

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

From two-dimensional to three-dimensional imaging: the impact of new-generation gamma camera on the accuracy of the heart-to-contralateral lung ratio in the diagnosis of cardiac amyloidosis

Karina Mickevičiūtė¹, Augustinas Bielinis², Renata Komiagiienė^{1,2}

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

²*Centre of Radiology and Nuclear Medicine, Vilnius University Hospital Santara Clinics, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Cardiac amyloidosis is an infiltrative cardiomyopathy whose early diagnosis remains challenging due to nonspecific clinical manifestations, often leading to delayed detection. Although radionuclide scintigraphy with ^{99m}Tc-PYP enables non-invasive diagnosis of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis, discrepancies between visual (Perugini) and semi-quantitative (H/CL) assessments remain a significant issue.

Objective. To evaluate H/CL ratio values using different scintigraphic methods (2D and 3D), assess their associations with the Perugini score and cardiac MRI parameters, and compare the impact of different methodologies on diagnostic decision-making in ATTR cardiac amyloidosis.

Methods. A retrospective analysis of 162 patients who underwent ^{99m}Tc-PYP scintigraphy was performed. The H/CL ratio was assessed using 2D and 3D methods, and the Perugini score was determined. Cardiac MRI parameters were available for a subset of patients. Non-parametric methods, Spearman correlation, and ROC analysis were applied.

Results. A significant correlation was found between the H/CL ratio and the Perugini score ($\rho=0.663-0.760$; $p < 0.001$), as well as between imaging methods. The 3D H/CL ratio showed greater variability but excellent diagnostic accuracy in differentiating Perugini 0–1 and 2–3 groups (AUC=0.943). For diagnosing cardiac amyloidosis, the 3D H/CL ratio demonstrated good performance (AUC=0.848) with an optimal cut-off of 1.35. A moderate correlation was observed with extracellular volume (ECV) ($\rho=0.548$; $p=0.003$), while no association was found with T1 relaxation time, late gadolinium enhancement, or myocardial hypertrophy.

Conclusions. The H/CL ratio is a reliable semi-quantitative parameter associated with the Perugini score and ECV. Three-dimensional imaging provides high diagnostic accuracy and additional value, particularly in equivocal cases. The H/CL ratio should be interpreted alongside visual assessment and clinical data.

Keywords: cardiac amyloidosis, radionuclide imaging, single-photon emission computed tomography, heart-to-contralateral lung ratio, Perugini score.

Nuo planarinio link tūrinio vaizdinimo: naujos kartos gama kamerų detektorių įtaka širdies ir priešingos plaučio srities santykio tikslumui diagnozuojant širdies amiloidozę

Karina Mickevičiūtė¹, Augustinas Bielinis², Renata Komiagiienė^{1,2}

¹Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Radiologijos ir branduolinės medicinos centras, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lithuania

Santrauka

Įvadas. Širdies amiloidozė yra infiltracinės kardiomiopatijos forma, kurios ankstyva diagnostika išlieka sudėtinga dėl nespecifinių klinikinių požymių ir dažnai lemia vėlyvą ligos nustatymą. Nors radionuklidinė scintigrafija su ^{99m}Tc-PYP leidžia neinvaziškai diagnozuoti transtiretininę (ATTR) širdies amiloidozę, vizualinio (Perugini) ir pusiau kiekybinio (H/CL) vertinimo neatitikimai išlieka reikšminga problema.

Tikslas. Įvertinti H/CL indekso reikšmes skirtingais scintigrafijos metodais (2D ir 3D), nustatyti jų sąsajas su Perugini balu ir širdies MRT parametrais bei palyginti skirtingų metodologijų įtaką diagnostiniams sprendimams nustatant ATTR širdies amiloidozę.

Metodai. Retrospektyviai analizuoti 162 pacientų duomenys, kuriems atlikta ^{99m}Tc-PYP scintigrafija. H/CL indeksas vertintas 2D ir 3D metodais, nustatytas Perugini balas, daliai pacientų analizuoti MRT parametrai. Taikyti neparimetriniai metodai, Spearman koreliacija ir ROC analizė.

Rezultatai. Nustatyta reikšminga koreliacija tarp H/CL indekso ir Perugini balo ($\rho=0,663-0,760$; $p<0,001$), taip pat tarp skirtingų metodų. H/CL 3D indeksas pasižymėjo didesne duomenų sklaida, tačiau labai geru diagnostiniu tikslumu diferencijuojant Perugini 0–1 ir 2–3 grupes (AUC=0,943). Nustatant širdies amiloidozę, H/CL 3D indekso diagnostinė vertė buvo gera (AUC=0,848), optimalus slenkstis – 1,35. Nustatyta vidutinė koreliacija su ekstraląstelinio miokardo tūriu (ECV) ($\rho=0,548$; $p=0,003$), tačiau ryšio su T1 relaksacijos laiku, vėlyvu gadolinio kaupimusi ar miokardo hipertrofija nenustatyta.

