



Kardiyak Amiloidozda Radyonüklit Kardiyak Görüntüleme

Radionuclide Cardiac Imaging in Cardiac Amyloidosis

© Nazım Coşkun^{1,2}, © Elif Özdemir^{1,2}, © Fevziye Canbaz Tosun³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Kardiyak amiloidoz hatalı katlanmış proteinlerin kalpte ekstraselüler birikimi sonucu gelişen restriktif bir kardiyomiyopati türüdür. Yakın geçmişe kadar nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve ciddi aort darlığı olgularının önemli bir kısmında altta yatan sebebin kardiyak amiloidoz olduğu gösterilmiştir. Kemik sintigrafisi ajanları kullanılarak yapılan radyonüklit görüntüleme ATTR kardiyak amiloidoz tanısı için kritik öneme sahip, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Hematolojik testler ile AL amiloidozun dışlanması ve kemik ajanları ile artmış miyokardiyal tutulumun görülmesi halinde, yüksek tanısal doğrulukla ATTR kardiyak amiloidoz tanısı koyulabilmektedir. Bu derleme yazısında kardiyak amiloidoz tanısında kullanılan radyonüklit kardiyak görüntüleme yöntemlerinin temel prensipleri, güncel literatür verileri ışığında klinik pratikteki konumları ve bu konudaki gelecek perspektifleri ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak amiloidoz, ATTR, AL, SPECT/CT, PET/BT

Abstract

Cardiac amyloidosis is a restrictive cardiomyopathy caused by extracellular deposition of misfolded amyloid fibrils. Although it was considered a rare disease until recently, emerging data suggests that a significant portion of patients with heart failure with preserved ejection fraction and severe aortic stenosis have underlying cardiac amyloidosis. Radionuclide imaging with bone seeking agents is a non-invasive method that plays an important for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis. Increased myocardial uptake of bone seeking agents is a highly accurate diagnostic finding for ATTR cardiac amyloidosis, provided that AL amyloidosis is excluded. This review article discusses the fundamental principles of radionuclide cardiac imaging for the diagnosis of cardiac amyloidosis, its current role in light of recent literature, and future perspectives in this regard.

Keywords: Cardiac amyloidosis, ATTR, AL, SPECT/CT, PET/CT

Giriş

Amiloidoz hatalı protein katlanması sonucu oluşan amiloid fibrillerinin farklı organlarda ekstraselüler birikimi ile seyreden, organ disfonksiyonu ve ölüm ile sonuçlanabilen sistemik bir hastalıktır (1). Kardiyak amiloidoz, bu multisistemik hastalığın kardiyak tutulumunu ifade eder ve amiloidoz olgularındaki uzun dönem klinik sonuçların en önemli belirleyicisidir (2). Son

yıllarda özellikle transtiretin (ATTR) kardiyak amiloidoz tedavisinde yaşanan gelişmeler ile hastalığın erken ve doğru tanısı önem kazanmıştır. Bu bağlamda, kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan radyonüklit görüntüleme, ATTR kardiyak amiloidozun non-invaziv tanısındaki en kritik basamak olarak ön plana çıkmaktadır. Bu derlemede kardiyak amiloidoz hakkında temel bilgiler, radyonüklit görüntüleme prensipleri, farklı klinik senaryolarda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nazım Coşkun, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: nazimcoskun@aybu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1458-9392



Copyright© 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

radyonüklit görüntülemenin rolü ve bu alanda süregelen araştırma konuları ele alınmaktadır.

Kardiyak Amiloidoz

Patofizyoloji

Amiloid fibrillerinin bilinen 100'den fazla alt tipi bulunmaktadır. Ancak kardiyak amiloidoz olgularının %99'unun etiolojisinde iki alt tip yer alır. Bunlar transtiretin (ATTR) amiloid ve hafif zincir (AL) amiloid fibrilleridir (3). AL fibrilleri kemik iliği plazma hücrelerinde üretilen monoklonal immünooglobulin proteinlerinden köken alır. ATTR fibrilleri ise karaciğerde üretilen transtiretin proteini kökenlidir. ATTR ilişkili kardiyak amiloidoz da kendi içinde genetik tip (ATTRm) ve Wild-tip (ATTRwt) olmak üzere ikiye ayrılır (2).

Miyokardiyal amiloid birikimi farklı yollarla kardiyak patolojilere neden olabilir. İnterstisyel infiltrasyon, ventriküler duvar kalınlığının ve rijiditesinin artmasına ve ventriküler diyastolik disfonksiyona yol açar. AL amiloidozda amiloid fibrilleri arteriyollerde birikerek anjina veya nadiren miyokart enfarktüsüne yol açabilir. Atriyumda amiloid infiltrasyonu, atriyal interstisyel değişikliklere yol açarak atriyal fibrilasyon için zemin oluşturur. Atriyal fibrilasyon gelişirse bile atriyal tromboz ve tromboemboli riskinde artış görülür. Hafif zincirler ayrıca reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla miyokart dokusunda indirekt hücre arası oluşturabilir.

