

Zobrazení amyloidózy myokardu magnetickou rezonancí

Magnetic resonance imaging in myocardial amyloidosis

Jiří Ferda¹, Jan Baxa¹, Milan Hromádka²

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK, Plzeň

²Kardiologická klinika LF UK, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

Magnetická rezonance u nemocných s podezřením na amyloidózu srdečního svalu má význam v diferenciální diagnostice postižení myokardu ve vztahu k odlišení amyloidózy a hypertrofické kardiomyopatie, ale zároveň v odlišení amyloidózy z lehkých řetězců (AL) a transthyretinové amyloidózy (ATTR).

SOUHRN

Ferda J, Baxa J, Hromádka M. Zobrazení amyloidózy myokardu magnetickou rezonancí

Magnetická rezonance u nemocných s podezřením na amyloidózu srdečního svalu má význam v diferenciální diagnostice postižení myokardu ve vztahu k odlišení amyloidózy a hypertrofické kardiomyopatie, ale zároveň v odlišení amyloidózy z lehkých řetězců (AL) a transthyretinové amyloidózy (ATTR). Jelikož nejspecifičtější testem k průkazu ATTR je v současnosti provedení scintigrafie s ^{69m}Tc-DPP, je úkolem magnetické rezonance srdce (CMR) především posouzení rozsahu postižení v myokardu v apikobazálním směru, posouzení transmuranálního gradientu depozice a k odhalení infiltrace i v oblastech pro scintigrafii obtížně zobrazitelných – tedy pravá komora a stěna srdečních síní. U amyloidózy srdce se s výhodou využívají techniky pozdního syčení myokardu (late gadolinium enhancement – LGE) a také techniky T1 mapování.

Klíčová slova: amyloidóza myokardu, transthyretinová amyloidóza, amyloidóza z lehkých řetězců, magnetická rezonance srdce.

Major statement

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging has an important role in detection and differential diagnosis of the myocardial amyloidosis versus hypertrophic cardiomyopathy, but especially in differential diagnosis of both types of amyloid deposits in the heart muscle – transthyretin amyloidosis (ATTR) and light chain amyloidosis (AL).

SUMMARY

Ferda J, Baxa J, Hromádka M. Magnetic resonance imaging in myocardial amyloidosis

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging has an important role in detection and differential diagnosis of the myocardial amyloidosis versus hypertrophic cardiomyopathy, but especially in differential diagnosis of both types of amyloid deposits in the heart muscle – transthyretin amyloidosis (ATTR) and light chain amyloidosis (AL). Because of the most specific test to detect ATTR is scintigraphy, the transmural gradient and gradient apex to base of deposits evaluations are challenging in CMR, the imaging of the involvement in right ventricle and in atria is other important roles of CMR. The imaging techniques of CMR suitable in cardiac amyloidosis assessment are late gadolinium enhancement (LGE) and T1 mapping.

Key words: cardiac amyloidosis, transthyretin amyloidosis, light-chain amyloidosis, cardiac magnetic resonance.

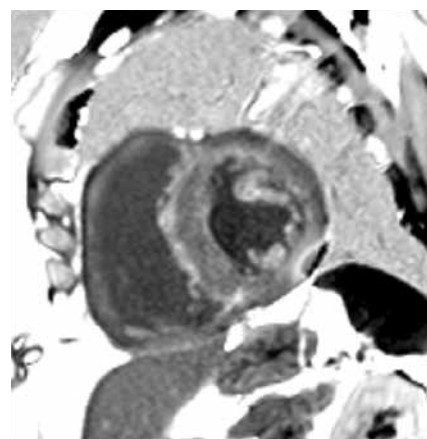
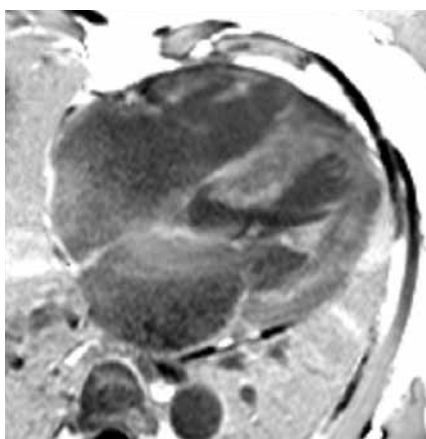
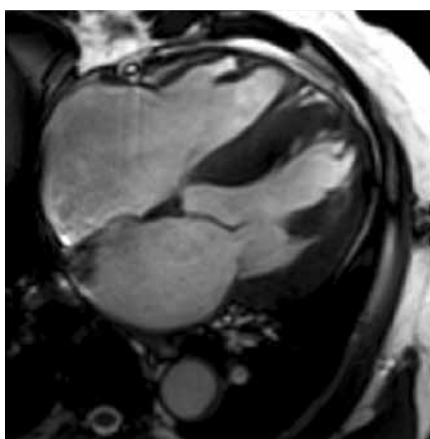
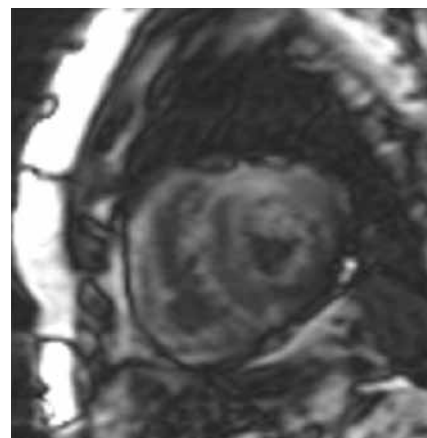
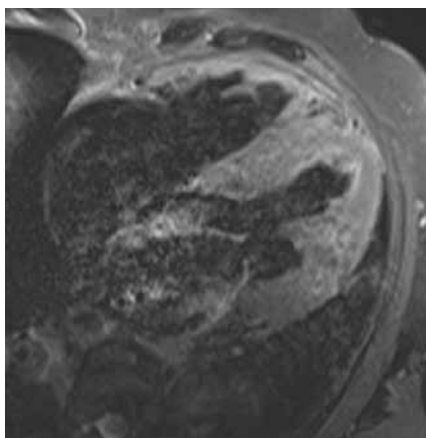
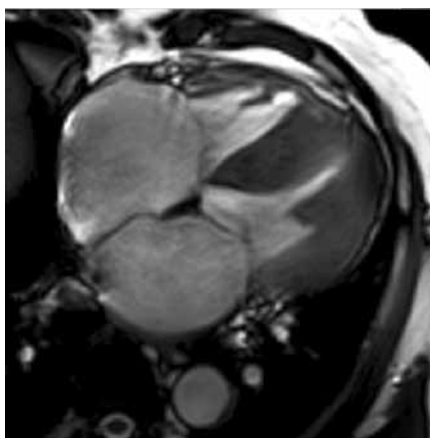
Přijato: 15. 2. 2019.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem MZ ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem Univerzity Karlovy v Praze Progress q39.



ÚVOD

Srdeční amyloidóza je klinicky vyjádřené onemocnění srdce, které je způsobené depozity amyloidu a které může, ale nemusí, být spojeno s postižením dalších orgánů (1). V současnosti je léčba srdeční amyloidózy odlišná u amyloidózy z lehkých řetězců a transthyretinové amyloidózy, proto je významnou klinickou otázkou také nejen průkaz onemocnění, ale také odlišení obou typů (2, 3). Onemocnění srdeční amyloidózou, ať již léčené, nebo bez léčby je obvykle spojeno se špatnou prognózou. Diagnózu není možné stanovit jediným testem, typicky je nutné provést několik diagnostických vyšetření, aby byla diagnóza srdeční amyloidózy stanovena. Ze zobrazovacích metod je důležitým diagnostickým testem echokardiografie, která prokáže diastolickou poruchu funkce zesílené levé komory spolu se známkami restrikce, dalšími možnostmi je provedení magnetické rezonance (MR) s podáním gadoliniové kontrastní látky a metody molekulárního zobrazení pomocí scintigrafie s ^{99m}Tc -dimethylenfosfonátem (3, 4), nebo zobrazení změny energetického metabolismu

myokardu pomocí ^{18}F -fluorodeoxyglukózy, v literatuře jsou uváděny i zobrazení přítomnosti amyloidu pomocí amyloid specifických radiofarmak ^{18}F -florbetabenu a ^{18}F -flutemetamolu (5, 6). Potvrzením diagnózy s definitivní platností může být až zpravidla histopatologické vyšetření endomyokardiální biopsie. Avšak stanovení diagnózy pouze echokardiografickým vyšetřením není ani dostatečně senzitivní ani dostatečně specifické, a biopsie může být ovlivněna místem odběru, kdy nemusí vzorek představovat reprezentovat typické místo postiženého myokardu (3). Zobrazení MR může být významným přínosem při stanovení diferenciální diagnózy s podezřením na amyloidózu myokardu. Cílem práce je upozornit na současné možnosti detekce amyloidového postižení myokardu zobrazovacími metodami s důrazem na nálezy při zobrazení magnetickou rezonancí srdce s podáním kontrastní látky a T1 relaxometrii.

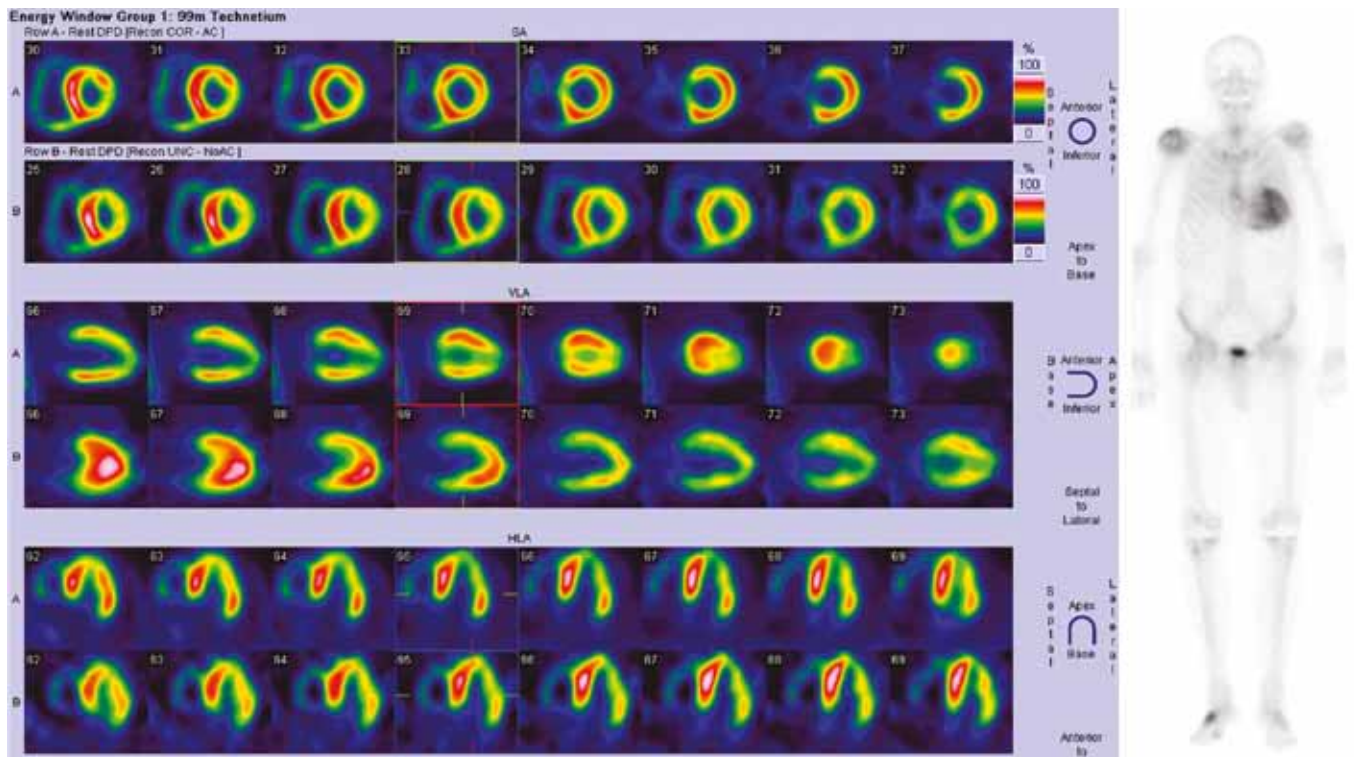
CHARAKTERISTIKA SRDEČNÍ AMYLOIDÓZY

Onemocnění je charakterizované intersticiální infiltrací amyloidem, které vede ke ztluštění myokardu a diastolické dysfunkci, případně vyústí v restriktivní kardiomyopatii (1, 7). Amyloidóza myokardu se rozděluje na dvě základní skupiny.