Išvados. H/CL indeksas yra patikimas pusiau kiekybinis rodiklis, glaudžiai susijęs su Perugini balu ir ECV. Tūrinis (3D) vertinimas pasižymi aukštu diagnostiniu tikslumu ir gali suteikti papildomos informacijos, ypač esant abejotiniams vizualiniams radiniams. H/CL indeksas turėtų būti interpretuojamas kartu su vizualiniu vertinimu ir klinikiniais duomenimis.

Raktažodžiai: širdies amiloidozė, radionuklidinė diagnostika, vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija, širdies ir priešingos plaučio srities santykis, Perugini balas.

1. Įvadas

Širdies amiloidozė yra restriktinės infiltracinės kardiomiopatijos forma, kuriai būdingas netaisyklingai susilanksčiusių baltymų – amiloidinių fibrilių – kaupimasis miokardo tarpląsteliniėje erdvėje [1,2]. Amiloidinių fibrilių kaupimasis miokarde lemia diastolinės funkcijos sutrikimą, dažniausiai pasireiškiantį širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmimo frakcija, taip pat gali būti nustatomas padidėjęs kairiojo skilvelio sienelės storis, primenantis hipertrofinę kardiomiopatiją [1,3]. Dėl sisteminio ligos pobūdžio gali atsirasti ekstrakardinių požymių, tokių kaip proteinurija, makroglosija, odos kraujosruvos ar riešo kanalo sindromas [1,3].

Daugiau nei 98 proc. diagnozuojamos širdies amiloidozės atvejų sukelia fibrilės, sudarytos iš monokloninių imunoglobulinų lengvųjų grandinių (AL) arba transtiretino (ATTR) [1,4,5]. AL forma pasižymi agresyvia eiga ir prasta prognoze, o ATTR priklauso nuo ligos formos (paveldimos ar įgytos) bei specifinės genetinės mutacijos [1,4,5]. ATTR amiloidozei (tiek įgytai, tiek paveldimai) būdingas nuo amžiaus priklausomas penetrantiškumas – klinikiniai požymiai dažniausiai išryškėja vyresniame amžiuje [2]. Ankstyva diagnozė yra ypač svarbi, nes gydymo strategijos ir prognozė tarp AL ir ATTR reikšmingai skiriasi [5].

Širdies amiloidozė dažnai diagnozuojama pavėluotai dėl nespecifinių klinikinių požymių ir yra susijusi su dideliu mirtingumu [1]. Nors endomiokardo biopsija laikoma širdies amiloidozės diagnostikos „auksiniu standartu“, jos taikymą riboja procedūros sudėtingumas ir komplikacijų rizika [1,2,4]. Radionuklidiniai vaizdinimo metodai gali būti alternatyva invaziniams tyrimams, nes pasižymi aukštu diagnostiniu tikslumu nustatant ATTR širdies amiloidozę [4].

Širdies magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) yra svarbus neinvazinis metodas, diagnozuojant širdies amiloidozę, nes leidžia įvertinti miokardo struktūrą, funkciją ir audinių savybes [2]. MRT taip pat naudingas diferencijuojant širdies amiloidozę nuo kitų kardiomiopatijų, kurioms būdingas padidėjęs sienelių storis, bei nustatant ankstyvą širdies pažeidimą sergant sisteminė amiloidoze [2]. Vertinant MRT duomenis įtariant širdies amiloidozę, analizuojamas T1 relaksacijos laikas, vėlyvas gadolinio kaupimasis (LGE) ir ekstraląstelinis miokardo tūris (ECV). Tačiau vertinimas gali būti ribojamas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu [2].

Radionuklidinė scintigrafija, naudojant ^{99m}Tc žymėtus difosfonatus ar pirofosfatą (^{99m}Tc -PYP), pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu diagnozuojant ATTR širdies amiloidozę [1–4]. Radionuklido kaupimasis vertinamas vizualiai pagal Perugini skalę (0–3 balai) ir pusiau kiekybiškai, naudojant širdies ir priešingos plaučio srities santykį (H/CL indeksas), kurio reikšmės $\geq 1,5$ laikomos būdingomis ATTR širdies amiloidozei [3,4]. Pirmosios Perugini ir kt. publikacijos parodė, kad esant 2–3 balo radionuklido telkimuisi ir nenustačius monokloninių baltymų, ATTR širdies amiloidozė gali būti diagnozuojama neinvaziniu būdu [1,3,4]. Jei nustatomas 1 balo telkimasis, neinvazinė diagnostika nėra pakankama ir būtinas histologinis amiloido sancaupų patvirtinimas [1].

Mažo balo radionuklido telkimasis gali būti nustatomas ir kitų amiloidozės formų atveju, todėl būtinas kompleksinis diagnostinis vertinimas [3]. Be to, scintigrafija turėtų būti papildyta vieno fono emisijos kompiuterine tomografija (SPECT), kuri leidžia tiksliau įvertinti radionuklido telkimąsi miokarde ir atskirti jį nuo kraujo baseino ar kaulinių struktūrų [1,4].

Pagal ASNC ekspertų rekomendacijas, vertinant širdies amiloidozės vaizdinius tyrimus, tyrimo rezultatai klasifikuojami kaip nebūdingi, abejotini arba

labai būdingi ATTR širdies amiloidozei, remiantis vizualiniu (Perugini) ir pusiau kiekybiniu (H/CL) vertinimu (1 lentelė) [2].

