

Como eu Faço Imagem na Amiloidose Cardíaca: Papel da Cintilografia com Traçadores Ósseos

My Approach to Imaging Cardiac Amyloidosis: Role of Bone-Seeking Tracers Scintigraphy

Adriana Pereira Glavam,^{1,2,3} Rafael Willain Lopes,⁴ Simone Cristina Soares Brandão^{5,6,7}

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Copa Star,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica de Diagnóstico por Imagem CDPI/DASA,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital do Coração (Hcor),⁴ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,⁵ Recife, PE – Brasil

DIA Medicina Nuclear,⁶ Recife, PE – Brasil

Diagson, João Pessoa,⁷ PB – Brasil

Resumo

A amiloidose é uma doença infiltrativa sistêmica caracterizada pela deposição extracelular de fibrilas amiloides. O envolvimento cardíaco é comum e está associado a prognóstico desfavorável. Os tipos mais predominantes de amiloidose cardíaca (AC) são por cadeias leves de imunoglobulinas (AL) e por transtirretina (ATTR). O diagnóstico de AC e a diferenciação entre os tipos são importantes para o prognóstico, terapia e aconselhamento genético. A AC-ATTR é uma causa subdiagnosticada de insuficiência cardíaca. No entanto, grandes conquistas nos métodos de imagem não invasivos, bem como a possibilidade de tratamento clínico eficaz, transformaram a AC-ATTR de uma doença rara e intratável em uma condição que os médicos clínicos devem considerar diariamente. O advento da cintilografia com traçadores ósseos permitiu o diagnóstico da AC-ATTR com alta precisão, uma vez que as gamopatias monoclonais foram excluídas. A interpretação de cintilografia com traçadores ósseos requer expertise, e propusemos um guia passo a passo para a realização desse exame na prática clínica de acordo com as diretrizes mais recentes. Além disso, revisamos alguns pontos cruciais que acreditamos serem de suma importância na prática clínica e nos desfechos dos pacientes.

Introdução

A amiloidose é uma doença infiltrativa sistêmica caracterizada pela deposição extracelular de proteínas incorretamente dobradas que se agregam como fibrilas amiloides. O envolvimento cardíaco é comum e, infelizmente,

associado a prognóstico desfavorável para esses pacientes. Os tipos mais predominantes de amiloidose cardíaca (AC) são por cadeias leves de imunoglobulinas (AL) e por transtirretina (ATTR). Este último é subdividido em hereditária (ATTRv), que resulta de mutações de proteínas, e tipo selvagem (ATTRw), anteriormente conhecido como tipo senil, que não está associado a mutações no DNA.¹

A AC-ATTR tem sido considerada uma doença rara, mas dados recentes mostram um aumento exponencial na incidência nos últimos 10 anos, especialmente para AC-ATTR tipo selvagem.² Até muito recentemente, apenas a biópsia endomiocárdica era capaz de diagnosticar a AC, e nenhum tratamento específico estava disponível. Grandes conquistas nos métodos de imagem não invasivos, bem como a possibilidade de tratamento clínico eficaz, transformaram a AC-ATTR de uma doença rara e intratável em uma condição que os médicos clínicos devem considerar diariamente.³ A cintilografia com traçadores ósseos assumiu um papel central no diagnóstico, pois é atualmente o único método de imagem não invasivo capaz de diagnosticar a AC-ATTR com precisão.⁴

Com a finalidade de orientar as boas práticas, foram propostos consensos,^{5,6} pontos de prática⁷ e diretrizes^{1,8} por sociedades internacionais altamente reconhecidas. Nesse contexto, os autores decidiram elaborar o presente guia com base em suas próprias experiências no mundo real e chamar a atenção para alguns pontos cruciais que acreditamos serem de suma importância na prática clínica e para os desfechos dos pacientes.

Cintilografia com traçadores ósseos

Traçadores ósseos

Os depósitos amilóides são os alvos mais diretos para diagnosticar e classificar a AC. Eles consistem em folhas beta-plissadas insolúveis de fibrilas formadas a partir de proteínas precursoras incorretamente dobradas, bem como componentes não fibrilares de amiloide P sérico (SAP), glicosaminoglicanos e cálcio.⁹ Os métodos de medicina nuclear atuam em nível molecular e podem identificar depósitos amiloides antes mesmo de alterações estruturais e funcionais poderem ser observadas na ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca (RMC), levando a um diagnóstico precoce que tem impactos diretos no prognóstico.⁶

