

## Artículo original

Papel de la gammagrafía cardiaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiacaF. Javier de Haro-del Moral<sup>a,\*</sup>, Alicia Sánchez-Lajusticia<sup>a</sup>, Manuel Gómez-Bueno<sup>b</sup>, Pablo García-Pavía<sup>b</sup>, Clara Salas-Antón<sup>c</sup> y Javier Segovia-Cubero<sup>b</sup><sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España<sup>b</sup> Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2011

Aceptado el 11 de diciembre de 2011

On-line el 30 de marzo de 2012

## Palabras clave:

Amiloidosis  
Gammagrafía  
Imagen molecular  
Medicina nuclear  
Medicina molecular  
Miocardiopatía  
Radioisótopos

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Hemos estudiado la exactitud diagnóstica de la gammagrafía cardiaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -ácido 3,3-difosfona-1,2-propanodicarboxílico ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) para la diferenciación de la amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal y la relacionada con el depósito de transtiretina.**Métodos:** Se incluyó en el estudio a 19 pacientes con amiloidosis cardiaca demostrada: 8 con amiloidosis cardiaca relacionada con la transtiretina (grupo A) y 11 con amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (grupo B). A todos los pacientes se les realizó gammagrafía cardiaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD y con  $^{99m}\text{Tc}$ -metilendifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP).**Resultados:** En la valoración visual, la captación cardiaca de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD tenía intensidad moderada o intensa (grados 2-3) y distribución biventricular o ventricular en todos los pacientes del grupo A y era de nula a ligera (grados 0-1) y de distribución difusa en todos los del grupo B. La captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD también estaba ausente (grado 0) en los controles normales y en 2 familiares sanos de pacientes con amiloidosis hereditaria relacionada con la transtiretina que eran portadores de una mutación patogénica en el gen *TTR*. Todos los pacientes mostraron ausencia de captación miocárdica en la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (grado 0-1). En nuestro estudio, la captación selectiva de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD proporcionó una exactitud del 100% (intervalo de confianza del 95%, 97,37-100%) para la diferenciación de la etiología relacionada con la transtiretina frente a amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal.**Conclusiones:** La gammagrafía cardiaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD es una herramienta para el diagnóstico diferencial entre la amiloidosis relacionada con la transtiretina y la amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal en pacientes con amiloidosis cardiaca.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of Cardiac Scintigraphy With  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis Subtype

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** We investigated the diagnostic accuracy of  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) scintigraphy in differentiating between monoclonal immunoglobulin light chain and transthyretin-related cardiac amyloidosis.**Methods:** Nineteen patients with documented cardiac amyloidosis were included: 8 with transthyretin-related amyloidosis (group A) and 11 with light chain amyloidosis (group B). All the patients underwent scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD and  $^{99m}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP).**Results:** On visual scoring, cardiac  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD uptake could be characterized as moderate to severe (scores of 2-3), with ventricular or biventricular distribution, in all group A patients (transthyretin-related cardiac amyloidosis), and was absent or mild (scores of 0-1) and diffusely distributed in all group B patients (monoclonal immunoglobulin light chain cardiac amyloidosis).  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD uptake was also absent (score of 0) among unaffected controls and in 2 unaffected relatives of patients with hereditary transthyretin-related amyloidosis who harbor a mutation in the *TTR* gene. With  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, all the patients had a myocardial uptake score of 0-1. In our series, selective myocardial uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD provided 100% accuracy (95% confidence interval, 97.37%-100%) for the differentiation between transthyretin-related and monoclonal immunoglobulin light chain cardiac amyloidosis.

## Keywords:

Amyloidosis  
Scintigraphy  
Molecular imaging  
Nuclear medicine  
Molecular medicine  
Cardiomyopathy  
Radioisotopes

\* Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, 28222 Majadahonda, Madrid, España. Correo electrónico: fjdeharo.hpth@salud.madrid.org (F.J. de Haro-del Moral).

**Conclusions:** We conclude that  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy is a useful test for the differential diagnosis of transthyretin vs monoclonal immunoglobulin light chain etiology in patients with cardiac amyloidosis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

AC: amiloidosis cardiaca  
 AC-AL: amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal  
 AC-TTR: amiloidosis cardiaca relacionada con la transtiretina

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca (AC) la provoca el depósito de un material proteináceo insoluble, la sustancia amiloide, en el intersticio del corazón. Esta proteína anómala puede tener diferentes orígenes y composición molecular, y así da lugar a los distintos tipos de amiloidosis. La AC puede formar parte de una enfermedad sistémica y coexistir con la afección de otros órganos o, más raramente, puede afectar fundamentalmente al corazón. Cuando afecta al corazón, suele presentarse como una miocardiopatía restrictiva que lleva a la muerte por insuficiencia cardiaca en la mayoría de los pacientes.

Actualmente se considera que los distintos tipos de AC representan entidades diferentes y su distinción tiene gran relevancia clínica<sup>1</sup>.

Este estudio se inició por un hallazgo incidental de depósito miocárdico en un paciente gravemente afectado de AC en el

contexto de una amiloidosis sistémica<sup>2</sup>. Como consecuencia de ello, decidimos evaluar la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) como técnica útil en la amiloidosis. Este trabajo muestra nuestros hallazgos.

