

# Aprotininskintigrafi ved amyloidose

Reservelæge Ate Haraldsen, overlæge Anni Eskild-Jensen & professor Jørgen Frøkiær

Aprotininskintigrafi er en molekylær billeddiagnostisk undersøgelse, der ikkeinvasivt og med lav strålebelastning kan vise lokaliseringen af amyloide aflejringer hos patienter med amyloidose. En molekylær billeddiagnostisk undersøgelse er karakteriseret ved en billedmæssig fremstilling af cellulære og molekylære processer in vivo.

## AMYLOIDOSE

Amyloidose er en klinisk og biokemisk heterogen sygdomsgruppe med fælles patogenese i form af ekstracellulære aflejringer af uopløselige fibrillære proteiner. Diagnosen stilles ved fluorescenceteknik på biopsimateriale hyppigst fra subcutis på abdomen eller rectumslimhinde. Dette fortæller dog intet om øvrige sygdomslokaliseringer og udbredelse. Biopsi fra andre organer kompliceres af mindre tilgængelighed og dermed varierende risiko for komplikationer ved indgrebet. Sygdommen kan forekomme selvstændigt, men er ofte associeret til anden sygdom hos patienten.

Alle organer kan infiltreres af amyloidaflejringer, men prædilektionsorganer er nyrer, hjerte, perifere nerver, subcutis, tunge, mave-tarm-kanal, lever og milt. Aflejringerne medfører ingen eller ringe inflammatorisk reaktion, og organskaden og dermed symptomerne opstår i takt med, at de normale celler fortrænges af de amyloide aflejringer. Sygdommen inddeles efter hvilket forstadieprotein, amyloidet dannes fra. De hyppigste former er monoklonale lette immunoglobulinkæder (AL), amyloid A (AA), transthyretin (ATTR) og beta2-mikroglobulin (Beta2M).

De initiale almene og uspecifikke symptomer afløses senere i forløbet af organspecifikke manifestationer fra nyrer, hjerte, lever, luftveje, mave-tarm-kanal og nervesystemet, som medfører betydelig morbiditet og øget mortalitet. Prognosen afhænger af sygdomsudbredelsen, og der er en medianoverlevelse på 14-24 måneder ved systemisk AL-amyloidose og seks måneder ved kardiell amyloidose. Diagnose og vurdering af sygdomsudbredelse er derfor vigtig af hensyn til prognose og behandlingstilbud [1, 2].

## APROTININSKINTIGRAFI

Aprotininskintigrafi er en ikkeinvasiv molekylær billeddiagnostisk undersøgelse, som anvendes til påvisning af udbredelse og lokalisering af amyloide aflejringer ved kendt amyloidose.

## APROTININ OG RADIOAKTIV TECHNETIUM

Serin-proteasehæmmeren aprotinin er indregistreret til brug ved åben hjertekirurgi og shockbehandling (Trasyolol). Aprotinin kan billeddannes efter mærkning med den radioaktive isotop <sup>99m</sup>Tc-technetium (<sup>99m</sup>Tc), som ved henfald udsender gammastråling og har en halveringstid på seks timer. <sup>99m</sup>Tc-aprotinin er vist in vivo at være et stabilt kompleks, som ikke binder til forstadieproteinerne, men specifikt til amyloid. Aprotinin udvindes fra bovint lungevæv, men der arbejdes på fremstilling af rekombinant aprotinin [3, 4].

Præliminære resultater fra et canadisk studie tyder på øget mortalitet ved brug af store doser Trasyolol ved hjerteoperationer og shock, og producenten har derfor midlertidigt stoppet markedsføringen af stoffet. Den anvendte Trasyoldosis ved aprotininskintigrafi er imidlertid forsvindende lille sammenlignet med den dosis, der anvendes under hjertekirurgi. Da risikoen ved at anvende den lille dosis ved skintigrafien vurderes at være meget lav, kan undersøgelsen fort-

## STATUSARTIKEL

Århus Universitetshospital, Skejby, Afdelingen for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin



### FAKTABOKS

*Amyloidose kan være primær, men er ofte associeret med en af følgende sygdomme/tilstande*

Myelomatose  
Reumatoid arthritis  
Morbus Bechterew  
Morbus Reiter  
Psoriasis  
Inflammatorisk tarmsygdom  
Renalcellekarcinom  
Hodgkins lymfom  
Familiær middelhavsfeber  
Langvarig dialysebehandling  
Alzheimers sygdom  
Downs syndrom.