Epidemiyoloji

Kardiyak amiloidoz nadir görülen bir kardiyomiyopati türüdür. Kardiyak ATTR amiloidozunun global prevalansı tam olarak bilinmemekte birlikte, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) gelişen yaşlı popülasyonda ve ciddi aort stenozu olan hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. KEFKY tanılı 60 yaş üzeri 120 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye başvuran ve amiloidoz taraması yapılan hastalarda ATTRwt prevalansı %13 olarak bildirilmiştir (4). Aort stenozu nedeniyle kapak replasmanı yapılan 151 hastalık bir seride ise kardiyak ATTRwt amiloidoz sıklığı %16 olarak bulunmuştur (5). Kalıtsal transtiretin amiloidoz ile ilişkilendirilen 120'den fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu varyantlardan bir kısmı belirli coğrafi bölgelerde veya etnik gruplarda daha yaygındır. En yaygın mutasyonlardan bazıları Val122Ile, Val30Met, Thr60Ala, Glu89Gln, Leu111Met, Ile68Leu ve Ser77Tyr'dir (6,7). AL amiloidoz, plazma hücre diskrazileri ile ilişkili, nispeten daha nadir bir hastalıktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 100,000'de 1 düzeyindedir (8).

Klinik

Amiloidoz multisistemik bir hastalıktır ve klinik seyri etkilenen organlara ve amiloid prekürsör tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. AL amiloidoz bir onkolojik acildir ve tedavi edilmediği takdirde ortanca sağkalım 6 aydan kısadır. ATTR kardiyak amiloidozda ise tedavisiz kalan kalp yetmezliği olgularının sağkalımı yaklaşık 3 yıldır. Sistemik amiloidozda genel olarak yorgunluk ve kilo kaybı gibi non-spesifik semptomlar görülebilir (9). Kardiyak tutulum sistemik amiloidozdaki uzun dönem sonuçların en önemli belirleyicisidir ve olguların yaklaşık %50'sinde görülür (10). Amiloid fibrillerin miyokart dokusunda infiltrasyonu diyastolik disfonksiyon ve restriktif kardiyomiyopatiye neden olur (11). Sağ ventrikülün infiltrasyonu sonucu sağ ventrikül duvar kalınlaşması ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Amiloid fibrillerin atriyum duvarlarına infiltre olmasıyla biatriyal dilatasyon ve atriyal fibrilasyon gelişebilir ve bu da tromboemboli gelişme riskini artırır (12). Ayrıca, ileti sisteminin hasarı atrioventriküler iletim bloklarına yol açabilir ve ventriküler aritmiler sonucu ani kardiyak ölüm gelişebilir.

AL ve ATTR amiloidoz olgularında sıklıkla görülen klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmektedir. Kardiyak ATTRwt amiloidozda konjestif kalp yetmezliği ve aritmi gelişimi daha ön plandadır. Kalıtsal ATTR amiloidozda ise nöropati ağırlıklı veya kardiyak ağırlıklı bir klinik seyir gelişebilir (13). ATTR amiloidoz tanısı alan her olguda mutlaka genetik analiz ile ATTRwt ve ATTRm ayırıcı tanısı yapılmalıdır. ATTRm saptanması halinde hastanın birinci derece akrabalarına genetik danışmanlık verilmesi

Tablo 1. AL ve ATTR amiloidoz olgularında sıklıkla görülen klinik bulgular

Bulgu	AL	ATTR
Kardiyomiyopati	+	+
GİS tutulumu	+	+
Periferik nöropati	+	+
Ortostatik hipotansiyon	+	+
Makroglossi	+	
Periorbital purpura	+	
Faktör X yetmezliği	+	
Biceps tendon ruptürü		+
Spinal stenoz		+

GİS: Gastrointestinal sistem, AL: Hafif zincir, ATTR: Transtiretin

gerekir. ATTR amiloidozun başlıca ekstrakardiyak belirtileri arasında karpal tünel sendromu, tendon ruptürü ve vertebral stenoz bulunur (14). Hastaların %15-20'sinde karaciğer tutulumu ve nöropati görülebilir (15).

AL amiloidozda en sık bulgu böbrek tutulumuna bağlı gelişen nefrotik sendromdur. İkinci sıklıkla kardiyak infiltrasyon görülür (16). Küçük damarların ve yumuşak dokuların infiltrasyonu sonucu periorbital purpura, nöronal infiltrasyon sonucu ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal sistem infiltrasyon sonucu makroglossi, ishal, malabsorpsiyon, kabızlık ve motilite bozukluğu gelişebilir (17). Sadece klinik özelliklere dayanarak AL ve ATTR amiloidozun ayırıcı tanısı çoğu zaman mümkün değildir.