První je amyloidóza myokardu z lehkých řetězců (AL), kdy jsou amyloidové fibrily tvořeny z lehkých řetězců monoklonálních imunoglobulinů (7). Tento typ amyloidózy je spojen s přítomností klonu myelocytů, které se vyskytují u nemocných s mnohočetným myelomem nebo u nemocných s MGUS (monoklonální gamapatie nejasného významu). Právě u této amyloidózy dochází k největšímu poškození myofibril a také jde o onemocnění s významně horší prognózou, kdy medián přežití se pohybuje kolem 12 měsíců od stanovení diagnózy. Odlišení této amyloidózy má význam k nasazení léčby, kterou je chemoterapie alkylačními látkami (zejména melphalan) (8–10).

Naproti tomu transthyretinová amyloidóza (ATTR) je onemocnění s lepší prognózou s mediánem přežití 3–5 let

1b



1 Transthyretinová amyloidóza s výrazným rozšířením myokardu pravé i levé komory: (a) MR: ve sloupci vlevo kinetické zobrazení v systole (nahore) a diastole (dole) ukazují poruchu diastolické funkce myokardu, snímek nahoře uprostřed je T2 vážený obraz s potlačením signálu tuku a zvýšeným signálem z důvodu zvětšení extracelulárního prostoru i prostoru intracelulárního. Obraz nahoře vlevo proveden technikou IR-turboFLASH ukazuje pozdní syčení myokardu s typickou distribucí pro transthyretinovou amyloidózu. Obrazy v dolní řadě uprostřed a vpravo provedeny technikou PSIR; (b) zobrazení myokardu scintigrafii s EKG synchronizací pomocí ^{99m}Tc -DPP (barevné obrazy) a pomocí celotělového zobrazení planárního (černobílý obraz), Peruginiho škála stupeň 2

Transthyretin amyloidosis with the marked thickening of the wall of the left and the right ventricles: (a) cardiac magnetic resonance – in the left column cinematic imaging in systole (upper) and diastole (lower) shows impairment of the diastolic function, on the image in upper row in the middle the increased signal I T2 due to the enlargement of the intracellular and extracellular spaces. IR-turboFLASH LGE image in the right upper corner shows typical distribution of the enhancement in ATTR. Two images in lower row (in the middle and in the right lower corner) performed using PSIR; (b) SPECT using ^{99m}Tc -DPP with ECG gating (color) and scintigraphic planar wholebody recording (grayscale), Perugini score 2

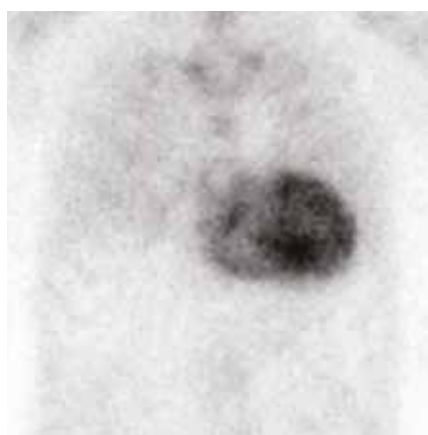
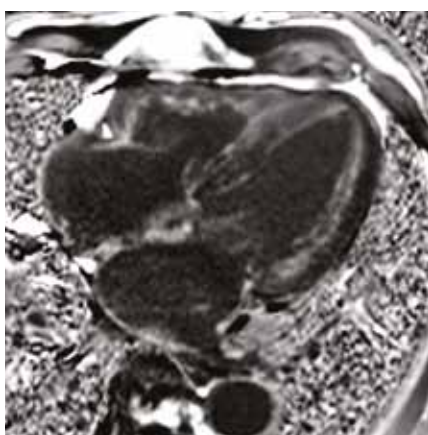
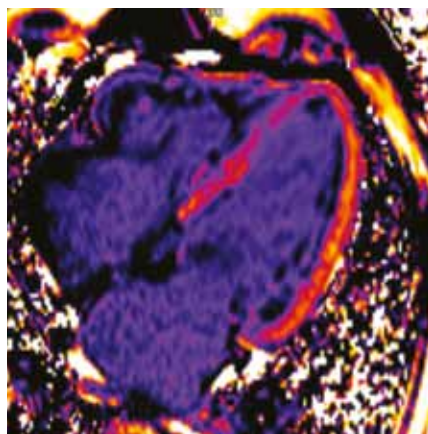
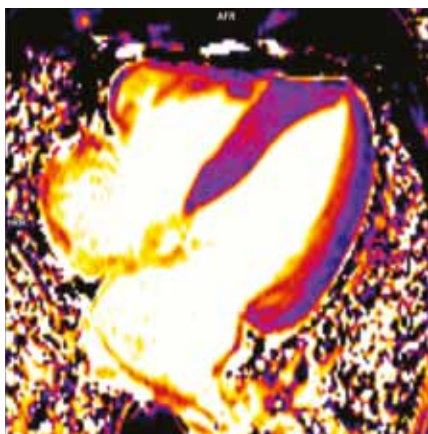
(10, 11). Transthyretin je transportní látka tvořená v játrech, která při normální funkci vytváří tetramer, tetramerické struktury látky je využíváno s transport thyroxinu a retinu (vitaminu A) v organismu. Amyloid je pak u nemocných vytvářen z jednotlivých molekul, které nevytvořily tetramerní strukturu a usazují se ve strukturách srdečního svalu. Ve středoevropské populaci se prakticky nevyskytuje mutovaná, familiární, autozomálně dominantní forma ATTR_m, relativně často se však objevuje nemutovaná forma, také nazývaná senilní (wild-type, divoká) forma ATTR_{wt} (12).

U amyloidózy srdce je zvětšen extracelulární prostor v myokardu, ve kterém se hromadí amyloidová bílkovina a depozita kolagenových vláken. Na buněčné úrovni dochází k cytoplazmatické vakuolizaci a dochází k úbytku myofibril. Je prokázán kardiotoxický cytotoxický efekt lidských amyloidogenních

lehkých řetězců (AL), který má za následek poškození kardiomyocytů s ohledem na jejich kontraktální funkci a také zvýšenou indukci buněčné smrti (13, 14). Podobně významný efekt na myocyty má i amyloidóza spojená s přítomností transthyretinu (TTR), jeho cytotoxický efekt je příčinou vzniku zánětu a oxidativního stresu. Ukládání TTR v myokardu však probíhá delší dobu (na rozdíl od rychlého ukládání amyloidu z lehkých řetězců), proto je odpověď myokardu spíše hypertrofizace, kdy myokard má dostatek času se přizpůsobit změnám výkonu remodelací. Je stále předmětem výzkumu, jak může MR přispět k posouzení stupně remodelace srdečního svalu a stupně jeho skutečného poškození (14).