*Amyloidose medfører*

Betydelig øget morbiditet og mortalitet.

*Aprotininskintigrafi*

Kan vise lokalisering og udbredelse af amyloidaflejringer, hvilket er afgørende for prognose og behandlingsvalg

Er ikkeinvasiv

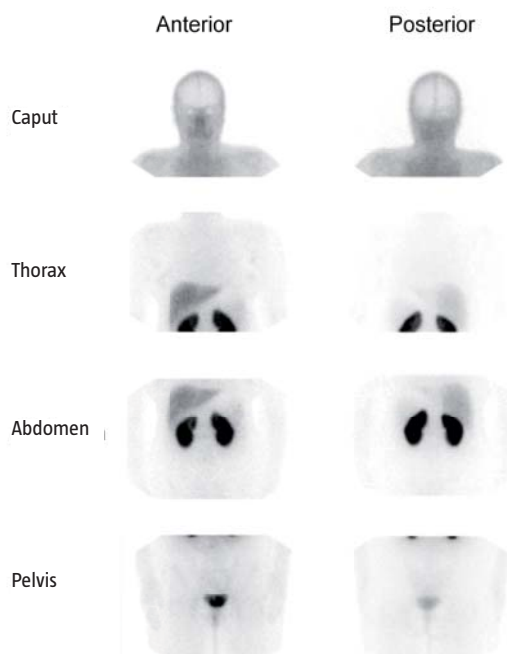
Har få/ingen bivirkninger

Giver lav stråledosis

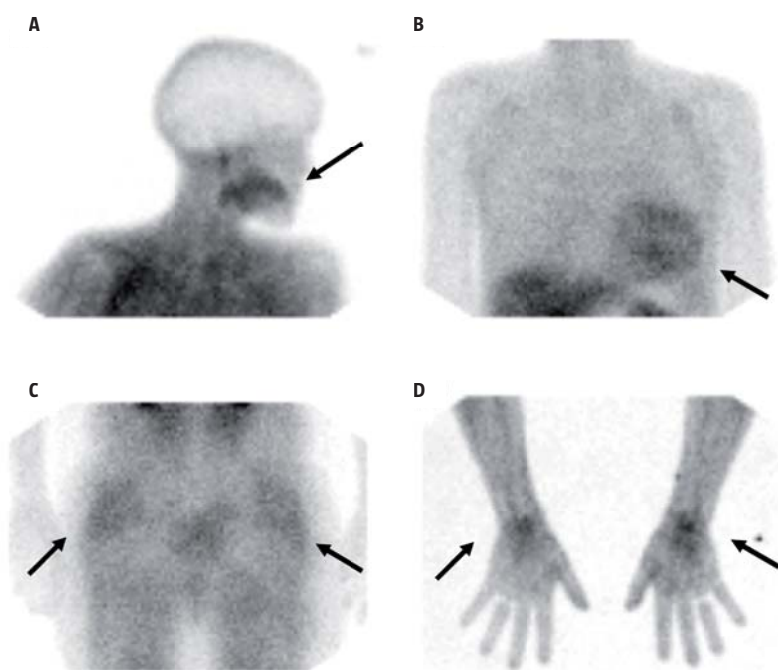
Kan bruges til monitorering af sygdomsudvikling og behandlingseffekt.

 **FIGUR 1**

Planar aprotininskintigrafi i anterior og posterior projekten viser normal fysiologisk aprotininudskillelse til lever, nyrer, blære samt i mindre grad til milten.


 **FIGUR 2**

Planar billedoptagelse viser patologisk aprotininakkumulering i tungen (A), myokardiet (B), glutealmuskulaturen (C) og håndledene (D).



sat udføres med special udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. På nuværende tidspunkt er det uafklaret, hvorvidt Trasylol fortsat vil være kommercielt tilgængeligt.