Tanı

Kardiyak amiloidoz, hastalar arasında klinik seyrin farklılık göstermesi, düşük hastalık farkındalığı ve yakın geçmişte endomiyokardiyal biyopsinin tanısasal bir gereklilik olması gibi faktörler nedeniyle sıklıkla tanısı geciken veya atlanan bir hastalık olmuştur. Hipertansiyon, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi durumlarda da benzer bulguların gelişebilmesi, kardiyak amiloidoz tanısını zorlaştıran bir faktördür (12).

Elektrokardiyogram (EKG) şüpheli olgularda ilk başvurulacak yöntemlerden biri olmakla birlikte kardiyak amiloidoz tanısındaki duyarlılığı düşüktür. Tipik EKG bulguları düşük voltajlı QRS kompleksleri veya psödoinfarkt paternidir. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi gösterilen bir hastada düşük voltajlı QRS kompleksleri görülmesi ayırt edici bir faktör olabilir. Ancak tipik EKG bulgularının görülmemesi tanıyı ekarte ettirmez (18).

Kardiyak amiloidoz olgularında N-terminal pro beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) ve troponin yüksekliği görülebilir (14). Serum ve idrar immünofiksionunda monoklonal gamopatilerin, yüksek serum serbest hafif zincirleri varlığının, anormal serbest kappa/lambda hafif zincir oranının kombinasyonu, AL amiloidozunun tespiti için %95'in üzerinde duyarlılığa sahip bulunmuştur (19).

Transtoraksal ekokardiyografi, kardiyak amiloidoz şüphesiyle taranan hastaların değerlendirilmesindeki birincil görüntüleme yöntemidir. Ventriküler volüm değişiklikleri ve duvar kalınlaşması gibi kardiyak değişiklikler ekokardiyografi ile görüntülenebilir. Miyokardiyal deformasyonun bir göstergesi olan global longitudinal strain (GLS) bulgusu orta-bazal kesimlerinde azalan ancak apikal kesimlerinde korunan kalp

kasılmasını ifade eder ve kardiyak amiloidoz tanısı için önemli bir bulgudur (20). Son yıllarda multiparametrik ekokardiyografi skorları kullanılarak tanısasal doğruluğun artırılabilirliği gösterilmiştir (21). Bununla birlikte, salt ekokardiyografi bulguları ile sol ventrikül duvar kalınlaşmasının amiloid ve amiloid dışı nedenleri veya kardiyak amiloidozun AL ve ATTR alt tipleri arasında ayırıcı tanı yapılamaz.

Kontrastlı kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme kardiyak amiloidoz tanısında %100 duyarlılık ve %80 özgüllük değerleri sunan önemli bir tanı yöntemidir. Yüksek yumuşak doku hassasiyeti ile miyokart özellikleri görüntülenebilir ve ekstraselüler hacim ölçümü ile infiltratif süreçler değerlendirilebilir. Ancak KMR bulguları da kardiyak amiloidoz için spesifik değildir. Erişim güçlüğü, olası kardiyak cihaz varlığı, böbrek fonksiyon bozukluğu veya kooperasyon eksikliği gibi durumlar da KMR kullanımını sınırlamaktadır (22).

Endomiyokardiyal biyopsi kardiyak amiloidoz tanısı için altın standart olarak kabul edilir ancak oldukça invaziv bir yöntemdir ve yüksek morbidite riski taşır. Ayrıca, erken evre kardiyak amiloidoz hastalarında olası örneklem hatası nedeniyle kör endomiyokardiyal biyopsinin tanısasal doğruluğu düşük olabilmektedir. Bu sınırlılıklar kardiyak amiloidozun tanısına yönelik non-invaziv tanı yöntemlerinin önemini artırmaktadır (23).

Radyonüklit Görüntüleme

Kemik sintigrafisi ajanları kullanılarak yapılan radyonüklit görüntüleme ATTR kardiyak amiloidoz tanısı için kritik öneme sahip, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Kemik sintigrafisi ajanlarının kardiyak tutulum gösterebileceği 1980'lerden beri bilinen bir durumdur. Ancak kardiyak amiloidoz tanısına yönelik kullanımları 2000'li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Gillmore ve ark.'nın (24) 2016 yılında toplam 1217 hastayı değerlendirerek geliştirdiği bir tanı algoritmasında, hematolojik testler ile AL amiloidozun dışlanması ve kemik ajanları ile artmış miyokardiyal tutulumun görülmesi halinde, %99 duyarlılık ve %100 pozitif prediktif değer ile ATTR kardiyak amiloidoz tanısı koyulabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu ATTR kardiyak amiloidozun non-invaziv tanısında önemli bir dönüm noktası oluşturarak bu alandaki literatürün hızla gelişmesine önayak olmuştur.