Klinickými symptomy srdeční amyloidózy jsou atrální, atrioventrikulární a ventrikulární poruchy vedení, dále ventrikulární a supra-ventrikulární arytmie, ortostatické

symptomy, restriktivní kardiomyopatie, angina pectoris nebo srdeční selhání. Vzhledem k tomu, že se v poslední době objevují slibné možnosti nové terapie srdeční amyloidózy, stává se významnou i možnost včasné detekce a odlišení typů srdeční amyloidózy už v časných stádiích (2, 3). Prognóza onemocnění je velice závažná, neboť medián přežití pro AL amyloidózu je 13 měsíců bez léčby a 17 měsíců po podání melphalanu; pouze 5% nemocných přežívá 10 let od stanovení diagnózy. Objevují-li se příznaky srdečního selhávání, je průměrné přežití pouze 6 měsíců. Melphalan (Alkeran) je chemoterapeutikum, které alkyluje nukleotid DNA guanin a tak chemicky inhibuje syntézu DNA a RNA, účinkuje na dělící se i nedělící se buňky a je používán pro léčbu vedle AL amyloidózy srdce také pro terapii mnohočetného myelomu, karcinomu ovaríí a příležitostně maligního melanomu.



2 Transthyretinová amyloidóza s postižením myokardu levé i pravé komory, v laterální stěně levé komory typické netransmurální (subendokardiální) postižení: Porovnání T1 mapování bez podání kontrastní látky (nahore vlevo), a po jejím podání (nahore vpravo), kdy je se původně delší relaxační čas postižené části myokardu výrazně zkrátí následkem pozdního syčení myokardu, porovnání s nálezem pozdního syčení na PSIR sekvencí a planárního záznamu scintigrafie s ^{99m}Tc-DPP s Peruginiho stupněm syčení 3

Transthyretin amyloidosis with the involvement of the wall of the left and the right ventricles: Cardiac magnetic resonance – comparison of T1 mapping without contrast material (left upper image) and after application of gadolinium containing contrast material (right upper image), the relaxivity is opposite on both images, the originally shorter time of affected tissue is changing to very short time after enhancement, lower left image is showing LGE PSIR image and lower right ^{99m}Tc-DPP scintigraphic planar thorax recording (grayscale), Perugini score 3

Naproti tomu terapie ATTR je v současnosti založena na novém specifickém stabilizátoru a inhibitoru disociace tetrameru transthyretinu – lék tafamidis byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro léčbu transthyretinové familiární amyloidové neuropatie (TTR-FAP) v roce 2011, v roce 2019 americký Federální úřad pro kontrolu léků a potravin (FDA) umožnil procedurou fast-track jeho použití i při léčbě obou typů ATTR (2, 3). Vzhledem k této inovaci v terapii onemocnění typu ATTR se stává diagnostika a diferenciativní diagnostika klíčovou při správné selekci nemocných pro indikaci léčby jak AL, tak ATTR.

MR SRDCE S VYUŽITÍM TECHNIKY POZDNÍHO SYČENÍ MYOKARDU

Magnetická rezonance srdce má několik důležitých vlastností, které mohou být využity v diagnostice postižení myokardu amyloidózou. Je to její vysoké prostorové i kontrastní rozlišení, významně vyšší, než je tomu u echokardiografie a zejména u metod nukleární medicíny. Vysoké rozlišení se projevuje

zejména při možnostech posouzení šíře a také charakteru syčení v oblasti pravé komory, interatriálního septa i stěny síní. Pochopitelně vysoké rozlišení se s úspěchem může použít i k posuzování transmurality pozdního syčení pomocí podané gadoliniové kontrastní látky. Kromě strukturálního postižení zobrazeného pomocí pozdního syčení myokardu je možné využít i techniky T1-mapování k posouzení charakteru změn relaxivity ve vztahu k posouzení extracelulárního prostoru. Také posouzení přítomnosti perikardiálního i pleurálního výpotku může mít při stanovení charakteru onemocnění nebo jeho prognózy důležitý význam (15).

Při provádění zobrazení v pozdní fázi syčení gadoliniovou extracelulární látkou s odstupem přibližně 10 minut od jejího podání je u amyloidózy klíčovým parametrem zobrazení správné nastavení inverzního času u sekvencí typu IR-turboFLASH. Aby bylo možné odlišit myokardu nasyceného kontrastní látkou od myokardu, kde nasycení není přítomné, je nutné použít inverzního času. Jako optimální sekvencí variantu nezávislou na nastavení inverzního času pomocí testovací sekvence s několika inverzními časy a optimální

