

Guideline de Cintilografia com Marcadores Ósseos para Pesquisa de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina

Simone Cristina Soares Brandão¹, Priscila Cestari Quagliato², Rafael Willain Lopes³, Cristina Sebastião Matushita⁴, Bárbara Juarez Amorim⁵, Cláudio Tinoco Mesquita⁶.

¹*Médica chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Professora de Medicina da UFPE, Recife-PE; Diretora Técnica do Serviço de Medicina Nuclear da Clínica Diagson, João Pessoa-PB; Vice-presidente e Diretora da Cardiologia Nuclear do Departamento de Imagem Cardiovascular da SBC.*

²*Médica Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Dante Pazzanese, DIMEN-SP, Grupo Fleury-São Paulo-SP;*

³*Cardiologista e Médico Nuclear. Doutor em Ciências pela USP. Responsável Técnico do Setor de Medicina Nuclear do Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP. Presidente do Grupo de Estudo em Cardiologia Nuclear Departamento de Ergometria e Reabilitação da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DERC-SBC). Primeiro Secretário da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear – SBMN.*

⁴*Responsável Técnica e Médica Nuclear dos Serviços de Medicina Nuclear do Instituto do Cérebro e do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Diretora Científica da SBMN.*

⁵*Médica Nuclear e Professora, Serviço de Medicina Nuclear da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas-SP.*

⁶*Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense e Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro-RJ e Presidente do Comitê Consultivo da SBMN.*

Objetivo: Este documento tem como objetivo propor a harmonização da técnica para realização de cintilografia com marcadores ósseos para pesquisa de amiloidose cardíaca por depósitos de transtirretina. As técnicas aqui propostas foram compiladas a partir da literatura médica e da opinião de especialistas.

1. O que é Amiloidose e quais seus tipos:

A amiloidose é caracterizada pela deposição localizada ou sistêmica de uma proteína com estrutura terciária anômala instável, com tendência à agregação e consequente formação fibrilar. Ela começa a se agregar em estruturas maiores e mais complexas que podem se depositar metastaticamente em tecidos distantes, resultando em disfunção do órgão afetado. Um dos principais órgãos acometidos é o coração.¹

Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloïdes conhecidas, mas a imunoglobulina de cadeia leve (tipo AL) e a transtirretina (tipo TTR) são as que frequentemente causam amiloidose cardíaca (AC).² O diagnóstico de AC e sua diferenciação entre os tipos AL e TTR são de suma importância para definições de prognóstico, terapia e aconselhamento genético.^{2,3}

A amiloidose tipo AL é caracterizada pelo aumento de cadeias leves livres no soro (FLC) - kappa (κ) - faixa normal de 0,33 a 1,94 mg/dL ou lambda (λ) - faixa normal de 0,57 a 2,63 mg/dL. O aumento da razão k/λ (valor normal de 0,26 a 1,65 em pacientes com função renal normal e 0,31 a 3,7 em portadores de insuficiência renal)⁴ é sugestivo de expansão clonal anormal. Trata-se de uma doença sistêmica, cuja prevalência de envolvimento cardíaco é de aproximadamente 50%.⁵ O seu tratamento é baseado em quimioterápicos que tenham como alvo a célula plasmática.

A TTR é uma proteína plasmática tetramérica, sintetizada principalmente no fígado que tende a dissociar-se em dímeros e monômeros, desintegrando-se em fibrilas. Mutações patogênicas ou idade avançada podem levar às duas formas clínicas de AC: a mutante (ACTTRm), também chamada de hereditária ou familiar, e o tipo selvagem (ACTTRs), antigamente chamada de senil.² O acometimento cardíaco pode acontecer de forma isolada ou em associação com sintomas neurológicos (polineuropatia amiloidótica familiar – PAF). Até há pouco tempo, a única forma de tratamento da ACTTR era o transplante coração-fígado, procedimento de elevada morbimortalidade. Nos últimos anos surgiram agentes modificadores da doença que têm um potencial de anunciar uma nova era para o tratamento da AC.