Palavras-chave

Cintilografia; Amiloidose; Pré-Albumina; Difosfatos; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Simone Cristina Soares Brandão •
Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof Moraes Rego, SN.
CEP: 50670-901. Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil
E-mail: sbrandaonuclearufpe@gmail.com
Artigo recebido em 05/02/2023; revisado em 11/02/2023;
aceito em 06/03/2023
Editor responsável pela revisão: Marco Stephan Lofrano Alves

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230012>

No passado, traçadores ósseos eram usados para detectar necrose miocárdica, e seu uso potencial para diagnosticar a AC foi recentemente descrito.¹⁰ Supõe-se que os domínios de fosfato nesses marcadores se liguem ao cálcio nas fibrilas de ATTR. Pepys et al.¹¹ sugerem que o componente P pode se ligar a fibrilas amilóides por meio de um mecanismo mediado por cálcio, e Stats et al.¹² mostraram microcalcificações em amostras de biópsia endomiocárdica. O mecanismo molecular preciso por trás da captação diferencial em AC-ATTR e AC-AL não é bem conhecido, mas postula-se que pode estar relacionado a um maior teor de cálcio, ou seja, microcalcificações em fibrilas amilóides de TTR.¹⁰ Mesmo assim, em alguns casos de AC-AL, a quantidade de microcalcificações é comparável à AC-ATTR; isto explica porque os traçadores ósseos não são específicos para AC-ATTR.⁴

Perugini et al.¹³ descreveram pela primeira vez que a cintilografia com ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico ligado ao tecnécio-99m (^{99m}Tc-DPD) é altamente sensível e específica para diferenciar AC-ATTR de AC-AL em pacientes com AC documentada. Subsequentemente, outros autores confirmaram a cintilografia como um método diagnóstico preciso, mesmo quando outros tipos de traçadores ósseos foram usados.¹⁴

Gillmore et al.⁴ revolucionaram a prática clínica ao propor que a AC-ATTR poderia ser diagnosticada de forma não invasiva usando cintilografia óssea. Em um estudo multicêntrico envolvendo 1.217 pacientes com suspeita de AC, os graus 2 ou 3 de captação miocárdica do radiotraçador, na ausência de gamopatias monoclonais no soro ou na urina, apresentaram especificidade e valor preditivo positivo de 100% para detectar AC-ATTR. Os resultados foram semelhantes entre os traçadores ósseos mais disponíveis, bem como para pacientes com AC-ATTR hereditária e de tipo selvagem. Portanto, neste contexto, a biópsia endomiocárdica não é necessária e o tratamento específico pode ser iniciado com segurança.

Como esperado, após a publicação dos resultados de Gillmore et al.,⁴ observou-se um aumento no número de pacientes encaminhados para cintilografia. No entanto, vale ressaltar que o estudo incluiu pacientes com alta probabilidade pré-teste de AC, isto é, sintomas de insuficiência cardíaca e ecocardiograma ou RMC compatível com AC, e os exames foram realizados em centros de referência seguindo as melhores práticas.

Atualmente, três tipos de radiotraçadores miocárdicos marcados com ^{99m}Tc têm sido usados para o diagnóstico de AC-ATTR: ^{99m}Tc-pirofosfato (^{99m}Tc-PYP), ^{99m}Tc-DPD e ^{99m}Tc-hidroximetileno difosfonato (^{99m}Tc-HMPD). Todos mostraram alta precisão para imagens de amiloide TTR cardíaca.⁵

No Brasil e nos Estados Unidos, ^{99m}Tc-PYP é o radiotraçador mais utilizado. Na Europa e em outros países, o ^{99m}Tc-DPD e o ^{99m}Tc-HMPD atualmente são os mais utilizados. Vale ressaltar que, devido à escassez de ^{99m}Tc-PYP, alguns centros nos Estados Unidos vêm utilizando o ^{99m}Tc-metileno difosfonato (^{99m}Tc-MPD) também. É importante destacar que o ^{99m}Tc-MDP é atualmente usado para cintilografia óssea, mas não é recomendado para o diagnóstico da AC-ATTR devido à sua baixa sensibilidade em comparação com os outros traçadores ósseos.¹³

Protocolos de imagem e interpretação

Considerando que o ^{99m}Tc-PYP é o único radiotraçador utilizado para o diagnóstico da AC-ATTR no Brasil, ele será o foco deste documento.

