

Cintilografia Cardíaca com Marcadores Ósseos para o Clínico: Quando Solicitar? Como Interpretar o Resultado?

Cardiac Scintigraphy with Bone Markers in Clinical Practice: When to Solicit the Exam? How to Interpret the Results?

Marcus Vinicius Simões 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP – Brasil

Um dos maiores e mais recentes avanços no manejo clínico da amiloidose cardíaca (AC), que reformulou visceralmente a prática clínica, ocorreu no campo do diagnóstico, a partir da possibilidade de usarmos imagens moleculares cintilográficas para detecção não invasiva dos depósitos amiloides no miocárdio, prescindindo da biópsia endomiocárdica para conclusão do diagnóstico.¹

Existem alguns aspectos fundamentais que o clínico precisa conhecer para que possa empregar essa poderosa ferramenta na sua prática, escolhendo sabiamente o melhor momento para solicitar e como interpretar seus resultados.

Preliminarmente, é importante que revisemos os principais estudos que trouxeram os balizamentos para o emprego da cintilografia com marcadores ósseos para o diagnóstico da AC.

Em um dos primeiros estudos demonstrando essa aplicação, Wizenberg et al. avaliaram 10 pacientes consecutivos com AC confirmada por biópsia, tendo observado que todos os pacientes exibiram captação miocárdica anômala intensa e difusa na cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato.² Contudo, estudos posteriores mostraram rendimento variável destas imagens em pacientes com diferentes formas de AC, destacando-se a AC associada às cadeias leves de imunoglobulinas (AC-AL), além da AC associada à transtirretina (AC-ATTR). Os mecanismos pelos quais os radiotraçadores ósseos são acumulados nos depósitos tissulares da proteína amiloide envolve, provavelmente, a presença de microcalcificações nesses agregados proteicos, lembrando que esses radiotraçadores tem grande afeição por depósitos de cálcio. Esse aspecto é que faz com que possamos também detectar acúmulo desses radiotraçadores em corações de pacientes com cardiopatia isquêmica, com infarto agudo do miocárdio recente, tendo sido esta, historicamente, a primeira aplicação clínica deste tipo de imagem.

A evolução dos conhecimentos a respeito da aplicabilidade clínica das imagens cintilográficas cardíacas com radiotraçadores ósseos para diagnóstico da AC ocorreu com o estudo seminal de Enrica Perugini et al. que investigou

10 pacientes com AC-ATTR e 15 pacientes com AC-AL, além de 10 controles não afetados por AC.³ Neste estudo, mediante análise visual das imagens planas do tórax, complementadas pela análise de imagens tomográficas em SPECT, todos os pacientes com AC-ATTR exibiram captação anômala intensa do radiotraçador no miocárdio em intensidade comparativa equivalente (grau 2) ou superior (grau 3) àquela vista nos arcos costais. Em contrapartida, todos os pacientes com AC-AL e todos os controles, exibiram ausência de captação cardíaca (grau 0). Dessa forma, a análise visual de graus de captação cardíaca de Perugini mostrou-se útil para a diferenciação entre as principais formas de AC, ATTR e AL, sugerindo que a captação miocárdica positiva poderia indicar a presença de AC-ATTR.

Contudo, posteriormente, identificou-se que significativa proporção, cerca de 20%, dos pacientes com AC-AL também poderiam exibir graus 2 ou 3 de captação cardíaca de marcadores ósseos, sendo fundamental a exclusão da presença de cadeias leves de imunoglobulina para uma confirmação diagnóstica de AC-ATTR nos pacientes com cintilografia cardíaca positiva com marcadores ósseos.⁴

Em outro estudo fundamental, Gillmore et al. testaram o emprego diagnóstico da cintilografia com marcadores ósseos comparado ao resultado da biópsia endomiocárdica em número expressivo de 374 pacientes, procurando-se a identificação dos portadores de AC-ATTR.⁵ Os resultados gerais mostraram uma alta sensibilidade da cintilografia, acima de 99%, mas uma reduzida especificidade de 86%, para diagnóstico da AC-ATTR. Os falsos positivos observados neste estudo deveriam-se, em sua quase totalidade, à presença de captação em pacientes portadores de AC-AL. Dessa forma, a análise dos resultados baseada no critério duplo (cintilografia com captação grau 2 ou 3, somada à ausência de cadeias leves), obteve especificidade e valor preditivo de 100%, definindo os critérios não invasivos para o diagnóstico da AC-ATTR que passou a ser um padrão de conduta ao redor do mundo (Figura 1).⁵ A sensibilidade para diagnóstico de AC-ATTR, de acordo com esses critérios, foi de 70%.⁵

Palavras-chave

Amiloidose; Cintilografia; Método Diagnóstico.