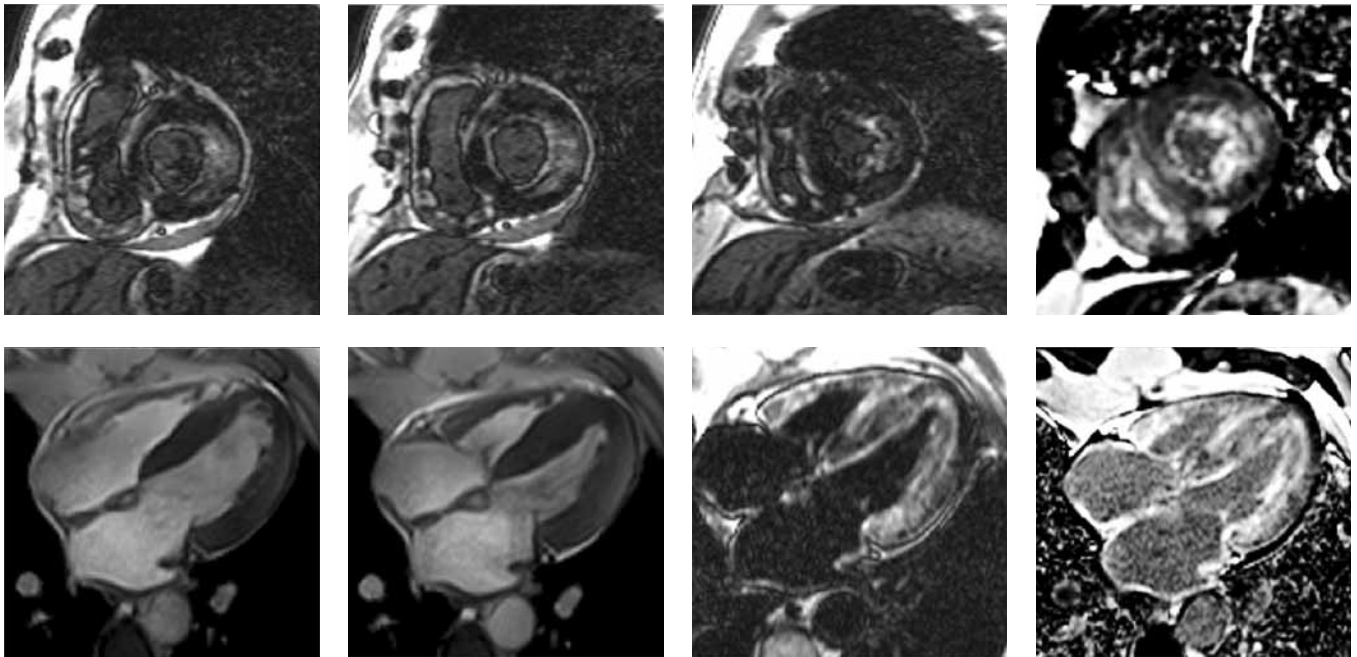
zvolit s porovnáním signální intenzity s kosterním svalem. Aby bylo možné se vyhnout problému se správným nastavením inverzního času, je možné použít fázově senzitivní inversion recovery sekvencí (PSIR), kde problémy s nastavením inverzního času nejsou přítomné, neboť kontrast fázových obrazů není na nastavení času závislý.

Mezi nemocnými s biopticky prokázanou amyloidózou dle publikovaných výsledků bylo prokázáno rozšíření stěny v 90 % a pozdní syčení v 97 %, kdy v 83 % bylo syčení přítomné subendokardiálně nebo transmuralně, jen v 6 % skvrnitě, ale u přibližně 8 % nemocných se nepodařilo dostatečně k validně myokard v pozdní fázi syčení zobrazit (15). Komplettní nasycení celého myokardu bylo spojeno s přesycením myokardu amyloidem, a tedy s výraznější tíží postižení, která byla doprovázena dysfunkcí srdečního svalu.

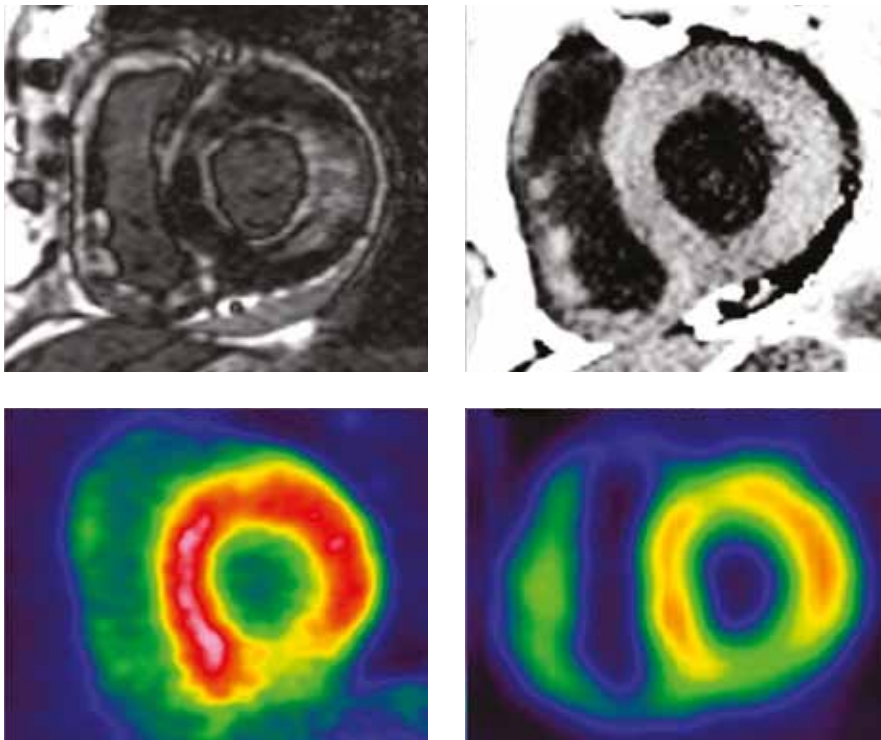
T1 RELAXOMETRIE MAGNETICKOU REZONANCÍ

Při vyšetření pomocí hodnocení T1 relaxačního času jsou změny přímým

3a



3b



vyjádřením zvětšení extracelulárního prostoru (16). Relaxometrickou sekvencí s postupnou změnou inverzního času je možné získat data pro přímý výpočet T1 relaxačního času. Je-li podána kontrastní látka a relaxometrické vyšetření je zopakováno ve fázi pozdního syčení, je možné kvantifikovat přímo objem extracelulárního prostoru výpočtem a to pomocí rovnice:

$$ECV = (1 - HC) \times dR_{1m} / dR_{1b}, \quad ICV = 1 - ECV,$$

kde ECV je extracelulární objem, HC hematokrit, dR_{1m} je změna relaxivity T1 v myokardu mezi nativním vyšetřením a vyšetřením po podání kontrastní látky, podobně dR_{1b} je změnou relaxivity v krvi, ICV je intracelulární objem.

Zvětšení ECV vyjadřuje parametr nazývaný „amyloid load“, větší je typicky u ATTR, u které dochází k pomalému, ale významnému zvětšování extracelulárního objemu, současně však také dochází ke zvětšení ICV u ATTR. Tento jev je příkládán, jak již uvedeno výše, vzniku hypertrofie myocytů (16, 17). Jde pravděpodobně o vyjádření pomalého vývoje depozit a možnosti adaptace na přítomnost amyloidu hypertrofií myocytů. Zvětšení intracelulárního objemu tak patrně vysvětluje možnost vyššího přežívání nemocných s ATTR (17).