A cintilografia com ^{99m}Tc-PYP é um procedimento simples e de baixo custo disponível nos principais centros do Brasil. Nenhuma contraindicação absoluta é descrita, e os exames modernos permitem o uso de doses mais baixas de radiação. Além disso, nenhuma preparação é necessária.^{5,15}

Uma dose de atividade de 10 a 20 mCi (370 a 740 MBq) de ^{99m}Tc-PYP é administrada por via intravenosa. Após 2 a 3 horas da injeção, são adquiridas imagens planares do tórax anterior e lateral esquerdo, seguidas por uma imagem de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) cardíaca. Sempre que possível, é aconselhável uma aquisição híbrida usando SPECT associada à tomografia computadorizada (SPECT/CT).^{5,15}

Um consenso⁵ e pontos de prática¹⁵ anteriores recomendavam que as imagens planares e SPECT fossem obtidas 1 hora após a injeção do radiotraçador. Na presença de um *pool* sanguíneo, uma imagem de 3 horas deve ser realizada. Dados mais recentes¹⁶ sugerem que a imagem de 1 hora seria opcional. Hutt et al.¹⁷ demonstraram que a captação miocárdica e óssea ao longo do tempo é distinta. Como as contagens miocárdicas de pico nas imagens planares ocorrem 1 hora após a injeção de ^{99m}Tc-DPD, seguidas por um declínio progressivo ao longo do tempo, as contagens ósseas aumentam gradualmente e atingem o pico após 2 a 3 horas. Portanto, a imagem de 1 hora é mais sensível e a imagem de 3 horas é mais específica para o diagnóstico de AC-ATTR. Uma cinética semelhante é observada com os outros radiotraçadores. É importante enfatizar que um protocolo de imagem de 1 hora equivale a um protocolo de 3 horas, uma vez que as imagens SPECT são incorporadas, o que impacta positivamente no conforto do paciente e na produção do laboratório.¹⁸

O primeiro passo na interpretação do exame é proceder a uma análise visual ou semiquantitativa usando imagens planares. A captação do radiotraçador ósseo (arcos costais) é comparada à captação miocárdica e classificada conforme descrito anteriormente por Perugini et al.:¹³ grau 0 (sem captação miocárdica e captação normal dos arcos costais), grau 1 (captação miocárdica menor que captação dos arcos costais), grau 2 (captação miocárdica igual à captação dos arcos costais) e grau 3 (captação miocárdica superior à captação dos arcos costais, com captação leve/ausente dos arcos costais), conforme ilustrado na Figura 1. A captação do coração deve ser confirmada nas imagens SPECT ou SPECT/CT. Exames com escores visuais maiores ou iguais a 2, ou seja, 2 ou 3 nas imagens planares e SPECT, são classificadas como positivas e sugestivas de AC-ATTR (Figura 2). A análise isolada de imagens planares não é mais aceita, independentemente do tempo entre a injeção e os exames, mostrando a importância de visualizar diretamente e confirmar a captação miocárdica. Então, devemos sempre realizar imagens de SPECT.¹⁶

A segunda etapa é a análise quantitativa. Bokhari et al.¹⁴ definiram uma técnica simples baseada no desenho de uma região de interesse (ROI) circular sobre o coração na imagem planar do tórax anterior e espelhando esta ROI sobre o tórax

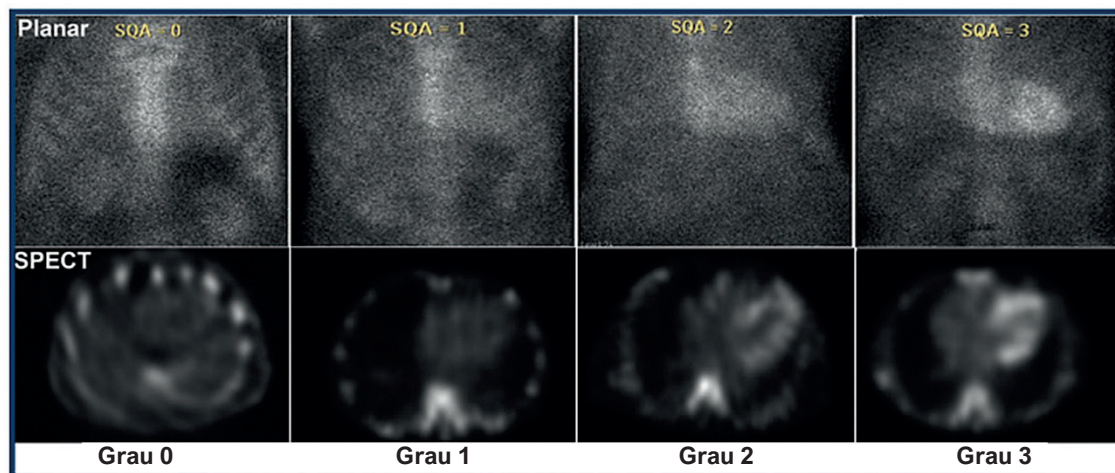


Figura 1 – Grau de captação de ^{99m}Tc -PYP em imagens planares e SPECT. Esta figura ilustra a análise visual semiquantitativa da captação cardíaca de ^{99m}Tc -PYP usando imagens planares (superiores) e SPECT (inferiores). A captação do radiotraçador nos arcos costais é comparada com a captação do coração e classificada: grau 0 (sem captação do coração e captação normal dos arcos costais), grau 1 (captação do coração menor que captação dos arcos costais), grau 2 (captação do coração igual à captação dos arcos costais) e grau 3 (captação miocárdica superior à captação dos arcos costais, com captação leve/ausente dos arcos costais). De “ ^{99m}Tc Technetium-pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis” de Dorbala et al., 2019, ASNC Cardiac Amyloidosis Practice Points. Copyright 2019 da Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear. Reimpresso com permissão.¹⁵ ^{99m}Tc -PYP: pirofosfato ligado ao tecnécio-99m; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; SQA: semiquantitative score.

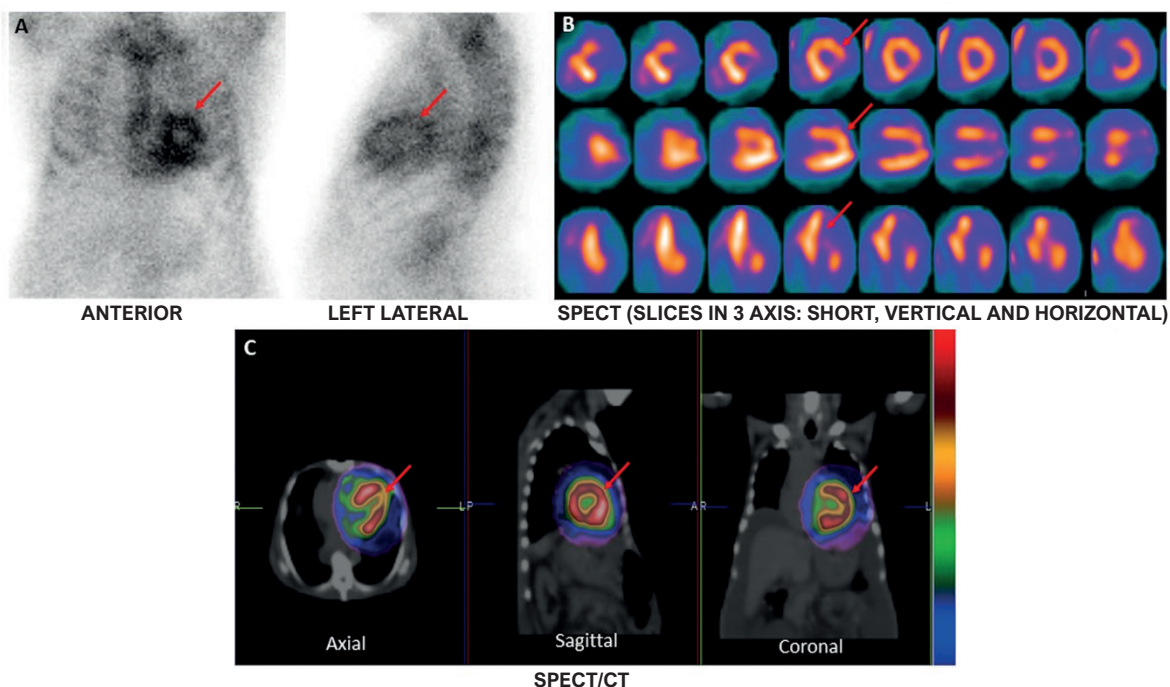


Figura 2 – Cintilografia cardíaca positiva com ^{99m}Tc -PYP. Imagens planares (A) demonstram atividade anormalmente aumentada do radiotraçador no coração (setas) e maior que os arcos costais (Perugini grau 3). As imagens SPECT (B) e SPECT/CT (C) confirmam a captação do radiotraçador em todo o ventrículo esquerdo (setas). Esses achados são altamente sugestivos de AC-ATTR. A vantagem de SPECT/CT é identificar melhor a captação miocárdica de ^{99m}Tc -PYP. Fonte: Autores. AC-ATTR: amiloidose cardíaca por ATTR; ^{99m}Tc -PYP: pirofosfato ligado ao tecnécio-99m; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; SPECT/CT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único associada à tomografia computadorizada.