2. Importância da cintilografia com marcadores ósseos na Amiloidose Cardíaca:

Apesar da biópsia endomiocárdica ainda ser citada como padrão ouro para o diagnóstico de AC, a investigação recentemente tornou-se mais acessível, devido à incorporação de radiotraçadores ósseos. Diversos estudos demonstraram a capacidade da cintilografia com DPD-^{99m}Tc (2,3-DicarboxyPropano-1,1-Difosfonato marcado com tecnécio 99 meta-estável) e pirofosfato-^{99m}Tc (Pirofosfato marcado com tecnécio 99 meta-estável) em discriminar o subtipo de amiloide, diferenciando o tipo AL do TTR.¹⁻¹⁰ Eles são os traçadores com melhor performance. De maneira geral, esses traçadores apresentam captação cardíaca mais intensa na ACTTR. O MDP-^{99m}Tc (hidroximetilenodifosfonato marcado com tecnécio 99 meta-estável) é o marcador ósseo mais utilizado na prática clínica, mas seu desempenho no diagnóstico de ACTTR parece ser abaixo do ideal em comparação com o DPD-^{99m}Tc e o pirofosfato-^{99m}Tc.⁹ Como o DPD-^{99m}Tc não está disponível no território nacional, o pirofosfato-^{99m}Tc será o foco desta discussão.

O mecanismo fisiopatológico relacionado à afinidade destes radiotraçadores ósseos às fibrilas de amiloide ainda não é totalmente conhecido, mas possivelmente deve-se ao maior conteúdo de cálcio presente na ACTTR. Entretanto, alguns casos de AC tipo AL podem apresentar maior densidade de microcalcificações, justificando ocasionalmente a captação cardíaca, mesmo que não tão intensa como o tipo TTR.¹¹ Assim, a cintilografia com os marcadores ósseos acima descritos é altamente sensível e específica para o tipo TTR e, portanto, atualmente, é considerada uma ferramenta de extrema importância na pesquisa da AC.¹²

A identificação do subtipo amiloide da AC é parte fundamental do diagnóstico. A determinação incorreta do tipo de amiloide envolvida na doença cardíaca pode ser fatal: os casos de TTR equivocadamente

classificados como AL podem ser tratados erroneamente com quimioterapia. Além disso, a AC tem particularidades que incluem a intolerância aos medicamentos usuais para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC), como betabloqueadores e vasodilatadores e a forma hereditária da TTR implica em investigação de familiares e aconselhamento genético.

3. Indicações clínicas:

A cintilografia com marcadores ósseos para pesquisa de ACTTR deve ser solicitada quando houver suspeição clínica de amiloidose ou em pacientes assintomáticos, parentes de pacientes com formas familiares, em que houver a presença de mutação associada a achados clínicos laboratoriais sugestivos de acometimento cardíaco. Inicialmente, os pacientes podem ser assintomáticos, entretanto o surgimento progressivo de sinais e sintomas de IC faz parte da evolução natural da doença. Cerca de 80% dos pacientes têm a manifestação cardíaca representada pela IC com fração de ejeção preservada (ICFEP).³ A redução da função sistólica e a dilatação ventricular são frequentemente observados nas fases tardias da AC. Os sinais de alerta (*red flags*) que levam à suspeição clínica de amiloidose são:

- Sintomas de polineuropatia e/ou disautonomia (ex: síncope de repetição, diarreia crônica, intolerância a baixas doses de betabloqueadores/vasodilatadores);
- Síndrome do túnel do carpo bilateral, ruptura espontânea do tendão do bíceps (ACTTR) e púrpura periorbitária, macroglossia, insuficiência renal e coagulopatia sem causa aparente (AC tipo AL);
- História familiar de TTR mutada;
- Elevações discretas e repetidas de troponina sérica;
- Eletrocardiograma (ECG) com baixa voltagem e/ou discrepância entre aumento da espessura ventricular ao ecocardiograma transtorácico (ECO) e ausência de sinais de hipertrofia ventricular esquerda ao ECG e/ou bloqueio atrioventricular em presença de aumento da espessura ventricular;
- Fenótipo de aumento da espessura ventricular ao ECO com sinais infiltrativos (*sparkling water sign*), incluindo válvulas e parede livre do ventrículo direito. ECO com *strain* mostrando preservação da deformidade (*strain*) miocárdica da região apical (*apical sparing*, **Figura 1**);
- À ressonância magnética cardíaca (RMC), observa-se marcante aumento do volume extracelular, com tempo de *nulling* anormal para o miocárdio e/ou realce tardio difuso, **Figura 2**.

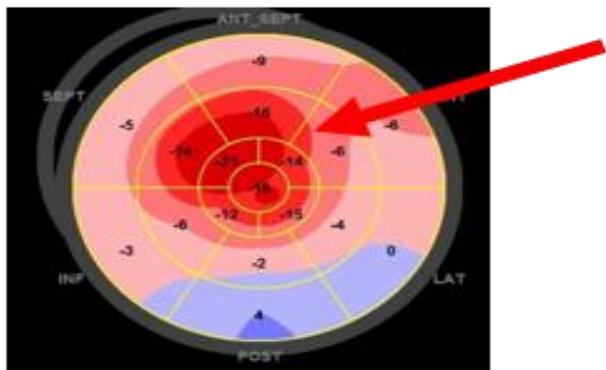


Figura 1: Imagem bidimensional do ecocardiograma utilizando a técnica de strain mostra deformidade miocárdica preservada na região apical (áreas em vermelho - seta aponta para o sinal da “cereja no bolo”) e diminuída nos demais segmentos do ventrículo esquerdo. Este sinal é fortemente sugestivo de amiloidose cardíaca.