Correspondência: Marcus Vinicius Simões •

Av. Bandeirantes 3.900 - Campus da USP - Bairro Monte Alegre, CEP: 14049-900

E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 12/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210022>

Quando solicitar a cintilografia cardíaca com marcadores ósseos?

Frente aos aspectos comentados acima, é importante que a investigação da forma específica da AC-ATTR usando a cintilografia com marcador ósseo seja iniciada após 2 passos preliminares fundamentais: 1. estabelecendo-se alta suspeita clínica da presença de AC e 2. Após a exclusão da presença de cadeias leves de imunoglobulinas, que nos direcionaria para o diagnóstico da AC-AL.

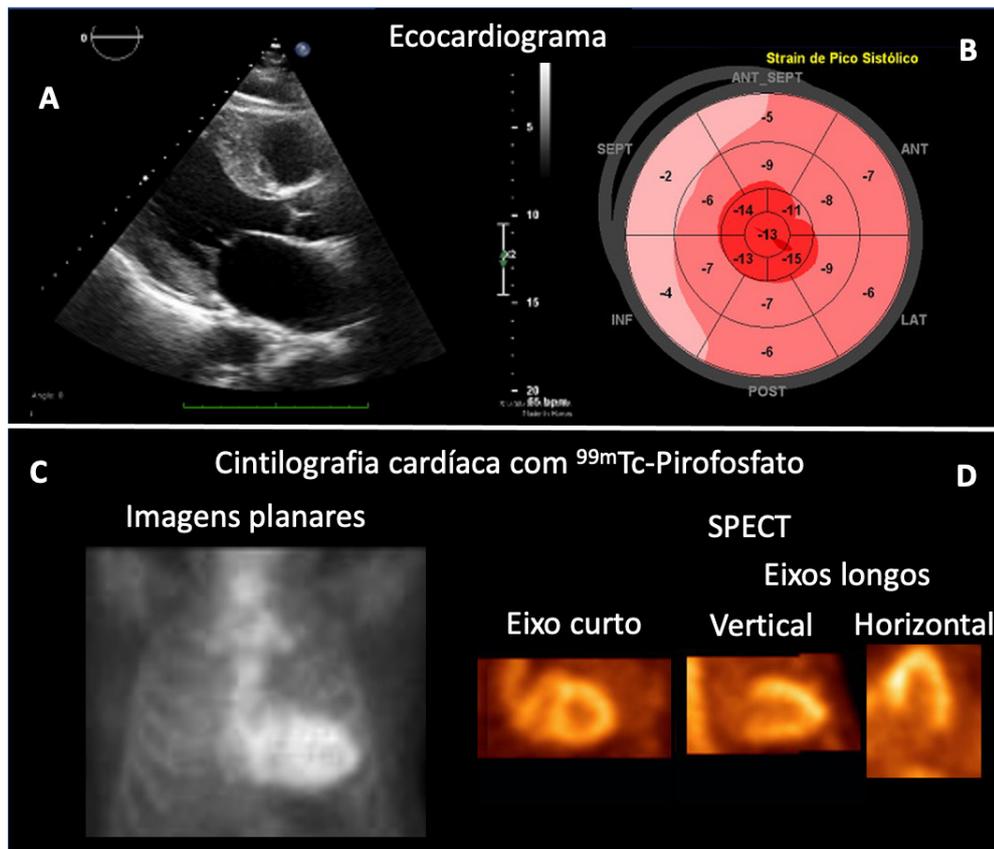


Figura 1 – Imagens ilustrativas de um paciente de 73, masculino, com sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, exibindo alterações compatíveis com AC-ATTR, após exames laboratoriais mostrando ausência de cadeias leves de imunoglobulinas: (A) alterações estruturais ao ecocardiograma e aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo (septo interventricular = 14 mm); (B) imagens do strain longitudinal global em mapa polar mostrando o sinal de apical sparing; (C) imagens planares de cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato, mostrando intensa captação do radio traçador sobre o coração (grau 3 de Perugini, maior que a dos arcos costais), que foram confirmadas nas paredes miocárdicas do ventrículo esquerdo e ventrículo direito nas imagens de SPECT. (D) Análise genética foi negativa para mutações dos genes da transtirretina, caracterizando o diagnóstico de AC-ATTR wild type.

O estabelecimento da alta suspeita clínica é fundamental, já que uma cintilografia negativa não afasta a presença de AC nas suas diversas formas, particularmente a forma AL. Ou seja, em um percentual significativo dos casos com alta suspeita clínica e com cintilografia negativa deve-se seguir a investigação com realização de biópsia de tecidos, incluindo a biópsia endomiocárdica, para concluir o diagnóstico. Fica claro que a biópsia endomiocárdica deve ser realizada apenas nos casos de alta suspeita clínica, por se tratar de método invasivo com riscos, ainda que baixos, inerentes ao procedimento.