contralateral para ajustar o fundo e os arcos costais. A relação entre a captação do coração e da região torácica contralateral (C/CL) é calculada como a razão entre as contagens médias de ROI do coração e as contagens médias de ROI do tórax contralateral. $C/CL > 1,5$ na imagem de 1 hora e $C/CL > 1,3$ na imagem de 3 horas apresentam alta acurácia para diagnosticar AC-ATTR (Figura 3). Portanto, alguns cuidados são necessários ao desenhar o ROI, por exemplo, o ajuste de tamanho para maximizar a cobertura do coração sem incluir o pulmão adjacente, evitando áreas do esterno, costelas e ventrículo direito para obtenção de relações confiáveis.

A imagem planar isolada é limitada em resolução espacial quando comparada ao SPECT ou SPECT/CT. A captação miocárdica não pode ser diferenciada da captação do pool sanguíneo; a captação do arco costal sobrejacente pode adicionar contagens à região do coração, e a correção da atenuação não é possível. A SPECT supera essas limitações e sempre deve ser realizada.¹⁹ De fato, Régis et al.²⁰ mostraram que a análise visual na imagem SPECT levou a menos exames interpretados como ambíguos em comparação à análise quantitativa (relação C/CL).

Outra mudança importante nos critérios diagnósticos foi o papel da relação C/CL. Em um consenso anterior,⁶ a relação $C/CL > 1,5$ foi considerada fortemente sugestiva de AC-ATTR. Atualmente, um exame é considerado fortemente sugestivo de AC-ATTR se for observada captação miocárdica difusa de grau 2 ou 3 na imagem SPECT, mesmo se a relação C/CL for $< 1,5$. No entanto, a relação C/CL ainda pode ser útil para reclassificar exames ambíguos como positivos ou negativos.¹⁶

Resultados falso-positivos e falso-negativos

Como afirmado anteriormente, a cintilografia com traçadores ósseos é um método com alta acurácia para diagnosticar AC-ATTR. No entanto, alguns cenários peculiares devem sempre ser considerados, pois podem ocorrer resultados falso-positivos e falso-negativos, conforme descrito na Tabela 1.^{6,8,21}

Em relação a possíveis falso-negativos da cintilografia para detecção de AC-ATTR, as causas mais comuns são uma doença em estágio inicial, onde a infiltração miocárdica pode ser mínima ou leve e ainda não detectável, bem como algumas mutações patogênicas de TTR, por exemplo, Phe64Leu, Val30Met, Thr59Lys, Ser77Tyr e Glu61Ala.²² Val122Ile também foi descrito mais recentemente em alguns indivíduos.²³ É bem conhecido que a sensibilidade da cintilografia com traçadores ósseos em AC-ATTR hereditária pode ser menor em alguns casos.^{5,21}

A cintilografia com traçadores ósseos levou a menos casos em que a biópsia endomiocárdica é necessária, mas a biópsia endomiocárdica ainda é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da AC. A biópsia endomiocárdica deve ser sempre considerada nos seguintes casos: 1) o ^{99m}Tc-PYP é negativo ou ambíguo, mas a suspeita clínica é alta, ou seja, ecocardiograma ou RMC mostram achados típicos em pacientes com sintomas sugestivos; 2) O exame com ^{99m}Tc-PYP é positivo, mas as cadeias leves livres estão elevadas ou gamopatia monoclonal está presente. Tem sido descrito na literatura que, em pacientes idosos, podem coexistir AC-AL e AC-ATTR; 3) A cintilografia com traçadores ósseos não está disponível.²¹

Vale ressaltar que a biópsia de gordura abdominal não é altamente sensível para excluir ATTR e não deve ser solicitada rotineiramente.²¹

Como corretamente excluir as gamopatias

Os médicos clínicos não devem contar apenas com imagens para confirmar ou excluir AC-ATTR. Gillmore et al.⁴ mostraram que qualquer grau de captação do radiotraçador foi associado a 99% de sensibilidade e 68% de especificidade para diagnosticar AC-ATTR. A especificidade mais baixa foi devido a falso-positivos relacionados à AC-AL. De fato, 40% dos pacientes com AC-AL podem apresentar qualquer grau de captação do radiotraçador na cintilografia. Portanto, apenas a captação grau 2 ou 3 após a exclusão da AC-AL foi associada