Günümüzde ATTR kardiyak amiloidoz tanısı için kullanımı önerilen üç kemik sintigrafisi ajanı bulunmaktadır. Bunlar ülkemizde ve ABD'de yaygın olarak kullanılan Tc-99m pirofosfat (PYP) ile Avrupa'da yaygın

olarak kullanılan Tc-99m hidroksimetilen difosfonat (HMDP) ve Tc-99m 3,3-difosfona-1,2-propanodikarboksilat (DPD) molekülleridir. Bu üç ajan tanınal açıdan birbirinin analoğu kabul edilmektedir (25). Ülkemizdeki en yaygın kemik sintigrafisi ajanı olan Tc-99m metilen difosfonat (MDP) molekülünün kardiyak amiloidoz tanısındaki duyarlılığı düşüktür ve bu amaçla kullanılmaması gerekir.

Sintigrafik görüntülerin yorumlanmasındaki temel prensip, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) (veya tercihen SPECT/BT) kesitlerinde miyokardiyal alandaki tutulumun görsel olarak değerlendirilmesidir. SPECT çalışmasından elde edilen kesitsel görüntüler miyokardiyal aktivite ile kan havuzu aktivitesinin ayırımına imkan verir ve planar görüntülemeye kıyasla şüpheli sonuç oranını belirgin şekilde azaltır (26). Görsel değerlendirmenin standardizasyonu için Perugini ve ark. (27) tarafından önerilen evreleme sistemi referans olarak kabul edilmektedir. Buna göre, miyokardiyal alanda aktivite tutulumu görülmemesi Grade 0, kemik aktivitesinden düşük tutulum görülmesi Grade 1, kemik aktivitesine eşit tutulum görülmesi Grade 2, kemik aktivitesinden yüksek tutulum görülmesi ise Grade 3 olarak sınıflandırılır. Tipik olarak Grade 2 veya 3 düzeyinde tutulum varlığı kardiyak amiloidoz açısından pozitif olarak kabul edilir. Sintigrafik görüntüleme protokolü ve yorumlama kriterlerine ilişkin detaylar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin güncellenen Kardiyak Transtiretin Tıp Amiloidoz Değerlendirilmesinde Sintigrafik Görüntüleme Kılavuzu'nda ele alınmaktadır.

AL Amiloidozun Dışlanması

Güncel tanı algoritmalarına göre, sintigrafide Grade 2-3 tutulum görülmesi, yalnızca AL amiloidozun dışlanabildiği durumlarda ATTR amiloidoz için tanı koydurucu olmaktadır. AL amiloidozda da kemik sintigrafisi ajanlarının farklı düzeylerde miyokardiyal tutulumu görülebilir. Bu nedenle ATTR kardiyak amiloidoz şüphesi ile radyonüklit görüntülemeye yönlendirilen tüm hastalarda sintigrafi sonucundan bağımsız olarak AL amiloidozun dışlanması gerekir. Serum protein immüfiksasyonu, idrar protein immüfiksasyonu ve serumda serbest kappalambda hafif zincir oranları bir arada değerlendirildiğinde %99 özgüllük ile AL amiloidoz tanısı dışlanabilir. Ülkemizdeki yaygın uygulama sintigrafi ve hemotolojik testlerin eş zamanlı olarak istenmesi ve sonuçların bir arada değerlendirilmesidir. Radyonüklit görüntüleme öncesinde AL amiloidoz tanısı doğrulanmış olgularda radyonüklit görüntüleme endikasyonu

bulunmaz. Bu hastalar hızlıca bir hematoloji uzmanına yönlendirilmeli ve biyopsi ile tanı doğrulanarak kemoterapi rejimine başlanmalıdır.

Radyonüklit Görüntüleme için Uygun Hasta Seçimi

KEFKY nedeniyle takip edilen ve sol ventrikülde 12 mm'nin üstünde duvar kalınlık artışı görülen 60 yaş üstü hastaların kardiyak amiloidoz açısından taranması önerilir (11). Özellikle bilateral karpal tünel sendromu, açıklanamayan nöropati veya kalp yetmezliği görülen yaşlı erkeklerde ve miyokardiyal infiltrasyon şüphesi uyandıran ekokardiyografi bulguları görülen durumlarda kardiyak amiloidoz şüphesi belirginleşmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu'na göre, sol ventrikül duvar kalınlığı 12 mm veya üzerinde olan hastalarda; 65 yaş üzerinde görülen kalp yetmezliği, 65 yaş üzerinde görülen aort stenozu, hipertansiyon zemininde yeni gelişen hipotansiyon/normotansiyon varlığı, nöral tutulum, otonomik disfonksiyon, periferik polinöropati, proteinüri, karpal tünel sendromu, biceps tendon ruptürü, ekokardiyografide GLS patterni, EKG'de QRS voltaj düşüklüğü, psödoenfarkt paterni, AV iletim bozuklukları ve aile öyküsü gibi özelliklerden en az birinin olması halinde radyonüklit görüntüleme yapılması önerilir. Bu bulgular ATTR kardiyak amiloidoz açısından

Tablo 2. Kardiyak amiloidoz şüphesi oluşturan "kırmızı bayrak" bulguları

Kardiyak bulgular	Ekstrakardiyak bulgular
<p>Klinik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yorgunluk • Kalp yetmezliği semptomları • Ailede kalp yetmezliği öyküsü <p>EKG</p> <ul style="list-style-type: none"> • İleti sistemi bozuklukları • Atrial fibrilasyon • Psödoenfarkt paterni • Duvar kalınlaşması ile uyumsuz QRS voltaj değişiklikleri <p>Görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol ventrikül duvar kalınlaşması • Grade 2 veya üzeri diyastolik disfonksiyon • Kardiyak MR görüntüleme diffüz subendokardiyal veya transmural geç gadolinium tutulumu ve ekstraselüler hacim artışı <p>Lab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistan hafif troponin yüksekliği • BNP ve NT-proBNP yüksekliği 	<p>Kas-iskelet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilateral karpal tünel sendromu • Lomber/servikal spinal stenoz • Spontan biceps tendon ruptürü • Kalça veya diz artroplastisi <p>Nörolojik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periferik nöropati • Ailede nöropati öyküsü • Otonomik disfonksiyon • Vazodilatör antihipertansif ilaç intoleransı • Ortostatik hipotansiyon • Gastroparezi • Üriner inkontinans • Eretil disfonksiyon <p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotik sendrom
EKG: Elektrokardiyogram, BNP: Beyin natriüretik peptid, MR: Manyetik rezonans	

yüksek şüphe oluşturan kırmızı bayrak bulguları olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2) (28).

Radyonüklit görüntüleme ATTR kardiyak amiloidozun tanı algoritmalarında önemli bir dönüşüme yol açmış olsa da bu alanda halen bazı belirsizlikler mevcuttur. Kemik sintigrafisi ajanlarının kardiyak tutulum mekanizmaları, farklı radyofarmasötiklerin kinetiğindeki farklılıklar, çekim protokollerinin standardizasyonu, ekstrakardiyak tutulumların önemi, sintigrafi pozitifliğinin prognostik değeri, yanıt değerlendirme ve takipte sintigrafinin rolü ve ideal kantifikasyon yöntemleri güncel literatürdeki başlıca araştırma konularıdır.

Kemik Ajanlarının Miyokardiyal Tutulum Mekanizmaları

Kemik sintigrafisi ajanlarının kardiyak amiloidozdaki tutulum mekanizması ve neden ATTR amiloidozdaki tutulum sıklığının AL amiloidoza göre daha yüksek olduğu net olarak bilinmemektedir. Bu farkın ATTR amiloidozda daha fazla mikrokalsifikasyon görülmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (29,30). Ancak histolojik olarak ATTR kardiyak amiloidoz hastalarının sadece belli bir kısmında kemik yapılaraya kıyasla daha yüksek mikrokalsifikasyon olduğu, buna rağmen kemik ajanlarının miyokardiyal alanda daha yüksek tutulum gösterdiği bulunmuştur. Araştırmacılar mikrokalsifikasyon varlığının zorunlu olarak kardiyak amiloid infiltrasyonu ile ilişkilendirilemediğini belirtmişlerdir (29). Bir diğer hipotez miyokardiyal tutulumun amiloid fibrillerindeki C-terminal parçaları ile ilişkili olabileceğidir. Tip A fibrillerde yüksek tutulum görülürken tip B fibrillerde tutulumun düşük olabileceğine dair bulgular mevcuttur (31).

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan PYP molekülü, HMDP ve DPD'ye kıyasla miyokardiyal ATTR birikim alanlarında daha yüksek oranda tutulur ve ekstrakardiyak tutulum oranları nispeten düşüktür. Öte yandan, HMDP ve DPD'nin kas-iskelet sisteminde, akciğerlerde ve yumuşak dokularda da artmış tutulumu görülebilmektedir (32).

Kardiyak amiloidoz nedeniyle araştırılan olgularda farklı kemik ajanlarının tanısal performansını karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada wild-tip ATTR kardiyak amiloidoz hastalarında HMDP ve DPD görüntüleri karşılaştırılmıştır (33). Olguların %33'ünde HMDP ve DPD ile belirlenen görsel Grade'in farklılık gösterdiği ve farklılık izlenen tüm olgularda HMDP ile belirlenen Grade'in DPD'ye kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sintigrafi Pozitifliğinin Prognostik Önemi

Kemik ajanları ile yapılan kardiyak sintigrafinin prognostik önemine dair kanıt düzeyi sınırlıdır. DPD ile sintigrafik görüntüleme yapılan 63 hastalık bir seride Grade 2 veya 3 miyokart tutulumunun, Grade 1 tutulumuna kıyasla daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Ancak sintigrafi bulgularının biyolojik hasar ile ilişkisi ve kardiyak tutulum mekanizmaları net değildir ve bu nedenle sintigrafinin prognostik öngörü değeri belirsizliğini korumaktadır (35). Toplam 124 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sağ ventrikülde artmış tutulum görülmesinin tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). İlgili yazıda araştırmacılar her iki ventrikülde amiloid infiltrasyonu görülmesinin ileri evre hastalığa işaret ediyor olabileceğini ve farklı çalışmalar ile doğrulanması halinde sağ ventrikül tutulumunun genel sağkalım ile ilişkili bir parametre olabileceğini vurgulamaktadır.