## MÉTODOS

Hemos estudiado la utilidad de la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD en el diagnóstico y el conocimiento del subtipo de amiloidosis con afección cardiaca.

## Pacientes

Se ha estudiado a 19 pacientes atendidos por AC desde 1996 hasta octubre de 2011 en la Sección de insuficiencia cardiaca y trasplante del servicio de cardiología de nuestro centro. Todos los pacientes siguieron evaluación cardiológica que incluía electrocardiograma y ecocardiograma. Los pacientes evaluados en los últimos años también se sometieron a la realización de resonancia magnética cardiaca cuando no presentaban contraindicaciones para ello.

En todos los casos el diagnóstico final de amiloidosis se realizó mediante biopsia. Si la biopsia de otros tejidos distintos del cardiaco era negativa y la sospecha clínica persistía, la biopsia cardiaca (biopsia endomiocárdica) se hacía necesaria. En 5 casos el diagnóstico de AC se confirmó sobre la pieza del corazón

**Tabla 1**  
Resultados

Paciente	Sexo	Edad (años al diagnóstico)	Tipo de amiloidosis	Lugar de la biopsia	$^{99m}\text{Tc}$ -DPD	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP	Paraproteína monoclonal
1	Mujer	53	AC-AL	BEM	0	0	IgM $\kappa$
2	Varón	94	AC-TTR s	BEM	3, BV	0	IgG $\kappa^*$
3	Mujer	81	AC-AL	COR, SAL, HIG, REN	1, DIF	0	IgG $\lambda$
4	Varón	61	AC-TTR h	COR, PUL, C-R	3, BV	0	No
5	Mujer	46	AC-AL	COR, BEM	1, DIF	0	IgG $\kappa$
6	Mujer	66	AC-AL	C-R	0	0	IgG $\lambda$
7	Varón	83	AC-TTR s	SAL	3, BV	0	No
8	Varón	42	AC-AL	BEM, C-R, PUL	0	0	IgG $\lambda$
9	Mujer	61	AC-AL	ABDOM	0	0	IgG $\lambda$
10	Varón	53	AC-TTR h	COR, HIG	3, BV	0	No
11	Varón	55	AC-AL	COR, HIG	1, DIF	0	IgG $\lambda$
12	Varón	82	AC-TTR s	BEM	3, BV	0	No
13	Mujer	52	AC-TTR h	BEM, REN	3, BV	0	No
14	Varón	53	AC-AL	MO	1, DIF	1, DIF	IgG $\lambda$
15	Mujer	59	AC-AL	BEM	1, DIF	1, DIF	IgG $\lambda$
16	Varón	82	AC-TTR s	BEM	3, BV	0	No
17	Varón	82	AC-TTR s	BEM	3, BV	0	No
18	Varón	53	AC-AL	BEM	0	0	IgG $\lambda$
19	Mujer	66	AC-AL	REN	0	0	IgG $\lambda$

ABDOM: abdomen-peritoneo; AC-AL: amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal; AC-TTR: amiloidosis cardiaca relacionada con depósito de transtiretina (h: hereditaria; s: senil); BEM: biopsia endomiocárdica; BV: biventricular; COR: corazón explantado; C-R: colorrectal; DIF: difuso; DPD: ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; HIG: hígado; MDP: metilendifosfonato; MO: médula ósea; PUL: pulmón; REN: renal; SAL: glándula salival menor.

La intensidad del depósito se graduó según una escala visual de puntuación de 0 a 3, en que la ausencia de captación se valoró con 0; la captación menor que hueso (referido como la costilla adyacente), 1; similar a hueso, 2 y mayor captación que el hueso, 3.

\* Se trataba de un pico monoclonal de significado incierto y la biopsia de medula ósea descartó discrasia sanguínea.

explantado tras la realización del trasplante cardiaco. Se diagnosticó de amiloidosis cardiaca relacionada con la transtiretina (AC-TTR) a 8 pacientes (en 3, hereditaria y en 5, senil) y 11 pacientes de amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (AC-AL).

También se estudió a 2 sujetos portadores de mutaciones patogénicas en el gen *TTR* (Glu89Lys y Val122del, respectivamente) que eran familiares de primer orden de pacientes con AC demostrada y que en el momento del estudio no presentaban síntomas ni sospecha de AC.

Como controles externos, se utilizó a los pacientes que acudieron al servicio de medicina nuclear para la realización de una gammagrafía ósea por otros motivos (predominantemente oncológicos, incluidos pacientes con mieloma múltiple; representan un volumen de más de 4.000 pacientes anuales), a los que se realizó el estudio aleatoriamente con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD o  $^{99m}\text{Tc}$ -metilendifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP).

### Protocolo gammagráfico

La preparación del  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD y su control de calidad se llevaron a cabo según las instrucciones descritas por el fabricante (Tecos<sup>®</sup>, CIS Bio International; Gif-sur-Yvette, France). La pureza radioquímica de la preparación fue del  $98 \pm 1\%$  (97-99,1%).