$^{99m}\text{Tc}$ -aprotinin findes ikke kommercielt tilgængeligt, hvorfor kobling af  $^{99m}\text{Tc}$  og Trasylol udføres i afdelingens speciallaboratorium [5].

### PRAKTISK UDFØRELSE

Undersøgelsen udføres på de nuklearmedicinske afdelinger på Århus Universitetshospital og Rigshospitalet. Kontraindikation for undersøgelsen er allergi mod aprotinin, hvilket er yderst sjældent forekommende. Der indgives 300-600 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -aprotinin intravenøst, hvilket giver gode billeder og samtidig en relativ lav stråledosis. Billedoptagelsen foretages 90 minutter senere, idet signal/støjforholdet her er optimalt, og der endnu ikke er forstyrrende fysiologisk aktivitetsudskillelse til tarmen. Der foretages billedoptagelse på gammakamera med planare optagelser af caput, thorax, abdomen og pelvis (Figur 1) samt tomografisk optagelse af thorax. Ved symptomer på carpaltunnelsyndrom foretages endvidere planar optagelse af håndled, og ved mistanke om tangerods amyloidose suppleres med et sidebillede af caput. Eksempler herpå ses i Figur 2.

Stråledosis ved undersøgelsen er hos mænd ca. 1,7 mSv og hos kvinder ca. 2,4 mSv. Til sammenligning modtager vi fra naturen baggrundsbestråling på ca. 3 mSv pr. år, og stråledosis ved en diagnostisk computertomografi af thorax er 5-10 mSv [6].

### BILLETOLKNING

Aprotinin udskilles fysiologisk i nyrer, lever og milt. Ved billedoptagelse mere end fire timer efter indgift ses nogen aktivitet i tarmen. Dette menes forårsaget af begyndende nedbrydning af aprotinin og/eller udskillelse via det enterohepatiske system og repræsenterer således ikke binding af aprotinin i tarmen [4, 6].

På grund af den normale fysiologiske udskillelse er vurdering af mulige amyloidaflejringer i nyrer, lever og milt vanskelig. Aprotininskintigrafi er således uanvendelig til sikker lokalisering af amyloidaflejringer i abdomen. Da aprotinin ikke passerer blodhjerne-barrieren, kan undersøgelsen ikke bruges til påvisning af amyloidaflejringer i centralnervesystemet. Aprotininskintigrafi har heller ikke vist sig at være effektiv til visualisering af amyloidaflejringer i perifere nerver.

Aprotininoptagelse andre steder i kroppen tolkes som patologisk. Eksempler herpå ses i Figur 2. Undersøgelsens styrke ligger i påvisning af amyloidaflejringer i thorax (myocardium, pericardium, pulmones og pleurae) samt muskuloskeletalt og i tungen.

Aprotininskintigrafi er en sensitiv og specifik undersøgelse til at påvise kardiell amyloidose. I flere tilfælde er de kardielle aflejringer påvist forud for debut af symptomer herpå [6, 7].

### UNDERSØGELSENS KLINISKE RELEVANS

Aprotininskintigrafi kan anvendes til at afgøre udbredelsen af amyloide aflejringer, således at sygdommen kan klassificeres som lokal eller systemisk. Dog kan undersøgelsen fejlagtigt tolkes som negativ eller misklassificeres, såfremt forandringerne udelukkende er lokaliseret til lever og milt samt nervesystemet. Oplysning om sygdomsudbredning giver vigtig prognostisk information og kan derudover sandsynliggøre, hvorvidt specifikke symptomer skyldes amyloidose eller anden sygdom/lidelse.

De strukturelle ændringer i vævene/organerne er uspecifikke ved amyloidose, hvilket gør at andre billedmodaliteter som computertomografi og magnetisk resonans (MR)-skanning mfl. har begrænset værdi, før sygdommen er fremskreden. Ekkokardiografi er dog ofte positiv ved hjerteamyloidose i form af venstre ventrikulær hypertrofi, men uspecifik mht. ætiologi. Ved aprotininskintigrafien bindes sporstoffet til amyloidaflejringer, hvorved disse skintigrafisk kan påvises tidligere og mere specifikt end med andre billedmodaliteter. Behandling med kemoterapeutika kombineret med stamcelletransplantation har vist sig effektiv hos nogle patienter. Tidlig diagnostik og information om sygdomsudbredelse ved hjælp af aprotininskintigrafi kan derfor være vigtig, således at behandling kan iværksættes snarest hos de patienter, hvor det er relevant.