1 lentelė. *^{99m}Tc-PYP/DPD/HMDP tyrimo rezultatų interpretacija pagal Perugini skalę ir H/CL santykį [2].*

Interpretacija	Vizualinis vertinimas (Perugini balas)	Pusiau kiekybinis vertinimas (H/CL)	Aprašymas
Nebūdinga ATTR širdies amiloidozei	0	<1	Miokarde radionuklido telkimosi nėra
Abejotina ATTR širdies amiloidozė	1	1,0–1,5	Silpnas arba neaiškus telkimasis; reikalingas papildomas ištyrimas
Tikėtina ATTR širdies amiloidozei	2–3	>1,5	Ryškus difuzinis radionuklido telkimasis

ATTR – transtiretininė amiloidozė (angl. transthyretin amyloidosis); H/CL – širdies ir priešingos plaučio srities santykis (angl. heart-to-contralateral lung ratio); PYP – pirofosfatas; DPD – difosfonatas; HMDP – hidroksimetilendifosfonatas.

Tačiau praktikoje šie kriterijai ne visada sutampa. Neretai stebimas Perugini 2 balo telkimasis, kai H/CL santykis nesiekia 1,5, taip pat galimi atvejai, kai H/CL reikšmės yra artimos ar viršija 1,5, tačiau vizualiai vertinamas tik 0–1 balo telkimasis. Šie neatitikimai rodo, kad vizualinis ir pusiau kiekybinis rodikliai gali atspindėti skirtingus radionuklido pasiskirstymo ir interpretacijos aspektus, todėl turėtų būti vertinami kompleksiskai.

Nors H/CL indeksas plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje, literatūroje vis dar trūksta duomenų apie šio indekso 2D ir 3D matavimų palyginamumą, naudojant skirtingų technologijų gama kameras. Be to, nepakankamai ištirtos H/CL indekso sąsajos su kitais vaizdiniais širdies struktūros ir funkcijos rodikliais, pavyzdžiui, širdies MRT parametrais. Todėl svarbu įvertinti H/CL indekso diagnostinę vertę, jo sąsajas su Perugini balu ir MRT parametrais bei nustatyti optimalias ribines reikšmes skirtinguose vaizdinimo metoduose. Taip pat būtina atsižvelgti į 2D (planarinę) ir 3D (SPECT) H/CL indekso matavimo metodiką.

2. Tyrimo metodika

2.1. Tiriamųjų charakteristika

Atliktas retrospektyvinis tyrimas, analizuojant pacientų pseudonimizuotų duomenų rinkinį. Į tyrimą buvo įtraukti 162 pacientai, kuriems dėl įtariamos širdies amiloidozės atliktas viso kūno scintigrafijos tyrimas su ^{99m}Tc-PYP 2019-2026 metais. Į analizę įtraukti pacientai, kuriems apskaičiuotas H/CL indeksas 2D ir 3D metodologija bei nustatytas Perugini balas. Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes pagal naudotos įrangos technologiją viso kūno vaizdinimui: Infinia grupė skenuota su natrio jodido detektorių gama kamera (NaI) ir CZT grupė skenuota su kadmio-cinko-teliurido detektorių gama kamera (CZT). Esant prieinamiems duomenims, buvo analizuoti širdies magnetinio rezonanso tyrimo parametrai ir galutinė klinikinė diagnozė nustatyta daugiadisciplinio konsiliumo sprendimu.

2.2. Vaizdinimo metodai

Tiriamiesiems intraveniškai buvo suleistas radiofarmacinis preparatas ^{99m}Tc-PYP, standartizuota

700 megabekerelių doze. Planariniai viso kūno scintigrafijos tyrimai 2D H/CL indekso įvertinimui atlikti praėjus 1 val po ^{99m}Tc -PYP injekcijos. Infinia grupės tiriamieji skenuoti naudojant GE Healthcare Infinia Hawkeye 4 (NaI), CZT grupė - GE Healthcare NM/CT 870 CZT (CZT). Po planarinio viso kūno skenavimo visiems tiriamiesiems (nepriklausomai nuo pirmo etapo technologijos) papildomai buvo atliktas krūtinės ląstos SPECT su Spectrum Dynamics Medical D-SPECT cardio įranga (su CZT detektoriais) 3D H/CL indekso vertinimui. Praėjus 3 val po ^{99m}Tc -PYP injekcijos abiejų grupių tiriamiesiems buvo atliktas SPECT krūtinės ląstos srityje vizualiniam Perugini balo įvertinimui (Infinia arba NM/CT 870 CZT gama kamera).

Kiekybinė 2D analizė, H/CL indekso apskaičiavimui, atlikta naudojant rankiniu būdu nubrėžtas dominančias sritis (ROI) širdies ir priešingos pusės plaučio projekcijose. 3D metodologijoje tiriamoji sritis buvo apibrėžta pusiau automatinio būdu, naudojant standartizuotą programinę įrangą (Spectrum Dynamics Medical Processing Station v. 3.3.2), o dominančio tūrio (VOI) ribas rankiniu būdu patikslino patyręs gydytojas radiologas.

Perugini balas (0–3 balai) buvo nustatytas vizualiai, lyginant ^{99m}Tc -PYP tekimąsi širdyje ir kauluose. Didesnis Perugini balas rodo didesnę radionuklido telkimąsi miokarde.

2.3. MRT tyrimas

Daliai pacientų, kuriems buvo atlikta širdies MRT, atlikta išrašų analizė. Vertintas ryšys tarp H/CL indekso ir struktūrinių bei audinių charakteristikos rodiklių: T1 relaksacijos laiko (ms), ekstraląstelinio miokardo tūrio (ECV, %), vėlyvo gadolinio kaupimosi (LGE) bei kairiojo skilvelio hipertrofijos.

2.4. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS Statistics programinę įrangą (31.0 versija). Duomenų pasiskirstymas vertintas naudojant Shapiro–Wilk normalumo testą. Kadangi H/CL indekso reikšmės neatitiko normaliojo skirstinio prielaidų, tolesnei analizei buvo taikyti neparametriniai statistiniai metodai. Koreliacijoms tarp kintamųjų vertinti naudotas Spearman ranginės koreliacijos koeficientas. Grupėms palyginti taikyti Mann–Whitney U arba Kruskal–Wallis testai. Rezultatai pateikiami kaip mediana ir interkvartilinis intervalas (IQR) arba vidurkis \pm standartinis nuokrypis (priklausomai nuo duomenų pasiskirstymo). Statistiškai reikšmingais laikyti rezultatai, kai $p < 0,05$. H/CL indekso diagnostinė vertė nustatant širdies amiloidozę vertinta naudojant ROC kreivę, apskaičiuojant plotą po kreive (AUC), taip pat nustatant optimalius diagnostinius slenksčius pagal didžiausią Youden indeksą bei apskaičiuojant jautrumą ir specifiškumą.

3. Tyrimo rezultatai

3.1. Tiriamųjų charakteristika ir H/CL indekso pasiskirstymas

Iš viso analizuoti 162 pacientų duomenys. Infinia grupėje H/CL 2D indeksas buvo apskaičiuotas 113 pacientų, o CZT grupėje – 45 pacientams. Duomenų pasiskirstymas buvo vertintas Shapiro–Wilk testu, nustatyta, kad H/CL indekso reikšmės neatitiko normaliojo skirstinio ($p < 0,001$), todėl tolesnei analizei taikyti neparametriniai statistiniai metodai.

Infinia grupėje H/CL 2D indekso vidurkis buvo $1,31 \pm 0,31$, mediana – 1,22 (IQR kvartilės 1,10–1,41), reikšmių intervalas 0,81–2,22. H/CL 3D, buvo $1,38 \pm 0,70$, mediana – 1,20 (0,96–1,56), reikšmių intervalas 0,35–4,40.

CZT grupėje H/CL 2D indekso vidurkis buvo $1,30 \pm 0,27$, mediana – 1,21 (1,10–1,36), reikšmių intervalas 0,98–1,92, o H/CL 3D indekso vidurkis – $1,43 \pm 0,77$, mediana – 1,19 (0,96–1,56), reikšmių intervalas 0,25–3,20. Pastebėta, kad CZT 3D metodika gauti H/CL

indekso rezultatai išsiskyrė didesne duomenų sklaida, o tai rodo didesnę šio rodiklio kintamumą atliekant tūrinį 3D skenavimą, lyginant su homogeniškesniais 2D vaizdinimo rezultatais.

2 lentelė. H/CL indekso aprašomoji statistika pagal vaizdinimo metodiką.

Metodas	n	Vidurkis \pm SD	Mediana (Q1–Q3)	Min-max
H/CL Infinia 2D	113	$1,31 \pm 0,31$	1,22 (1,10–1,41)	0,81–2,22
H/CL CZT 3D	113	$1,38 \pm 0,70$	1,20 (0,96–1,56)	0,35–4,40
H/CL CZT 2D	45	$1,30 \pm 0,27$	1,21 (1,10–1,36)	0,98–1,92
H/CL CZT 3D	45	$1,43 \pm 0,77$	1,19 (0,96–1,56)	0,25–3,20

H/CL – širdies ir priešingos plaučio srities santykis (angl. heart-to-contralateral lung ratio); CZT – kadmio-cinko-teliurido detektoriai; SD – standartinis nuokrypis (angl. standard deviation); Q1–Q3 – pirmasis ir trečiasis kvartiliai.

