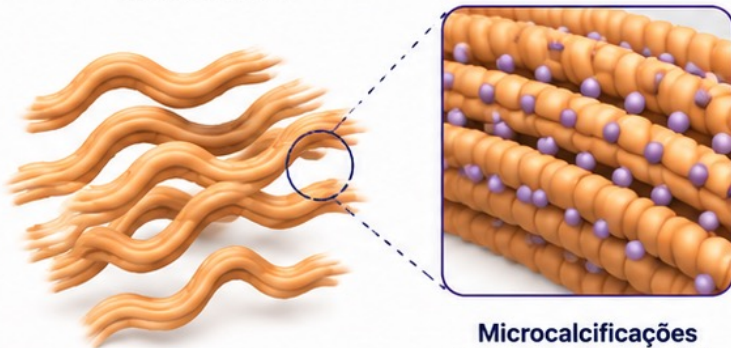
Por que o PYP funciona?



Afinidade dos traçadores ósseos pelo **cálcio** das fibrilas amiloides na amiloidose cardíaca por **TTR**

FIBRILAS AMILOIDES

TTR misfoldada



Microcalcificações
ligadas à matriz amiloide
(hidroxiapatita)

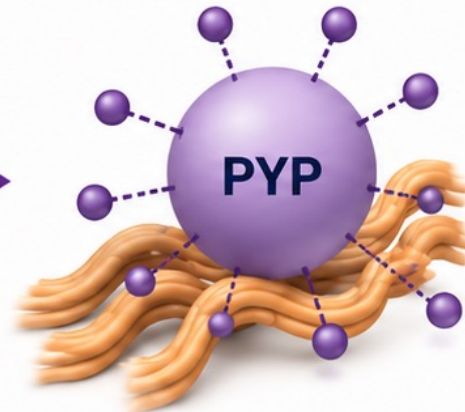
CÁLCIO

Cálcio da hidroxiapatita
se liga aos traçadores
ósseos com alta afinidade



TRAÇADOR ÓSSEO (PYP)

Ligação ao cálcio



TRAÇADORES ÓSSEOS UTILIZADOS

- 99mTc-PYP
- 99mTc-DPD
- 99mTc-HMDP



Ligação **eletrostática** entre o grupamento fosfonato dos traçadores e o **cálcio** exposto nas microcalcificações.



Alta afinidade e retenção estável dos traçadores nas fibrilas amiloides de TTR, permitindo imagem com **alta sensibilidade**.



AL (cadeias leves) não promove calcificação significativa → menor ligação dos traçadores → cintilografia tende a ser **negativa**.



Maurer MS, et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(10):1196-1206.

Gillmore JD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-2862.

ASNC Practice Points. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(3):1191-1226.

Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc -3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy

Enrica Perugini, MD; Pier Luigi Guidalotti, MD; Fabrizio Salvi, MD; Robin M. T. Cooke, MA;
Cinzia Pettinato, MD; Letizia Riva, MD; Ornella Leone, MD; Mohsen Farsad, MD;
Paolo Ciliberti, MD; Letizia Bacchi-Reggiani, MSc, MBioSTAT; Francesco Fallani, MD;
Angelo Branzi, MD; Claudio Rapezzi, MD



Bologna, Italy

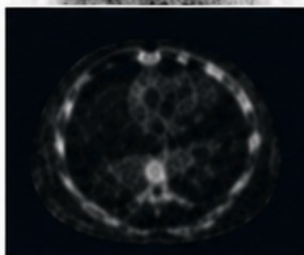
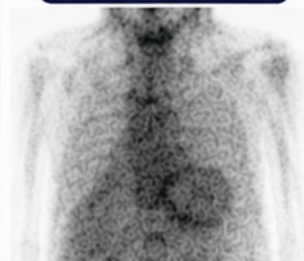


PLANAR
IMAGES

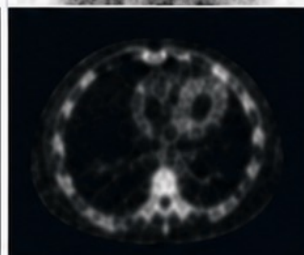
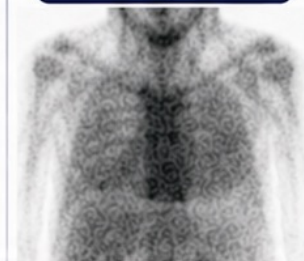