A todos los pacientes se les administró 740 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD por vía intravenosa, y a las 3 h se obtuvieron imágenes de cuerpo completo en proyecciones anterior y posterior y selectivas del área cardiaca en proyecciones anterior, oblicua anterior izquierda de  $45^\circ$  y lateral izquierda. A todos los pacientes se les practicó una tomografía por emisión monofotónica (SPECT) de tórax pero, dado que estas se obtuvieron con distintas tomogammacámaras SPECT (4 en total) y con distintos protocolos de adquisición y procesado, preferimos no valorar estas imágenes en el presente estudio. Las imágenes se obtuvieron con los siguientes parámetros: a) imagen de cuerpo completo, colimador LEHR, matriz  $512 \times 256$ , 3.000 Kc, y b) imágenes selectivas cardiacas, colimador LEHR, matriz  $256 \times 256$ , 1.000 Kc, zoom 1,3.

Dos observadores médicos nucleares con amplia experiencia en la evaluación de estudios cardiológicos analizaron visualmente las imágenes, en escala de grises. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

En cada una de las exploraciones se valoró, por un lado, la existencia y la intensidad del depósito en el miocardio y, por otro, su distribución. Además, se valoró la relación en la distribución del radiotrazador entre las estructuras óseas y las partes blandas como índice de su adecuado aclaramiento y de la calidad de la imagen.

La intensidad del depósito se graduó según una escala visual de puntuación de 0 a 3, en la que la ausencia de captación se valoró con puntuación 0; la captación menor que hueso (referido como la costilla adyacente), con 1; similar a hueso, 2 y mayor captación que el hueso, 3. La distribución del depósito en el miocardio se valoró como depósito focal, depósito difuso, depósito en un segmento de la pared ventricular, depósito difuso ventricular o depósito difuso biventricular. La relación de captación entre el hueso y el fondo se graduó en 0 cuando el fondo y hueso eran muy similares y 1 cuando el hueso era más o mucho más captante que el fondo.

Todos los pacientes fueron invitados a repetir el estudio utilizando  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP y se obtuvieron imágenes según los mismos protocolo y criterios de interpretación.

### Estudio anatomopatológico y genético

Los fragmentos de biopsia o del corazón explantado se estudiaron mediante tinción con rojo Congo y tioflavina para determinar la presencia de amiloide y con técnicas inmunohistoquímicas para determinar el componente P, amiloide A, amiloide B,

transtiretina y cadenas kappa y lambda de inmunoglobulina humana.

Todos los pacientes con AC-TTR, excepto la paciente número 13, fueron sometidos a estudio genético para diferenciar entre la amiloidosis TTR hereditaria y la senil.

### Análisis estadístico

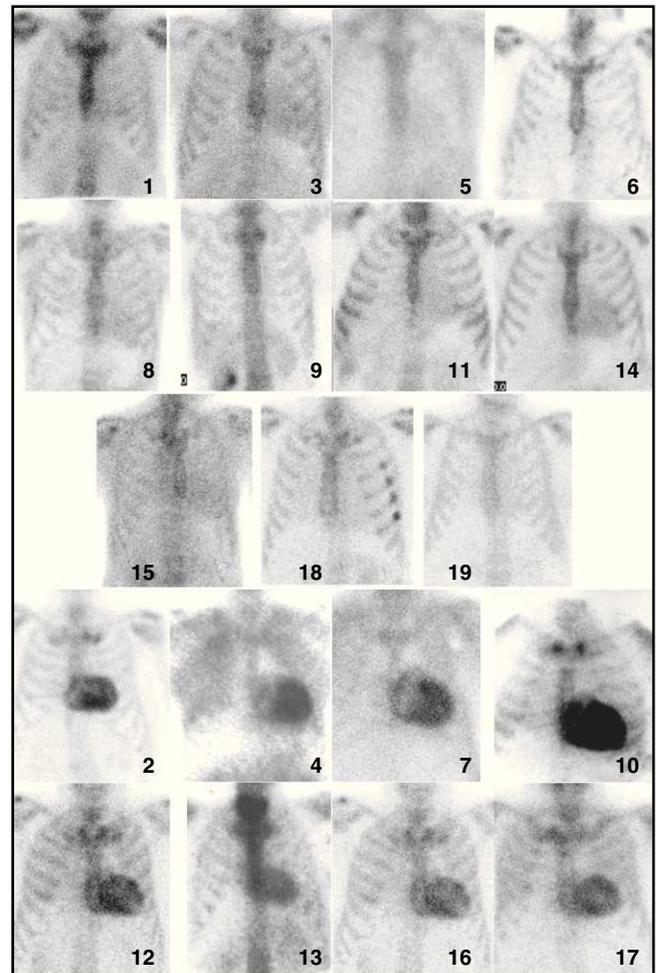
La validez diagnóstica de la prueba se determinó a partir del diseño de una tabla  $2 \times 2$  estableciendo la proporción de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos, con los estimadores de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) y sus respectivos intervalos de confianza utilizando el *software* informático adecuado (Epidat v. 3.1)

