

# Scintigraphie osseuse

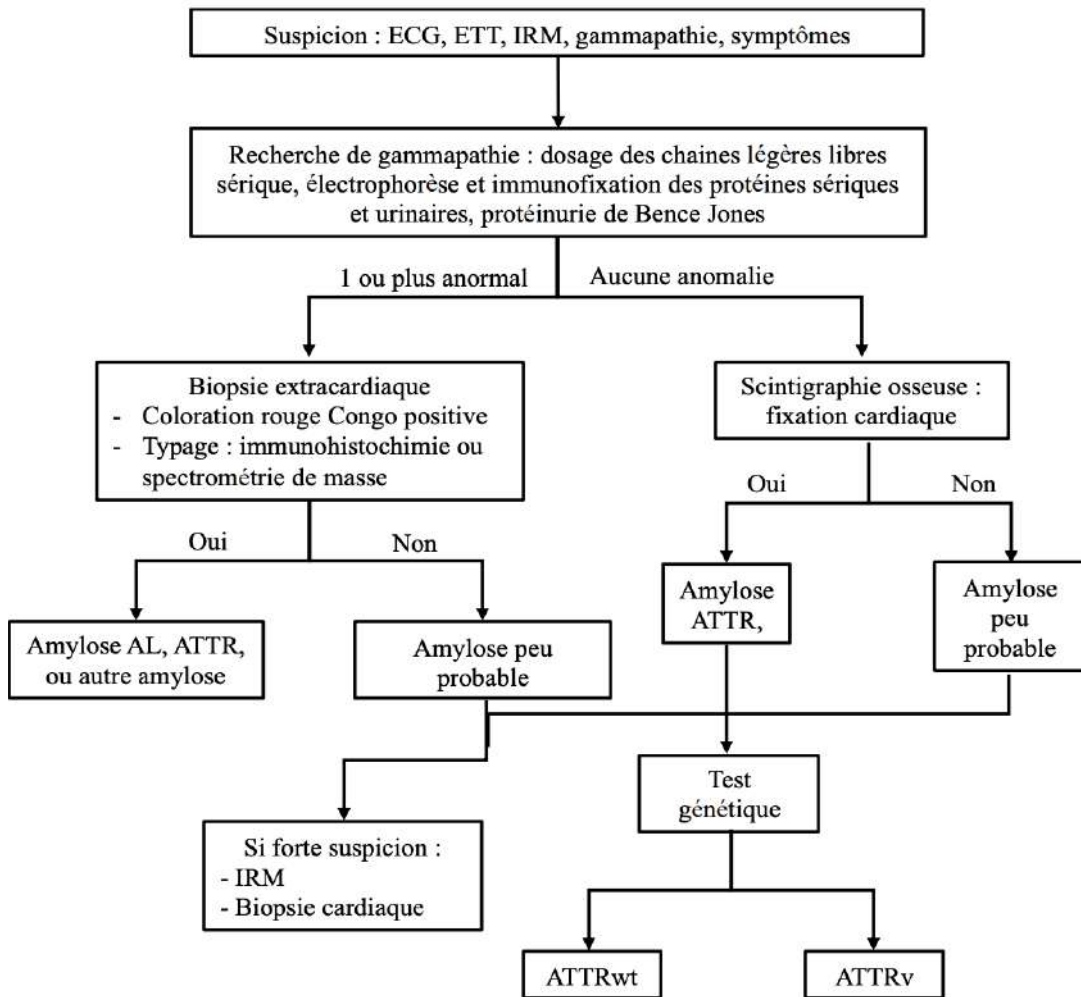
## Intérêts et limites

*Marc-Antoine DELBARRE*

*Médecine interne - CHU Lille*



**Seul intérêt validé de la scintigraphie = diagnostic non invasif de l'ATTR**



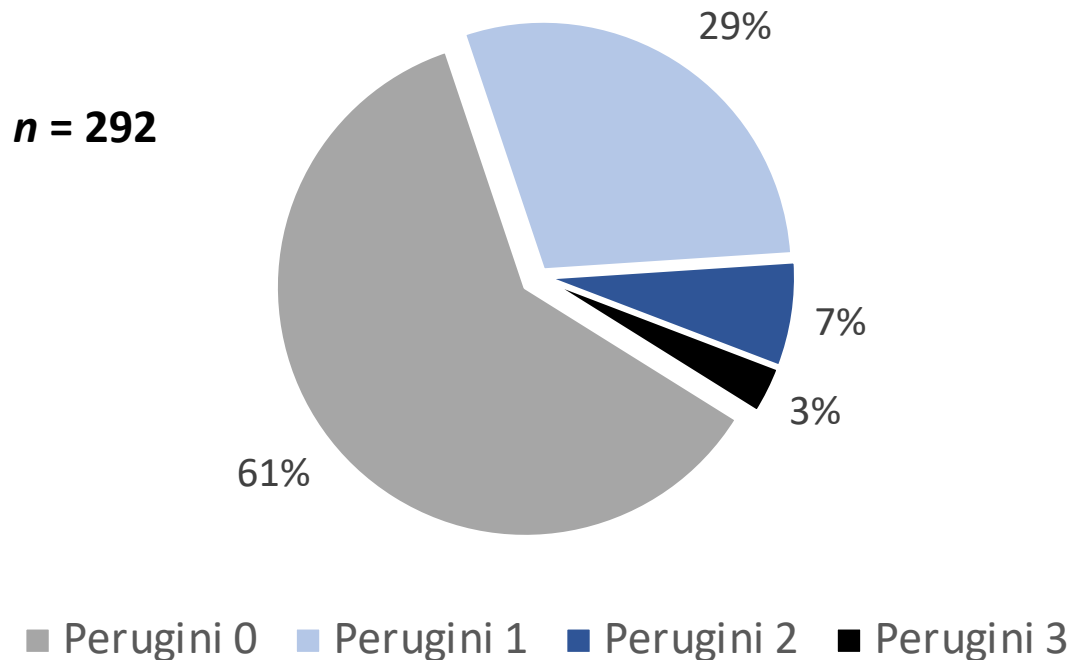
Diagnostic **conditionné** par :

1. **L'absence** de gammopathie
2. **La présence** de signes compatibles
3. **La présence** d'une fixation :
  - ✓ Myocardique
  - ✓ (Forte)
  - ✓ (En phase tardive)

# 1. Absence de gammopathie ? Pourquoi ?

## <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy in immunoglobulin light chain (AL) cardiac amyloidosis

Candida Cristina Quarta<sup>1,2</sup>, Jiexin Zheng<sup>3</sup>, David Hutt<sup>1</sup>, Simona F. Grigore<sup>1</sup>,



Univariate	OR	95% CI	P-value
Global LV longitudinal strain (per 1%)	1.10	1.04–1.17	<b>0.002</b>
LV ejection fraction (per 1%)	0.96	0.94–0.99	<b>0.002</b>
NT-proBNP (per 1 ng/L)	1.43	1.15–1.79	<b>0.001</b>
Cardiac troponin T (per 1 ng/mL)	1.64	1.22–2.19	<b>0.001</b>
Bilirubin (per 1 mg/dL)	1.99	1.34–2.96	<b>0.001</b>
<b>Multivariate</b>			
Global LV longitudinal strain (per 1%)	1.06	0.98–1.14	0.11
LV ejection fraction (per 1%)	0.98	0.96–1.01	0.29
NT-proBNP (per 1 ng/L)	1.03	0.72–1.46	0.87
Cardiac troponin T (per 1 ng/mL)	1.27	0.83–1.94	0.26
Bilirubin (per 1 mg/dL)	1.60	1.03–2.47	<b>0.03</b>

**10 % des AL = Perugini 2 – 3**

AL avec hyperfixation = semblent plus avancées

# 1. Absence de gammopathie ? Pourquoi ?

## <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy in immunoglobulin light chain (AL) cardiac amyloidosis

Candida Cristina Quarta<sup>1,2</sup>, Jiexin Zheng<sup>3</sup>, David Hutt<sup>1</sup>, Simona F. Grigore<sup>1</sup>,

n = 292

Fixation cardiaque + gammopathie = amylose cardiaque non typée

→ biopsie(s)



■ Perugini 0 ■ Perugini 1 ■ Perugini 2 ■ Perugini 3

Univariate	OR	95% CI	P-value
Global LV longitudinal strain (per 1%)	1.10	1.04–1.17	0.002
LV ejection fraction (per 1%)	0.96	0.94–0.99	0.002
LV ejection fraction (per 1%)	0.98	0.96–1.01	0.29
NT-proBNP (per 1 ng/L)	1.03	0.72–1.46	0.87
Cardiac troponin T (per 1 ng/mL)	1.27	0.83–1.94	0.26
Bilirubin (per 1 mg/dL)	1.60	1.03–2.47	0.03

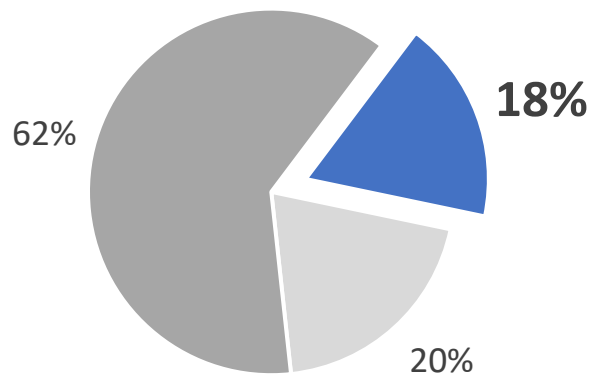
10 % des AL = Perugini 2 – 3

AL avec hyperfixation = semblent plus avancées

A contrario, AC impossible à affirmer **en l'absence de fixation** (+ gammopathie)

➔ Place de l'IRM pour étayer le diagnostic chez les Perugini 0 ?

50 patients AL « cardiaque » - Perugini 0



■ Pas d'anomalie IRM évocatrice

■ Infiltration "précoce"

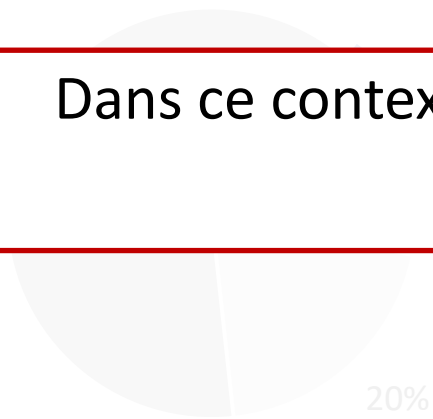
■ Infiltration "tardive"

	No Cardiac Amyloidosis (n = 9)	Early Cardiac Infiltration (n = 10)	Characteristic Cardiac Amyloidosis (n = 31)	P Value
CMR variables				
MWT, mm	10.11 ± 1.27 <sup>b</sup>	11.90 ± 1.60 <sup>c</sup>	17.40 ± 2.96	<0.001
MWT indexed, mm/m <sup>2</sup>	5.19 ± 0.73 <sup>b</sup>	6.35 ± 1.24 <sup>c</sup>	9.49 ± 1.88	<0.001
LV mass indexed, g/m <sup>2</sup>	63.40 ± 11.78 <sup>a,b</sup>	85.80 ± 10.64 <sup>c</sup>	114.19 ± 20.1	<0.001
SV indexed, mL/m <sup>2</sup>	42.22 ± 7.74	38.80 ± 13.00	36.74 ± 8.29	0.298
EF, %	69.44 ± 5.68 <sup>b</sup>	62.56 ± 7.61	55.58 ± 10.40	<0.001
MAPSE, mm	11.14 ± 2.19 <sup>b</sup>	9.60 ± 1.43 <sup>c</sup>	6.53 ± 2.10	<0.001
TAPSE, mm	21.56 ± 7.30 <sup>b</sup>	17.11 ± 4.86 <sup>c</sup>	11.50 ± 5.10	<0.001
LAA indexed, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	12.22 ± 3.04 <sup>b</sup>	12.16 ± 3.34 <sup>c</sup>	16.53 ± 2.78	<0.001
RAA indexed, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	12.21 ± 3.26	11.31 ± 2.44	13.43 ± 2.53	0.078
Native myocardial T1	1,005 ± 41 <sup>a,b</sup>	1,077 ± 46 <sup>c</sup>	1,182.32 ± 59.35	<0.001
Myocardial T2	47.44 ± 3.71 <sup>a,b</sup>	50.80 ± 3.16	52.19 ± 3.02	<0.001
LV LGE				
None	10 (100.0) <sup>a,b</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Subendocardial	0 (0.0) <sup>a</sup>	10 (100.0) <sup>c</sup>	7 (43.8)	
Transmural	0 (0.0) <sup>b</sup>	0 (0.0) <sup>c</sup>	24 (77.4)	
RV LGE	0 (0.0) <sup>a,b</sup>	5 (50.0)	24 (77.4)	<0.001

A contrario, amylose cardiaque impossible à affirmer en l'absence de fixation  
→ Place de l'IRM pour étayer le diagnostic chez les Perugini 0 ?

50 patients AL « cardiaque » - Perugini 0

Dans ce contexte, l'IRM n'a de valeur diagnostique que si elle est positive  
**n'exclut pas le diagnostic**

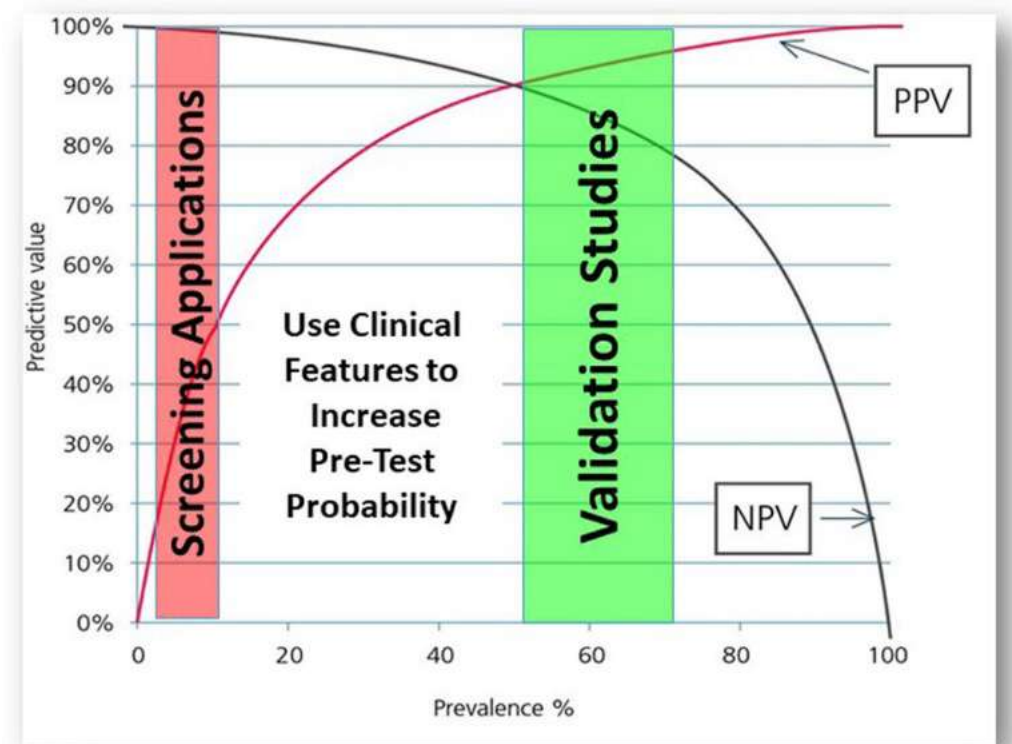


- Pas d'anomalie IRM évocatrice
- Infiltration "précoce"
- Infiltration "tardive"

	No Cardiac Amyloidosis	Early Cardiac Infiltration	Characteristic Cardiac Amyloidosis	Value
MAPSE, mm	11.14 ± 2.19 <sup>a</sup>	9.60 ± 1.43 <sup>a</sup>	6.53 ± 2.10	<0.001
TAPSE, mm	21.56 ± 7.30 <sup>b</sup>	17.11 ± 4.86 <sup>c</sup>	11.50 ± 5.10	<0.001
LAA indexed, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	12.22 ± 3.04 <sup>b</sup>	12.16 ± 3.34 <sup>c</sup>	16.53 ± 2.78	<0.001
RAA indexed, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	12.21 ± 3.26	11.31 ± 2.44	13.43 ± 2.53	0.078
Native myocardial T1	1,005 ± 41 <sup>a,b</sup>	1,077 ± 46 <sup>c</sup>	1,182.32 ± 59.35	<0.001
Myocardial T2	47.44 ± 3.71 <sup>a,b</sup>	50.80 ± 3.16	52.19 ± 3.02	<0.001
LV LGE				
None	10 (100.0) <sup>a,b</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Subendocardial	0 (0.0) <sup>a</sup>	10 (100.0) <sup>c</sup>	7 (43.8)	
Transmural	0 (0.0) <sup>b</sup>	0 (0.0) <sup>c</sup>	24 (77.4)	
RV LGE	0 (0.0) <sup>a,b</sup>	5 (50.0)	24 (77.4)	<0.001

## 2. Les signes compatibles ?

- ✓ Performances remarquables de la scinti dans un contexte clinique évocateur (forte préval)
- ✓ La recherche d'AC dans une population sans « drapeaux rouges »: ↓ de la **prévalence**
- Mathématiquement : ↓ de la **VPP** (de l'hyperfixation pour le diagnostic d'AC)



$$VPP = \frac{S_e \cdot P_r}{S_e \cdot P_r + (1 - S_p) \cdot (1 - P_r)}$$



# Problématique de la VPP / screening

## Screening scintigraphies

Auteur	Prévalence
Kim	0.1%
Cuscaden	0.2%
Longhi	0.4%
Bianco	0.5%
Salvalaggio	0.6%
Primiano	0.7%
Ghodsian	2.1% ≥ 60 ans
Al-Nahlas	2.2%
Laroussi	2.9% ≥ 75 ans
Suomalainen	3.4% ≥ 70 ans

VPP estimée = 25 – 60%

Ces fixations ne correspondraient pas à de l'amylose ?

**TABLE 2 Non-ATTR Causes of Positive Technetium-Labeled Cardiac Scintigraphy**

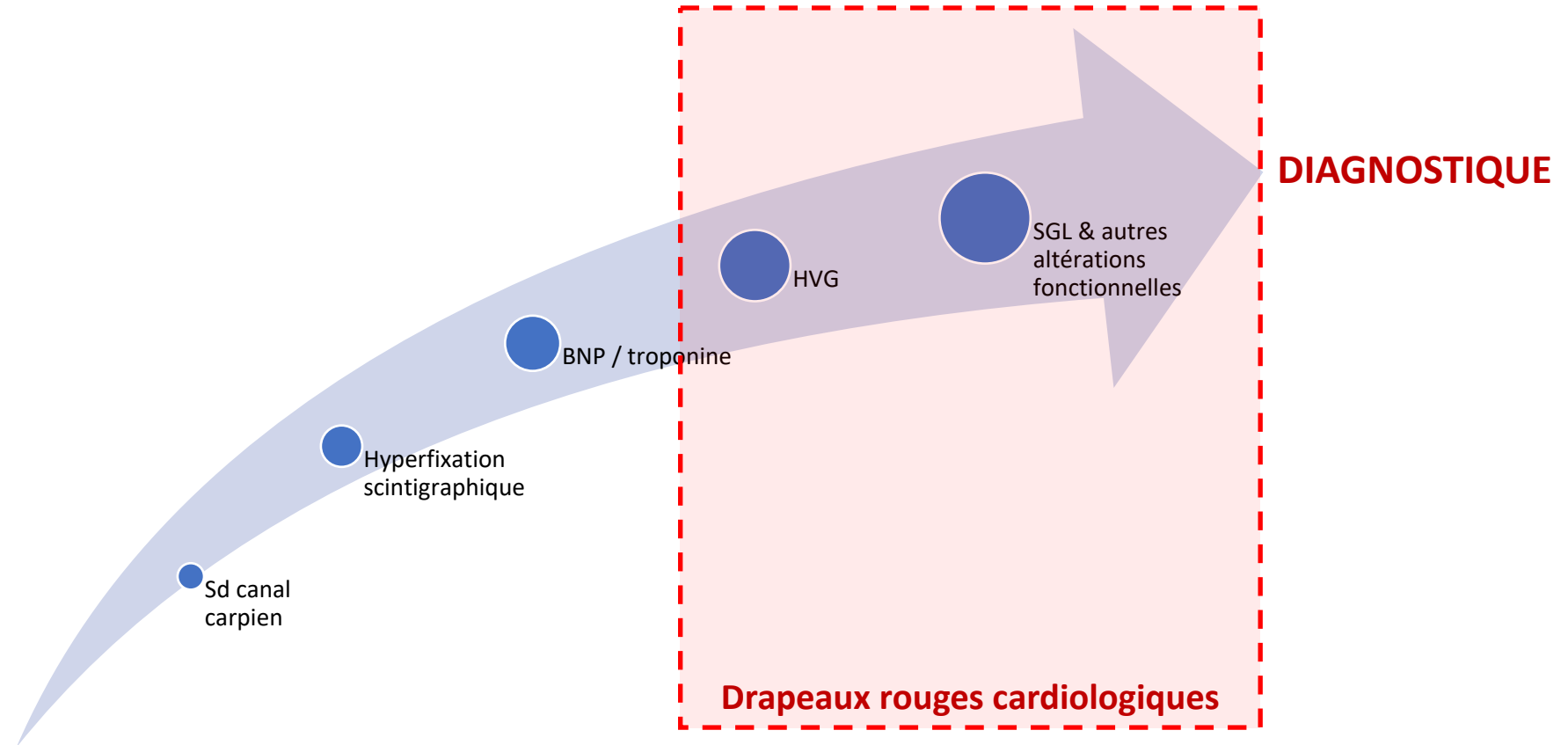
1. AL-CM
2. Blood pool uptake (planar images)
3. Rib fracture (planar images)
4. Myocardial infarction (acute or subacute)
5. Hydroxychloroquine cardiotoxicity
6. Other rare forms of CA

**L'absence de signe « spécifique » à l'amylose  
suffit-elle à exclure le diagnostic ?**

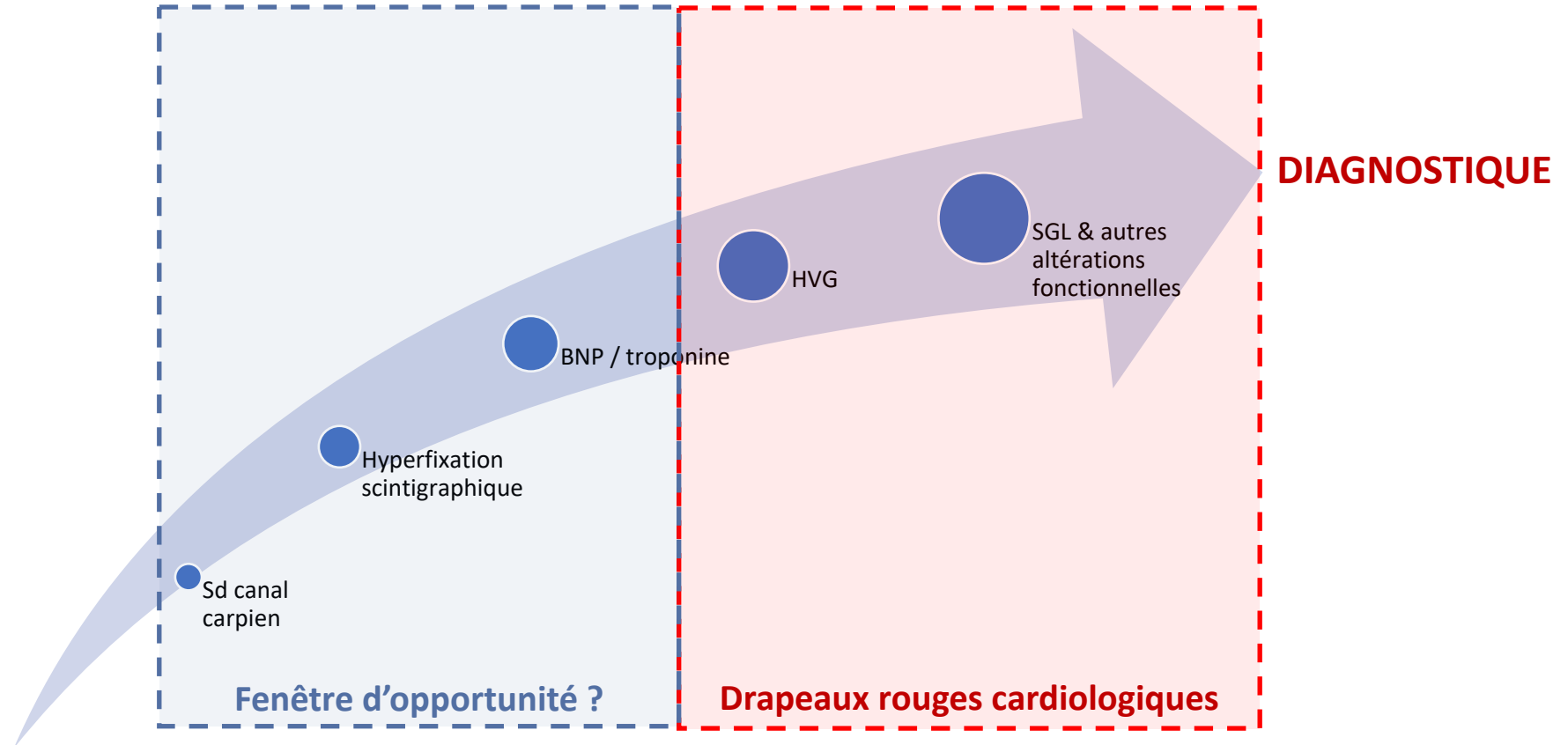
# La scintigraphie « trop » sensible ?

Grâce à l'étude ATTR<sub>v</sub> la fixation est souvent **très précoce**, voire **pré-symptomatique**

	HFpEF (n = 8)	Asymptomatic TTRm Carriers (n = 12)	Symptomatic TTRm Carriers (ATTRm) (n = 20)	p Value
Age, yrs	72 ± 8	51 ± 15*†	68 ± 9	0.003
Male	6 (75)	8 (67)	17 (80)	0.477
NYHA functional class > II	2 (25)	0 (0)	5 (25)	
TTR mutation				
V122I	0	1 (8)	8 (40)	
T60A	0	4 (33)	5 (25)	
V30M	0	1 (8)	1 (5)	
B-type natriuretic peptide, pg/ml	1,042 (484-1,263)	15 (10-37)*†	234 (128-752)	0.001
Troponin, ng/ml	0.1 (0.02-0.21)	0.008 (0.006-0.01)*†	0.09 (0.03-0.19)	<0.001
Left ventricular ejection fraction, %	59 ± 14	61 ± 8†	51 ± 14	0.04
Interventricular septal thickness, cm	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.3†	1.5 ± 0.3	<0.001
E/e'	18.8 ± 8.2	8.1 ± 1.5*†	18.1 ± 8.9	<0.001
Abnormal <sup>99m</sup> Tc-PYP visual grade	4 (50)	10 (83)	20 (100)	0.04
H/CL ratio	1.2 ± 0.1	1.5 ± 0.4*†	1.8 ± 0.4	<0.001



Pour diagnostiquer précocement, les drapeaux rouges cardio sont-ils adaptés ?  
Amène probablement à repenser la définition d'amylose cardiaque (en particulier pour les femmes +++)

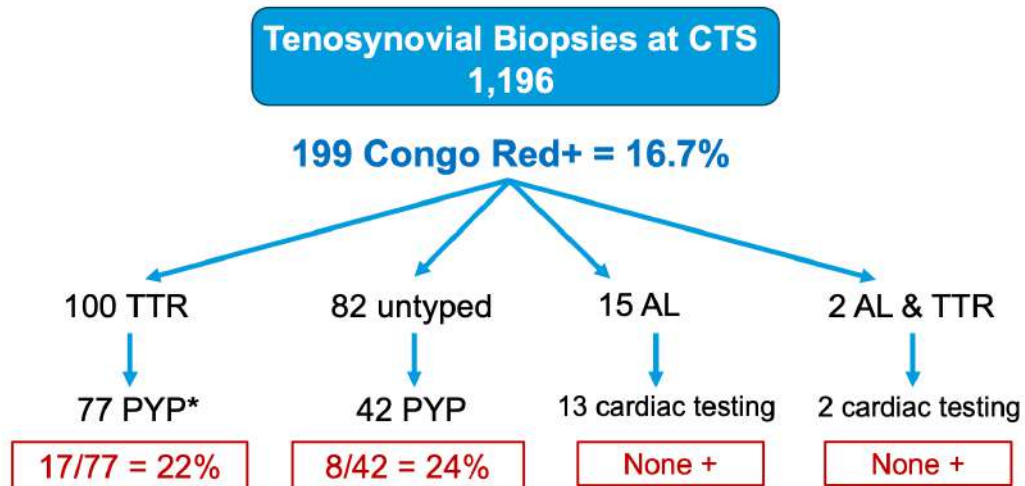


Pour diagnostiquer précocement, les drapeaux rouges cardio sont-ils adaptés ?  
Amène probablement à repenser la définition d'amylose cardiaque (en particulier pour les femmes +++)

### Problématique d'actualité :

- ✓ Screening post chir orthopédiques
- ✓ Screening des bases de scinti / IA

Présenté par M. Hanna (Cleveland) à l'ISA 2024



### Sur les 25 patients avec scinti positive :

- 52% ont un SIV ≤ 12mm
- 36% ont un NT-proBNP < 100 ng/L

### ORIGINAL RESEARCH

## Deep Learning on Bone Scintigraphy to Detect Abnormal Cardiac Uptake at Risk of Cardiac Amyloidosis

Marc-Antoine Delbarre, MD, MSc,<sup>a,b</sup> François Girardon, MSc,<sup>c</sup> Lucien Roquette, MSc,<sup>c</sup>

### Détection par un algo d'IA des Perugini ≥ 2

	Cohorte test	Cohorte validation
Specificity	99.4 (98.7-100)	99.5 (99.2-99.8)
Accuracy	99.4 (98.8-100)	99.3 (98.9-99.7)
Sensitivity	98.9 (97.0-100)	96.1 (95.2-97.0)
F <sub>2</sub> score	98.0 (96.6-99.5)	95.3 (94.3-96.3)
Precision	94.7 (88.2-100)	92.5 (91.2-93.9)

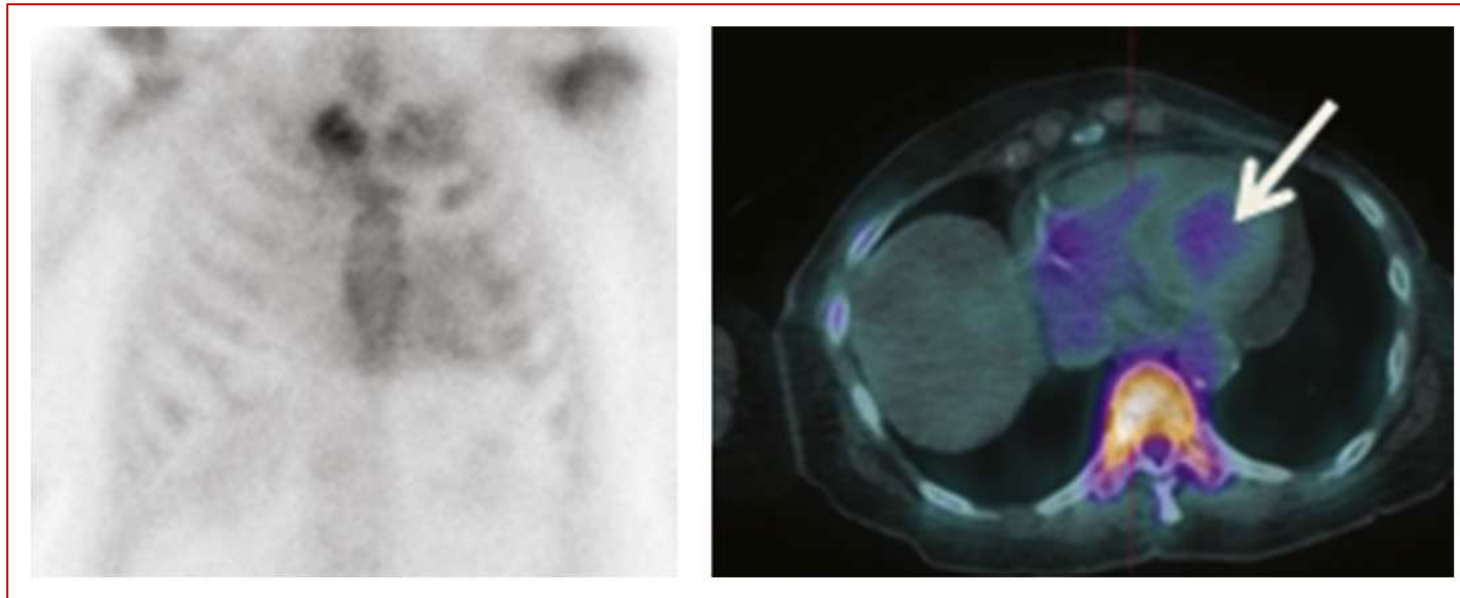
### Étude d'extension

#### Résultats préliminaires au CHU de Lille :

- Relecture de 16.755 images en 142s
- 70 découvertes fortuites d'hyperfixation (40% femmes)
- Dont 61 non explorées

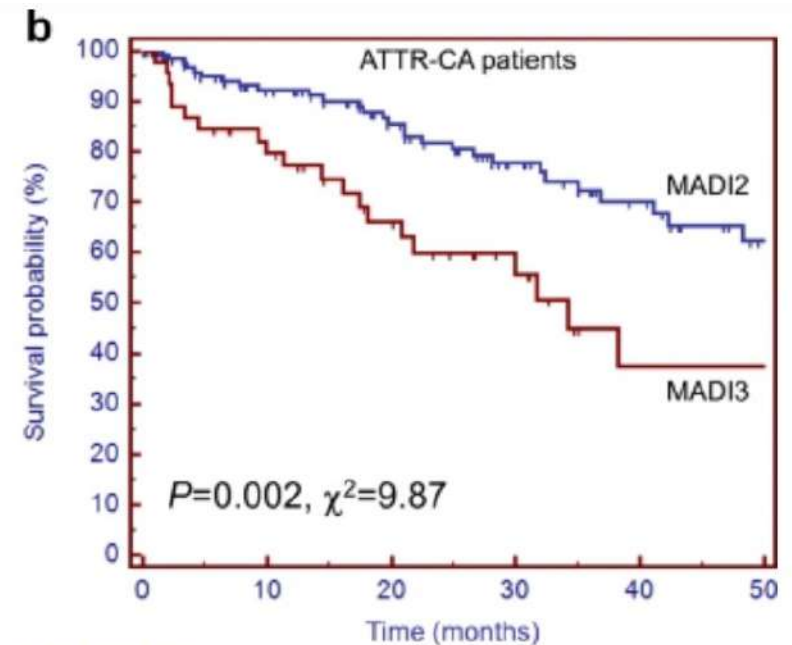
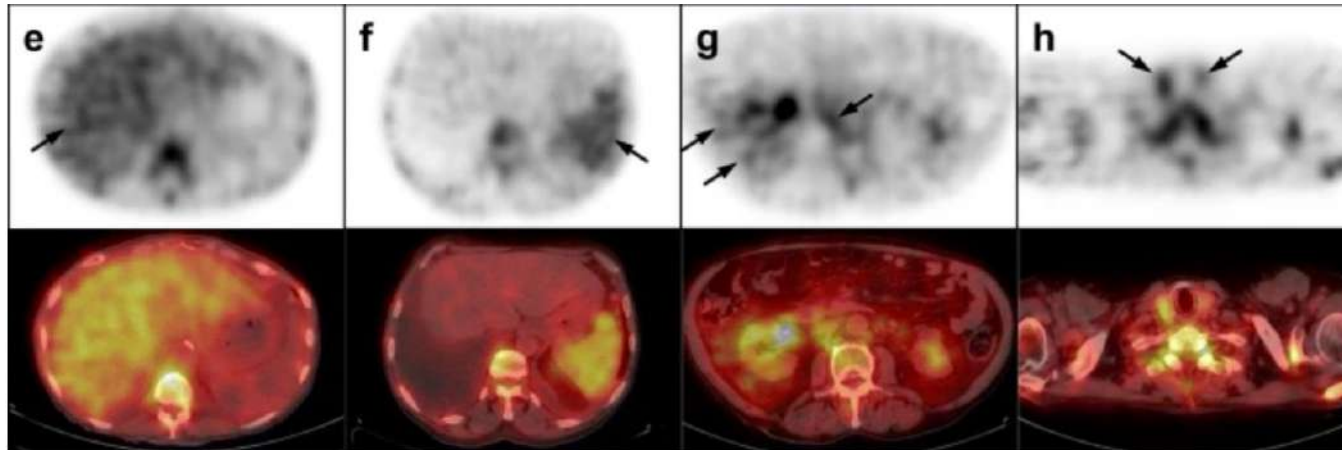
## 3. L'hyperfixation cardiaque

Myocardique: écarter le **cardiac blood pool (SPECT)** qui est un **faux positif**



# 3. L'hyperfixation cardiaque

Et pourquoi pas extra-cardiaque ?



Number at risk

Group: 1.MAD12	0	10	20	30	40	50
139	94	72	48	31	18	
Group: 2.MAD13	0	10	20	30	40	50
48	33	23	13	5	5	

## 3. L'hyperfixation cardiaque

De forte intensité :  $\geq$  Perugini 2

### Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis

Muhammad Umaid Rauf <sup>1</sup>, Philip N. Hawkins <sup>1</sup>, Francesco Cappelli <sup>2</sup>,

- Conventional  $\kappa/\lambda$  ratio 0.26–1.65 → Specificity of NBDC 97%
- Chronic Kidney disease: refined 'normal'  $\kappa/\lambda$  ratio according to
  - eGFR >90ml/min- $\kappa/\lambda$  0.26–1.65
  - eGFR 60-90ml/min- $\kappa/\lambda$  0.26–2.00
  - eGFR 30-60ml/min- $\kappa/\lambda$  0.26–2.50
  - eGFR <30ml/min- $\kappa/\lambda$  0.26–3.10→ Preserves specificity of NBDC 97%

**En l'absence de gammopathie**

Que faire des suspi TTR < Perugini 2 ?



## 3. L'hyperfixation cardiaque

### Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis

Muhammad Umaid Rauf <sup>1</sup>, Philip N. Hawkins <sup>1</sup>, Francesco Cappelli <sup>2</sup>,

Use of diagnostic algorithm in 3,354 patients with suspected CA

Heart failure, syncope, or bradyarrhythmia, with echocardiogram and/or cardiac magnetic resonance imaging (CMR) suggesting/indicating cardiac amyloid

#### 1091 Perugini 0 :

- 284 (26%) avec amyloses :
  - 276 (97%) AL
  - 7 ApoAIV
  - **1 ATTR<sub>v</sub> (Y134C)**

*Autres FN : F64L, V30M, S77Y*

#### 61 patients sans gammopathie + Perugini 1

- 60 (98%) ATTR
- 1 (2%) ApoA1

A noter que les TTR de grade 1 : **58%** avec NT-proBNP < 1000 ng/L

## 3. L'hyperfixation cardiaque

L'intensité de fixation semble corrélée à la charge amyloïde

### Multi-Imaging Characterization of Cardiac Phenotype in Different Types of Amyloidosis

Adam Ioannou, MBBS, BSc,<sup>a,\*</sup> Rishi K. Patel, MBBS, BSc,<sup>a,\*</sup> Yousef Razvi, MChB,<sup>a</sup> Aldostefano Porcari, MD,<sup>a</sup> Daniel Knight, PhD,<sup>a</sup> Ana Martinez-Naharro, PhD,<sup>a</sup> Tushar Kotecha, PhD,<sup>a</sup> Lucia Venneri, MD, PhD,<sup>a</sup> Liza Chacko, MBBS, BSc,<sup>a</sup> James Brown, MB BChB,<sup>a</sup> Charlotte Manisty, MD, PhD,<sup>b</sup> James Moon, MD, PhD,<sup>b</sup> Brendan Wisniewski,<sup>a</sup> Helen Lachmann, MD,<sup>a</sup> Ashutosh Wechelakar, MD,<sup>a</sup> Carol Whelan, MD,<sup>a</sup> Peter Kellman, PhD,<sup>c</sup> Philip N. Hawkins, MD, PhD,<sup>a</sup> Julian D. Gillmore, MD, PhD,<sup>a,†</sup> Marianna Fontana, MD, PhD<sup>b,†</sup>

**TABLE 4** Baseline Characteristics and Echocardiographic and CMR Parameters for Patients With Cardiac ATTR Across All <sup>99m</sup>Tc-DPD Scintigraphy Grades