SPECT

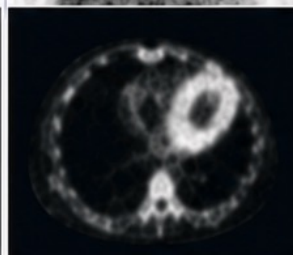
GRADE 0
No uptake



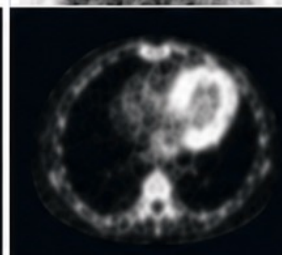
GRADE 1
Mild uptake



GRADE 2
Moderate uptake



GRADE 3
High uptake



^{99m}Tc -PYP demonstrates high affinity for TTR amyloid fibrils due to binding to calcium in hydroxyapatite.



Myocardial uptake grade 2 or 3 with absence of monoclonal protein confirms ATTR cardiac amyloidosis.



Noninvasive, reproducible and validated method for etiologic diagnosis.



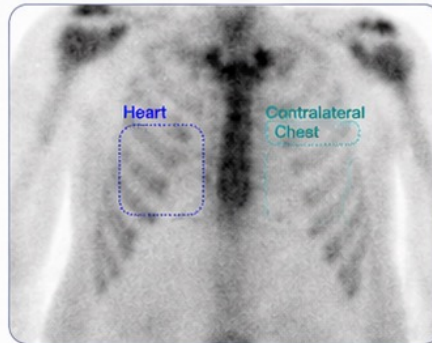
Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi-Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.

Análise Semiquantitativa

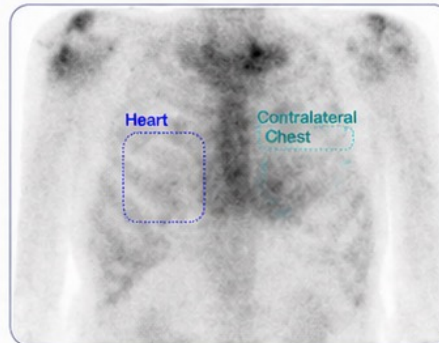


PLANAR SEMIQUANTITATIVE EVALUATION

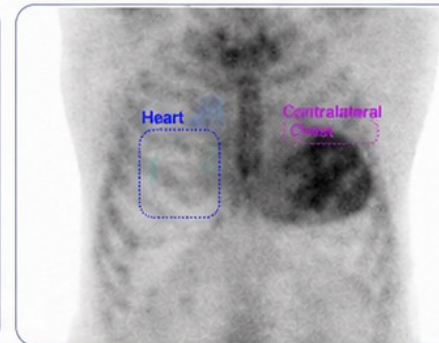
HCL = 1,0 (Normal)



HCL = 1,2 (Equívoco)



HCL = 1,7 (ATTR)



RELAÇÃO H/CL
(CORAÇÃO/TÓRAX CONTRALATERAL)

1h > 1,5

3h > 1,3

S = 97%

E = 100%

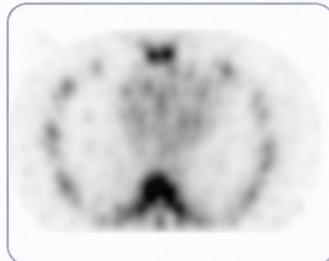
* Bokhari et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2013



SPECT-^{99m}Tc-PYP: VISUAL SCORING

GRAU 0

Ausência de captação



GRAU 1

Captação discreta



GRAU 2

Captação moderada



GRAU 3

Captação intensa



Avalia a **intensidade da captação** miocárdica comparada ao osso.



Grau 2 ou 3 na ausência de proteína monoclonal sugere fortemente amiloidose cardíaca **ATTR**.



Método reprodutível, **validado** e amplamente utilizado na prática clínica.