3.3. H/CL indekso koreliacija ir skirtumai tarp 2D ir 3D vaizdinimo metodų.

Nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp skirtingų vaizdinimo metodų (3 lentelė). Infinia grupėje tarp H/CL 2D ir 3D indekso nustatyta vidutinio stiprumo teigiama koreliacija ($\rho=0,676$; $p<0,001$), o CZT grupėje tarp H/CL 2D ir 3D – stipri teigiama koreliacija ($\rho=0,723$; $p<0,001$). Tačiau, lyginant H/CL indekso absoliučiąsias reikšmes tarp

skirtingų metodų statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

H/CL indekso reikšmių skirtumas tarp skirtingų matavimo metodų vertintas naudojant Vilkssono pasirašytų rangų testą. Lyginant H/CL 3D su H/CL Infinia 2D bei H/CL CZT 2D metodais statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (atitinkamai $p=0,989$ ir $p=0,369$), nors H/CL CZT 3D metodu gautos reikšmės pasižymėjo tendencija būti didesnėmis.

3 lentelė. H/CL indekso koreliacija tarp 2D ir 3D metodų

Metodų pora	n	Spearman ρ	p
Infinia 2D \leftrightarrow CZT 3D	113	0,676	<0,001
CZT 2D \leftrightarrow CZT 3D	45	0,723	<0,001

CZT – kadmio-cinko-teliurido detektoriai.

3.4. Ryšys tarp Perugini balo ir H/CL indekso

Analizuojant ryšį tarp vizualinio Perugini balo ir H/CL indekso nustatyta stipri teigiama koreliacijos tiek Infinia, tiek CZT grupėse. Infinia grupėje Perugini balas stipriai koreliavo su H/CL 2D ($\rho=0,747$; $p<0,001$) bei 3D indeksu ($\rho=0,663$; $p<0,001$). Kruskal–Wallis testo rezultatai patvirtino, kad H/CL reikšmės statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp skirtingų

Perugini balo grupių ($p<0,001$), nuosekliai didėdamos kartu su vizualiai vertinamu telkimosi balu.

CZT grupėje nustatyta stipri teigiama koreliacija tarp Perugini balo ir H/CL 2D ($\rho=0,760$; $p<0,001$) bei 3D ($\rho=0,746$; $p<0,001$) indeksų. Kruskal–Wallis testo rezultatai patvirtino, kad H/CL reikšmės statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp Perugini balo grupių ($p<0,001$).

3.5. H/CL reikšmių palyginimas tarp Perugini 0–1 ir 2–3

CZT grupėje H/CL 3D indekso reikšmės buvo statistiškai reikšmingai didesnės pacientams, kuriems nustatytas Perugini 2–3 balas, palyginti su Perugini 0–

1 grupė (Mann–Whitney U testas, $p < 0,001$). Medianinė H/CL 3D reikšmė Perugini 2–3 grupėje siekė 2,32 (IQR 1,35), o Perugini 0–1 grupėje – 1,07 (IQR 0,40).

4 lentelė. H/CL indekso palyginimas tarp Perugini grupių

Grupė	H/CL metodas	Perugini 0–1 n	Mediana (IQR)	Perugini 2–3 n	Mediana (IQR)	p
Infinia	H/CL Infinia 2D	91	1,18 (0,22)	26	1,70 (0,52)	<0,001
Infinia	H/CL CZT 3D	89	1,06 (0,40)	25	2,20 (1,37)	<0,001
CZT	H/CL CZT 2D	35	1,18 (0,22)	9	1,83 (0,17)	<0,001
CZT	H/CL CZT 3D	35	1,09 (0,40)	9	2,96 (0,81)	<0,001

H/CL – širdies ir priešingos plaučio srities santykis (angl. heart-to-contralateral lung ratio); CZT – kadmio-cinko-teliurido detektoriai; IQR – interkvartilinis intervalas (angl. interquartile range).

Analizuojant atskiras grupes nustatyta, kad Infinia grupėje H/CL 3D indekso reikšmės taip pat buvo didesnės Perugini 2–3 grupėje, palyginti su Perugini 0–1 grupė (atitinkamai $Me=2,20$, IQR 1,37 ir $Me=1,06$, IQR 0,40; Mann–Whitney U testas, $p < 0,001$). Analogiški rezultatai nustatyti ir CZT grupėje, kur H/CL 2D indekso reikšmės buvo didesnės Perugini 2–3 grupėje, palyginti su Perugini 0–1 grupė (atitinkamai $Me=1,83$, IQR 0,17 ir $Me = 1,18$, IQR 0,22; $p < 0,001$). Iš to daroma prielaida, kad CZT 3D

technologija leidžia sumažinti „pilkosios zonos“ atvejų skaičių.

3.6. Diagnostinė vertė pagal Perugini balą

ROC kreivės analizė parodė, kad H/CL 3D indeksas pasižymi labai geru diagnostiniu tikslumu atskiriant pacientus pagal Perugini balą (0–1 vs 2–3), pasiekiant $AUC=0,943$. Nustatytas optimalus diagnostinis slenkstis buvo 1,39, kurio jautrumas siekė 94,1 %, o specifiškumas – 83,1 %.

1 paveikslas. ROC kreivė, rodanti H/CL CZT 3D indekso diagnostinę vertę atskiriant pacientus su Perugini 0–1 ir 2–3 balais ($AUC=0,943$).