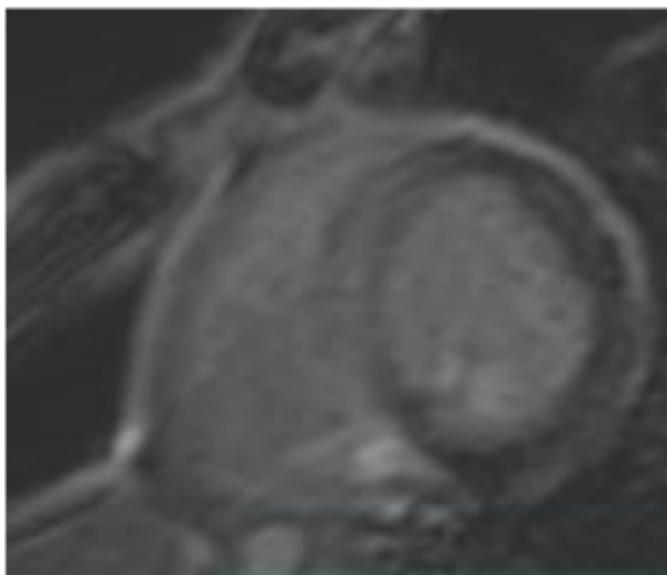
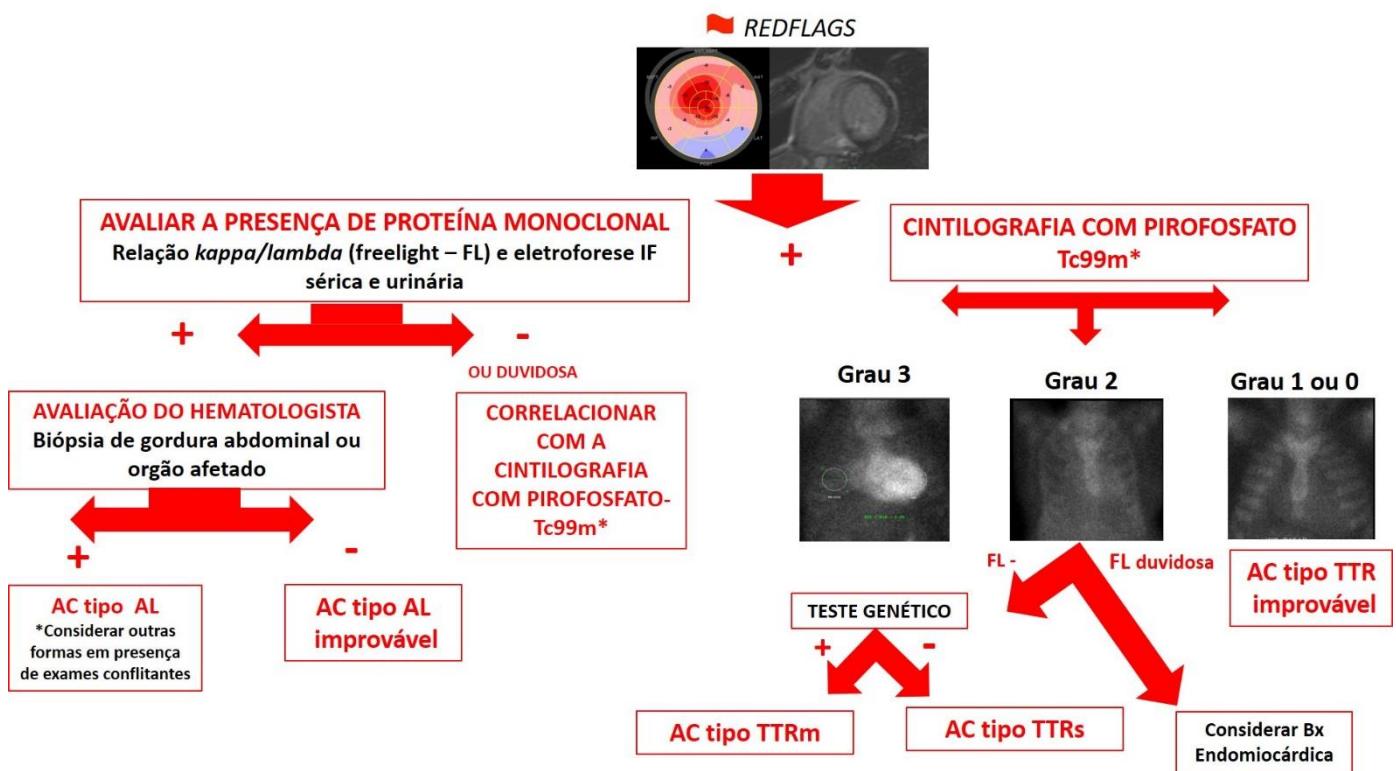