Bokhari S, et al. ^{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.

CASO CLÍNICO



IDENTIFICAÇÃO

ACS, 76 anos, feminina, IMC 26, HAS, DM, DLP, FA crônica, história de câncer de mama (mastetctomia radical em 2017), em uso de **anastrozol, amiodarona, losartana, atenolol, edoxabana e furosemida.**



QUEIXA PRINCIPAL

- Dispneia aos pequenos esforços, edema de MMII, dormência nas mãos e pés.



HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

- Encaminhada para investigação de insuficiência cardíaca por provável cardiotoxicidade.



EXAME FÍSICO

- PA: 140x80 mmHg
- FC: 90 bpm
- ACV: RCI 3T B3 SS
- +/+6 FM
- AR: MV sem RA
- MMII: edema ++/4



ECG:

- Ritmo de fibrilação atrial + BRE 3º grau

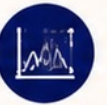


ECO:

- Disfunção sistólica global leve e hipertrofia concêntrica do VE

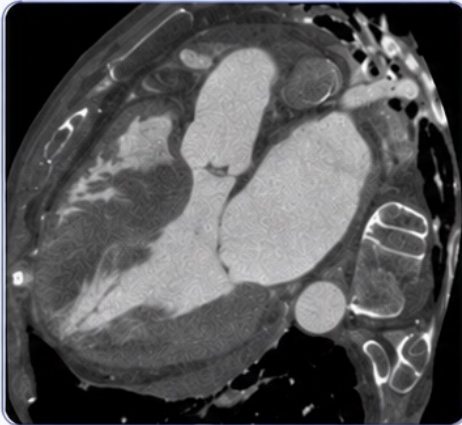


EXAMES LABORATORIAIS

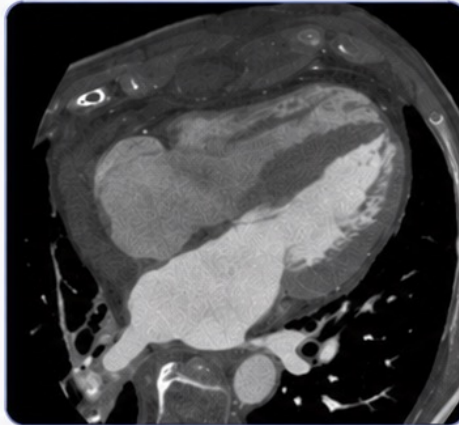
 Troponina < 0,1	 NT-ProBNP 4460	 PCR 1 mg/dL	 HbA1c 6%	 Glicemia (Glc) 137 mg/dL
 LDL 155 mg/dL	 HDL 75 mg/dL	 Colesterol Total (CT) 236 mg/dL	 Triglicerídeos (TGL) 86 mg/dL	 Ácido Úrico (AU) 4 mg/dL
 Ureia (Ur) 36 mg/dL	 Creatinina (Cr) 1,2 mg/dL	 Eletroforese de PTN normal	 PTN monoclonal ausente	 Eletrólitos normais
 Coagulograma sem alterações	 Sorologias negativas	 Hemograma sem alterações	 Prova de função hepática normal	