3 Transthyretinová amyloidóza: (a) MR srdce s pozdním syčením myokardu (horní řada v krátké ose – tři obrazy vlevo pomocí IR-turboFLASH, obraz úplně vpravo PSIR, dolní řada obraz vpravo PSIR ve čtyřdutinové projekci), v dolní řadě kinetické zobrazení v systole (uprostřed) a diastole (vlevo); (b) ^{18}F -FDG-PET/MR u stejného nemocného – porovnání nálezu pozdního syčení IR-turboFLASH (nahore vlevo) pozdního syčení pomocí PSIR (nahore vpravo), perzistující glykolytické aktivity PET po konverzi metabolismu myokardu aplikací nefrakcionovaného heparinu (vlevo dole), komparace se zobrazením v krátké ose pomocí SPECT ^{99m}Tc -DPP

Transthyretin amyloidosis: (a) cardiac magnetic resonance – short axis LGE images after application of gadolinium containing contrast material in IR-turboFLASH (three upper images from the left side) and PSIR (right upper corner), PSIR in four-chamber view (right lower corner), in the lower row cinematic imaging shows impairment of the diastolic function – in systole (left) and in diastole (middle); (b) comparison of the short axis images in the same patient: ^{18}F -FDG-PET/MRI – LGE in IR-turboFLASH (left upper), LGE PSIR (right upper) with the high glycolytic activity (left lower) even the conversion with un-fractionated heparin was made. Lower right image is showing ^{99m}Tc -DPP SPECT

ODLIŠENÍ AL A ATTR POMOCÍ MAGNETICKÉ REZONANCE

Funkce levé komory je charakterizovaná poruchou diastolické funkce z důvodu restrikce. U AL je menší enddiastolický objem (EDV) a endsystolický objem (ESV), tepový objem je většinou normální. Ejekční frakce levé komory je obvykle vyšší u AL (střední hodnota je kolem 66%) než u ATTR (střední hodnota 55%). Hmotnost myokardu závisí na možnosti hypertrofie myocytů, která je větší u ATTR, nejvíce se projevuje v oblasti septa, kde septum dosahuje u ATTR šíře v rozmezí 16–20 mm, zatímco u AL jen 11–17 mm. Podobně se vyvíjejí rozdíly i v oblasti myokardu volné části pravé komory, u ATTR je tato šíře 6–10 mm, kdy u AL je rozšíření malé jen v rozmezí 4–8 mm (15).

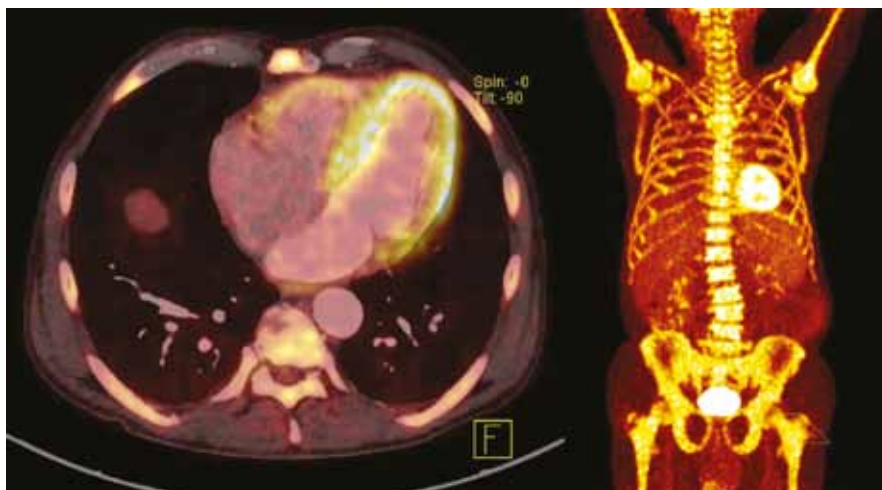
Při odlišení ATTR a AL jsou přítomné významné rozdíly v pozdním syčení myokardu ($p < 0,0001$). U ATTR je transmuranální syčení 90% – jde o nejvýznamnější rozdíl, často uváděné typické subendokardiální syčení u AL je ve skutečnosti u AL jen v 37%. Na druhé straně za typické bývá uváděno syčení pravé komory, to je však pravděpodobně dáno hlavně širší stěnou u ATTR, proto je u ATTR zastíženo ve 100%, u AL je syčení pravé komory přítomné v 72% (15).

Významné rozdíly jsou také při posouzení hmoty myokardu levé komory vypočítané pomocí evaluace MR. Hmotnost myokardu se statisticky významně odlišuje u ATTR od AL ($p < 0,0001$). Hypertrofie svalových vláken mezi depozity ATTR je příčinou, že ATTR myocardial mass dosahuje průměrně 223 g, zatímco u AL je myocardial mass 162 g (15–17).

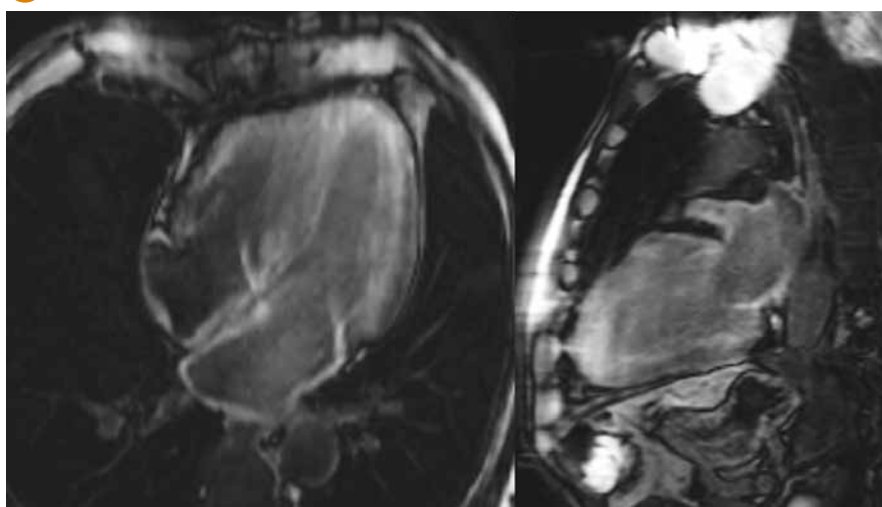
PROGNOSTICKÝ VÝZNAM MR U SRDEČNÍ AMYLOIDÓZY

V současnosti je významně diskutován prognostický význam zobrazení – a to zejména, který parametr změny srdeční funkce nebo morfologie má nejvyšší prediktivní význam pro přežití. Publikované studie ukazují, že jedním z nejvýznamnějších je nízkovoltážní záznam EKG a dále etiologie amyloidózy. V podstatě žádné změny v přežití nebyly pozorovány ve vztahu k obrazu pozdního syčení myokardu, avšak dokumentován je význam

