

Transtiretin kardiyak amiloidozda kardiyak sintigrafi odaklı tanısal süreç

Cardiac scintigraphy-centered diagnostic process in transthyretin cardiac amyloidosis

Dr. İlknur Ak Sivriköz,¹ Dr. Yüksel Çavuşoğlu²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir;

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Özet- Kardiyak amiloidoz (KA), ilerleyici infiltratif bir kardiyomiyopatidir. Katlanması bozulan endojen proteinlerin amiloid fibriller şeklinde kalpte ve bazen beraberinde böbrek ve karaciğerde birikimi ile ortaya çıkar. En sık gözlenen KA formları, transtiretin (TTR) ve immunglobulin hafif zincir (AL) amiloidozudur. KA bugüne kadar nadir görülen bir hastalık olarak düşünülmüştür. Ancak yeni veriler korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olgularının %13 ve yüksek riske sahip ciddi aort darlığı bulunan yaşlı olguların %16'sında TTR-KA bulunduğunu göstermektedir. TTR-KA olguları kötü prognoza sahiptir. Bu hastaların ortalama sağ kalım süresi 2-4 yıl olarak bildirilmektedir. Erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile prognozun anlamlı düzeltilebildiği gösterilmiştir. Kemik ajanları ile yapılan sintigrafi, TTR-KA tanısında oldukça güvenilir ve uygulaması kolay bir yöntem olarak gösterilmektedir. Bu belgede, TTR-KA tanısında kemik ajanları ile yapılan sintigrafinin rolü ve uygulama protokolleri gözden geçirilmiştir.

Summary- Cardiac amyloidosis (CA) is a progressive infiltrative cardiomyopathy. Amyloid fibrils in the form of misfolded endogenous proteins accumulate in the heart, as well as the kidneys, liver, and gastrointestinal tract. The most common forms of CA are transthyretin (TTR) and immunoglobulin light chain amyloidosis (AL). CA has long been thought to be a rare disease. However, recent reports have suggested that 13% of heart failure patients with a preserved ejection fraction and 16% of advanced-age patients with severe aortic stenosis have TTR-CA. Patients with TTR-CA have a poor prognosis, with a median survival of 2-4 years; however, early diagnosis and novel therapeutic options have been shown to significantly improve the prognosis. Scintigraphy using bone isotopes is considered a highly reliable and easy-to-use method in the diagnosis of TTR-CA. This is a review of the role of scintigraphic imaging with technetium-99m-labeled bisphosphonates in the diagnostic work-up process of TTR-CA and the applicable protocols.

Kardiyak amiloidoz (KA), farkındalığı giderek artan infiltratif kardiyomiyopatidir.^[1] Katlanması bozulan endojen proteinlerin amiloid fibriller şeklinde miyokarda birikimi ile ortaya çıkar.^[2] KA'ya böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistemde amiloid birikimi eşlik edebilir. Ancak klinik uygulamada KA tanısı sıklıkla atlanmakta veya göz ardı edilmektedir. Çoğu zaman hipertansif sol ventrikül hipertrofisi (SVH) veya hipertrofik kardiyomiyopati ile karıştırılmaktadır.^[1,2] Ayrıca tanısal süreçteki zorluklar klinisyenleri amiloid tanısından uzak tutmaktadır. Bu nedenle tanısal doğruluğu yüksek, kolay ve yaygın uygulanabilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son

yıllarda transtiretin (TTR) KA tanısında kemik ajanları ile yapılan sintigrafi ön plana çıkmıştır. Biopsiye ihtiyaç duyulmaksızın neredeyse %100'e yakın tanısal performansı radyoaktif kemik sintigrafisini TTR-KA tanı sürecinde merkezi konuma taşımıştır.^[2] Ancak klinisyenler arasında sintigrafinin TTR-KA tanısındaki rolü konusunda yeterli farkındalık bulunmamaktadır. Ayrıca kemik sintigrafisi sırasında kullanılması gereken nükleer izotoplar, çekim protokolleri ve elde edilen verilerin değerlendirme süreçlerinde de deneyim eksikliği göze çarpmaktadır. Bu yazıda KA ile birlikte kemik sintigrafisinin TTR-KA tanısındaki rolü ile çekim ve değerlendirme protokolleri ele alınmaktadır.

Geliş tarihi: 17.04.2020 Kabul tarihi: 02.06.2020

Yazışma adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 222 - 239 29 79 e-posta: yukselc@ogu.edu.tr

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Klinik Bakış Açısıyla Kardiyak Amiloidoz

Bugüne kadar kardiyak tutulumu neden olan birçok amiloid tipi (AA amiloid, familial amiloid polinöropati, atriyal amiloidoz vb) tanımlanmış olsa da klinik uygulamada en sık gözlenen 2 KA formu, TTR ve immunglobulin hafif zincir (AL) amiloidozudur.^[2] TTR amiloidoz; mutant transtiretin (mTTR) ve doğal (wild type) transtiretin (wtTTR) olmak üzere 2 tip TTR-KA şeklinde görülür.

Transtiretin, karaciğerde sentezlenen, tiroid hormonu ve retinolu taşıyan plazma proteinidir. Bu proteinin geninde gözlenen ve bugüne kadar >130 tanımlanmış mutasyon sonucu ortaya çıkan mTTR amiloidoz altta yatan mutasyonun tipine göre kardiyak tutulum, nöropati veya her iki sistemin tutulumu şeklinde klinik amiloidoza neden olabilir.^[3] wtTTR amiloidozda ise genetik analizlerde mutasyona rastlanmaz. Bunlarda kardiyak tutulum ön plandadır. Ancak her 2 tip TTR amiloidozda da transtiretin birikimi vardır.

TTR-KA, bugüne kadar sanıldığı kadar aksine çok da nadir rastlanan bir hastalık değildir. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışma, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) ile birlikte SVH bulunan (≥ 12 mm) ≥ 60 yaş olguların %13.3'te wtTTR amiloid bulunduğunu göstermiştir.^[4] Otopsi çalışmaları, >75 yaş KEF-KY olguların %32, <75 yaş olguların ise %8'inde amiloid birikimi olduğunu desteklemektedir. Bu da yaşla birlikte wtTTR görülme oranının arttığını göstermektedir.^[5,6] Nitekim ciddi kalsifik aort darlığı bulunan yaşlı olguların %16'sında wtTTR-KA bulunduğu rapor edilmiştir. Aslında wtTTR-KA tipik olarak ileri yaş olgularda (>60 yaş) gözlenen bir amiloidoz tipidir.

mTTR amiloid oldukça nadir görülen bir amiloidoz tipi olsa da bazı mutasyonların, bazı coğrafik bölge, toplum veya ırkta görülme oranının nispeten daha yüksek olduğu bildirilmektedir.^[7] Örneğin; Val30Met mutasyonu prevalansı Kuzey Porteki'de 1:538 iken kuzey İsveç'te %4, Thr60Ala mutasyonu İrlanda'da %1.1 ve Val122Ile mutasyonu Afrikalı-Amerikalılarda %3-4 oranında bildirilmektedir. Ancak mutasyonlu kişilerde mTTR-KA'nın klinik olarak görünür durumu gelme oranı ve başlama yaşı değişiklik göstermektedir.

AL-KA, mTTR-KA gibi nadir görülen amiloidoz tipidir. Genel olarak milyonda 8-12 kişide rastla-

nır. Birleşik Devletlerde milyonda 3-5, İngiltere'de milyonda 10 ve İsveç'de milyonda 3.2 görüldüğü rapor edilmiştir.^[8-10] AL-KA olgularının %30-50'inde semptomatik kardiyak tutulum vardır.

Amiloidoz tipleri içinde AL-KA en kötü prognoza sahip amiloid tipidir.^[11] Ortalama survi 6 aydır. TTR-KA'da ortalama survi 27 ay olarak bildirilmektedir. Ancak mTTR-KA'da, wtTTR-KA'ya göre survi daha kötüdür. Bir çalışmada median survi wtTTR-KA için 43 ay ve mTTR-KA için 26 ay olarak rapor edilmiştir.^[12] Ancak erken tanı ve spesifik tedavi ile surviyi yıllarca uzatmak mümkündür.