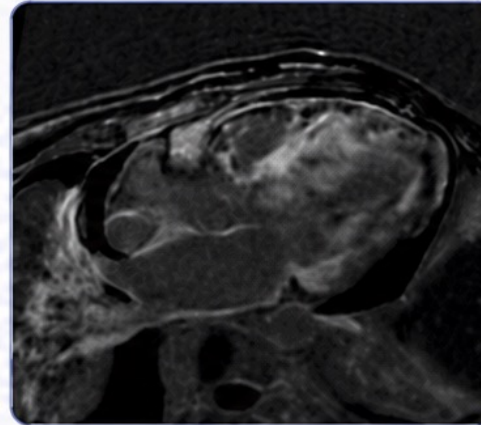
CINE – 4 CÂMARAS



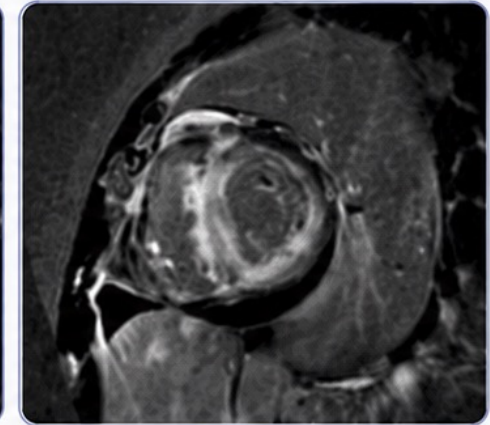
CINE – 2 CÂMARAS



LGE – EIXO LONGO



LGE – EIXO CURTO

IMPRESSÃO
DIAGNÓSTICA

- Aumento do átrio esquerdo.
- Função global **bi-ventricular preservada**.
- Ventriculo direito com aspecto normal.
- Aumento importante da espessura do **ventrículo esquerdo**.
- **Realce tardio atípico** para doença arterial coronariana sugestivo de **amiloidose cardíaca**, porém somente pelas imagens não podemos excluir outros diagnósticos (cardiomiopatia hipertrofica, sarcoidose ou outros).
- **Correlacionar com a clínica** e com **outros exames** para o diagnóstico definitivo.



PONTOS-CHAVE



Espessamento ventricular com função sistólica preservada é típico na amiloidose.



Realce tardio subendocárdico global ou difuso é um padrão sugestivo, porém não específico.



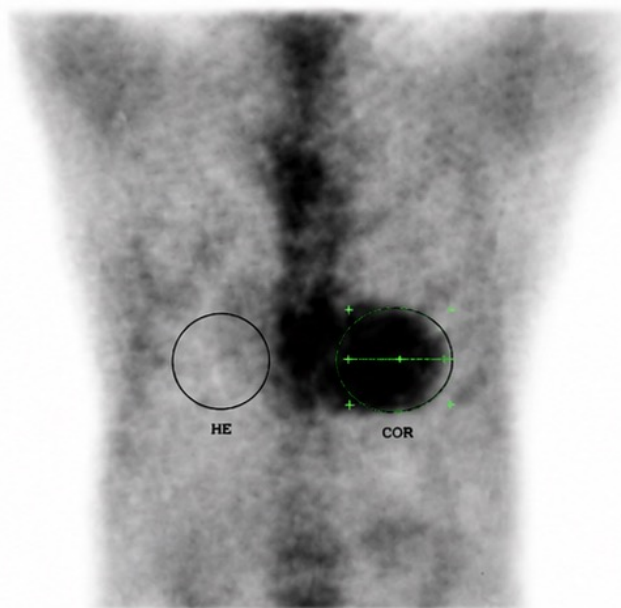
RMC complementa a avaliação clínica e outros exames para confirmação diagnóstica.



Qual o próximo passo?

Relação H/CL 1,97

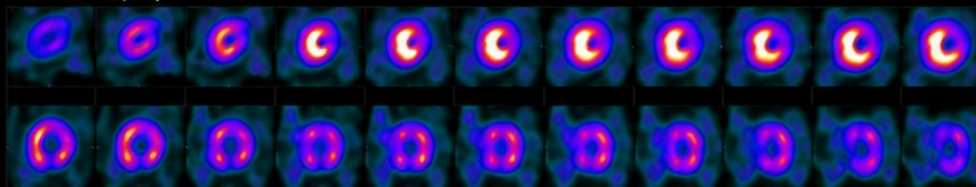
RELAÇÃO CORAÇÃO / HE CONTILATERAL = 1,97



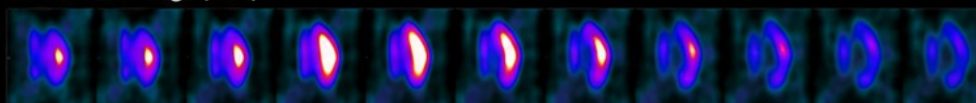
Vocês já fechariam o diagnóstico de
Ailoidose Cardíaca TTR?