4a



4b



4 Amyloidóza s lehkými řetězci: (a) ^{18}F -FDG-PET/CT indikovaného z důvodu nádorového onemocnění nejasné etiologie, podezření z difúzní infiltrace kostní dřene mnohočetným myelomem potvrzeno ze sternální punkce, přítomen patologicky výrazný obrát ^{18}F -FDG v myokardu pravé i levé komory; (b) MR s pozdním syčením myokardu, kdy u AL chybí hypertrofie myokardu a pozdní syčení je výrazněji homogenní

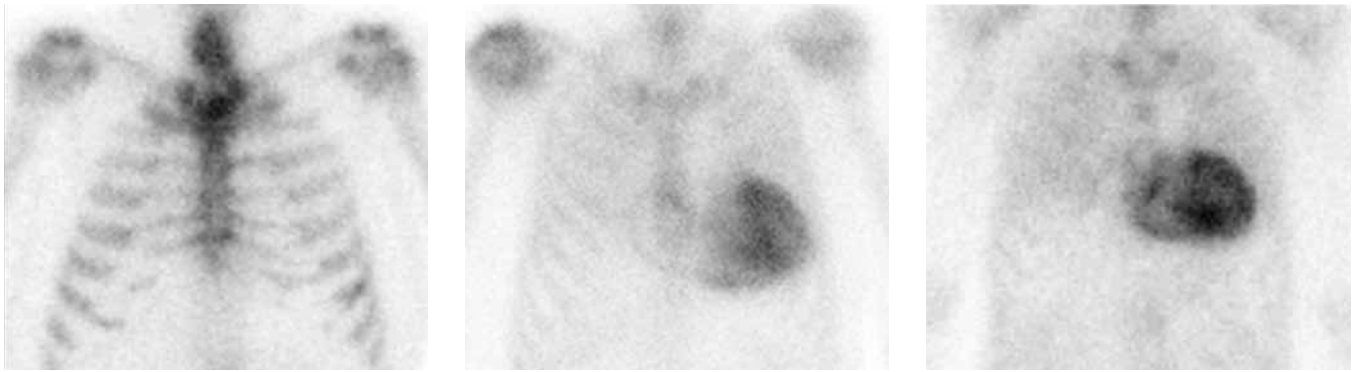
Light-chain amyloidosis: (a) imaging due to the tumor of unknown origin, suspected diffuse infiltration of the bone marrow was confirmed using evaluation of the sternal bone-marrow biopsy. Interesting finding is extreme glycolytic activity within the myocardium of the left and also right ventricle; (b) CMR of the myocardium using LGE IR-turboFLASH showing the diffuse infiltration of the wall of ventricles and atria, without marked myocardial thickening

gradientu syčení nebo T1 relaxivity směrem od endokardu k epikardu. Tyto změny mohou být vysvětleny transmuralitou procesu, lépe řečeno objemem depozit v transmuranálním směru. Nejvyšší přežívání bylo zaznamenáno u osob, které měly nejvyšší úroveň změn relaxivity v subendokardiální vrstvě a nejnižší epikardiální vrstvě myokardu. Je zřetelné, že MR může být posouzeno riziko srdečního selhání lépe než pomocí echokardiografie, zejména u nemocných v počátečních stadiích onemocnění. Ukazuje se tak, že MR může být prokázáno poškození srdce již v časných stadiích systémové amyloidózy, kdy nejsou při echokardiografii přítomné

žádné známky funkčního poškození myokardu. Screening poškození srdce u subklinického projevu systémové amyloidózy může být pomocí MR nejen efektivní, ale lze její pomocí i stanovit prognostický výhled onemocnění (15).

RADIONUKLIDOVÉ METODY, DETEKCE AMYLOIDÓZY MYOKARDU A MAGNETICKÉ REZONANCE

Zajímavé jsou také změny v metabolismu myokardu. Z důvodu chronického



- 5 **Hodnocení ^{99m}Tc -DPP akumulace v myokardu na planárním záznamu hrudníku:** vlevo výrazná akumulace ve skeletu, ale bez akumulace v myokardu (Perugini 0), uprostřed zvýšená akumulace ^{99m}Tc -DPP v myokardu s přítomnou akumulací v skeletu (Perugini 2), vpravo akumulace ve skeletu prakticky chybí, přítomná akumulace v myokardu a také v plicní tkáni (Perugini 3)

Evaluation of Perugini's scale of the accumulation in myocardium on thoracic planar scintigraphy: grade 0 on the left side – the accumulation only in skeleton, not in myocardium, grade 2 in the middle – marked accumulation within myocardium with persistent accumulation in skeleton, grade 3 on the right – the marked accumulation within myocardium, but also in lung parenchyma, the accumulation in skeleton almost lacks

zánětlivého poškození myokardu je v energetickém metabolismu myokardu významně dominantní glykolýza nad betaoxidací. Výrazná akumulace ^{18}F -FDG v celém myokardu, a to včetně pravé komory, je vidět už u nemocných, u nichž je provedeno PET/CT s podáním ^{18}F -fluorodeoxyglukózy z jiného důvodu než z důvodu zobrazení myokardu. Je-li provedena konverze glykolýzy na betaoxidaci aktivací lipázy intravenózním podáním nefrakcionovaného heparinu, je v myokardu postiženém amyloidózou zachována glykolýza, a nedojde tedy k převrácení metabolismu směrem k dominanci utilizace mastných kyselin (18).

V současné diagnostice se uplatňuje v diagnostice ATTR amyloidózy také vyšetření pomocí techneciem značeného difosfonátu ^{99m}Tc -DPP (4, 19). Jeho vazba na myokard postižený amyloidózou s depozity transthyretinu se vysvětluje mikrodepozity hydroxyapatitu v myokardu a specifickou adhezí molekul ^{99m}Tc -DPP na jeho krystaly. Hodnocení je vysoce senzitivní pro ATTR, blíží se 100%. Specifita v odlišení ATTR a LA je rovněž vysoká, ale jelikož se ojediněle mikrodepozity hydroxyapatitu objevují i u AL, není dokonalé odlišení obou stavů možné (4, 19). Pokusy se zobrazením těchto mikrodepozit pomocí ^{18}F -natriumfluoridu jsou ojedinělé a nezdaří se být spolehlivé (20).