3.7. H/CL indekso sąsajos su MRT parametrais

Analizuojant sąsajas su MRT parametrais nustatyta, kad statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp H/CL 3D indekso ir T1 relaksacijos laiko nenustatyta (Spearman $\rho=0,217$; $p=0,259$). Tačiau nustatytas vidutinio stiprumo teigiamas ryšys tarp H/CL 3D indekso ir ekstrakštelinio miokardo tūrio (ECV) ($\rho=0,548$; $p=0,003$).

Vertinant grupinius skirtumus nustatyta, kad H/CL 3D indekso reikšmės statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų su ir be miokardo hipertrofijos (Me=1,30, IQR 1,38 ir Me = 1,27, IQR 0,60; Mann–Whitney U testas, $p=0,851$). Taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp pacientų, vertinant LGE (atitinkamai Me=1,30, IQR 1,25 ir Me=1,26, IQR 1,49; $p=0,702$).

3.8. Diagnostinė vertė nustatant širdies amiloidozę

H/CL 3D indekso reikšmės buvo statistiškai reikšmingai didesnės pacientams, kuriems ATTR amiloidozės diagnozė buvo patvirtinta, palyginti su

grupe, kuriems amiloidozė nepatvirtinta (Me=2,46, IQR 1,35 ir Me=1,29, IQR 1,03; Mann–Whitney U testas, $p=0,002$). ROC kreivės analizė parodė, kad šis indeksas pasižymi labai gera diagnostine verte (AUC=0,848). Optimalus diagnostinis slenkstis buvo 1,35, pasižymėjo maksimaliu jautrumu (100 %) bei 63,6 % specifiskumu.

3.9. Skirtingų H/CL metodų diagnostinės vertės palyginimas nustatant širdies amiloidozę

Lyginant skirtingus H/CL vertinimo metodus nustatyta, kad didžiausiu diagnostiniu tikslumu pasižymėjo H/CL Infinia 2D indeksas (AUC=0,905). H/CL 3D indeksas taip pat pademonstravo gerą diagnostinę vertę (AUC=0,848), tuo tarpu H/CL CZT 2D indekso diagnostinis tikslumas šioje imtyje buvo žemas (AUC=0,571). Visgi, dėl nedidelio tiriamųjų skaičiaus ir galimų atrankos paklaidų, šie rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai ir patikslinti didesnės apimties tyrimuose.

5 lentelė. Skirtingų H/CL metodų diagnostinė vertė nustatant širdies amiloidozę pagal konsiliumo išvadą.

H/CL metodas	n	AUC	Optimalus slenkstis	Jautrumas (%)	Specifiškumas (%)
H/CL Infinia 2D	26	0,905	1,52	84,6	92,3
H/CL CZT 2D	8	0,571	1,84	57,1	100
H/CL CZT 3D	31	0,848	1,35	100	63,6

H/CL – širdies ir priešingos plaučio srities santykis (angl. heart-to-contralateral lung ratio); CZT – kadmio-cinko-teliurido detektoriai; AUC – plotas po ROC kreive (angl. area under the curve).

4. Diskusija

Šiame tyrime įvertintos H/CL indekso reikšmės, gautos taikant skirtingus scintigrafijos vaizdinimo metodus, nustatytos jų sąsajos su Perugini balu ir širdies MRT parametrais, bei įvertinta H/CL indekso diagnostinė vertė nustatant širdies amiloidozę. Tyrimo rezultatai rodo, kad H/CL indeksas reikšmingai koreliuoja tarp skirtingų 2D ir 3D vaizdinimo metodų, yra susijęs su Perugini balu, bei ECV, tačiau nėra

susijęs su T1 relaksacijos laiku, miokardo hipertrofija ar LGE.

Nustatytos koreliacijos tarp skirtingų vaizdinimo metodų leidžia teigti, kad skirtingos vaizdinimo technologijos (NaI ir CZT) ir metodologijos (2D ir 3D) užtikrina kliniškai palyginamus rezultatus nustatant H/CL indeksą. Stipri ir vidutinio stiprumo teigiama koreliacija tarp 2D ir 3D matavimų patvirtina aukštą metodų tarpusavio suderinamumą, leidžiantį

patikimai vertinti širdies amiloidozės procesus nepriklausomai nuo naudojamos gama kameros technologijos. Literatūroje nurodoma, kad CZT technologija pasižymi gera atitiktimi su PET matavimais, nors gali šiek tiek nuvertinti kiekybinius rodiklius [6].

Nors reikšmingų skirtumų tarp 2D ir 3D matavimų nenustatyta ($p > 0,05$), 3D metodologija pasižymėjo didesne reikšmių variacija ir tendencija rodyti didesnes indekso reikšmes esant tikėtinau ATTR širdies amiloidozei. Tai galėtų būti aiškinama tuo, kad 3D vaizdinimas leidžia tiksliau lokalizuoti radionuklido kaupimąsi miokarde ir sumažina kraujo baseino bei kaulinių struktūrų persidengimo įtaką, kas atitinka literatūros duomenis apie SPECT pranašumus, leidžiančius tiksliau įvertinti radionuklido telkimąsi [7]. Nors CZT 2D metodika pasižymėjo itin mažais interkvartiliniais intervalais (IQR 0,17–0,22), rodančiais aukštą duomenų homogeniškumą. Šio metodo diagnostinis tikslumas buvo žemas (AUC = 0,571), ką galėjo lemti maža tiriamųjų imtis šioje grupėje. Siaura reikšmių variacija gali būti siejama su itin dideliu CZT detektorių jautrumu, dėl kurio planariniuose (2D) vaizduose fono triukšmas ir kraujo baseino aktyvumas stipriau iškreipia tikrąjį vaizdą nei naudojant tradicinę NaI technologiją.