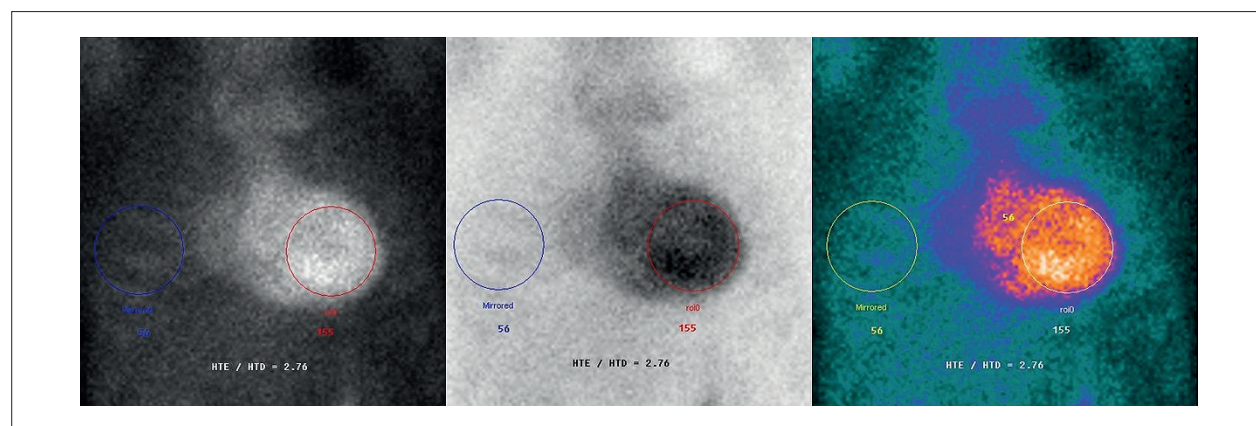


Figura 3 – Quantificação de ^{99m}Tc-PYP cardíaco usando a relação entre a captação do coração e da região torácica contralateral (C/CL) sobre o coração na imagem planar do tórax anterior. Esta imagem (mostrada em 3 cores diferentes) foi adquirida 3 horas após a injeção do radiotraçador. O C/CL foi de 1,76, tendo alta acurácia para diagnosticar AC-ATTR. Fonte: Autores. AC-ATTR: amiloidose cardíaca por ATTR; ^{99m}Tc-PYP: pirofosfato ligado ao tecnécio-99m.

Tabela 1 – Possíveis causas de exames falso-positivos para detecção de AC por ATTR.

AC-AL: É a causa mais comum e importante de erros de diagnóstico. A maioria dos médicos clínicos não está familiarizada com o fato de que quase 20% dos exames podem ser positivos em pacientes com AC-AL; portanto, **a AL deve sempre ser adequadamente excluída.**

Captação de *pool* sanguíneo em imagens planares: Embora não sejam recomendadas, alguns laboratórios ainda usam apenas imagens planares para diagnosticar a AC, e um *pool* sanguíneo pode ser interpretado como um exame positivo. A captação cardíaca deve sempre ser confirmada nas imagens SPECT. **Sempre realizar SPECT.**

Fraturas de costela, calcificações valvares e anulares e implantes mamários: Essas estruturas podem se sobrepor ao coração, assim afetando os resultados da relação C/CL. Atualmente, a relação C/CL isoladamente não é recomendada para diagnosticar AC. **Sempre realizar SPECT.**

Infarto agudo ou subagudo do miocárdio (< 4 meses): Pode haver captação focal e a cintilografia não deve ser usada para diagnosticar AC durante fase inicial.

Cardiotoxicidade por hidroxiquina (confirmação histológica).

Formas raras de AC (por exemplo, apolipoproteína A1).

AC: amiloidose cardíaca; AC-AL: amiloidose cardíaca por cadeias leves de AL; C/CL: relação entre a captação do coração e da região torácica contralateral; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