Por outro lado, a prévia exclusão da presença de cadeias leves é fundamental para que não se tome um resultado positivo da cintilografia como evidência da presença de AC-ATTR. Esse erro diagnóstico pode retardar ou excluir os pacientes com AC-AL do tratamento quimioterápico/transplante de medula óssea, que podem salvar a vida do paciente. Por outro lado, vale lembrar que a AC-AL tem prognóstico muito ruim, com sobrevida mediana de

6-8 meses nos casos exibindo insuficiência cardíaca e diagnosticados tardiamente, o que salienta a necessidade de excluir com a urgência adequada esse diagnóstico nos primeiros momentos da investigação dos casos suspeitos de AC.

A hipótese de que a cintilografia com marcadores ósseos possa ser usada como ferramenta de screening em homens idosos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada exibindo sinais de alerta para AC tem sido testada em vários estudos clínicos, mas o valor desta estratégia ainda está por ser definido.⁶

Como interpretar os resultados?

Ao interpretarmos as imagens da cintilografia cardíaca com marcadores ósseos em pacientes suspeitos de AC-ATTR, é importante que tenhamos em mente 2 aspectos primordiais:

1. Imagens positivas para AC-ATTR devem ter tripla confirmação: 1. captação cardíaca grau 2 ou 3 de Perugini,

Ponto de Vista

2. relação coração/contralateral > 1,5 nas imagens de 1 hora após injeção do radiotraçador e 3. confirmação da concentração do radiofármaco no miocárdio ventricular nas imagens de SPECT, como ilustrado na Figura 1.

2. Há condições frequentes na prática clínica que são causas de casos falsos positivos para AC-ATTR, incluindo aqui o infarto miocárdico agudo, a AC-AL e a captação restrita ao *pool* sanguíneo nas imagens planas, que pode ser erroneamente interpretada como exame positivo.

A causa mais frequente de erro diagnóstico, com exame cintilográfico “falso positivo” para AC-ATTR é a AC-AL. Na verdade, esses casos são “cintilograficamente positivos”, mas que devem ser interpretados à luz do conhecimento de que 20% a 30% dos pacientes com AC-AL podem ter cintilografia positiva grau 2-3. Dessa forma, a exclusão preliminar da presença de cadeias leves é fundamental para se evitar esse “falso positivo”.

Outro falso positivo, que decorre da interpretação das imagens cintilográficas planas sem a confirmação com imagens de SPECT, é a captação aumentada em área cardíaca nas imagens planas associada à radioatividade presente no compartimento (“*pool*”) sanguíneo e não localizada no miocárdio.¹ Se considerarmos que a aplicação desse método de imagem para esta finalidade ainda é recente no nosso meio, uma revisão cuidadosa dos exames positivos realizada pelo médico nuclear em conjunto com o clínico solicitante é desejável para que se possa afastar com segurança esse tipo de exames falso positivos, tendo em vista a importância fundamental do resultado deste exame para o diagnóstico não invasivo da AC-ATTR.

Vale lembrar aqui que a cardiopatia isquêmica, correspondendo a casos com isquemia miocárdica mais grave, infarto miocárdico agudo ou isquemia em repouso recorrente, pode exibir acúmulo significativo do radiotraçador ósseo. Dessa forma, é fundamental a exclusão de doença arterial coronária grave nos pacientes com fatores de risco, alterações isquêmicas no eletrocardiograma ou exibindo angina pectoris, como etapa diagnóstica inicial e essencial nesses casos.

Referências

1. 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.
2. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM. Value of Positive Myocardial Technetium-99m-Pyrophosphate Scintigraphy in the Noninvasive Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Am Heart J*. 1982;103(4):468-73. doi: 10.1016/0002-8703(82)90331-3.
3. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
4. Quarta CC, Zheng J, Hutt D, Grigore SF, Manwani R, Sachchithanatham S, et al. 99mTc-DPD Scintigraphy in Immunoglobulin Light Chain (AL) Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;jeab095. doi: 10.1093/ehjci/jeab095.
5. 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.
6. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-Type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.

Por fim, é necessário lembrarmos que existem falsos negativos da cintilografia com marcador ósseo em pacientes com AC-ATTR confirmada. Isso pode ocorrer em pacientes com ATTR hereditária com mutações que sabidamente não captam marcadores ósseos, como a V50M de início precoce e a P64L. Dessa forma, casos com alta suspeita clínica de AC em que se descartou a presença de cadeias leves e que exibam cintilografia com marcador ósseo negativa, podem seguir para biópsia endomiocárdica para confirmar/afastar o diagnóstico da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Simões MV. Obtenção de dados: Simões MV. Análise e interpretação dos dados: Simões MV. Análise estatística: Simões MV. Obtenção de financiamento: Simões MV. Redação do manuscrito: Simões MV. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV. Supervisão / como investigador principal: Simões MV.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

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.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons