

УДК 616.12-003.821-053.9-08-07-073.755
DOI: 10.56871/MTP.2024.56.69.011

ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОГО TTR АМИЛОИДОЗА ПРИ РУТИННОЙ СЦИНТИГРАФИИ КОСТЕЙ: ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

© Татьяна Васильевна Макурова¹, Павел Игоревич Симещенко^{1, 2}

¹ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Татьяна Васильевна Макурова — врач-радиолог. E-mail: MakurovaTV@outlook.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4337-9738> SPIN: 3355-7290

Для цитирования: Макурова Т.В., Симещенко П.И. Диагностика сердечного TTR амилоидоза при рутинной сцинтиграфии костей: примеры клинических случаев. Медицина: теория и практика. 2024;9(4):71–81.
DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.56.69.011>

Поступила: 23.09.2024

Одобрена: 29.10.2024

Принята к печати: 23.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Сцинтиграфия костей с бисфосфонатами и фосфатными комплексами, мечеными ^{99m}Tc, широко применяется для исследования очаговых изменений костей скелета, позволяет диагностировать транстиретиновый амилоидоз сердца. **Цель.** Продемонстрировать возможности сцинтиграфии при рутинном исследовании костей скелета в выявлении транстиретинового амилоидоза сердца. **Материалы и методы.** В качестве клинических наблюдений представлены результаты остеосцинтиграфий трех пациентов, у которых отмечено повышенное накопление радиофармацевтического препарата (РФП) в миокарде, что соответствует транстиретиновому амилоидозу сердца (ATTR — transthyretin amyloidosis). **Обсуждение.** Около 10 лет назад были предложены критерии сцинтиграфической диагностики ATTR амилоидоза сердца, в настоящее время переросшие в полноценный алгоритм. Распространенность положительного результата на амилоидоз сердца при сцинтиграфии костей была низкой и зависела от того, какие стадии шкалы Perugini (шкала определения тяжести поражения сердца) включены (I–III против II–III). Так, принимая во внимание пациентов с I степенью (Perugini I), встречаемость патологии у них была немногим выше (1,8% — I–III степени), чем при исключении ее из когорты исследуемых (1,5% — II–III степени). Учитывая данные лишь высоковероятных степеней вовлечения сердца (II–III), можно думать, что распространенность в вышеописанные 1,5% в общей популяции старше 65 лет покажет значительный прирост пациентов с транстиретиновым амилоидозом сердца. **Заключение.** Сцинтиграфия с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами является эффективным неинвазивным методом диагностики, позволяющим выявить TTR амилоидоз сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: TTR амилоидоз сердца, сцинтиграфия

DETECTION OF CARDIAC TTR AMYLOIDOSIS BY ROUTINE BONE SCINTIGRAPHY: CASE EXAMPLES

© Tatyana V. Makurova¹, Pavel I. Simeshchenko^{1, 2}

¹ City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

² Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

Contact information: Tatyana V. Makurova — radiologist. E-mail: MakurovaTV@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4337-9738> SPIN: 3355-7290

For citation: Makurova TV, Simeshchenko PI. Detection of cardiac TTR amyloidosis by routine bone scintigraphy: case examples. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(4):71–81. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.56.69.011>

Received: 23.09.2024

Revised: 29.10.2024

Accepted: 23.12.2024

ABSTRACT. Background. Bone scintigraphy with bisphosphonates and phosphate complexes labeled with ^{99m}Tc , widely used to study focal changes in skeletal bones, allows the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. **Purpose:** to demonstrate the capabilities of scintigraphy in routine examination of skeletal bones in detecting transthyretin cardiac amyloidosis. **Material and methods.** As clinical observations, we present the results of osteoscintigraphy of three patients who showed increased accumulation of radiopharmaceuticals in the myocardium, which corresponds to cardiac transthyretin amyloidosis (ATTR-CA). **Discussion.** About ten years ago, criteria for scintigraphic diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis were proposed, which have now developed into a full-fledged algorithm. The prevalence of positivity for cardiac amyloidosis on bone scintigraphy was low and depended on which Perugini stages were included (I–III vs II–III). Thus, including Perugini stage I, the incidence was shown to be slightly higher than excluding it. However, a prevalence of 1.5% in the general population over 65 years of age would result in a significant number of patients with ATTR-CA. **Conclusion.** Scintigraphy with ^{99m}Tc -labeled phosphate complexes is an effective non-invasive diagnostic method for detecting cardiac transthyretin amyloidosis.

KEYWORDS: TTR cardiac amyloidosis, scintigraphy

ВВЕДЕНИЕ

Сцинтиграфия костей с бисфосфонатами и фосфатными комплексами, меченными ^{99m}Tc , является широко используемым методом визуализации очагов патологического метаболизма костной ткани. Это исследование занимает лидирующие позиции во всех отделениях ядерной медицины и иногда позволяет заметить случайные находки, например, амилоидоз сердца — редкую форму рестриктивной инфильтративной кардиомиопатии [1, 2], которая приводит к значительной смертности в результате кардиогенных осложнений [3–5]. ^{99m}Tc -PYP/DPD/HMDP позволяют диагностировать транстиретиновый амилоидоз сердца (ATTR — transthyretin amyloidosis) с высокой чувствительностью [6, 7].

ЦЕЛЬ

Продemonстрировать возможности сцинтиграфии при рутинном исследовании костей скелета в выявлении транстиретинового амилоидоза сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический случай 1

77-летний мужчина с анамнезом рака предстательной железы получил комплексную терапию и

был направлен на плановое сцинтиграфическое исследование костей. На планарных снимках всего тела (далее WB — Whole Body) наблюдается гиперфиксация ^{99m}Tc -пирофосфата в проекции сердца (рис. 1). По визуальной шкале оценивается в 3 балла (накопление больше, чем накопление в костях — Perugini 3). Соотношение сердце / контралатеральная зона (H/CL — heart to contralateral ratio) составляет 2,03 (рис. 2). Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) показывает высокий уровень накопления ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде всех стенок левого желудочка (рис. 3).

Повышенная фиксация радионуклида помогла предположить возможное повреждение миокарда. ОФЭКТ позволила визуализировать распределение ^{99m}Tc -PYP, локализованное в стенках миокарда. На основании алгоритма диагностики амилоидоза сердца, разработанного консенсусом специалистов Американского общества ядерной кардиологии (American Society of Nuclear Cardiology — ASNC), было сделано заключение о транстиретиновом амилоидозе сердца как наиболее вероятной сопутствующей патологии у данного пациента.

Клинический случай 2

Мужчина, 89 лет, с анамнезом рака предстательной железы, впервые выявленного, выполнял плановую сцинтиграфию костей с ^{99m}Tc -PYP с целью стадирования основного заболевания. На планарных изображениях

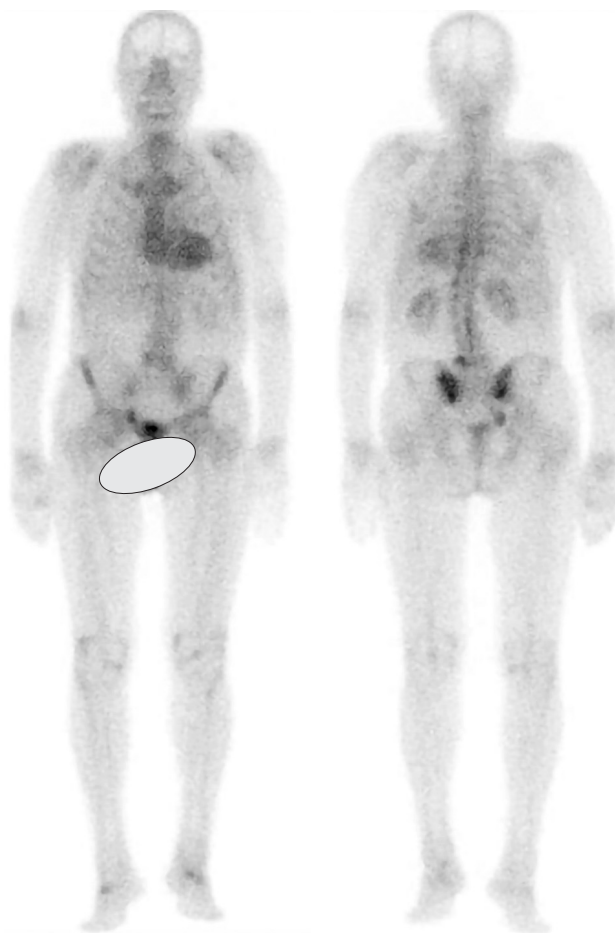


Рис. 1. Изображения WB. Визуализируется гиперфиксация ^{99m}Tc -PYP в проекции сердца, Perugini 3
Fig. 1. WB images. High uptake of ^{99m}Tc -PYP is visualized in the projection of the heart, Perugini 3

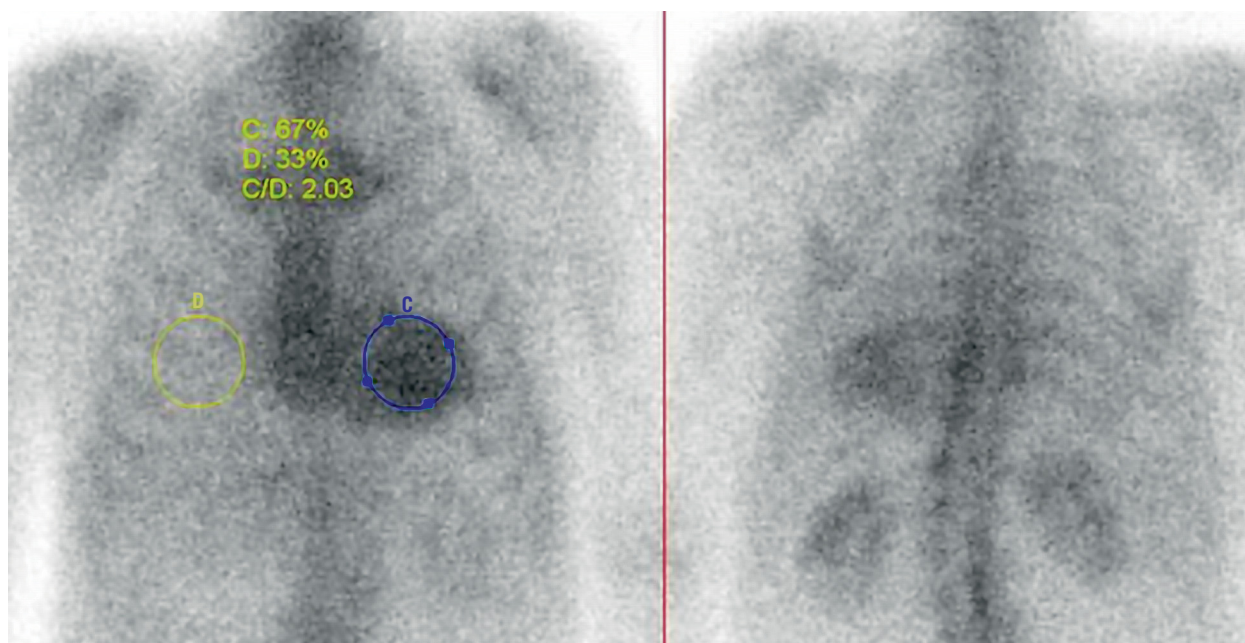


Рис. 2. Соотношение сердце / контралатеральная зона (H/CL) — 2,03
Fig. 2. Heart to contralateral ratio (H/CL) — 2.03

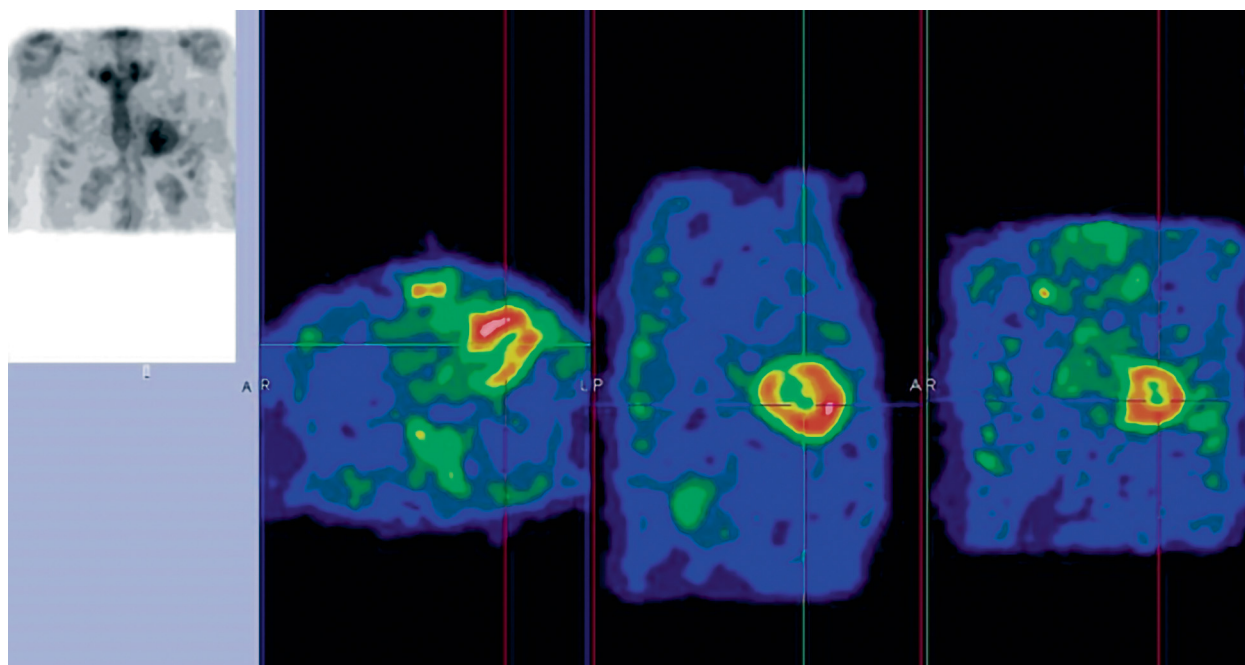


Рис. 3. Определяется высокий уровень накопления ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде всех стенок левого желудочка
 Fig. 3. High uptake of ^{99m}Tc -pyrophosphate is determined in the left ventricle myocardium

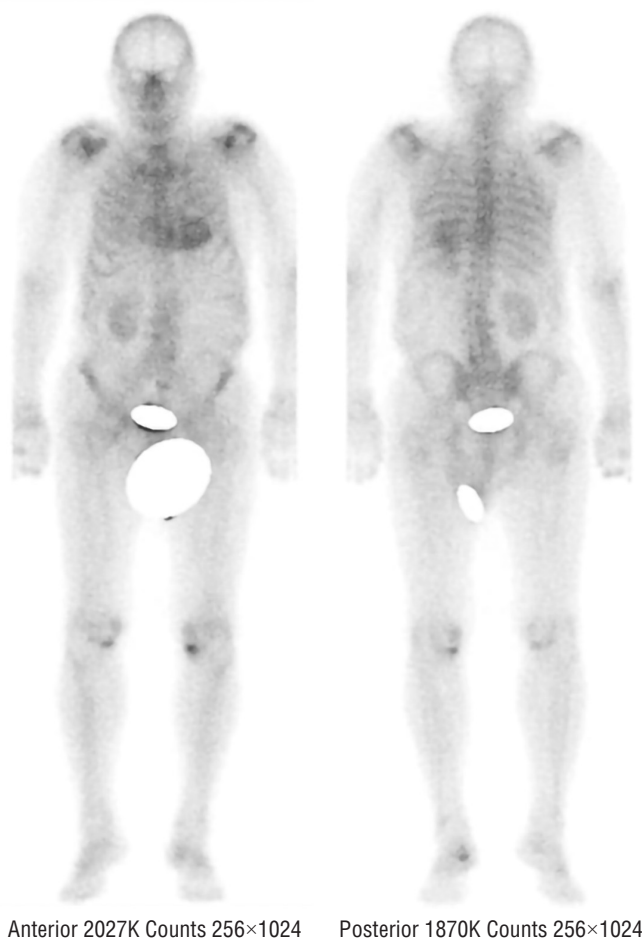


Рис. 4. Изображения WB. Визуализируется умеренная гиперфиксация ^{99m}Tc -PYP в проекции сердца, Perugini 2/3
 Fig. 4. WB images. Moderate uptake of ^{99m}Tc -PYP is visualized in the projection of the heart, Perugini 2/3

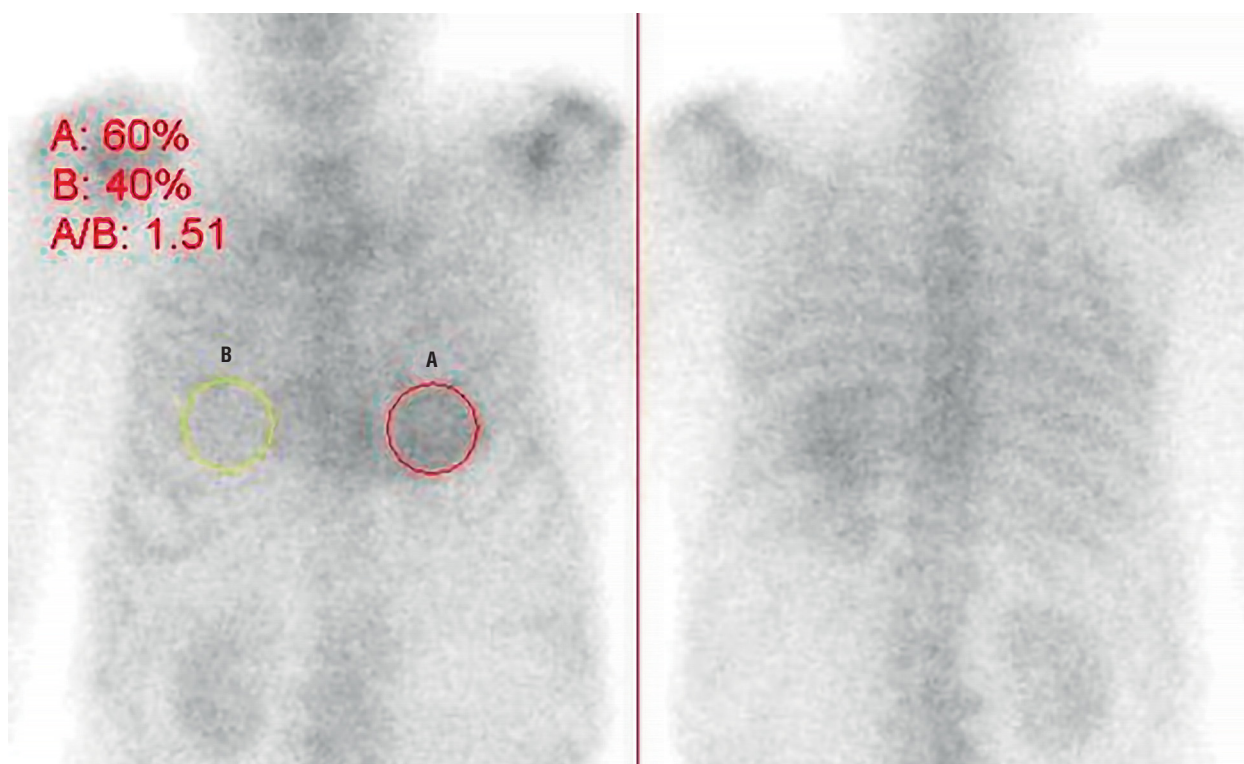


Рис. 5. Соотношение сердце / контралатеральная зона (H/CL) — 1,51

Fig. 5. Heart to contralateral ratio (H/CL) — 1,51

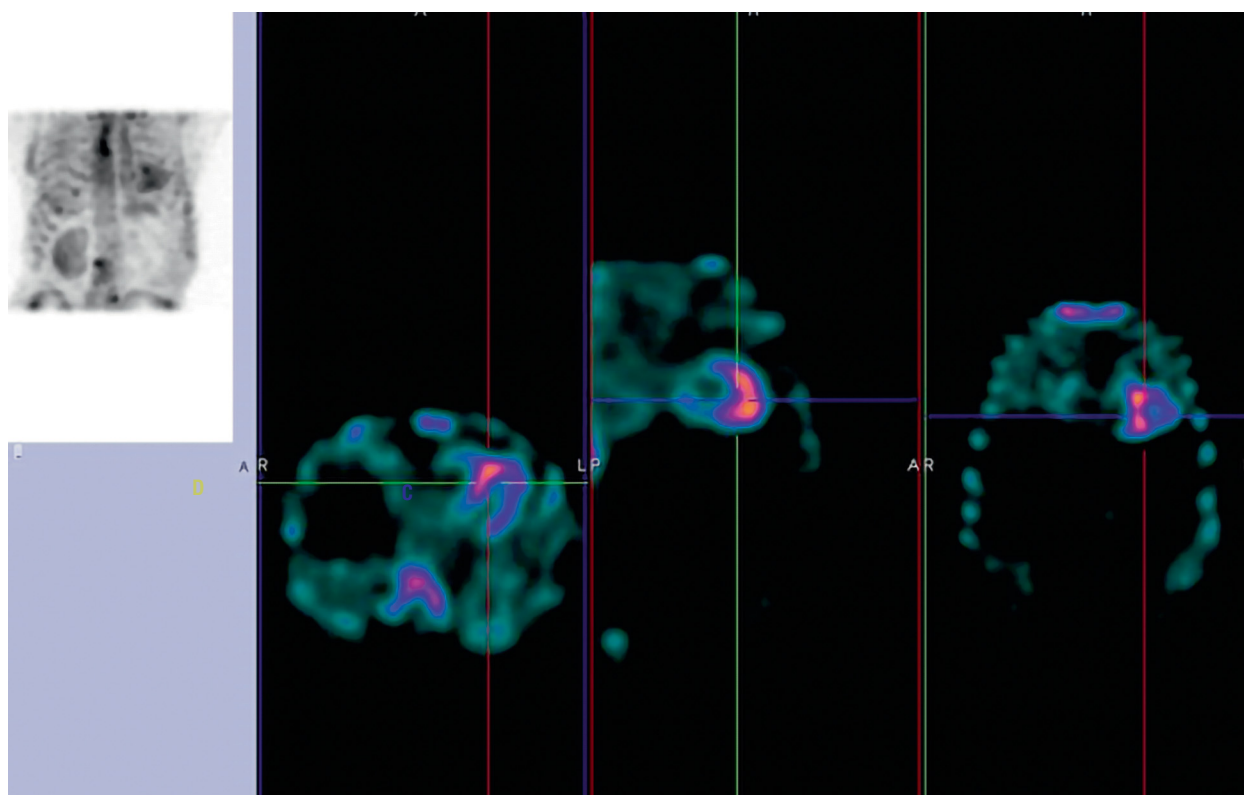


Рис. 6. Накопление ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде верхушки сердца и межжелудочковой перегородке

Fig. 6. Apex and the interventricular septum accumulation of ^{99m}Tc -pyrophosphate

в режиме WB визуализируется гиперфиксация радиофармпрепарата, сопоставимая с таковой в костях (рис. 4). По шкале оценивается как Perugini 2/3. Коэффициент дифференциального накопления составляет 1,51 (рис. 5) и является диагностически промежуточным между высоковероятным транстретиновым амилоидозом и его исключением. На серии ОФЭКТ-изображений в разных плоскостях определяется накопление радиофармпрепарата преимущественно в верхушке сердца и межжелудочковой перегородке (рис. 6).

Сцинтиграфическая картина, также на основании рекомендаций ASNC, вероятно, соответствует TTR амилоидозу сердца.

Клинический случай 3

Женщина, 56 лет, в анамнезе рак молочной железы, состояние после комбинированного лечения, была направлена на плановую остеосцинтиграфию с ^{99m}Tc -PYP. Полученные изо-

бражения WB показывают легкое накопление радиофармпрепарата в проекции сердца, визуально меньшее, чем в костях — оценивается, как Perugini 1/2 (рис. 7).

Соотношение с контралатеральной зоной составляет 1,32 (рис. 8). При этом по данным ОФЭКТ наблюдается диффузное распределение радионуклида в полостях сердца, то есть картина локализации радиофармпрепарата в пуле крови (рис. 9).

По данным рекомендаций ASNC был с высокой долей вероятности исключен TTR амилоидоз сердца. В рекомендациях к заключению по основному исследованию (остеосцинтиграфии) всем пациентам с подозрением на амилоидоз сердца было предложено обращение в специализированный кардиологический центр для верификации заболевания.

Однако, по прошествии 12 месяцев от момента исследования, ни один из пациентов не

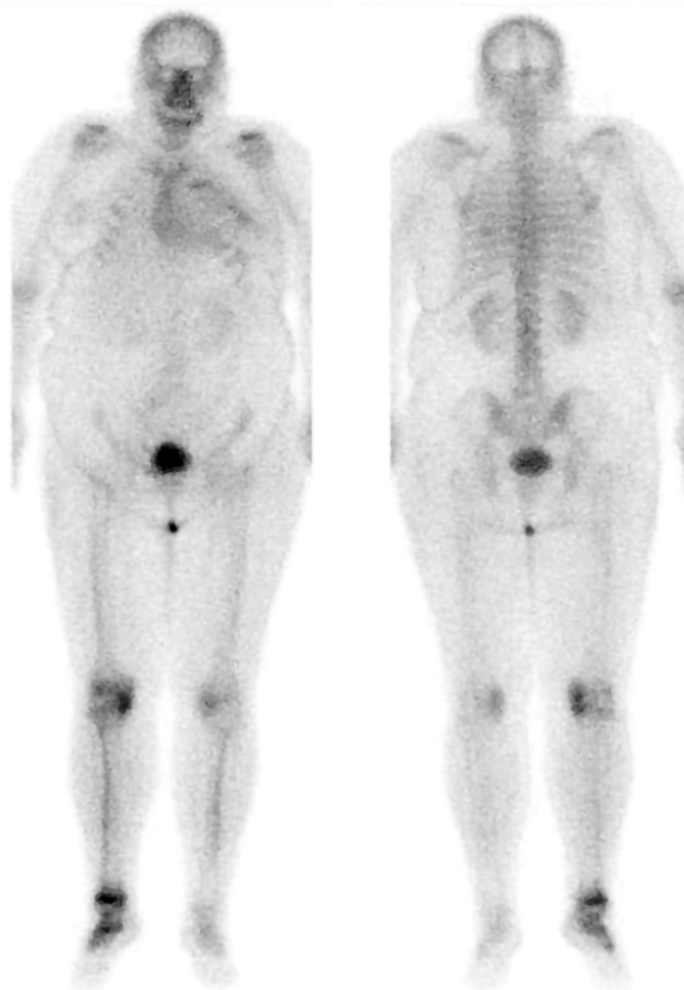


Рис. 7. Изображения WB. Визуализируется легкая гиперфиксация ^{99m}Tc -PYP в проекции сердца, Perugini 1/2

Fig. 7. WB images. Mild uptake of ^{99m}Tc -PYP is visualized in the projection of the heart, Perugini 1/2