Tuo tarpu perėjimas prie H/CL 3D indekso skaičiavimo su CZT technologija leido eliminuoti persidengiančių audinių įtaką ir pasiekti žymiai aukštesnę diagnostinį tikslumą (AUC=0,848). Tai įrodo, kad naudojant modernias CZT kameras, tūrinis (3D) vertinimas yra būtinas, norint išvengti plokštuminiams vaizdams būdingų diagnostinių klaidų ir užtikrinti patikimą širdies amiloidozės identifikavimą.

Analizuojant ryšį tarp vizualinio Perugini balo ir H/CL indekso, nustatyta stipri teigiama koreliacija tiek

Infinia, tiek CZT grupėse (ρ nuo 0,663 iki 0,760; $p < 0,001$). ROC kreivės analizė patvirtino itin aukštą H/CL 3D indekso diagnostinį tikslumą atskiriant pacientus (Perugini 0–1 vs 2–3), pasiekiant AUC=0,943.

Gauti rezultatai patvirtina, kad H/CL indeksas yra naudingas pusiau kiekybinis rodiklis vertinant miokardo radionuklido telkimąsi. Šiame tyrime nustatytas optimalus H/CL slenkstis 1,35 yra artimas literatūroje aprašomoms riboms, kur nurodoma, kad H/CL santykis $\geq 1,5$ ankstyvuose vaizduose pasižymi aukštu diagnostiniu tikslumu nustatant ATTR širdies amiloidozę–[2]. Svarbu pabrėžti, kad nustatytas 1,35 slenkstis pasižymėjo maksimaliu 100% jautrumu nustatant patvirtinant ATTR širdies amiloidozės diagnozę. Nors specifiškumas (63,6 %) yra nuosaikus, toks aukštas jautrumas įrodo, kad H/CL 3D indeksas yra naudingas atrankinis rodiklis ankstyvajai diagnostikai, leidžiantis pagauti ligą dar iki pasireiškiant ryškiems struktūriniais miokardo pakitimams ir eliminuojantis klaidingai neigiamų rezultatų tikimybę pradiniam etape. Tai rodo, kad taikant skirtingas gama kamerų technologijas ir metodologijas, diagnostinis slenkstis turėtų būti individualizuotas, siekiant maksimaliai padidinti ankstyvosios diagnostikos tikslumą klinikinėje praktikoje.

Vienas svarbiausių šio tyrimo rezultatų – stiprios sąsajos tarp H/CL indekso ir Perugini balo. Tiek Infinia, tiek CZT grupėse nustatytos stiprios teigiamos koreliacijos tarp Perugini balo ir H/CL reikšmių, o H/CL reikšmės statistiškai reikšmingai didėjo nuosekliai augant vizualiai vertinamam Perugini balui. Be to, pacientų su Perugini 2–3 balais H/CL reikšmės buvo reikšmingai didesnės nei pacientų su Perugini 0–1 balais. Perugini ≥ 2 balas yra būdingas ATTR širdies amiloidozei, nors mažesnio balo radionuklido

telkimasis gali būti stebimas ir kitų amiloidozės formų atveju [2]. Tai patvirtina, kad kiekybinis H/CL indeksas gali objektyvizuoti ir papildyti vizualinį vertinimą, ypač ribiniais atvejais.

Analizuojant H/CL indekso sąsajas su MRT parametrais, nustatyta, kad reikšminga koreliacija buvo tik su ECV. Tai atspindi specifinį pataloginį procesą – amiloido kaupimąsi ekstraląstelinėje erdvėje, o ne tiesioginį miokardo masės padidėjimą. Tai atitinka literatūros duomenis, rodančius, kad ECV yra vienas jautriausių MRT parametrų vertinant miokardo infiltraciją sergant amiloidoze [2]. Tuo tarpu ryšio su T1 relaksacijos laiku ir LGE nebuvimas gali būti aiškinamas mažesniu šių MRT parametrų specifiskumu, nes jie priklauso tiek nuo intraląstelių, tiek ekstraląstelių miokardo pokyčių. Tai, kad H/CL indeksas nekoreliuoja su paprasta hipertrofija ar bendru LGE, rodo, jog šis rodiklis yra specifiskas būtent amiloido sancaupoms ir yra nepriklausomas nuo bendrųjų struktūrinių miokardo pokyčių.