Gen Mutasyonu Olan Asemptomatik Hastalarda Sintigrafinin Yeri

ATTR gen mutasyonu olduğu bilinen ancak kardiyak amiloidoz şüphesi oluşturacak ekokardiyografi veya KMR bulguları izlenmeyen asemptomatik bireylerde bir tarama yöntemi olarak radyonüklit görüntülemenin kullanımına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda Grade 1 tutulumun erken evre kardiyak infiltrasyona işaret edebileceği gösterilmiştir (37).

Klinik Şüphe Bulunmayan Hastalarda Sintigrafi Pozitifliğinin Anlamı

Sintigrafide kardiyak tutulumu olan ancak semptomatik olmayan ve amiloidozu düşündüren bir klinik bağlam da bulunmayan durumlarda sintigrafi pozitifliğinin belirgin bir klinik önemi olmadığı kabul edilir. Kardiyak amiloidoz tanı algoritmaları sadece fenotipik hastalığın tanısına yönelik geliştirilmiştir ve tanı sürecinin başlatılması için klinik şüphe oluşması elzemdir. Kemik sintigrafisi ajanlarının hipertrofik kardiyomyopati ve hidrokliklorokin kullanımı gibi amiloid dışı nedenlerle de miyokart dokusunda artmış tutulum gösterebileceği veya basit amiloid birikimlerinin patolojik amiloid kardiyomyopatiden farklı bir bağlamı olabileceği düşünülmektedir (38,39).

Sintigrafisi Negatif Olan Yüksek Şüpheli Hastalara Yaklaşım

Klinik ve ekokardiyografik özellikleri ATTR kardiyak amiloidoz açısından yüksek şüphe oluşturan ancak kardiyak sintigrafide miyokardiyal tutulum görülmeyen

(veya Grade 1 tutulum görülen) olgularda ATTR amiloidoz tanısı hemen dışlanmamalıdır. Bu durumun olası sebepleri arasında AL amiloidoz veya ApoA1 ve ApoAIV amiloidoz gibi nadir amiloidoz alt tipleri veya belirli ATTRm mutasyonları sayılabilir. Örneğin, Phe64Leu mutasyonu bulunan hastaların %89'unda kardiyak sintigrafi sonucunun negatif olduğu, Val30Met mutasyonu olanlarda da tutulumun düşük olabileceği bilinmektedir (40). Ser77Tyr mutasyonu bulunan olgularda da, tipik ekokardiyografik ve kardiyak MR bulguları olmasına rağmen sintigrafik tutulum düşük olabilir (41). Bu olgularda kardiyak tutulum genellikle interventriküler septumun bazalinde başlar ve apikal yönde yayılır. Bu durumlarda SPECT/BT kullanımı fokal/bölgesel tutulumların tespitine imkan verir.

Tedavi Yanıtı Değerlendirme ve Hasta Takibinde Sintigrafinin Yeri

ATTR kardiyak amiloidozda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için benimsenecek klinik yaklaşım bir uzman uzlaşısı raporunda ele alınmıştır (42). Buna göre, ATTR kardiyak amiloidozda hastalık progresyonu klinik özelliklerin, laboratuvar parametrelerinin veya EKG/görüntüleme bulgularının en az birinde ilerleme olması olarak tanımlanmıştır. Günümüzde tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde radyonüklit görüntülemenin kullanımı için yeterli kanıt bulunmamaktadır (43). İlgili uzlaşısı raporunda da yanıt değerlendirmeye yönelik radyonüklit görüntülemenin önerilebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (42). Bazı çalışmalarda radyonüklit görüntü kantifikasyonunun yanıt değerlendirme için yetersiz olduğu vurgulanmakla birlikte, bu bulgular planar görüntülerden elde edilen semi-kantitatif ölçümlere dayandırılmıştır (44). Öte yandan SPECT/BT kantifikasyonu ile elde edilen parametreler hastalık takibi için umut vaat etmektedir (43). Bölgesel maksimum standart tutulum değeri (*maximum standard uptake value* - SUV_{maks}) değeri ve kardiyak amiloid yükü gibi parametrelerin yanıt değerlendirmede önemli rolleri olabileceği düşünülmekte ancak rutin kullanımlarının önerilmesi için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (45).