SPECT – Eixos tomográficos

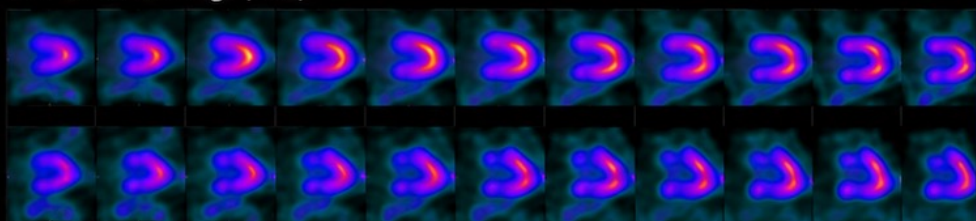
Eixo curto (SA)



Eixo vertical longo (VLA)



Eixo horizontal longo (HLA)



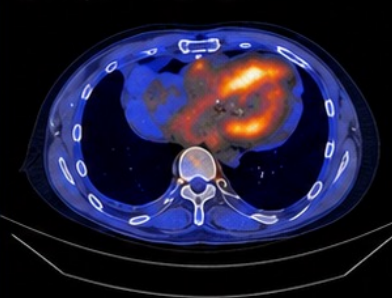
Baixa captação



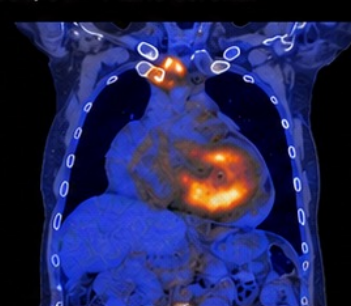
Alta captação

SPECT/CT e Projeção planar

SPECT/CT – Eixo axial



SPECT/CT – Plano coronal



SPECT/CT – Plano sagital

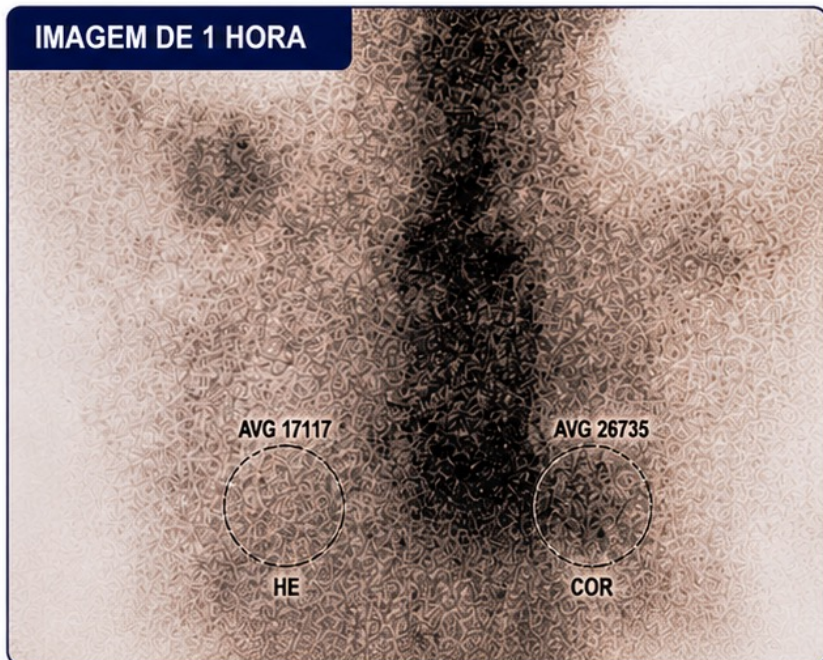


SPECT – Projeção planar (anterior)

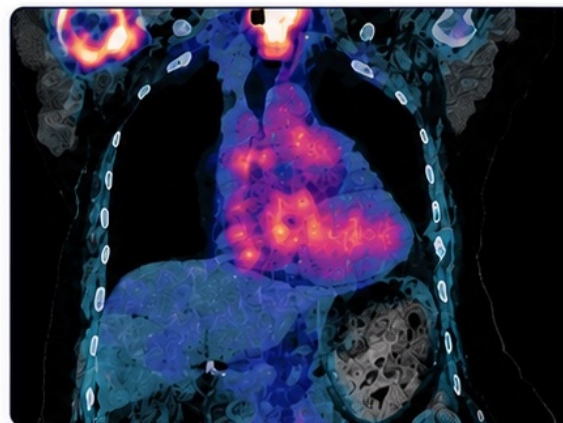


SPECT SEMPRE!!!

SPECT é fundamental para confirmar a captação miocárdica e evitar falsos resultados.



Relação H/CL **1,57**

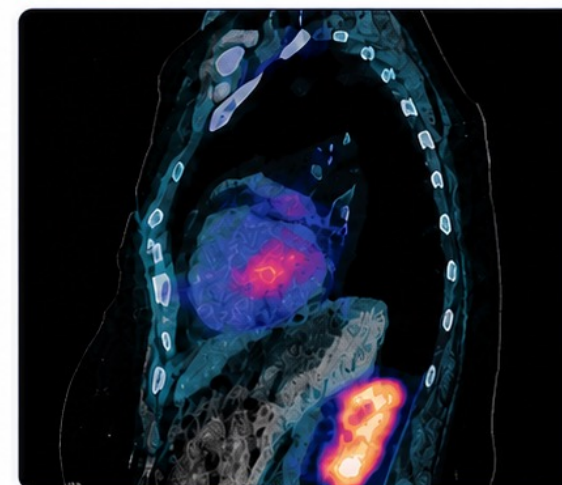


Grau 3?



CRITÉRIOS DE PERUGINI

- Grau 0 – nenhuma captação cardíaca
- Grau 1 – captação < osso
- Grau 2 – captação = osso
- Grau 3 – captação > osso**



Vocês já fechariam o diagnóstico de **Amiloidose Cardíaca TTR?**

PONTOS-CHAVE

- ✓ Nunca interpretar somente a imagem planar
- ✓ Correlacionar com SPECT/CT e clínica
- ✓ Considerar interferências e mimetizadores

CASO CLÍNICO



MGFSF, feminina, 72 anos, com queixa de cansaço progressivo e ecocardiograma sugestivo de doença infiltrativa.



Eco: aumento do AE e da espessura das paredes do VE.

- Septo = 13 mm
- Parede Lateral Inferior = 13 mm

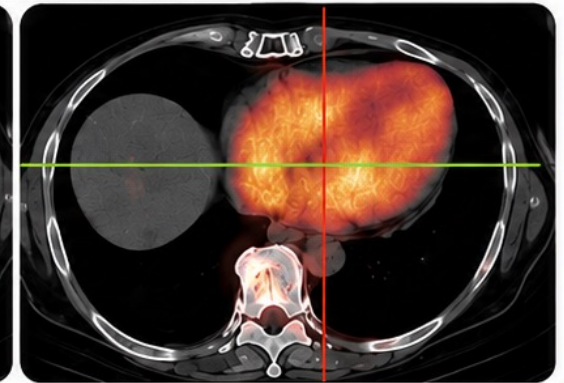
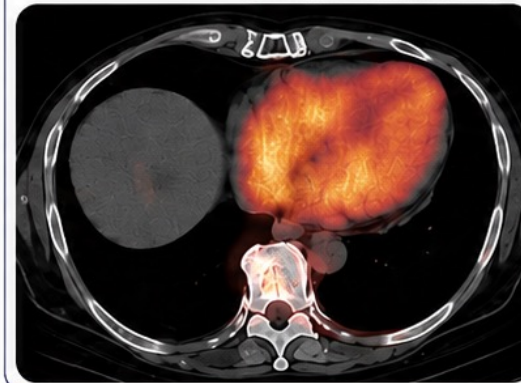


Ressonância Cardíaca: Realce tardio mesocárdio e endocárdico nos segmentos laterais e inferiores basais, estendido ao VD HVE e aumento do AE sugestivos de MCP infiltrativa.



Qual o próximo passo?

CINTILOGRAFIA COM PIROFOSFATO – Tc99m



CASO CLÍNICO



SRC, masculino, 70 anos, com queixa de dispnéia – CF III/IV, marcapasso definitivo por bloqueio A-V, HVE com disfunção ventricular e estenose aórtica (*low flow – low grade*).