Figura 2: Corte no eixo curto da ressonância magnética cardíaca de paciente com amiloidose cardíaca que mostra realce tardio difuso no miocárdio ventricular esquerdo.

Segue abaixo um organograma diagnóstico para os casos com suspeita clínica de AC:



Adaptado de JACC, 2019.¹

Legenda: IF – imunofixação; FL – cadeia leve/free light; AC – amiloidose cardíaca; TTRm – transtirretina mutada; TTRs – transtirretina selvagem; AL – cadeia leve; Bx – biópsia.

A avaliação de proteína monoclonal consiste na dosagem de anticorpos de cadeia leve e pode resultar em dados conflitantes, por exemplo, com pico monoclonal isolado de fração *kappa* ou *lambda*, sem preencher critérios para a relação de *kappa/lambda* positiva. Existe a possibilidade de associação de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)¹³ considerando-se ser uma patologia do espectro das doenças de proliferação plasmociática e mais frequente em idosos. Assim, a dosagem de proteínas de cadeia leve (*freelight* – FL) duvidosa requer investigação adicional, por vezes associada à biópsia endomiocárdica e espectometria de massa para definição histopatológica do subtipo de amióide que infiltra o miocárdio.

4. Aspectos Técnicos e Operacionais da cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc:

I. **Preparo:** nenhum

II. **Dosimetria:** cerca de 3,2 mSv

III. **Tempo de Duração do procedimento:** 4 a 5 horas

IV. **Radiotraçador e dose:** pirofosfato-^{99m}Tc, com atividade de 10 a 20 mCi, administrado em veia periférica.³

V. Aquisição das imagens: o tempo após a injeção do traçador para obtenção das imagens é de 1 e 3 horas.

VI. Colimador: LEHR (*Low Energy High Resolution*)

VII. Imagens de 1 hora: o posicionamento do paciente deve ser deitado (supina), braços para cima, área cardíaca no centro da imagem. Projeção estática anterior de tórax com 750.000 contagens, matriz de 256 x 256, fotopico 140 keV, janela de 15 a 20%, zoom: 1,46.

VIII. Imagens de 3 horas: imagens estáticas de tórax nas projeções anterior, lateral esquerda e oblíqua anterior esquerda a 45º com as mesmas características das imagens de 1 hora. A varredura de corpo inteiro não foi incluída neste documento uma vez que o pirofosfato-^{99m}Tc não permite a avaliação de depósitos amiloides extracardíacos, como faz o DPD-^{99m}Tc.^{12,14}

IX. Imagens SPECT (*single photon emission computed tomography*) de tórax: devem ser obtidas quando houver captação na área cardíaca em qualquer intensidade. Parâmetros: matriz 64 x 64 ou 128 x 128, sem magnificação, 40 projeções por detector, tamanho do pixel 3,5 a 6,5 mm, 360 graus de giro e 20 segundos por frame. São adquiridas preferencialmente no tempo de 3 horas, quando já houve maiorclareamento do conteúdo (“pool”) ventricular, mas também podem ser adquiridas no tempo de 1 hora (opcional à rotina de cada serviço). A correção de atenuação pode auxiliar a delimitação das bordas cardíacas, e assim pode ser utilizada, mas não é fundamental. Da mesma forma, a tomografia em gama-câmaras híbridas (SPECT/CT) ou através da aquisição associada de imagens com traçadores de perfusão miocárdica (Tálio-201 – fotopico diferente do Tc99m) tem o mesmo fim, ou seja, identificar melhor os limites cardíacos, **Figura 3.**¹⁵