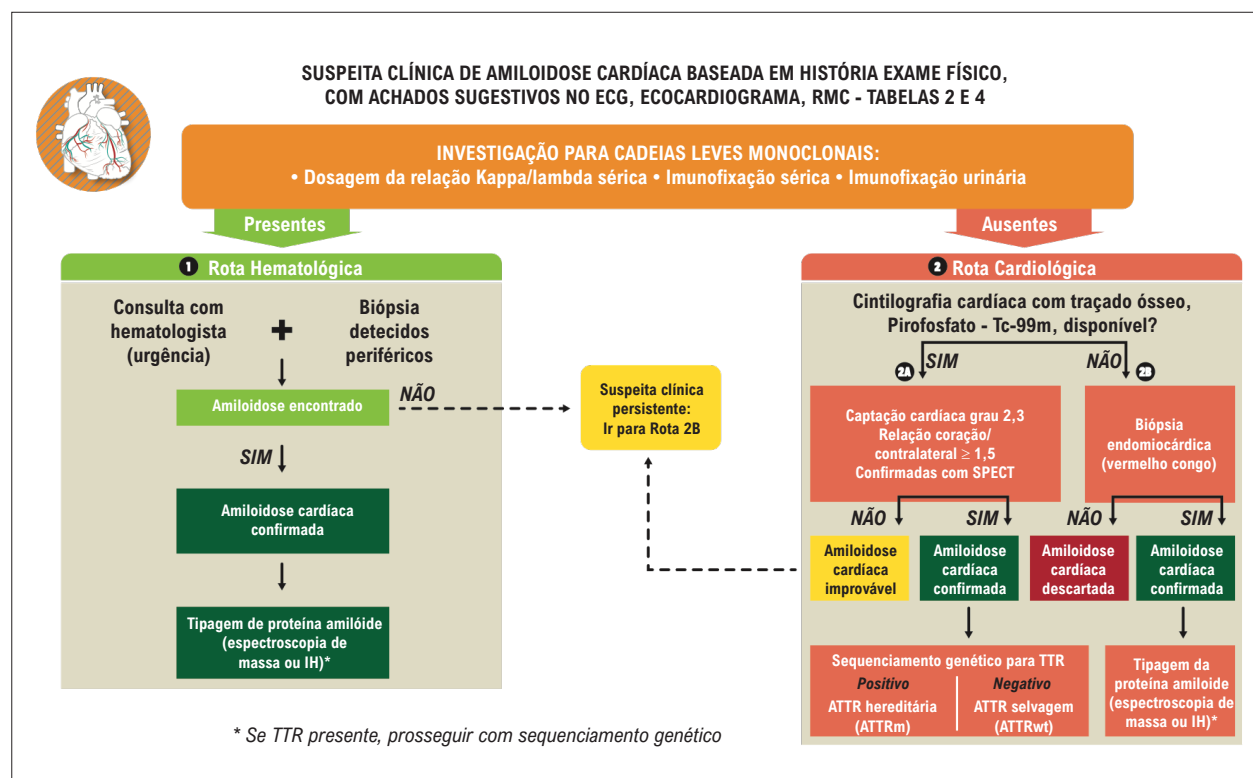


Figura 4 – Fluxograma para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Algoritmo prático para diagnosticar AC baseado em duas rotas principais: Hematológica e Cardiológica. Adaptada do Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da AC – 2021.²⁵ CMR: ressonância magnética cardíaca; ECG: eletrocardiograma; ATTR: amiloide transtirretina; TTR: transtirretina; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

a 100% de especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico não invasivo da AC-ATTR.

A concentração de cadeias leves livres de soro e a eletroforese de imunofixação de soro e urina são > 99% sensíveis para detectar amiloidose por AL. No entanto, a

eletroforese de plasma sérico e de urina são muito menos sensíveis e devem ser evitadas.⁸ É importante ressaltar que até 40% dos pacientes com AC-ATTR podem ter uma condição chamada gamopatia monoclonal de significado desconhecido (MGUS), a biópsia endomiocárdica sendo necessária para

confirmar AC-ATTR. Além disso, em alguns casos, a MGUS pode progredir para amiloidose por AL ou mieloma múltiplo, e esses pacientes devem ser acompanhados de perto por um hematologista.²⁴

Algoritmos para diagnosticar a AC

A Sociedade Brasileira de Cardiologia propôs um algoritmo bastante prático para guiar o diagnóstico de AC baseado em duas rotas principais: Hematológica e Cardiológica (Figura 4).²⁵

Perspectivas para o futuro próximo

Estudos demonstraram que a quantificação absoluta da captação cardíaca de ^{99m}Tc-PYP é possível com gamacâmeras de cádmio-zinco-telureto (SPECT/CT) e que diferentes parâmetros de quantificação estavam fortemente correlacionados com o volume extracelular obtido por RMC. Estudos maiores são necessários para definitivamente estabelecer o valor da quantificação em pacientes com AC-ATTR e avançar para a próxima fronteira na avaliação diagnóstica não invasiva da AC.²⁶