SPECT Kantifikasyon Yöntemleri

SPECT veya SPECT/BT görüntülemenin önemli avantajlarından biri radyofarmasötik tutulumunun mutlak kantifikasyonuna imkan vermesidir. Kantitatif SPECT; erken tanı, uygun risk sınıflandırması, yüksek maliyetli tedaviler için uygun hasta seçimi ve tedavi yanıtının izlenmesi gibi potansiyel avantajlara sahiptir (46).

SPECT/BT ile mutlak kantifikasyon yapılabilmesi için BT tabanlı atenüasyon düzeltmesi, saçılım düzeltmesi, çözünürlük iyileştirme ve tarayıcı kalibrasyonu gereklidir. Homojen aktivite ile doldurulmuş, hacmi ve aktivite konsantrasyonu bilinen silindirik bir fantom yardımıyla sayım miktarının aktivite yoğunluğuna dönüştürülmesi için kullanılacak kalibrasyon faktörü hesaplanabilir. Hibrit SPECT/BT çalışmalarındaki düşük dozlu BT komponenti sadece atenüasyon düzeltmesi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda düşük tutulum görülen olgularda aktivite tutulumunun doğru lokalizasyonu ve segmentasyonu için kılavuz görevi görür. Ayrıca BT komponenti otomatik veya yarı otomatik segmentasyon araçları ile ventriküler ilgi alanının belirlenmesini kolaylaştırır ve bu da manuel segmentasyona kıyasla daha tekrarlanabilir bir yaklaşım sunar.

Güncel literatürde SPECT/BT çalışmasından elde edilen SUV_{maks} , SUV_{ort} ve SUV_{pik} gibi standart parametrelerin yanı sıra yüzde enjeksiyon dozu (%ED) ve kardiyak amiloid aktivitesi (KAA) gibi ölçümlerin rolü araştırılmaktadır. %ED, sol ventriküle çizilen ilgi alanı içindeki ortalama aktivite konsantrasyonu ve enjekte edilen aktivite dozunun çarpımı olarak tanımlanır. KAA ise, florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülerindeki total lezyon glikolizi ölçümüne benzer mantıkla, sol ventrikül ilgi alanındaki ortalama SUV değeri ve ilgi alanı hacminin çarpımı ile hesaplanır. KAA ve %ED gibi parametreler ile miyokardiyal tutulumun hem miktarı hem de hacmi hesaba katılabilir. Dolayısıyla miyokardiyal amiloid yükünü salt SUV tabanlı ölçümlere kıyasla daha doğru temsil edebileceği düşünülmektedir. Bu parametreler ile KMR görüntülemeyen elde edilen ekstrasellüler hacim arasında güçlü korelasyon bulunmuştur (45).

Diğer Radyofarmasötikler

Kemik sintigrafisi ajanlarının yanı sıra alternatif SPECT ve PET radyofarmasötiklerinin kardiyak amiloidoz görüntüleme rolü araştırılmaktadır (Tablo 3). Alzheimer hastalığındaki beta amiloid plakların görüntülenmesi için geliştirilen C-11 Pittsburgh bileşiği, F-18 florbetapir ve F-18 florbetaben gibi bazı radyofarmasötikler kardiyak amiloid fibrillerinde de artmış tutulum gösterebilmektedir. Tc-99m işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile karşılaştırıldığında bu bileşiklerin AL amiloidoz olgularında ATTR amiloidozla kıyasla daha yüksek miyokardiyal tutulumu gösterdiği bulunmuştur. Kemik ajanlarından farklı olarak bu bileşikler spesifik olarak amiloid fibrillerini hedefler (12).

Tablo 3. Kardiyak amiloidoz görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötikler

SPECT	PET
Tc-99m PYP	F-18 Florbetapir
Tc-99m DPD	F-18 Florbetaben
Tc-99m HMDP	C-11 Pittsburgh
I-123 MIBG	F-18 Flumetamol
I-123 SAP	F-18 Sodyum Florid
Tc-99m Aprotinin	Ga-68 FAPI

PYP: Pirofosfat, DPD: Difosfono-propanodikarboksilik-asit, HMDP: Hidroksimetilen-difosfonat, MIBG: Meta-iyodo-benzil-guanidin, SAP: Serum amiloid P komponenti, FAPI: Fibroblast aktivite edici protein inhibitörü

PET'in yüksek uzaysal çözünürlüğü ve kantifikasyon kolaylığı da önemli avantajlardır. Toplam 6 çalışma ve 98 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde amiloid hedefli PET ajanlarının kardiyak amiloidoz tanısında yönelik duyarlılıkları %95, özgüllükleri %98 olarak bildirilmiştir (47). Ancak PET radyofarmasötiklerinin kardiyak amiloidoz tanısındaki rolü halen araştırma aşamasındadır ve günümüzde rutin pratikteki kullanımları sınırlıdır. Genovesi ve ark. (48) tarafından yapılan bir çalışmada, F-18 florbetaben PET/BT'de geç kardiyak tutulum görülmesinin ATTR ve AL amiloidozun ayırıcı tanısında rolü olabileceği gösterilmiştir.