X. Processamento: para análise semiquantitativa do grau de captação do radiotraçador, deve-se desenhar regiões de interesses (ROIs) sobre a área cardíaca e o espelho no hemitórax direito na imagem de tórax anterior de 1 hora (**Figura 4**). Alguns cuidados quanto ao desenho e posicionamento dos ROIs: o ROI contralateral não deve estar sobre a área cardíaca; caso haja necessidade de inclusão de arcos costais, estes devem ser contemplados nos dois círculos (direito e esquerdo) evitando-se área de fratura e/ou remodelamento ósseo focal do gradeado costal. Também é possível realizar a quantificação nas imagens de 3 horas, mas com valores de corte diferentes da imagem de 1 hora (ver item critérios de interpretação). As imagens de 1 hora têm maior sensibilidade e as imagens de 3 horas têm maior especificidade.⁸

XI. Critérios de interpretação: usam-se dois critérios de interpretação, o visual e a análise semiquantitativa.

No critério visual aplica-se a escala de Perugini para análise qualitativa nas imagens de 3 horas (seja nas imagens estáticas de tórax ou na varredura de corpo inteiro quando obtida). O grau de concentração é comparado à captação óssea do gradil costal, sendo grau 3 de maior intensidade que os arcos costais; grau 2 de igual intensidade à concentração dos arcos; grau 1 com concentração inferior à dos arcos; e grau zero, sem concentração cardíaca significativa do traçador.¹⁰ Concentrações intensas (graus 2-3) estão fortemente associadas à ACTTR, especialmente o grau 3. **Tabela 1, Figuras 5 e 6.** Alguns autores sugerem ser desnecessária a biópsia cardíaca nas captações grau 3, uma vez que valores de sensibilidade de 90% e especificidade de 97% para o diagnóstico de ACTTR foram encontrados. Concentrações menos intensas (grau 1) ou ausentes sugerem o tipo AL quando há suspeita clínica.⁸

Na analise semiquantitativa, as contagens totais são medidas nos dois ROIs de ambos os hemitórax, que devem ser de mesmo tamanho e uma relação entre a captação no hemitórax esquerdo e no hemitórax direito é calculada. Relações maiores ou iguais a 1,5 nas imagens de 1 hora possuem sensibilidade de 84,6% e especificidade de 94,5% para o diagnóstico de AC tipo TTR.⁸ Na imagem de 3 horas o valor de referência é de 1,3.^{8,16}

Tabela 1: Escore visual semiquantitativo do grau de captação miocárdica do pirofosfato-^{99m}Tc em relação à captação em arco costal.

GRAUS	CAPTAÇÃO MIOCÁRDICA DE PIROFOSFATO- ^{99m} Tc
0	Nenhuma captação
1	Captação menor que o arco costal
2	Captação igual ao arco costal
3	Captação maior que o arco costal

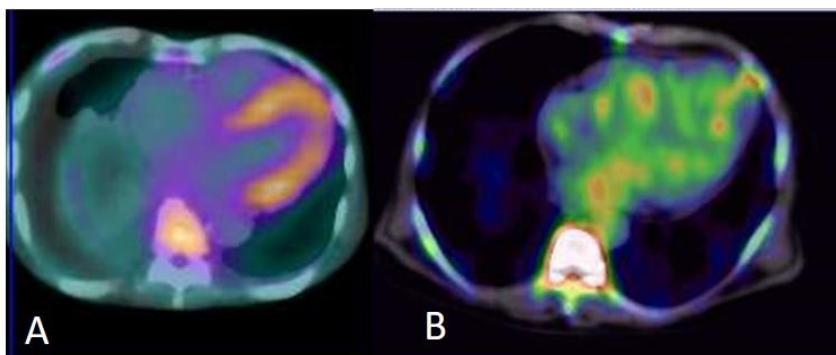


Figura 3: Imagens SPECT/CT auxiliando na resolução anatômica. A. Amiloidose cardíaca tipo transtirretina com grau 3 de captação de pirofosfato-^{99m}Tc, mostrando a captação do traçador nas paredes cardíacas, principalmente do ventrículo esquerdo. B. *Pool sanguíneo*: observe a presença do traçador nas cavidades miocárdicas (*blood pool*).