### RESULTADOS

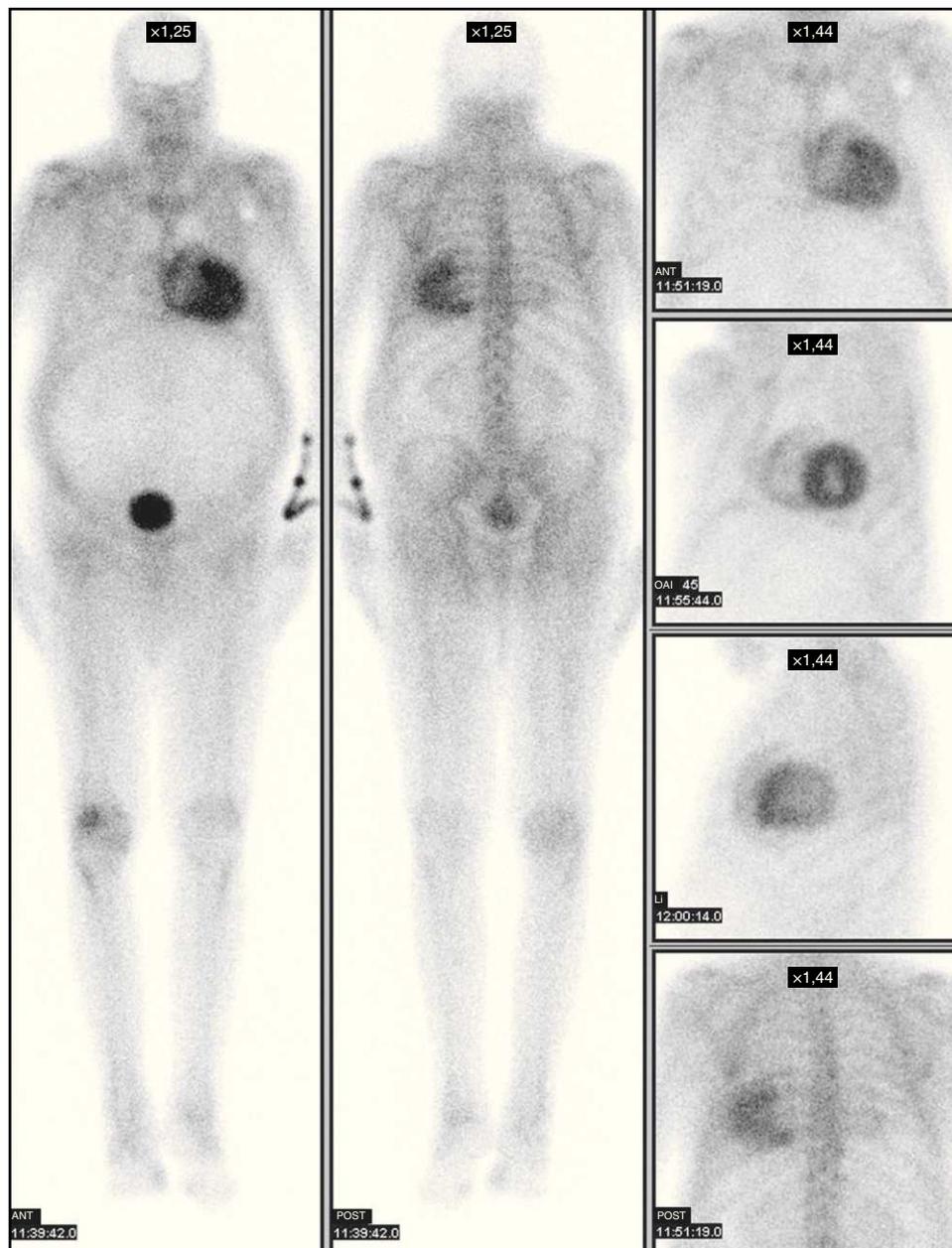
Los hallazgos se resumen en la tabla y la figura 1.

Ninguno de los pacientes que sirvieron como controles externos mostraron depósito (grado 0) apreciable en el área cardiaca, tanto con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD como con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

Todos (8) los pacientes del grupo A (AC-TTR) presentaron un intenso depósito (grado 2-3) de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD en el área cardiaca y su distribución siguió en todos los casos un patrón de distribución



**Figura 1.** Imágenes gammagráficas de la proyección anterior del tórax obtenidas con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD de todos los pacientes del estudio. El número indica el paciente según la tabla.



**Figura 2.** Paciente n.º 7. Varón de 83 años con amiloidosis cardíaca relacionada con la transtiretina diagnosticado por biopsia salival que muestra el característico depósito biventricular. Obsérvese la distribución del depósito tanto en la pared miocárdica del ventrículo izquierdo como en la del derecho. ANT: anterior; Li: lateral izquierda; OAI: oblicua anterior izquierda; POST: posterior.

biventricular (figs. 1 y 2). En ninguno de ellos se evidenció depósito cardíaco con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (fig. 3).

En el grupo B (AC-AL), 6 pacientes no mostraron depósito apreciable (grado 0) en el área cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD, mientras que 5 mostraron depósito difuso de grado 1 (fig. 1). Sólo en un caso (paciente 14) se obtuvo depósito en el área cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, que era de distribución difusa, similar a lo observado con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD pero claramente de menor intensidad.

Ninguno de los 2 sujetos sin signos de AC pero portadores de mutaciones patogénicas en el gen *TTR* (familiares de pacientes con AC hereditaria por *TTR*) mostraron captación miocárdica con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.

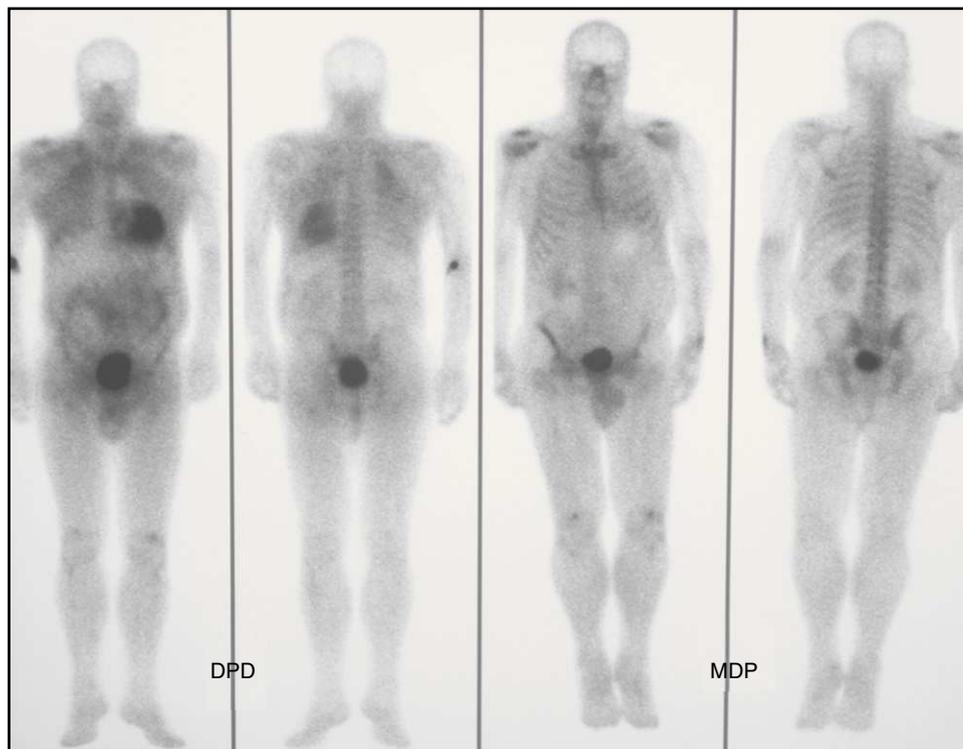
Al analizar los resultados obtenidos, se observa que, para la existencia de depósito de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD de intensidad moderada-intensa (grados 2-3) y de distribución biventricular, se obtienen valores de sensibilidad del 100% (intervalo de confianza del

95% [IC95%], 93,75-100%), especificidad del 100% (IC95%, 95,45-100%), valor predictivo positivo del 100% (IC95%, 93,75-100%), valor predictivo negativo del 100% (IC95%, 95,45-100%), y exactitud diagnóstica (valor general de la prueba) de 1 (100%) (IC95%, 97,37-100%) en la detección de los pacientes con AC-TTR, y además se obtiene una concordancia observada del 100% y un valor del coeficiente kappa de +1.

Las concordancias interobservador e intraobservador entre los dos expertos en medicina nuclear que evaluaron los estudios (FJHM y ASL) fueron del 100%.

## DISCUSIÓN

Las amiloidosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades en las que hay depósito extracelular de fibrillas



**Figura 3.** Paciente n.º 4. Varón de 61 años con amiloidosis cardiaca relacionada con la transtiretina diagnosticada por biopsia endomiocárdica que presenta intenso depósito cardiaco (grado 3) con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD y ausencia (grado 0) con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. DPD: ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; MDP: metilendifosfonato.

anormales insolubles compuestas por diferentes subunidades de bajo peso molecular (entre 5 y 25 kDa). Al examen anatomopatológico, los depósitos amiloides aparecen como material hialino que se tiñe con distintos colorantes como el rojo Congo (da refringencia verde bajo luz polarizada), tioflavina T (produce una intensa fluorescencia amarillo-verdosa) y con azul alcian (da una tinción verde).

Las amiloidosis se pueden clasificar en formas sistémicas o localizadas según se produzcan los depósitos en múltiples órganos, paredes vasculares y tejido conectivo o el depósito se circunscriba a un solo órgano o tejido<sup>3</sup>.

Aunque varios tipos de amiloide pueden infiltrar el corazón, sólo algunas proteínas amiloidóticas, de las más de 20 conocidas, producen afección cardiaca. Estas se corresponden con las variedades senil, la secundaria tipo AA, la primaria tipo AL y algunas formas hereditarias (como la ATTR, APOA-I y AFib); las más frecuentes son las debidas a las formas AL y TTR (ya sea la forma hereditaria, ya la senil)<sup>4</sup>.

Las características clínicas de la afección cardiaca son similares en todas ellas y están determinadas por el patrón infiltrativo que afecta tanto a la función contráctil como al flujo vascular y la conducción. Por lo tanto, la clínica cardiaca está dominada por la aparición de insuficiencia cardiaca diastólica, angina, síncope o presíncopes y arritmias<sup>5</sup>.

Se considera que cada tipo de amiloidosis con afección cardiaca representa una entidad diferente, ya que suponen evolución, tratamiento y pronóstico diferentes y, en el caso de las amiloidosis debidas a un defecto genético, tiene gran trascendencia para los familiares<sup>6,7</sup>. Por ello es fundamental conocer el subtipo de amiloidosis de cada paciente concreto.

Tradicionalmente la ecocardiografía se ha considerado el método de elección para el diagnóstico no invasivo de la cardiomiopatía amiloidótica<sup>8,9</sup>. En los últimos años, la resonancia magnética cardiaca se emplea cada vez más para la evaluación de la afección cardiaca de estos pacientes<sup>10-13</sup>. Sin embargo, ninguna de estas técnicas de imagen permite determinar la composición de

los depósitos amiloides, que sólo se puede distinguir en el estudio histopatológico<sup>10</sup>.

La confirmación diagnóstica de AC requiere la demostración de depósito amiloide en una biopsia, si bien esta no tiene que ser necesariamente cardiaca si hay otros órganos distintos del corazón afectados (siempre y cuando existan datos típicos de afección cardiaca en las pruebas de imagen), aunque es la biopsia cardiaca lo que asegura una sensibilidad del 100% para la detección de la enfermedad<sup>14</sup>.

La detección no invasiva de la afección cardiaca en el curso de una amiloidosis se ha investigado con numerosos radiotrazadores<sup>15</sup> con base en la detección de distintos mecanismos fisiológicos alterados por la infiltración miocárdica, como la alteración de la inervación, del metabolismo o de la perfusión miocárdicas, la lesión de la membrana del miocito o la alteración de la función ventricular.

Sin embargo, para detectar el depósito amiloide se han usado fundamentalmente tres grupos de radiotrazadores: componente P de amiloide sérico (SAP) marcado con  $^{125}\text{I}$ , aprotinina marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  y los trazadores óseos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ ; los más utilizados son  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP) y  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

Dado que el marcador del SAP no está disponible comercialmente (sólo lo está en algunos centros de todo el mundo), que tiene poca sensibilidad en los pacientes con amiloidosis TTR y que, además, no permite caracterizar los depósitos en estructuras dinámicas como el corazón, su utilidad en la AC es muy limitada<sup>16-18</sup>.

Con aprotinina marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  los resultados han sido prometedores, pero la experiencia es escasa y, como importante limitación, no es posible realizar un seguimiento de la cantidad de depósito presente, especialmente en el miocardio<sup>15,19-21</sup>.

La utilización de la gammagrafía con compuestos fosfonados para la detección del daño miocárdico se conoce desde hace tiempo. En las últimas tres décadas, se ha descrito ampliamente la captación de radiotrazadores óseos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  en la AC, tanto en la AL como en la TTR<sup>22-27</sup>, con unos resultados bastante

heterogéneos y sensibilidad y especificidad sujetas a un amplio debate.

Se puede afirmar que con la aparición del artículo de Puille et al en 2002<sup>28</sup> se inicia un nuevo periodo en la detección gammagráfica del depósito amiloide con la utilización de <sup>99m</sup>Tc-DPD en pacientes con AC-TTR. Desde este pionero trabajo, han sido diversas las publicaciones en relación con el tema, y Perugini et al<sup>29</sup> incluso llegan a proponer la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-DPD como una técnica interesante para distinguir entre los depósitos cardiacos de AC-TTR frente a los de AC-AL. Según estos autores, los corazones de los pacientes con AC-TTR (ya sea hereditaria, ya senil) captarían <sup>99m</sup>Tc-DPD, mientras que los de aquellos con AC-AL no lo captarían. Otros autores, como Selvanayagam et al<sup>30</sup> no comparten esta propuesta, y señalan la escasez de casos publicados y la falta de evidencia en la existencia de un mecanismo molecular que posibilite la unión entre los trazadores óseos y el depósito amiloide lo que conlleva cierto grado de inconsistencia a la luz de lo conocido hasta el presente<sup>31,32</sup>.

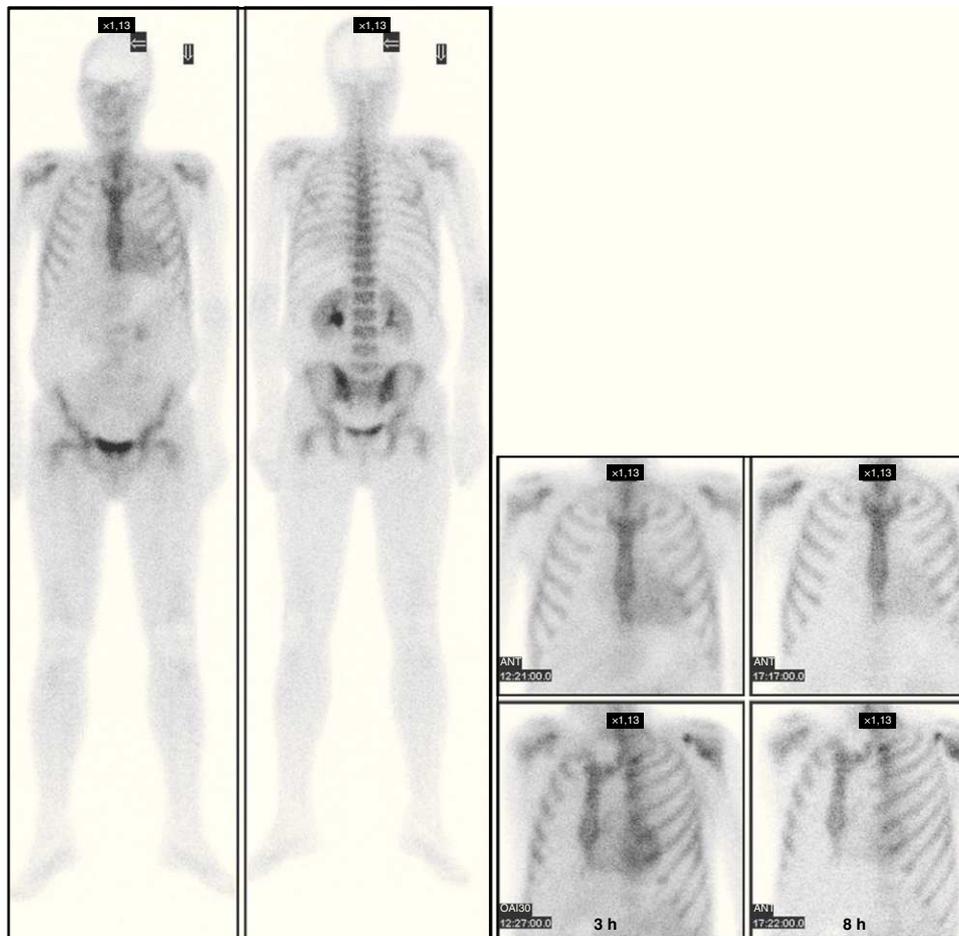
Tras varios años aplicando esta técnica, en el presente trabajo encontramos que la captación miocárdica selectiva de <sup>99m</sup>Tc-DPD tiene una exactitud del 100% para la diferenciación entre la AC-TTR y la AC-AL, lo que corrobora lo propuesto por Peruggini et al<sup>29</sup>. Nuestro trabajo también muestra que, cuando la captación es intensa o nula, nos permite discriminar efectivamente las dos etiologías, pero que casi la mitad (el 45%, 5 de 11 pacientes) de los sujetos con amiloidosis AL presentan ligera (grado 1) captación cardiaca. Esta ligera captación podría explicarse por

la persistencia del radiotrazador en la circulación sanguínea (*pool vascular*) secundaria al escaso aclaramiento producido por la insuficiencia cardiaca y la retención de líquidos, y no por un verdadero depósito en el miocardio. La aparición de similares hallazgos, aunque de menor intensidad, en la imagen obtenida con <sup>99m</sup>Tc-MDP en uno de nuestros pacientes (fig. 3, paciente 4) y la desaparición del depósito trascurrido más tiempo desde su administración (fig. 4, paciente 14) nos permitiría afirmar la inespecificidad de dicho depósito.

Por otro lado, es importante destacar que la mera existencia de depósito cardiaco con <sup>99m</sup>Tc-DPD no es el dato de valor diagnóstico, sino la intensidad y su distribución en la pared cardiaca, es decir, que es la existencia de un intenso depósito biventricular (fig. 1) o al menos ventricular lo que tiene valor diagnóstico.

El mecanismo íntimo de la unión del bisfosfonato al amiloide no ha sido dilucidado. Los primeros trabajos indicaban la existencia de altas concentraciones de calcio en el tejido amiloide y se planteó la posibilidad de que el radiotrazador, con gran avidez por el calcio, se depositara en el amiloide de forma similar a como ocurre en las calcificaciones<sup>33</sup>. También se ha postulado la cantidad de depósito amiloide presente en el miocardio como causa de que haya o no depósito de los bisfosfonatos. Esta idea quedó refutada al observarse ausencia de relación entre la masa miocárdica y la presencia de depósito tanto en estudios ecocardiográficos como con radiotrazadores<sup>29</sup>.

La aparente preferencia del <sup>99m</sup>Tc-DPD por la AC-TTR frente a la AC-AL en la afección cardiaca es todavía un misterio. Nuestro



**Figura 4.** Paciente n.º 14. Varón de 46 años con amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal que muestra ligero depósito difuso cardiaco (grado 1). Obsérvese su desaparición (grado 0) al transcurrir más tiempo tras la administración del radiotrazador. ANT: anterior; OAI: oblicua anterior izquierda.

estudio muestra como en todos los pacientes con AC-TTR hay depósito de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD y no hay depósito de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. Diversos investigadores abogan por la posibilidad de que se deba a una concentración de calcio particularmente alta en el miocardio en este subgrupo de amiloidosis, secundaria a la diferente composición de las fibrillas amiloideas, y que estas tengan diferentes afinidades a los bisfosfonatos<sup>34</sup>. Esta hipótesis explicaría los heterogéneos resultados obtenidos históricamente con los distintos fosfonatos empleados (MDP, HDP, PYP) tanto para diagnóstico de la enfermedad como para diferenciar entre los tipos de amiloidosis.

Un detalle que queremos destacar y nos parece interesante es que los dos sujetos estudiados que eran familiares de pacientes con AC hereditaria por TTR demostrada no presentaban depósito miocárdico, aun siendo portadores de mutaciones patogénicas en el gen *TTR*. Dado que los dos sujetos no tenían datos de afección cardíaca, este detalle puede indicar que, para que se produzca el depósito gammagráfico, debe haber un depósito significativo de amiloide en el miocardio.