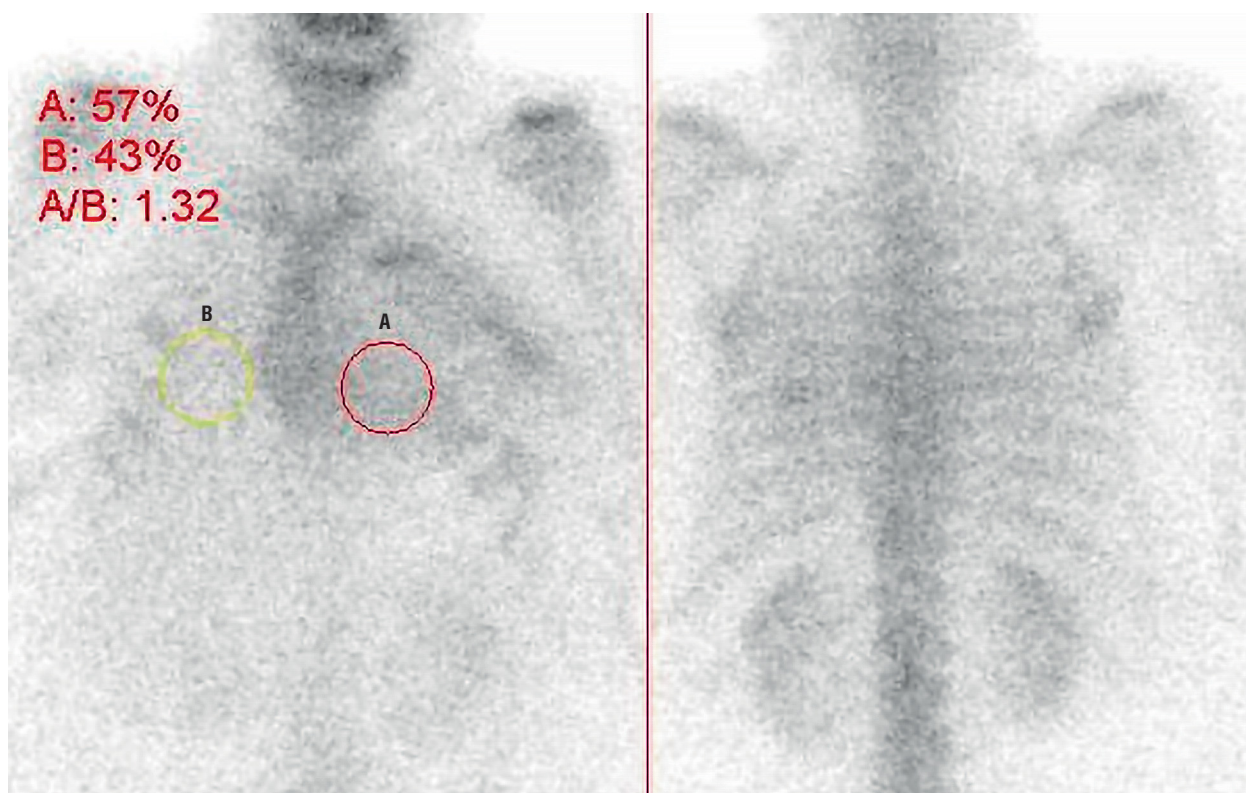


Рис. 8. Соотношение сердце / контралатеральная зона (H/CL) — 1,32

Fig. 8. Heart to contralateral ratio (H/CL) — 1,32

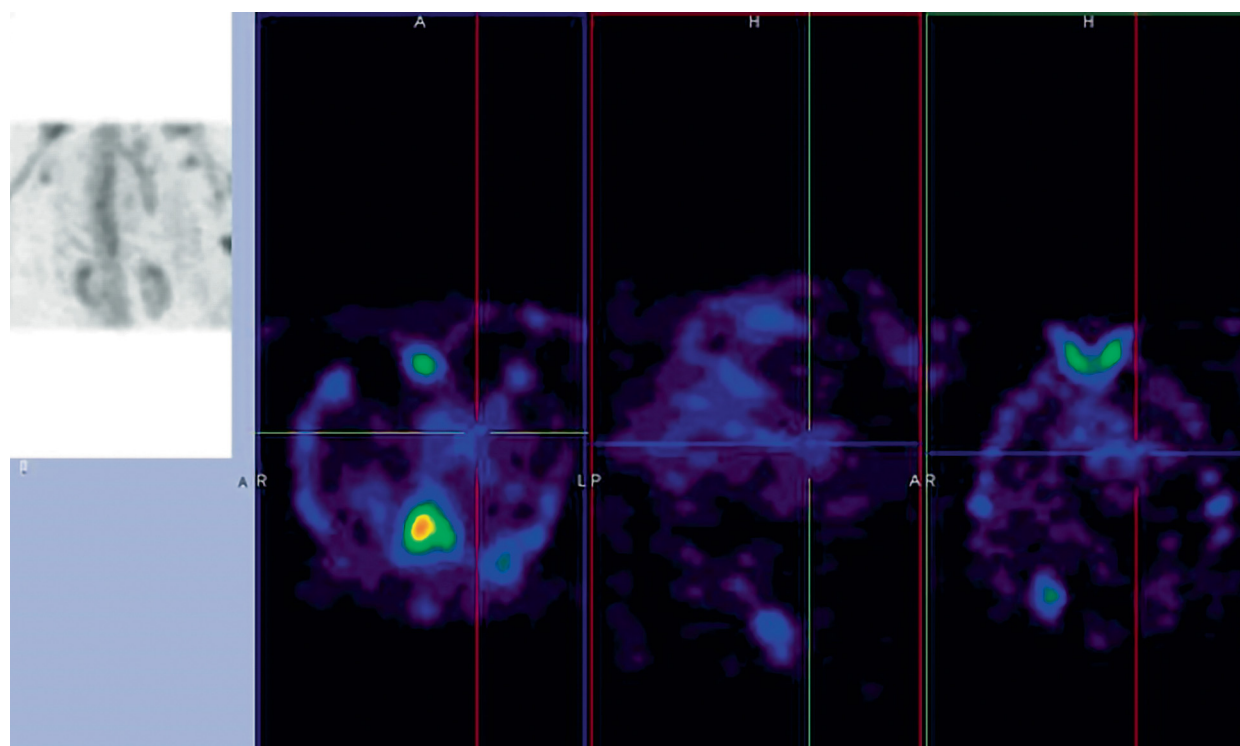


Рис. 9. Диффузное распределение радионуклида в полостях сердца (картина локализации радиофармпрепарата в пуле крови)

Fig. 9. Diffuse radionuclide uptake in the cavities of the heart (a version of the radiopharmaceutical in blood pool localization)

обращался с жалобами и для уточнения кардиологического диагноза в специализированный стационар.

ОБСУЖДЕНИЕ

Амилоидоз сердца, в основном связанный с транстиретином, в последнее время вызывает интерес в кардиологии, в том числе и методы его своевременной диагностики. Около 10 лет назад были предложены критерии скинтиграфической диагностики ATTR амилоидоза сердца [8], в настоящее время переросшие в полноценный алгоритм [9]. В последние годы также были разработаны лекарства для специфического лечения TTR, которые либо останавливают выработку, либо стабилизируют белок — предшественник транстиретина [2, 10, 11]. Однако диагностика часто задерживается или не проводится, увеличивая сроки лечения, тем более в наследственных случаях, препятствуя соответствующему семейному скринингу [12–14]. В целом раннее выявление поражения сердца имеет решающее значение, поскольку потенциально лучшие результаты лечения подразумеваются на ранней стадии процесса заболевания [15].