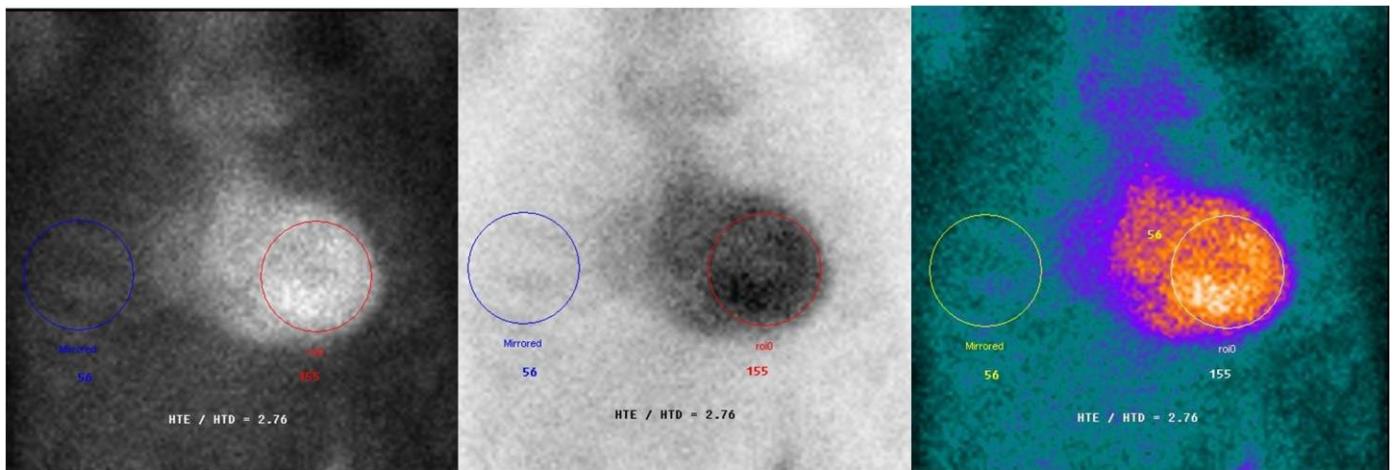


Figura 4: Quantificação das contagens do pirofosfato- 99m Tc no coração e hemitórax contralateral. As imagens do tórax na projeção anterior representadas nesta figura são do mesmo paciente em escalas de cores diferentes. A relação de contagens médias (ou totais, já que o ROI é espelhado) entre o coração e lado contralateral (HTE/HTD) maior ou igual a 1,5 nas imagens de 1 hora sugere fortemente amiloidose cardíaca tipo transtirretina (ACTTR).

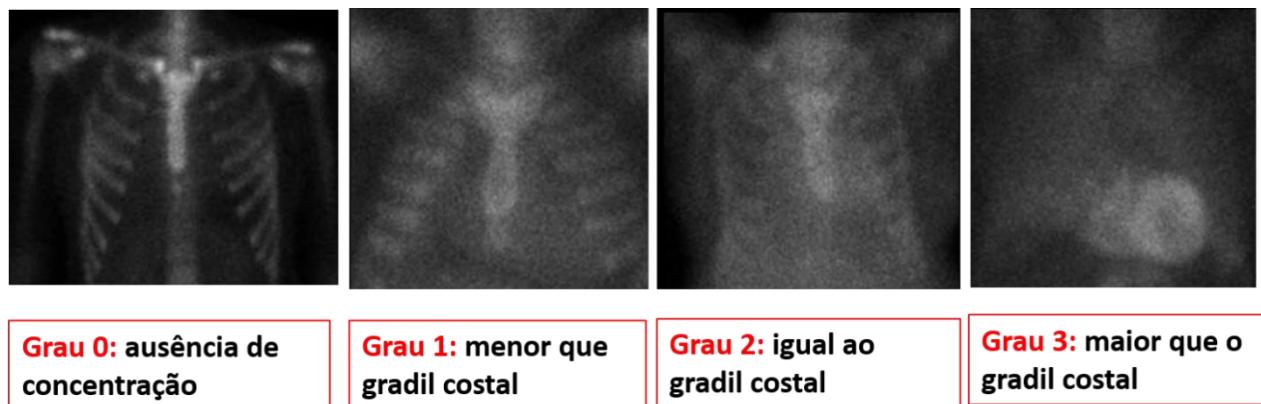


Figura 5: Imagens mostram os diferentes graus do escore visual semiquantitativo (Escore de Perugini)¹⁰ do grau de captação miocárdica do pirofosfato- 99m Tc em relação à captação nos arcos costais.