Como la AC es una enfermedad poco frecuente y difícil de reconocer, la mayor parte de los trabajos publicados presentan un número de casos pequeño. Nuestro trabajo también tiene esta limitación, ya que el número de casos de AC recogidos en un solo centro es siempre escaso, aunque su recogida se prolongue en el tiempo. Tan sólo el trabajo recientemente publicado por Rapezzi et al<sup>34</sup> recoge un número de casos importante, y no casos únicos como la mayor parte de lo publicado. A diferencia de otros trabajos, en el nuestro, el tipo de amiloidosis queda claramente documentado anatomopatológicamente, y creemos que sumando más casos a la literatura ayudamos a clarificar los escenarios de confusión a los que han contribuido trabajos que muestran casos únicos y/o no especifican el tipo de AC presente y que es la base sobre la que se sustentan, y con razón, las críticas señaladas, entre otros, por Selvanayagam et al<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

La gammagrafía cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD es una útil herramienta para el diagnóstico diferencial entre la AC-TTR y la AC-AL en pacientes con AC documentada. En pacientes con AC, una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD que muestra un intenso depósito cardíaco y este es biventricular indica el diagnóstico de AC-TTR, mientras que una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD negativa lo descarta.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006;166:1805-13.
- De Haro FJ, Castejón I, Besada E, Berrocal JO. Soft-tissue uptake of Tc-99m-DPD in Amyloidosis. *Clin Nucl Med.* 1996;21:509.
- Merlini G, Westermarck P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med.* 2004;255:159-78.
- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:797-808.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005;112:2047-60.
- García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, Heine-Suñer D, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardíaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:523-6.
- Gómez-Bueno M, Segovia J, García-Pavía P, Barceló JM, Krsnik I, Sánchez-Turiñón V, et al. Amiloidosis cardíaca: la importancia del manejo multidisciplinario. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:698-702.
- Abdelmoneim SS, Bernier M, Bellavia D, Syed IS, Mankad SV, Chandrasekaran K, et al. Myocardial contrast echocardiography in biopsy-proved primary cardiac amyloidosis. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:338-41.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1786-91.
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JCC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005;111:195-202.
- Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:54.
- Pennell DJ, Maceira AM. Magnetic resonance imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:1378-80.
- Selvanayagam JB, Leong DP. MR imaging and cardiac amyloidosis: Where to go from here? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:165-7.
- Pellikka PA, Holmes Jr DR, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik AJ, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med.* 1988;148:662-6.
- Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, Veltman NC, Tio RA, Hazenberg BP, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:702-14.
- Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with  $^{123}\text{I}$ -labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med.* 1990;323:508-13.
- Hawkins P. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:649-55.
- Hazenberg BPC, Van Rijswijk MH, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, Posthumus MD, et al. Diagnostic performance and prognostic value of extra-vascular retention of  $^{123}\text{I}$ -labeled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *J Nucl Med.* 2007;48:865-72.
- Han S, Chong V, Murray T, McDonagh T, Hunter J, Poon FW, et al. Preliminary experience of  $^{99m}\text{Tc}$ -aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *Eur J Haematol.* 2007;79:494-500.
- Schaadt BK, Hendel HW, Gimsing P, Jønsson V, Pedersen H, Hesse B.  $^{99m}\text{Tc}$ -aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *J Nucl Med.* 2003;44:177-83.
- Aprile C, Marinone G, Saponaro R, Bonino G, Merlini G. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled aprotinin. *Eur J Nucl Med.* 1995;22:1393-401.
- VanAntwerp JD, O'Mara RE, Pitt MJ, Walsh S. Technetium-99m-diphosphonate accumulation in amyloid. *J Nucl Med.* 1975;16:238-40.
- Falk RH, Lee VW, Rubinow A. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1983;51:826-30.
- Lee VW, Caldarone AG, Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Amyloidosis of the heart and liver: comparison of Tc-99m-pyrophosphate and Tc-99m-methylene diphosphonate for the detection of soft tissue amyloidosis. *Radiology.* 1983;148:239-42.
- Janssen S, Piers DA, Van Rijswijk MH, Meijer S, Mandema E. Soft-tissue uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonate and  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med.* 1990;16:663-70.
- Kulhanek J, Movahed A. Uptake of technetium 99m HDP in cardiac amyloidosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2003;19:225-7.
- Wadhwa SS, Nour R. Tc-99m HDP uptake in cardiac amyloidosis. *Clin Nucl Med.* 1999;24:156-8.
- Puille M, Altland K, Linke RP, Steen-Muller MK, Kiett R, Steiner D, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:376-9.
- Peruggini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke R, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1076-84.
- Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2101-10.
- Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1509.
- Selvanayagam JB, Hawkins PN, Neubauer S. Usefulness of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1510.
- Worsley DF, Lentle BC. Uptake of technetium-99m MDP in primary amyloidosis with a review of the mechanisms of soft tissue localization of bone seeking radiopharmaceuticals. *J Nucl Med.* 1993;34:1612-5.
- Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of ( $^{99m}\text{Tc}$ -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:470-8.