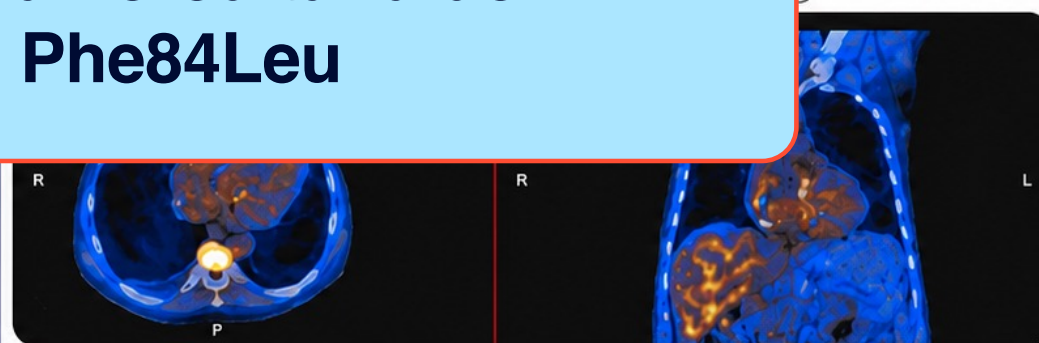
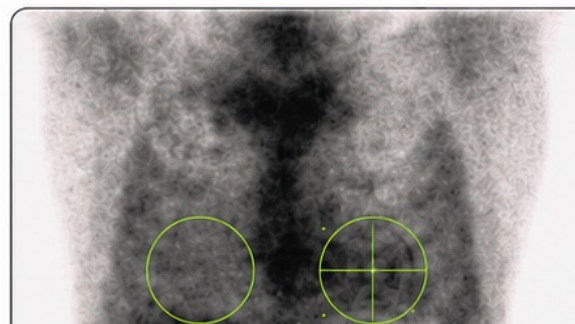


**Teste genético: forma hereditária de ATTR
mutação Phe84Leu**



Ressonância Cardíaca: Realce tardio extenso subendocárdico heterogêneo em ambos átrios e ventrículos sugestivos de MCP infiltrativa.

CINTILOGRAFIA COM PIROFOSFATO – Tc99m



**Pesquisa hematológica para AL
NEGATIVA**



CINTILOGRAFIA CARDÍACA COM PIROFOSFATO – Tc99m

Armadilhas



- 1 | Analisar somente as imagens planares - SPECT é fundamental
- 2 | Não investigar e não excluir AL
- 3 | Não prosseguir na investigação com a clínica e ECO / RMC fortemente sugestivos de Amiloidose Cardíaca, a despeito da cintilografia com pirofosfato negativa



O QUE MUDOU APÓS 2020?

AMILOIDOSE CARDÍACA TTR

NOVAS RECOMENDAÇÕES • NOVOS MEDICAMENTOS • MAIOR ASTREAMENTO



2016

2020

2023

2025



DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO DE ATTR

- Consenso de Gillmore et al.
- Cintilografia óssea com ^{99m}Tc -PYP/DPD
- Biópsia raramente necessária



TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA

- Tafamidis aprovado para ATTR-ACT
- Redução de mortalidade e eventos cardiovasculares



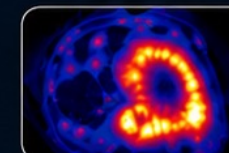
DIRETRIZES ESTRUTURADAS

- ESC 2023 para Cardiomiopatias
- Algoritmo claro para suspeita, diagnóstico e tratamento
- Multidisciplinaridade



EXPANSÃO DO RASTREAMENTO E NOVAS TERAPIAS

- Rastreamento em populações de risco (≥ 60 anos)
- Mais evidências clínicas
- Integração entre as imagens



DIAGNÓSTICO PRECOCE + TRATAMENTO ETIOLÓGICO = **MELHOR PROGNÓSTICO**

A MEDICINA NUCLEAR FOI ESSENCIAL PARA ESSA TRANSFORMAÇÃO.

TAKE HOME MESSAGE

AMILOIDOSE CARDÍACA TTR



1



SUSPEITE SEMPRE.