Ayrıca amiloidoz tipinin belirlenmesi uygulanacak olan spesifik tedavilerin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. AL-KA tanısı durumunda vakit kaybetmeden altta yatan etyolojiye yönelik hematolojik/onkolojik tedavilerin (kemoterapi, kök hücre tedavisi vb) başlanması gerekir. wtTTR/mTTR-KA tanısı durumunda amiloid protein birikimini engelleyen spesifik tedavilerin (tafamidis vb) düşünülmesi gerekecektir.

Potansiyel Kardiyak Amiloidoz Adaylarının Klinik Özellikleri

Kardiyoloji penceresinden bakıldığında ventriküler duvar kalınlaşması olan KEF-KY olguları ile romatizmal olmayan ileri yaş ciddi aort darlığı bulunan olgular TTR-KA için potansiyel aday olgular olarak kabul edilir.^[1-3] Bu olgularda semptomlar genelde KEF-KY'ye bağlı gelişen semptomlar şeklindedir. Hipertansiyon tanılı bir olguda normo/hipotansiyon gelişmesi veya beta bloker/ACEİ/ARB tedavisine intolerans gelişmesi KA'yı akla getirmelidir. Polinöropatiye bağlı el ve ayaklarda uyuşukluk, ortostatik hipotansiyon, karpal tünel sendromu öyküsü, senkop KA'yı düşündürecek bulgular arasında yer alır. Nedeni açıklanamayan SVH ve özellikle ileri yaşta ilk defa tanısı konmuş hipertrofik kardiyomyopati, KA

Kısaltmalar:

DPD	Difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit
EKG	Elektrokardiyografi
EMB	Endomiyokardiyal biopsi
FDG	F-18 fluorodeoxyglucose
HMDP	Hidroksimetilen difosfonat
K/A	Kalp/karşı akciğer
KA	Kardiyak amiloidoz
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
LGE	Late gadolinium enhancement
mBG	Metaiodobenzylguanidine
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mTTR	Mutant transtiretin
PIB	Pittsburgh bileşik B
PYP	Pyrofosfat
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
Tc-99m	Teknesyum-99m
TTR	Transtiretin
wtTTR	Doğal (wild type) transtiretin

araştırmasını gerekli kılar.^[1,2] İleri yaş olgularda görülen ve senkopa neden olan ileti anormalliklerinin etyolojisinde mutlaka KA akla gelmelidir. Elektrokardiyografide (EKG) düşük voltaj tipik özelliklerden olsa da ekokardiyografide saptanan duvar kalınlığı ile uyumsuz bir voltaj da amiloidozu düşündürür.^[1-3] Ekokardiyografide kapaklarda kalınlaşmanın veya nedeni açıklanamayan perikardiyal mayinin eşlik ettiği SVH'li olgular potansiyel amiloidoz adayları olarak kabul edilmelidir.

Tanısal Süreçte Kullanılan Yöntemler

Ekokardiyografi KA tanısal sürecinde en yaygın kullanılan yöntemdir. KA için karakteristik ekokardiyografi bulguları; ventrikül, interatriyal septum ve kapaklarda kalınlaşma, perikardiyal mayi ve biatriyal dilatasyondur.^[13] Kalın duvarda amiloid özgülü kabul edilen “sparking” görünümü deneyimli görüntüleme ci tarafından saptanabilir. Diyastolik parametrelerde anormallik erken bulgular arasında yer alır. Global longitudinal strain'de azalma vardır. Ancak bu açıdan apikal bölgenin korunmuş olması KA için spesifik bir özellik olarak kabul edilir ve KA'yı diğer hipertrofi nedenlerinden ayırır.^[14] Her ne kadar ekokardiyografi KA için çok önemli bulgular ortaya koysa da bunların hiçbiri tanı koydurmaz.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), KA tanısında ekokardiyografiden daha değerli bulgular ortaya koyar.^[15,16] Yüksek çözünürlüklü morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmeye ek olarak doku karakterizasyonu özelliği, KA'nın invaziv olmayan tanısında önemli bir role sahiptir. MRG, artmış duvar kalınlaşması gösteren olgularda KA'nın diğer kardiyomiyopati nedenlerinden ayırımında da katkı sağlar. Ekokardiyografide saptanabilen bulgulara ek olarak geç kontrastlanma paterni (Late gadolinium enhancement-LGE) ile başlangıçta global subendokardiyal, ileri dönemde transmural fibrozis ile T1 haritalamada ekstrasellüler volüm artışı KA tanısında en önemli bulguları oluşturur. Endomiyokardiyal biopsi (EMB) ile karşılaştırıldığında LGE'nin KA tanısında sensitivitesi %80 ve spesifitesi %94 olarak verilse de ekokardiyografi gibi MRG'de tek başına tanı koydurucu değildir. Özellikle ekokardiyografik bulgular düşündürücü veya belirsiz olduğunda, MRG yararlıdır. Bununla birlikte, AL'yi TTR-KA'dan kesin olarak ayırt edemez. Amiloidoz hastalarında oldukça yaygın olan böbrek fonksiyon bozukluğu da, kontrast ajan-