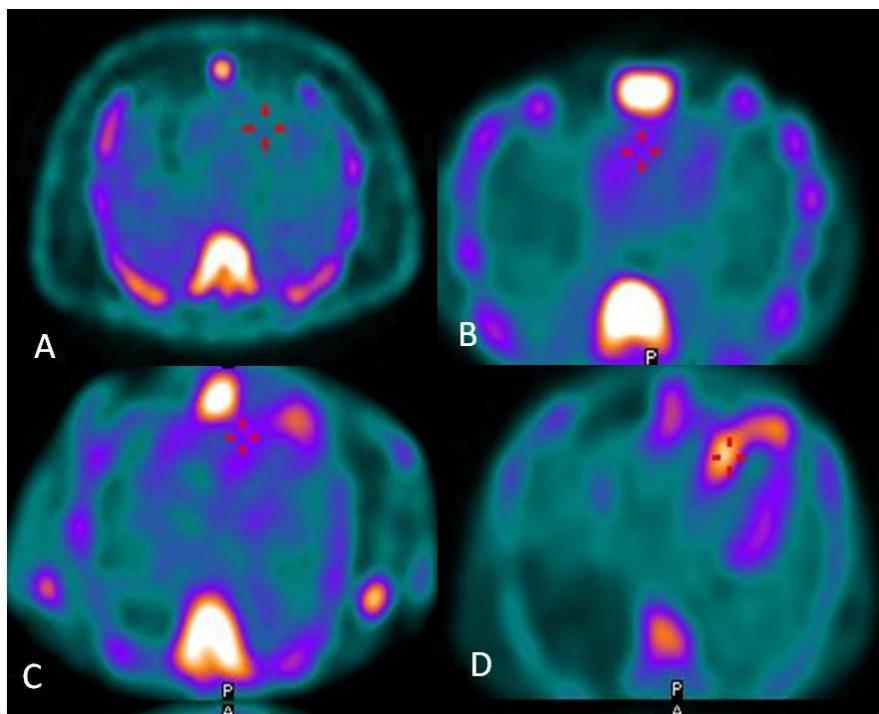


Figura 6: Cortes axiais de imagens SPECT mostram os diferentes graus de captação cardíaca do pirofosfato- ^{99m}Tc na avaliação qualitativa. A: grau zero (captação miocárdica ausente); B: grau 1 (captação cardíaca inferior a óssea); C: grau 2 (captação cardíaca semelhante aos arcos costais); D: grau 3 (captação cardíaca superior a dos arcos costais).

5. Como reportar o laudo (Tabela 2):

Tabela 2: Guia para reportar o laudo da Cintilografia Cardíaca com pirofosfato-^{99m}Tc.

Parâmetros	Elementos
Demográficos	Nome do paciente, idade, sexo, motivo do exame, data do estudo, exames de imagens prévios, resultado de biópsias se disponíveis.
Método	Técnica das imagens, dose do radiotraçador e via de administração, intervalo de tempo entre a injeção e a aquisição das imagens, tipo de imagens (planar e SPECT)
Achados	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade da imagem • Interpretação visual • Interpretação visual em relação a captação em arco costal • Achados semiquantitativos da relação entre a captação cardíaca e o lado contralateral (recomendado quando o exame é positivo e opcional se o exame for negativo).

Conclusões

1. Interpretação global dos achados em 3 categorias:

- a. Não sugestivo de ACTTR;
- b. Fortemente sugestivo de ACTTR;
- c. Não conclusivo para ACTTR (duvidoso).
 - a. Não sugestivo: escore visual de zero (0) ou relação coração/lado contralateral < 1.
 - b. Fortemente sugestivo: um escore visual ≥ 2 ou relação coração/lado contralateral $\geq 1,5$ nas imagens de 1 hora e $\geq 1,3$ nas imagens de 3 horas.
 - c. Duvidoso: um escore visual de 1 ou relação coração/lado contralateral entre 1-1,49 nas imagens de 1 hora ou entre 1-1,29 nas imagens de 3 horas.

2. Interpretar os resultados de acordo com o contexto clínico e resultados de exames prévios:

- a. Se ECO/RMC são fortemente positivos e pirofosfato- ^{99m}Tc negativo, considerar avaliação posterior com biópsia endomiocárdica.
- b. Deve-se enfatizar a importância de excluir processo monoclonal com exame de imunofixação sérica e urinária; e uma análise de cadeia leve livre (*freelight*) sérica em todos os pacientes com suspeita de amiloidose encaminhados para cintilografia com pirofosfato- ^{99m}Tc , independentemente do resultado do exame.
- c. Resultados duvidosos podem estar relacionados a AC tipo AL ou AC tipo TTR no estágio inicial.
- d. Utilizar as imagens SPECT (com ou sem tomografia associada) para diferenciação entre *pool* ventricular e captação do miocárdio, especialmente no grau 1. Reportar o envolvimento do septo interventricular, considerando-se ser este o sítio mais comum de retirada de fragmentos em eventual biópsia miocárdica.

Adaptada da referência: Dorbala S, et al ³

Legenda:AC – amiloidose cardíaca; ACTTR- amiloidose cardíaca tipo transtirretina; AL - cadeia leve; ECO - ecocardiograma; RMC - ressonância magnética cardíaca, SPECT – single photon emission computed tomography.