	Grade 0 (n = 21)	Grade 1 (n = 44)	Grade 2 (n = 50)	Grade 3 (n = 50)	P Value
Baseline characteristics					
NT-proBNP, pg/L	68 (34-305) <sup>b,c</sup>	247 (123-979) <sup>d,e</sup>	2,114 (1,227-4,419)	2,523 (1,421-4,977)	<0.001
Troponin, ng/L	3 (2-14) <sup>a,b,c</sup>	18 (12-31) <sup>d,e</sup>	58 (34-78)	64 (46-87)	<0.001
Echocardiographic variables					
IVSd, mm	10.14 ± 1.24 <sup>b,c</sup>	12.16 ± 2.41 <sup>d,e</sup>	16.22 ± 2.67	17.68 ± 2.82	<0.001
IVSd indexed, mm/m <sup>2</sup>	5.39 ± 0.95 <sup>b,c</sup>	6.43 ± 1.42 <sup>d,e</sup>	8.58 ± 1.41 <sup>f</sup>	9.87 ± 1.86	<0.001
PWTd, mm	9.48 ± 1.33 <sup>a,b,c</sup>	11.65 ± 2.17 <sup>d,e</sup>	16.10 ± 2.54 <sup>f</sup>	17.42 ± 2.49	<0.001
PWTd indexed, mm/m <sup>2</sup>	5.04 ± 1.04 <sup>a,b,c</sup>	6.17 ± 1.36 <sup>d,e</sup>	8.52 ± 1.41 <sup>f</sup>	9.76 ± 1.80	<0.001
LS, %	-18.38 ± 3.63 <sup>b,c</sup>	-17.31 ± 4.05 <sup>d,e</sup>	-11.20 ± 3.72 <sup>f</sup>	-8.33 ± 2.90	<0.001
CMR variables					
MWT, mm	10.18 ± 2.46 <sup>a,b,c</sup>	12.94 ± 3.17 <sup>d,e</sup>	17.28 ± 3.33 <sup>f</sup>	20.50 ± 3.66	<0.001
LV LGE					
None	21 (100.0) <sup>a,b,c</sup>	31 (70.5) <sup>d,e</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Subendocardial	0 (0.0) <sup>b</sup>	9 (20.5) <sup>e</sup>	23 (46.0) <sup>f</sup>	3 (6.0)	
Transmural	0 (0.0) <sup>b,c</sup>	4 (9.1) <sup>d,e</sup>	27 (54.0) <sup>f</sup>	47 (94.0)	
RV LGE	0 (0.0) <sup>b,c</sup>	4 (9.1) <sup>d,e</sup>	46 (92.0)	49 (98.0)	<0.001
ECV	0.28 ± 0.02 <sup>b,c</sup>	0.34 ± 0.09 <sup>d,e</sup>	0.53 ± 0.08 <sup>f</sup>	0.68 ± 0.08	<0.001

Intérêt pour le suivi / la réponse aux traitements ?

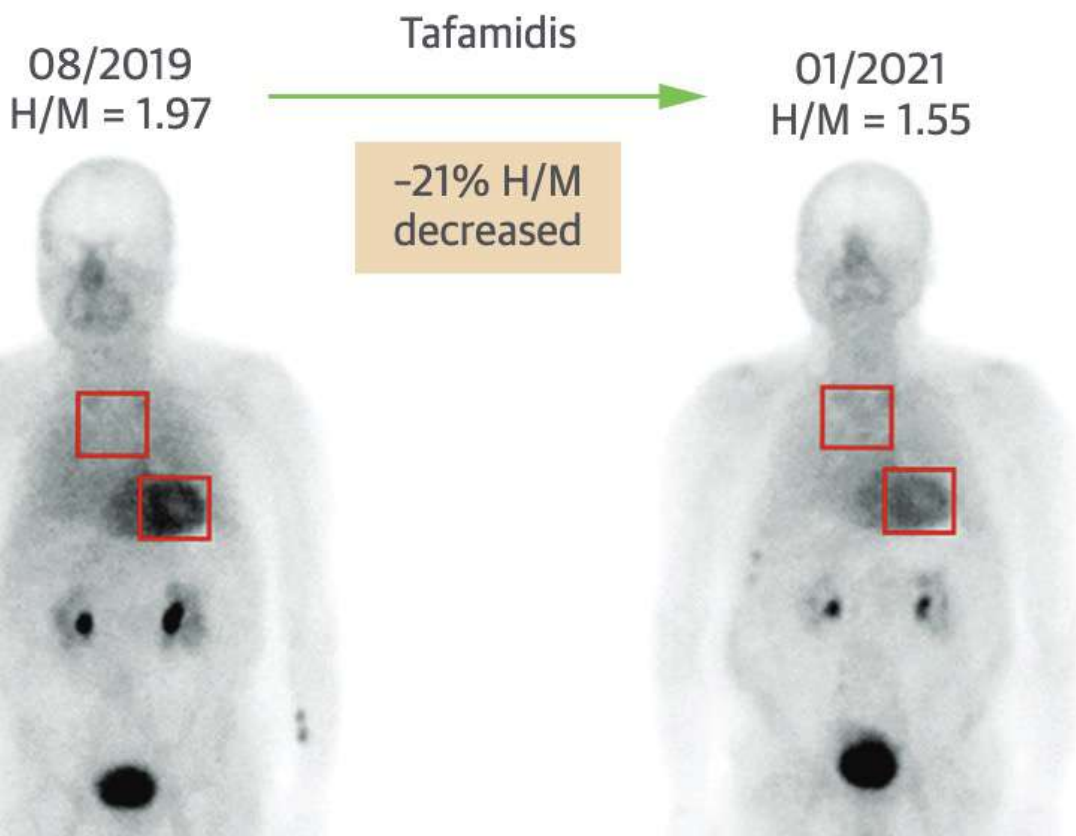
# Evaluation de la réponse / progression

Association de critères cliniques (**dyspnée...**), biologiques (**biomarqueurs**) et morphologiques (**imagerie non nucléaire**)

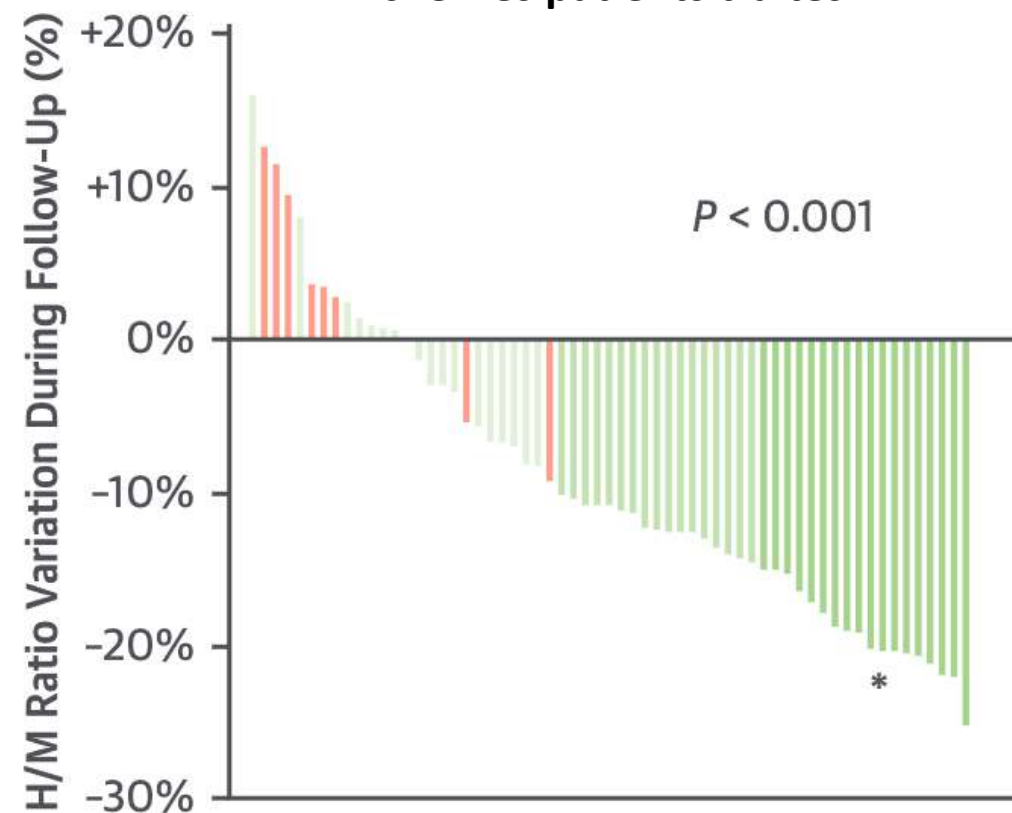
Parfois difficile d'affirmer sur la base de ces critères que l'aggravation est liée à l'amylose...