Reconheça os sinais e sintomas e os achados de imagem e ECG sugestivos de amiloidose.



- **ECG:** baixa voltagem
- **ECO/RMC:** hipertrofia, apical sparing, realce subendocárdico, túnel do carpo.

2



FAÇA SPECT.

A cintilografia com **^{99m}Tc-PYP** e o SPECT são essenciais para confirmar a captação miocárdica verdadeira e excluir artefatos.



SPECT confirma captação miocárdica (ex.: Perugini 2–3) e exclui pool sanguíneo e captação costal.

3



EXCLUA PROTEÍNA MONOCLONAL.

Pesquisa de proteína monoclonal é mandatória para diferenciar ATTR de AL.



Se positivo, investigar AL: considerar biópsia e avaliação hematológica.

4



INTERPRETE NO CONTEXTO CLÍNICO.

Considere idade, história familiar, fenótipo, comorbidades e outros achados de imagem.



Idade > 60 anos e perfil típico



História familiar de ATTR



Estenose aórtica, ICFe, FA



Estenose lombar, neuropatia



Túnel do carpo, ruptura do bíceps

5



INTEGRE IMAGEM + LABORATÓRIO.

A integração reduz erros diagnósticos e permite iniciar o tratamento correto no momento certo.



Imagem (PYP SPECT)

+



Laboratório (Proteína monoclonal)

+



Clínica

=

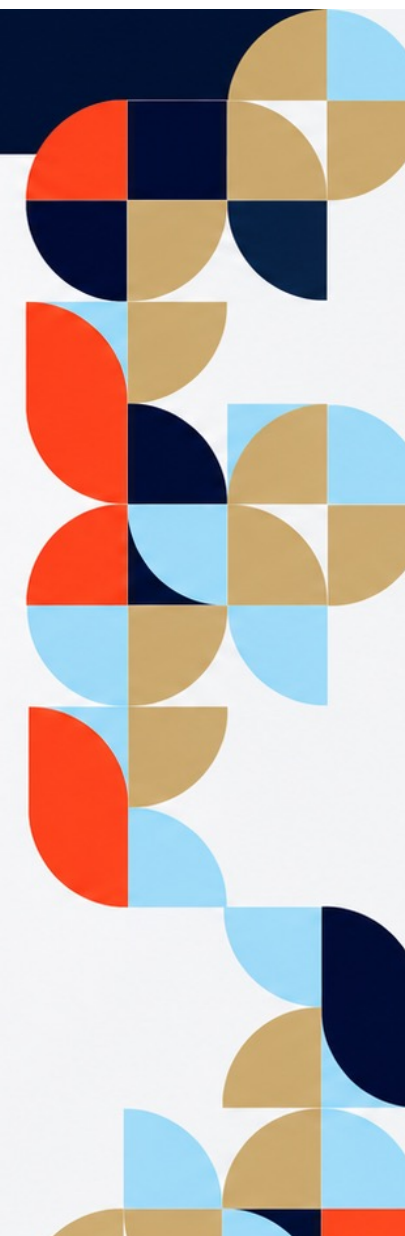
DIAGNÓSTICO CORRETO
↓
TRATAMENTO EFETIVO
↓
MELHOR PROGNÓSTICO



A MEDICINA NUCLEAR É PROTAGONISTA NO DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO DA AMILOIDOSE CARDÍACA TTR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies (2023)
- 2 ASNC Practice Points – Cardiac Amyloidosis Imaging (2024)
- 3 SNMMI/EANM Procedure Standard for Bone-Avid Tracer Imaging in Cardiac Amyloidosis.
- 4 Gillmore JD et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016.
- 5 Dorbala S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*.
- 6 Perugini E et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-DPD scintigraphy.
- 7 G.C.M. Magalhaes et al. Challenges in the approach to a patient with aortic stenosis and cardiac amyloidosis with ATTR mutation associated with negative scintigraphy - A case report, *American Heart Journal Plus*. Volume 45, 2024.



MUITO OBRIGADA!



Pela atenção e pelo interesse
em avançarmos juntos na ciência.



adrijsoares@hotmail.com