6. Limitações e causas de falsos resultados:

O aumento do *pool* sanguíneo mimetizando captação cardíaca em indivíduos com função cardíaca reduzida pode resultar em falso positivo. Captação cardíaca discreta do radiofármaco pode significar AC tipo AL.

7. Pontos relevantes:

- a. O diagnóstico de AL não deve ser baseado somente na eletroforese de proteínas, sendo necessária a dosagem de cadeias leves (relação *kappa/lamba*) e a imunofixação sérica e urinária associadas à biópsia tecidual (gordura abdominal ou órgão envolvido);
- b. O tipo AL pode ocasionalmente apresentar captação grau 0 ou 1 do traçador ósseo. As dosagens de NTproBNP e troponina apesar de não pertencerem ao contexto diagnóstico, permitem estratificação prognóstica da AC.
- c. Cerca de 31% dos pacientes com AC tipo TTRs e 7% dos pacientes com AC tipo TTRm possuem associação com gamopatia monoclonal. Estes pacientes não devem ser diagnosticados como AC tipo AL;
- d. Captação grau 2 ou 3 e gamopatia monoclonal associada podem necessitar de biópsia confirmatória (neste caso preferencialmente cardíaca) com espectrometria de massa do tecido para confirmação do subtipo de amiloide.
- e. Existe associação de insuficiência renal e elevação da relação *kappa/lamba*, em casos duvidosos, considerar a avaliação multidisciplinar.
- f. Apesar da performance subótima do MDP-^{99m}Tc na detecção de AC, sugere-se que o achado de captação miocárdica seja ressaltado em laudos de cintilografia óssea por motivos outros, mas que apresentem concentração do traçador na área cardíaca, para posterior investigação.¹⁴
- g. No rastreio de familiares de caso índice portadores da mutação no gene da TTR considera-se adequada a realização de ecocardiograna transtorácico com técnica de *strain* e cintilografia com marcador ósseo.⁴

8. Perguntas sem respostas:

- a. A intensidade de captação de pirofosfato-^{99m}Tc se correlaciona com pior prognóstico?
- b. O tratamento com os fármacos específicos como tafamidis pode reduzir a intensidade de captação de pirofosfato-^{99m}Tc?

- c. Podemos usar a cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc no acompanhamento destes pacientes?
-

9. Referências:

1. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872–91.
2. Quagliato; P.C.; Neto, E.M.V.S.; Assef, J.E.; Barreto, R.B.M.; Correia, E.B.; Savioli Neto, F.; Lin-Wang,H.T.; Hirata, M.; Smanio, P.E.P. O que há de novo na amiloidose cardíaca? *Arq Bras Cardiol*: Imagem cardiovasc. 2018;31(3):198-203.
3. ASNC Cardiac Amyloidosis Practice Points; ^{99m}TcTechnetium-Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Dorbala S, Bokhari S, Miller E, Bullock-Palmer R, Soman P, Thompson R. Updated February 2019.
4. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 2 of 2 – Diagnostic Criteria and Appropriate utilization. Dorbala S et al. *Journal of Nuclear Cardiology, Journal of Cardiac Failure and Circulation Cardiovascular Imaging*. <http://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6>.
5. Luciani M, Troncone L, F DM. Current and future circulating biomarkers for cardiac amyloidosis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018 May;p. 1 – 9. Available from: doi:10.1038/aps.2018.38.
6. Bravo PE, Dorbala S. Target nuclear imaging probes for cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep* 2017, 19:59.
7. Bokhari S, Cataño A, Pozniakoff T, et al. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195-201.
8. Castano A, Haq Muhammad, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium ^{99m}pyrophosphate cardiac imaging, predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA cardiology* 2016;1:881-889.
9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Non-Biopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412.
10. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ⁹⁹ mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076-1084.

11. Singh V, Falk R, Carl MFD, Kijewsk M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;Available from: doi: 10.1007/s12350-018-01552-4.

12. Rapezzi C, Gagliardi C, Milandri A. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2018;Available from: DOI:10.1007/s12350-018-1235-6.
13. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;p. 595 – 603.
14. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1344 – 1350. Available from: doi:10.1093/ehjci/jew325.
15. Tamarappoo B, Otaki Y, Manabe O, Hyun M, Cantu S, Arnson Y, et al. Simultaneous Tc-99m PYP/Tl-201 dual-isotope SPECT myocardial imaging in patients with suspected cardiac amyloidosis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;Available from: doi:10.1007/s12350-019-01753-5.
16. Singh V, Falk R, Carl MFD, Kijewsk M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;Available from: doi: 10.1007/s12350-018-01552-4.