Vzhledem k vysoké spolehlivosti scintigrafie s podáním ^{99m}Tc -DPP je průkaz amyloidového poškození myokardu v současnosti prováděn pomocí techniky nukleární kardiologie. Při skenování je

možné použít stejné aplikační schéma radiofarmaka jako u vyšetření kostí. Akvizice dat může být provedena jako pouhý planární záznam, ale lze použít i s EKG synchronizované zobrazení, které dovolí rozpoznat i depozita v pravé komoře. Vlastní hodnocení využívá Peruginiho škály, která je založena na vizuálním porovnání úrovně akumulace ^{99m}Tc -DPP v myokardu a ve skeletu, kdy pro průkaz ATTR je typické, že v naprosté většině případů dosahuje úrovně vyšší než ve skeletu (stupeň 2 a 3) (19). Vzhledem k mimořádně špatnému prostorovému rozlišení SPECT je však obtížně kvantifikovatelná míra přítomnosti amyloidu jen touto metodou a významné problémy v zobrazení depozit amyloidu v oblasti pravé komory a zejména obou síní. Zde na tomto místě je třeba zmínit výše uvedené privilegované postavení MR v morfologickém posouzení myokardu a možnost posouzení pozdního syčení i v těchto pro SPECT těžko zobrazitelných strukturách (3).

V několika publikacích na menších skupinách nemocných sériích bylo ukázáno, že přítomnost amyloidu (zejména ATTR) je možné prokázat i specifickou vazbou radiofarmak pro pozitronovou emisní tomografii se specifickou vazbou na amyloid beta. Jde o radiofarmaka užívaná v současnosti při diagnostice přítomnosti amyloidu beta v šedé mozkové hmotě u nemocných s podezřením na Alzheimerovu nemoc. Jedná se o ^{18}F -florbetaben a ^{18}F -flutemetamol, tedy látky odvozené od látky určené k histologickému průkazu amyloidu – thioflavinu F (5, 6). Použití těchto

substancí by mohlo přispět k introdukcí PET/MR do komplexní diagnostiky amyloidózy myokardu spojením specifického zobrazení amyloidu s posouzením rozsahu poškození magnetickou rezonancí v jediném vyšetření.

ZÁVĚR

Magnetická rezonance u nemocných s podezřením na amyloidózu srdečního svalu má význam v diferenciální diagnostice poškození myokardu ve vztahu k odlišení amyloidózy a hypertrofické kardiomyopatie, ale zároveň v odlišení amyloidózy z lehkých řetězců a transthyretinové amyloidózy. Jelikož nejspecifičtějším testem k průkazu ATTR je v současnosti provedení scintigrafie s ^{99m}Tc -DPP, je úkolem MR především posouzení rozsahu poškození v myokardu v apikobazálním směru, posouzení transmuranálního gradientu depozice a k odhalení infiltrace i v oblastech pro scintigrafii obtížně zobrazitelných – tedy pravá komora a stěna srdečních síní. ●

LITERATURA

1. **Falk RH, Comezo RL, Skinner M.** The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898–909.
2. **Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al.** Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J* 2019 May 20. pii:ehz298. doi:10.1093/eurheartj/ehz298 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 31111153.
3. **Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Noordzij W, et al.** Time for new imaging and therapeutic approaches in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(7): 1402–1406.
4. **Cappelli F, Gallini C, Perfetto F.** PYP or DPD and HDP for cardiac amyloidosis one for all, all for one. *J Nucl Cardiol* 2019 May 1. doi:10.1007/s12350-019-01728-6 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31044407.
5. **Kircher M, Ihne S, Brumberg J, et al.** Detection of cardiac amyloidosis with (18)F-Florbetaben-PET/CT in comparison to echocardiography, cardiac MRI and DPD-scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(7): 1407–1416. doi:10.1007/s00259-019-04290-y. Epub 2019 Feb 23.
6. **Dietemann S, Nkoulou R.** Amyloid PET imaging in cardiac amyloidosis: a pilot study using (18)F-flutemetamol positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2019 May 28. doi:10.1007/s12149-019-01372-7 [Epub ahead of print].
7. **Kim D, Lee GY, Choi JO, et al.** Associations of electrocardiographic parameters with left ventricular longitudinal strain and prognosis in cardiac light chain amyloidosis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7746. doi:10.1038/s41598-019-44245-9. PubMed PMID: 31123293.
8. **Sidana S, Tandon N, Gertz MA, et al.** Clinical features, laboratory characteristics and outcomes of patients with renal versus cardiac light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2019; 185(4): 701–707.
9. **Aljama MA, Sidiqi MH, Dispenzieri A, Gertz MA, et al.** Comparison of different techniques to identify cardiac involvement in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *Blood Adv* 2019; 3(8): 1226–1229. doi:10.1182/bloodadvances.2019032458
10. **Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al.** Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019 May 21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 31109193.
11. **Michels da Silva D, Langer H, Graf T.** Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9). pii:E2322. doi:10.3390/ijms20092322. Review. PubMed PMID: 31083399.
12. **Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al.** Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J* 2019 Apr 1. pii:ehz173. doi:10.1093/eurheartj/ehz173 [Epub ahead of print].
13. **Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA.** Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin Amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology* 2015; 277: 388–397.
14. **Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, et al.** Human amyloidogenic light-chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circulation Res* 2004; 94: 1008–1010.
15. **Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, et al.** CMR-based Differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC: Cardiovascular imaging* 2014; 7: 133–142.
16. **Wan K, Li W, Sun J, et al.** Regional amyloid distribution and impact on mortality in light-chain amyloidosis: a T1 mapping cardiac magnetic resonance study. *Amyloid* 2019; 26(1): 45–51. doi:10.1080/13506129.2019.1578742 [Epub 2019 Apr 1].
17. **White SK, Sado DM, Flett AS, Moon J.** Characterizing of the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging. *Heart* 2012; 98: 773–779.
18. **Pelletier-Galarneau M, Abikhzer G, Giraldeau G, Harel F.** Molecular Imaging of Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21(3): 12. doi:10.1007/s11886-019-1097-9. Review.
19. **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): 1076–1084.
20. **Martineau P, Finnerty V, Giraldeau G, et al.** Examining the sensitivity of 18F-NaF PET for the imaging of cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019 Mar 4. doi:10.1007/s12350-019-01675-2 [Epub ahead of print].