Undersøgelsen kan desuden anvendes til monitorering af behandlingseffekt og dermed vurdering af behandlingsvarighed. Dette har betydning ved behandling med melphalan (kemoterapeutikum), hvor incidensen af alvorlige bivirkninger stiger med behandlingsvarigheden. Aprotininskintigrafi kan desuden anvendes til biopsiguidning hos patienter med mistænkt amyloidose.

### PUBLICERERE ARBEJDER

Til dato er der publiceret tre kliniske studier, som omhandler aprotininskintigrafi hos patienter med amyloidose. Disse konkluderer samstemmende, at undersøgelsen er velegnet til at påvise lokalisation og udbredelse af amyloide aflejringer uden for abdomen. Ingen af de inkluderede patienter havde bivirkninger af sporstoffet. Samstemmigt konkluderes, at aprotininskintigrafien er sensitiv og specifik i forhold til påvisning af kardiell amyloidose, og at undersøgelsen har en vigtig plads i monitoreringen af patienter med kendt amyloidose [4, 5, 7].

### ANDRE RADIOAKTIVE SPORSTOFFER

#### TIL PÅVISNING AF AMYLOID

Gennem årene er forskellige tracere blevet brugt til lokalisation af amyloide aflejringer. Serum-amyloidprotein (SAP)-skintigrafi kan påvise amyloide aflejringer ved AL- og AA-amyloidose, men ikke kardiell amyloidose. Sensitiviteten ved ATTR-amyloidose er lav (48%). Desuden er SAP udvundet fra humant serum, hvilket medfører nedsat tilgængelighed og risiko for smitteoverførsel [8].

Med radioaktivt mærket difosfonat ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) kan man skelne mellem AL- og ATTR-amyloidose hos patienter med kardiell involvering, og stoffet bindes selektivt til kardielle amyloide aflejringer ved ATTR-amyloidose via en ukendt mekanisme [9].  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrofosfat kan ligeledes anvendes til påvisning af kardiell involvering ved ATTR-amyloidose, men er dog underlegen ved sammenligning med ekkokardiografi [10].

### KONKLUSION

Aprotininskintigrafi er en ikkeinvasiv billeddannende helkropsundersøgelse, som kan visualisere sygdomsudbredelsen hos patienter med amyloidose. Undersøgelsen kan hos amyloidosepatienter spille en rolle for behandlingsindikation og efterfølgende monitorering. Desuden kan undersøgelsen med høj sensitivitet og specificitet påvise eventuel kardiell involvering, hvilket har stor betydning for patientens prognose.

**KORRESPONDANCE:** Jørgen Frøkiær, Afdelingen for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: jf@ki.au.dk

**ANTAGET:** 15. juli 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

1. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991;77:257-62.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
3. Cardoso I, Pereira PJ, Damas AM et al. Aprotinin binding to amyloid fibrils. *Eur J Biochem* 2000;267:2307-11.
4. Han S, Chong V, Murray T et al. Preliminary experience of  $^{99m}\text{Tc}$ -Aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *Eur J Haematol* 2007;79:494-500.
5. Schaadt BK, Hendel HW, Gimsing P et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *J Nucl Med* 2003;44:177-83.
6. Sojan SM, Smyth DR, Tsopelas C et al. Pharmacokinetics and normal scintigraphic appearance of  $^{99m}\text{Tc}$  aprotinin. *Nucl Med Commun* 2005;26:535-9.
7. Aprile C, Marinone G, Saponaro R et al. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled aprotinin. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1393-401.
8. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA et al. Diagnostic performance of  $^{123}\text{I}$ -labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006;119:355-24.
9. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84.
10. Eriksson P, Backman C, Bjerle P et al. Non-invasive assessment of the presence and severity of cardiac amyloidosis. A study in familial amyloidosis with polyneuropathy by cross sectional echocardiography and technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. *Br Heart J* 1984;52:321-6.