O advento de radiotraçadores específicos de ligação amiloide para tomografia por emissão de pósitrons (PET) tem o potencial de mudar os algoritmos diagnósticos atualmente empregados para imagem na AC. Esses traçadores para PET têm potencial promissor para a detecção precoce de um determinado tipo de AC, buscando intervenção médica relevante, avaliando a carga amiloide, monitorando a resposta ao tratamento e o prognóstico geral.²⁷

Considerações finais

O advento da cintilografia com traçadores ósseos permitiu o diagnóstico da AC-ATTR com alta precisão, uma vez que as gamopatias monoclonais foram excluídas. A interpretação

de imagens cardíacas de ^{99m}Tc-PYP requer expertise, e propusemos um guia passo a passo para a realização desse exame na prática clínica de acordo com as diretrizes mais recentes. Gostaríamos de destacar a importância de sempre realizar SPECT para realmente garantir um resultado positivo do exame e enfatizar que falso-negativos também podem ocorrer, principalmente em algumas formas hereditárias de AC-ATTR; nesse cenário, uma biópsia endomiocárdica pode ser necessária.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Glavam AP, Lopes RW, Brandão SCS.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512-26. doi: 10.1002/ehf.2140.
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010.
- 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- 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. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
- Singh B, Bateman TM, Case JA, Heller G. Attenuation Artifact, Attenuation Correction, and the Future of Myocardial Perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(2):153-64. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.01.037.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7-e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.
- Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):158-73. doi: 10.1007/s12350-018-01552-4.
- Pepys MB, Dyck RF, Beer FC, Skinner M, Cohen AS. Binding of Serum Amyloid P-Component (SAP) by Amyloid Fibrils. *Clin Exp Immunol*. 1979;38(2):284-93.
- Stats MA, Stone JR. Varying Levels of Small Microcalcifications and Macrophages in ATTR and AL Cardiac Amyloidosis: Implications for Utilizing Nuclear Medicine Studies to Subtype Amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(5):413-7. doi: 10.1016/j.carpath.2016.07.001.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc-

- 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
14. 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 Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):195-201. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
15. Dorbala S, Bokhari, Miller E, Bullock-Palmer R, Soman P, Thompson R. 99mTechnetium-Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Fairfax: American Society of Nuclear Cardiology; 2019.
16. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail.* 2022;28(7):e1-e4. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.06.012.
17. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and Limitations of 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy in Systemic Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(11):1289-98. doi: 10.1093/ehjci/jeu107.
18. Sperry BW, Burgett E, Bybee KA, McGhie AI, O'Keefe JH, Saeed IM, et al. Technetium Pyrophosphate Nuclear Scintigraphy for Cardiac Amyloidosis: Imaging at 1 vs 3 Hours and Planar vs SPECT/CT. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(5):1802-7. doi: 10.1007/s12350-020-02139-8.
19. Asif T, Gomez J, Singh V, Doukky R, Nedeltcheva A, Malhotra S. Comparison of Planar with Tomographic Pyrophosphate Scintigraphy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Perils and Pitfalls. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):104-11. doi: 10.1007/s12350-020-02328-5.
20. Régis C, Harel F, Martineau P, Grégoire J, Abikhzer G, Juneau D, et al. Tc-99m-Pyrophosphate Scintigraphy for the Diagnosis of ATTR Cardiac Amyloidosis: Comparison of Quantitative and Semi-Quantitative Approaches. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(5):1808-15. doi: 10.1007/s12350-020-02205-1.
21. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.022.
22. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD Uptake Reflects Amyloid Fibril Composition in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Ups J Med Sci.* 2016;121(1):17-24. doi: 10.3109/03009734.2015.1122687.
23. Yadalam A, Ceballos A, Bigham T, Rim A, Yalamanchili S, Brown MT, et al. False Negative Cardiac Scintigraphy in Patients with Val122Ile Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):427. doi: 10.1016/S0735-1097(22)01418-8.
24. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Systemic Transthyretin Amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62-67. doi: 10.1080/13506129.2018.1436048.
25. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
26. Grossman GB. Quantitation in ATTR Cardiac Amyloidosis: The Next Step is Almost There! *J Nucl Cardiol.* 2023;30(1):140-3. doi: 10.1007/s12350-022-03044-y.
27. Saeed S, Saad JM, Ahmed AI, Han Y, Al-Mallah MH. The Utility of Positron Emission Tomography in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1531-41. doi: 10.1007/s10741-021-10183-w.