**Intérêt de la scintigraphie ?**

Tafamidis Decreases Cardiac Uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in Transthyretin Cardiac Amyloidosis



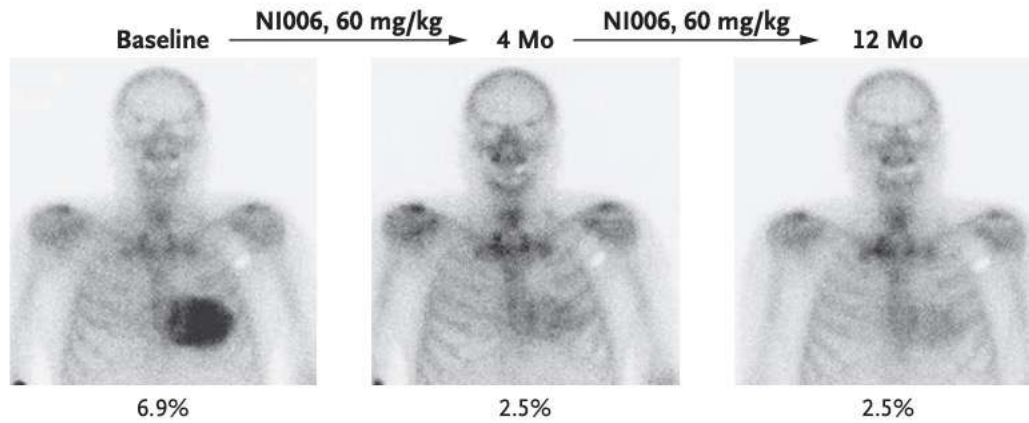
Diminution du RCM de 11% ( $\pm 7\%$ )  
chez les patients traités



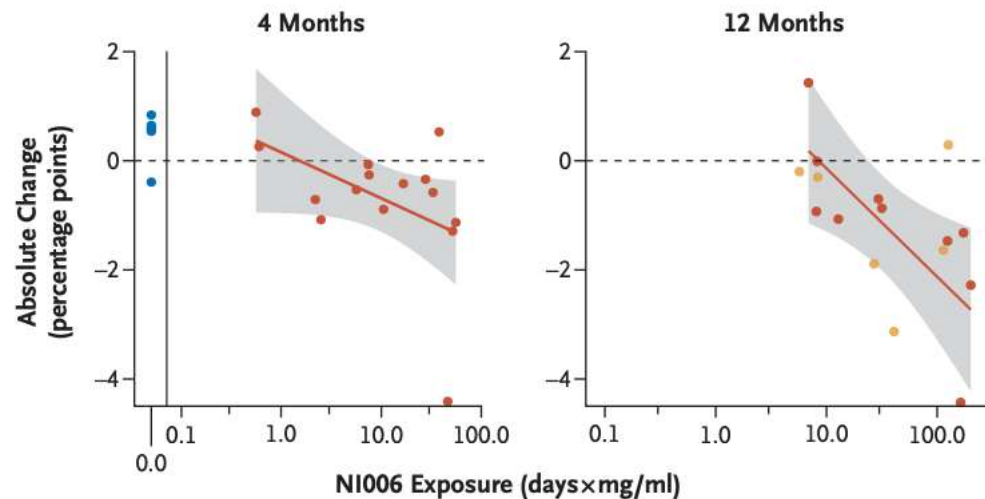
Amélioration conjointe des autres marqueurs de sévérité (NTproBNP, Strain...)

# Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid

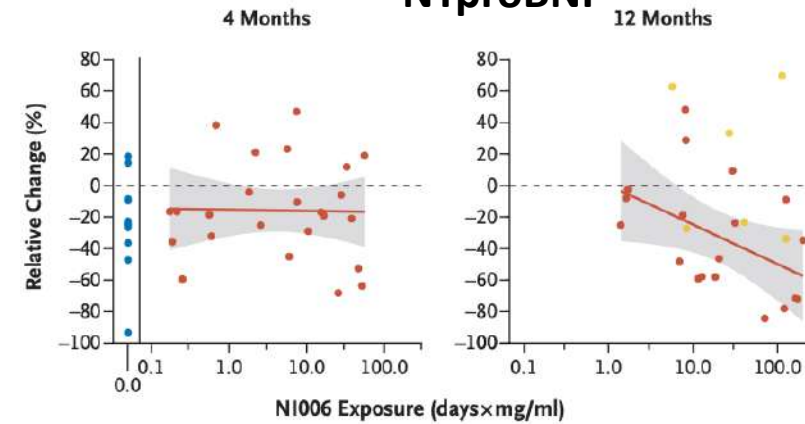
Patient 1: 75-Year-Old Man



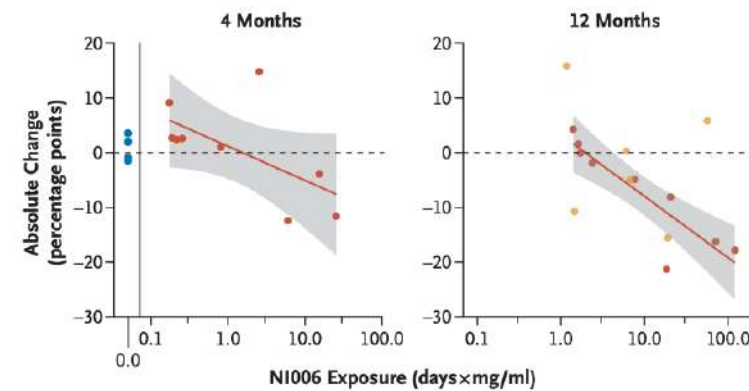
Ratio cœur / corps entier



NTproBNP



VEC / IRM



**Seul intérêt validé de la scintigraphie = diagnostic non invasif de l'ATTR...**

**Mais avenir prometteur :**

- ✓ Pour le diagnostic précoce (pré-symptomatique ?)
- ✓ Pour le pronostic (intensité de fixation, extracardiaque...)
- ✓ Pour évaluer la réponse au traitement
- ✓ Pour le screening ?

**Implique peut-être de repenser la définition de l'amylose cardiaque**

Merci pour votre attention