Remiantis ASNC gairėmis, H/CL indeksas turėtų būti vertinamas kaip papildomas, bet ne galutinis diagnostinis kriterijus [2]. Planarinė analizė gali būti klaidinanti dėl kraujo baseino ar kaulinių struktūrų persidengimo, todėl pirmenybė turėtų būti teikiama tomografiniam (3D) vertinimui [7]. H/CL indeksas turėtų būti interpretuojamas kartu su patvirtintu radionuklido telkimusi miokarde SPECT vaizduose ir vizualiniu Perugini įvertinimu, o esant didelio balo kaupimuisi (Perugini 2–3) papildomas H/CL vertinimas gali būti nebūtinis [2]. Praktikoje tai reiškia, kad H/CL indeksas turėtų būti integruojamas į bendrą diagnostinį algoritmą, o ne naudojamas izoliuotai. Tai ypač naudinga priimant klinikinį sprendimą paribiniais atvejais ar mažiau patirties turintiems specialistams, kadangi Perugini balo nustatymas paremtas subjektyviu vertinimu. Naujausi

tyrimai rodo, kad kiekybiniai SPECT metodai gali būti naudingi ne tik diagnostikai, bet ir amiloido sancaupų kiekybiniam įvertinimui bei gydymo efektyvumo stebėsenai [7].

Ateityje didesnės apimties tyrimai turėtų patikslinti, ar 1,35 slenkstis gali tapti standartu ankstyvai ATTR širdies amiloidozės atrankai naudojant CZT 3D technologiją, siekiant maksimaliai padidinti diagnostinį jautrumą.

Šis tyrimas turi keletą ribotumų. Tyrimas buvo retrospektyvus, todėl negalima atmesti atrankos ir informacijos šališkumo tikimybės. MRT duomenys ir gydytojų konsiliumo išvados buvo prieinami tik daliai pacientų, todėl analizė atlikta mažesnėse imtyse. Maža metodologinių pogrupių apimtis riboja gautų rezultatų apibendrinamumą platesnei populiacijai, todėl išvados turėtų būti vertinamos kaip tendencijos, kurias tikslinga patikslinti didesnės apimties tyrimuose. Dėl vyraujančios širdies amiloidozės diagnostikos praktikos įstaigoje, biopsija nebuvo priimta „aukso standartu“ ATTR širdies amiloidozės diagnozei patvirtinti. Šioje analizėje vadovavomės galutine klinicine diagnoze nustatyta daugiadisciplinio konsiliumo sprendimu.

5. Išvados

Šiame tyrime nustatyta, kad H/CL indeksas, apskaičiuotas taikant skirtingas gama kamerų technologijas (NaI ir CZT) pasižymi stipria tarpusavio koreliacija tarp 2D ir 3D metodologijų ir yra glaudžiai susijęs su vizualiniu Perugini balu. H/CL 3D indeksas pasižymėjo labai geru diagnostiniu tikslumu atskiriant Perugini 0–1 ir 2–3 grupes bei aukštu diagnostiniu patikimumu nustatant širdies amiloidozės klinikinę diagnozę, o nustatytas 1,35 diagnostinis slenkstis pasižymėjo maksimaliu jautrumu. Tai rodo, kad taikant modernią CZT 3D metodiką, šis slenkstis

leidžia tiksliau identifikuoti ankstyvą miokardo pažaidą, kai Perugini balo vertinimas kelia abejonių. Nustatyta koreliacija su ekstraląstelinio miokardo tūrio rodikliu patvirtina šio rodiklio ryšį su miokardo infiltracijos laipsniu. Ryšio su T1 relaksacijos laiku, hipertrofija ar LGE nebuvimas rodo, kad H/CL indeksas specifiškai atspindi amiloido sankaupų procesą, o ne bendrus struktūrinius širdies pakitimus. H/CL indeksas turėtų būti vertinamas kaip papildomas kiekybinis rodiklis ir interpretuojamas kartu su Perugini balu bei kitais klinikiniais duomenimis. Naudojant CZT technologiją, tūrinis (3D) vertinimas yra prioritetas siekiant išvengti diagnostinių 2D metodologijos trūkumų.

Literatūros šaltiniai

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42: 1554–1568.
2. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMM I expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14: e000029.
3. Fukushima K, Nakano S, Matsunari I. Cardiac amyloidosis: current diagnostic strategies using multimodality imaging. *Ann Nucl Cardiol* 2020; 6: 67–73.
4. Li W, Uppal D, Wang YC, Xu X, Kokkinidis DG, Travin MI, et al. Nuclear imaging for the diagnosis of cardiac amyloidosis in 2021. *Diagnostics* 2021; 11: 996.
5. Salzillo C, Franco R, Ronchi A, Quaranta A, Marzullo A. Cardiac amyloidosis: state-of-the-art review in molecular pathology. *Curr Issues Mol Biol* 2024; 46: 11519–11536.
6. Yahiro DS, Leite LF, Azevedo GL, Al-Mallah MH, Mesquita CT. Comparison of PET-CT and CZT-SPECT on myocardial blood flow and flow reserve measurement: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2025; 52: 102279.
7. Gherghe M, Lazar AM, Sterea MC, Spiridon PM, Motas N, Gales LN, et al. Quantitative SPECT/CT parameters in the assessment of transthyretin cardiac amyloidosis—a new dimension of molecular imaging. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10: 242.