Когда возникает подозрение на амилоидоз сердца, существуют различные диагностические пути [16], определяющие роль различных методов, например эхокардиографии, но скинтиграфия с использованием фосфатных трейсеров занимает ведущее место [17–20]. Остеосцинтиграфия с теми же фосфатными комплексами рутинно использовалась уже несколько десятилетий для обнаружения и анализа различных злокачественных и доброкачественных костных патологий [21]. Остеосцинтиграфия с теми же фосфатными комплексами рутинно используется уже несколько десятилетий для обнаружения и анализа различных злокачественных и доброкачественных костных патологий [21]. Значительную часть пациентов, выполняющих плановое исследование костей, составляют пожилые люди, на долю которых приходится 3,6% случаев вероятного TTR амилоидоза сердца [22–26]. Большая когорта пациентов со случайно выявленной патологией уже имеет признаки сердечной недостаточности (CH) [23, 25, 27]. Кроме того, наличие TTR сердечного амилоидоза по данным остеосцинтиграфии связано с повышенной смертностью [27].

В целом распространенность положительно результата на амилоидоз сердца при скинтиграфии костей была низкой [22–27] и зависела от того, какие стадии шкалы Perugini включены

(I–III против II–III). Так, принимая во внимание пациентов с I степенью (Perugini 1), встречаемость патологии у них была немногим выше (1,8% — I–III степени), чем при исключении ее из когорты исследуемых (1,5% — II–III степени). Учитывая данные лишь высоковероятных степеней вовлечения сердца (II–III), можно думать, что распространенность в вышеописанные 1,5% в общей популяции старше 65 лет покажет значительный прирост пациентов с транстиретиновым амилоидозом сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скинтиграфия с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами является эффективным неинвазивным методом диагностики, позволяющим выявить TTR амилоидоз сердца.

При всем многообразии публикаций практически нет информации о траектории и дальнейшем наблюдении пациентов с положительными результатами TTR амилоидоза по данным остеосцинтиграфии, что делает важной задачу не только повышения осведомленности, но и выстраивания алгоритма ведения пациентов данной категории.

Важно увеличить компетентность кардиологов в вопросах доступных диагностических возможностей, а также врачей ядерной медицины об амилоидозе сердца, который может скрываться даже в рутинной практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

JMTEPATYPA

1. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010;17(3–4):101–104. <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>.
2. Zhang K.W., Stockerl-Goldstein K.E., Lenihan D.J. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4(3):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.jacbst.2019.02.002>.
3. Gonzalez-Lopez E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., de Haro-Del Moral F.J., Cobo-Marcos M., Robles C et al. Wildtype transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–2594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>.
4. Oghina S., Bougouin W., Bezard M., Kharoubi M., Komajda M., Cohen-Solal A. et al. The impact of patients with cardiac amyloidosis in HFpEF trials. *JACC Heart failure*. 2021;9(3):169–178. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.12.005>.
5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumach A., Bohm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
6. Glaudemans A.W., van Rheenen R.W., van den Berg M.P., Noordzij W., Koole M., Blokzijl H. et al. Bone scintigraphy with (99m) technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35–44. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.871250>.
7. Ross J.C., Hutt D.F., Burniston M., Grigore S.F., Fontana M., Page J. et al. The role of serial (99m)Tc-DPD scintigraphy in monitoring cardiac transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2021;29(1):38–49. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1991302>.
8. Bokhari S., Castaño A., Pozniakoff T., Deslisle S., Latif F., Maurer M.S. (99m) Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013.
9. Expert Consensus Recommendations Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:2065–123.
10. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B., Elliott P.M., Merlini G., Waddington-Cruz M. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>.
11. Adams D., Gonzalez-Duarte A., O’Riordan W.D., Yang C.C., Ueda M., Kristen A.V. et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>.
12. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sulkava R., Hardy J. et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40(3):232–239. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>.
13. Castano A., Narotsky D.L., Hamid N., Khalique O.K., Morgenstern R., DeLuca A. et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>.
14. Oerlemans M., Rutten K.H.G., Minnema M.C., Raymakers R.A.P., Asselbergs F.W., de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Netherlands Heart J* 2019;27(11):525–536. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1299-1>.
15. Conceicao I., Damy T., Romero M., Galan L., Attarian S., Luigetti M. et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26(1):3–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1556156>.
16. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., Merlini G., Damy T., Dispenzieri A. et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.
17. Glaudemans A.W., van Rheenen R.W., van den Berg M.P., Noordzij W., Koole M., Blokzijl H. et al. Bone scintigraphy with (99m) technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35–44. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.871250>.
18. Ross J.C., Hutt D.F., Burniston M., Grigore S.F., Fontana M., Page J. et al. The role of serial (99m) Tc-DPD scintigraphy in monitoring cardiac transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2021;29(1):38–49. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1991302>.
19. Rapezzi C., Guidalotti P., Salvi F., Riva L., Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1509–10; author reply 10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.038>.

20. Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F., Cooke R.M., Petinato 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>.
21. Van den Wyngaert T., Strobel K., Kampen W.U., Kuwert T., van der Bruggen W., Mohan H.K. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(9):1723–1738. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>.
22. Cuscaden C., Ramsay S.C., Prasad S., Goodwin B., Smith J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02152-x>.
23. Bianco M., Parente A., Biolè C., Righetti C., Spirito A., Luciano A. et al. The prevalence of TTR cardiac amyloidosis among patients undergoing bone scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):825–830. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02575-0>.
24. Mohamed-Salem L., Santos-Mateo J.J., Sanchez-Serna J., Hernandez-Vicente A., Reyes-Marle R., Castellon Sanchez M.I. et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol.* 2018;270:192–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.006>.
25. Longhi S., Guidalotti P.L., Quarta C.C., Gagliardi C., Milandri A., Lorenzini M. et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with ^{99m}Tc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):531–532. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.03.004>.
26. Treglia G., Martinello C., Dondi F., Albano D., Bertagna F., Rizzo A. et al. Prevalence of incidental findings suspicious for transthyretin cardiac amyloidosis among patients undergoing bone scintigraphy: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(17):5698. <https://doi.org/10.3390/jcm12175698>.
27. Suomalainen O., Pilv J., Loimaala A., Matzke S., Helio T., Uusitalo V. Prognostic significance transthyretin amyloidosis on routine bone scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02396-7>.
28. Nebhwani M., Chaibekava K., Achten A., Oerlemans MIFJ., Michels M., van der Meer P., Nienhuis HLA., Weerts J., van Empel V., Rocca H.B., Wijk S.S., van der Pol J., Knackstedt C. Detection of cardiac amyloidosis on routine bone scintigraphy: an important gatekeeper role for the nuclear medicine physician. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2024;40(6):1183–1192. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03085-z>.
- nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2010;17(3–4):101–104. <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>.
2. Zhang K.W., Stockerl-Goldstein K.E., Lenihan D.J. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4(3):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.jacpts.2019.02.002>.
3. Gonzalez-Lopez E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., de Haro-Del Moral F.J., Cobo-Marcos M., Robles C et al. Wildtype transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585–2594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>.
4. Oghina S., Bougouin W., Bezard M., Kharoubi M., Komajda M., Cohen-Solal A. et al. The impact of patients with cardiac amyloidosis in HFpEF trials. *JACC Heart failure.* 2021;9(3):169–178. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.12.005>.
5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Bohm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
6. Glaudemans A.W., van Rheeën R.W., van den Berg M.P., Noordzij W., Koole M., Blokzijl H. et al. Bone scintigraphy with (99m) technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(1):35–44. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.871250>.
7. Ross J.C., Hutt D.F., Burniston M., Grigore S.F., Fontana M., Page J. et al. The role of serial (99m)Tc-DPD scintigraphy in monitoring cardiac transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2021;29(1):38–49. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1991302>.
8. Bokhari S., Castaño A., Pozniakoff T., Deslisle S., Latif F., Maurer M.S. (99m) Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013.
9. Expert Consensus Recommendations Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* 2019;26:2065–123.
10. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B., Elliott P.M., Merlini G., Waddington-Cruz M. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>.
11. Adams D., Gonzalez-Duarte A., O’Riordan W.D., Yang C.C., Ueda M., Kristen A.V. et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>.
12. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sulkava R., Hardy J. et al. Senile systemic amyloidosis

REFERENCES

1. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermarck P. Amyloid fibril protein

- affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2- macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40(3):232–239. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>.
13. Castano A., Narotsky D.L., Hamid N., Khalique O.K., Morgenstern R., DeLuca A. et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38(38):2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>.
 14. Oerlemans M., Rutten K.H.G., Minnema M.C., Raymakers R.A.P., Asselbergs F.W., de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Netherlands Heart J* 2019;27(11):525–536. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1299-1>.
 15. Conceicao I., Damy T., Romero M., Galan L., Attarian S., Luigetti M. et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26(1):3–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1556156>.
 16. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., Merlini G., Damy T., Dispenzieri A. et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.
 17. Glaudemans A.W., van Rheenen R.W., van den Berg M.P., Noordzij W., Koole M., Blokzijl H. et al. Bone scintigraphy with (99m) technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35–44. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.871250>.
 18. Ross J.C., Hutt D.F., Burniston M., Grigore S.F., Fontana M., Page J. et al. The role of serial (99m) Tc-DPD scintigraphy in monitoring cardiac transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2021;29(1):38–49. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1991302>.
 19. Rapezzi C., Guidalotti P., Salvi F., Riva L., Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1509–10; author reply 10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.038>.
 20. Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F., Cooke R.M., Petinato 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):1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>.
 21. Van den Wyngaert T., Strobel K., Kampen W.U., Kuwert T., van der Bruggen W., Mohan H.K. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1723–1738. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>.
 22. Cuscaden C., Ramsay S.C., Prasad S., Goodwin B., Smith J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02152-x>.
 23. Bianco M., Parente A., Biolè C., Righetti C., Spirito A., Luciano A. et al. The prevalence of TTR cardiac amyloidosis among patients undergoing bone scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(3):825–830. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02575-0>.
 24. Mohamed-Salem L., Santos-Mateo J.J., Sanchez-Serna J., Hernandez-Vicente A., Reyes-Marle R., Castellon Sanchez M.I. et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol*. 2018;270:192–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.006>.
 25. Longhi S., Guidalotti P.L., Quarta C.C., Gagliardi C., Milandri A., Lorenzini M. et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):531–532. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.03.004>.
 26. Treglia G., Martinello C., Dondi F., Albano D., Bertagna F., Rizzo A. et al. Prevalence of incidental findings suspicious for transthyretin cardiac amyloidosis among patients undergoing bone scintigraphy: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(17):5698. <https://doi.org/10.3390/jcm12175698>.
 27. Suomalainen O., Pilv J., Loimaala A., Matzke S., Helio T., Uusitalo V. Prognostic significance transthyretin amyloidosis on routine bone scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02396-7>.
 28. Nebhwani M., Chaibekava K., Achten A., Oerlemans M.F.J., Michels M., van der Meer P., Nienhuis H.L.A., Weerts J., van Empel V., Rocca H.B., Wijk S.S., van der Pol J., Knackstedt C. Detection of cardiac amyloidosis on routine bone scintigraphy: an important gatekeeper role for the nuclear medicine physician. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024;40(6):1183–1192. DOI: 10.1007/s10554-024-03085-z.