Sonuç

Kemik sintigrafisi ajanları ile radyonüklit görüntüleme kardiyak amiloidozun yönetiminde önemli bir dönüşüme yol açmıştır. Sintigrafik görüntüleme ATTR kardiyak amiloidozun tanı algoritmasındaki önemli bir basamağı oluşturur ve tedavi kararı için kritik bir yönlendiricidir. Tc-99m PYP, HMDP veya DPD'nin Grade 2 veya 3 düzeyinde miyokardiyal tutulumu, plazma hücre diskrazisinin dışlanması şartıyla, %100 özgüllükle ATTR kardiyak amiloidoz tanısı koydurabilir. Önümüzdeki yıllarda, radyonüklit görüntülemenin, özellikle SPECT kantifikasyonu ve hasta takibi alanındaki ilerlemelerle birlikte, hastaların yönetimindeki etkisinin daha da belirgin hale gelmesi muhtemeldir.

Kaynaklar

- Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005407.

- Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med* 2020;82:7-15.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215-219.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-2594.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, 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;38:2879-2887.
- Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid* 2015;22:123-131.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:63-76.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641-2654.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2022;97:818-829.
- Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998;91:141-157.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. 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. *J Nucl Cardiol* 2020;27:659-673.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2020;13:1368-1383.
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-1300.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-2123.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e7-e22.

16. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-2371.
17. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323-1341.
18. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:552-562.
19. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. *Clin Chem* 2009;55:499-504.
20. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-1448.
21. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
22. Wang TKM, Abou Hassan OK, Jaber W, Xu B. Multi-modality imaging of cardiac amyloidosis: Contemporary update. *World J Radiol* 2020;12:87-100.
23. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid* 2022;29:8-13.
24. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
25. 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* 2019;26:1638-1641.
26. Coskun N, Kartal MO, Erdogan AS, Tufekcioglu O, Ozdemir E. Tc-99m pyrophosphate scintigraphy for cardiac amyloidosis: concordance between planar and SPECT/CT imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:2081-2088.
27. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-1084.
28. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1076-1126.
29. Thelander U, Westermark GT, Antoni G, et al. Cardiac microcalcifications in transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Int J Cardiol* 2022;352:84-91.
30. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:413-417.
31. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci* 2016;121:17-24.
32. Hutt DF, Gilbertson J, Quigley AM, Wechalekar AD. (99m)Tc-DPD scintigraphy as a novel imaging modality for identification of skeletal muscle amyloid deposition in light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:134-135.
33. Porcari A, Hutt DF, Grigore SF, et al. Comparison of different technetium-99m-labelled bone tracers for imaging cardiac amyloidosis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;30:e4-e6.
34. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of 99mTc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:659-670.
35. Scully PR, Morris E, Patel KP, et al. DPD Quantification in Cardiac Amyloidosis: A Novel Imaging Biomarker. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1353-1363.
36. Porcari A, Pagura L, Canepa M, et al. 351 Prevalence and prognostic significance of RV uptake (biventricular uptake) at planar scintigraphy in patients with ATTR cardiac amyloidosis. *European Heart Journal Supplements* 2021;23.
37. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Multi-Imaging Characterization of Cardiac Phenotype in Different Types of Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:464-477.
38. Chang ICY, Bois JP, Bois MC, Maleszewski JJ, Johnson GB, Grogan M. Hydroxychloroquine-Mediated Cardiotoxicity With a False-Positive 99mTechnetium-Labeled Pyrophosphate Scan for Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007059.
39. Schafer EB, Tushak Z, Trankle CR, Rao K, Cartagena LC, Shah KB. False-Positive 99mTechnetium-Pyrophosphate Scintigraphy in Two Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2021;14:e007558.
40. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1314-1321.
41. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466-477.
42. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895-905.
43. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, et al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:189-199.
44. Castaño A, DeLuca A, Weinberg R, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate (99mTc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1355-1363.

45. Dorbala S, Park M-A, Cuddy S, et al. Absolute Quantitation of Cardiac ^{99m}Tc-Pyrophosphate Using Cadmium-Zinc-Telluride-Based SPECT/CT. *J Nucl Med* 2021;62:716-722.
46. Gerber J, Miller EJ. Optimal interpretation of Tc99m PYP in 2020: Avoiding the million-dollar mistake. *J Nucl Cardiol* 2021;28:503-506.
47. Kim YJ, Ha S, Kim Y-i. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2020;27:123-132.
48. Genovesi D, Vergaro G, Giorgetti A, et al. [¹⁸F]-Florbetaben PET/CT for Differential Diagnosis Among Cardiac Immunoglobulin Light Chain, Transthyretin Amyloidosis, and Mimicking Conditions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:246-255.