ların kullanımını kısıtlar. Ayrıca kardiyak MRG her merkezde bulunmayabilir ve mevcut olan merkezlerde MRG konusunda deneyimli ekip gerektirir.

Endomiyokardiyal biyopsi,^[17] oldukça duyarlı ve spesifik yöntemdir (her biri için yaklaşık %100) ve KA tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Ancak, invaziv doğası göz önüne alındığında, biyopsi sadece önemli KA şüphesi olduğunda yapılmalıdır. Ayrıca, işlemsel komplikasyon riskleri vardır ve patolojik sonuçların yorumlanması özel uzmanlık gerektirir. Negatif çıkması amiloidozu ekarte ettirmez. EMB'nin işlem komplikasyon riski nedeniyle amiloidozla ilişkin diğer doku/organ biopsilerine (ciltaltı yağ dokusu, labial, rektal, böbrek vb) sıklıkla başvurulur. Ancak ilgili doku/organlarda amiloid birikimi yoksa negatif sonuçlar elde edilebilir, negatif sonuçlar da KA'yı ekarte ettirmez.^[18]

Genetik analiz genelde amiloidoz tanısı konduktan sonra amiloid tiplendirmesi ve aile taraması için yapılır. Serum ve idrarda protein elektroforezi, immünifikasyon ile serum ve idrarda hafif zincir bakılması AL-KA tanısı veya AL-KA'nın ekarte edilmesinde mutlak yapılması gereken testleri oluşturur.^[1,2] Bunun dışında EKG, NTproBNP/BNP ve kardiyak troponin KA tanısını destekleyen yardımcı yöntemlerdir.

Radyonüklid Görüntüleme

Amiloid birikiminin non invaziv olarak konvansiyonel radyonüklid yöntemler ile saptanması için esas olarak üç ana grup radyoaktif işaretli ajan kullanılmıştır: I-123 işaretli serum amyloid P-bileşiği, Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli aprotinin ve Tc-99m işaretli kemik ajanları. I-123 işaretli serum amyloid P-bileşiği^[19] ve Tc-99m işaretli aprotinin'in kalp görüntülemede düşük görüntü kalitesi nedeniyle kullanımı sınırlı olmuştur.^[20] Tc-99m işaretli pyrofosfat (PYP), 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit (DPD) ve hidroksimetilen difosfonat (HMDP) gibi kemik görüntüleme ajanları ile yapılan radyonüklid görüntüleme, kardiyak amiloidozun invaziv olmayan tanısında, bugün için kabul gören radyoaktif ajanlardır.^[21]

Kardiyak amiloidozlu hastalarda Tc-99m işaretli disfosfonat türevleri ile miyokardiyal tutulum olduğu uzun zamandır bilinmektedir.^[22-25] 1980'lerin başında, ilk defa, biyopsi ile kanıtlanmış ekstrakardiyak amiloidozisi olan hastalarda kemik ajanları ile artmış miyokardiyal tutulum ve ekokardiyografi ile de KA düşün-

düren bulgular bildirildi.^[24] Merkezimizde de, kemik sintigrafisinde tesadüfen saptadığımız ve kardiyak alanda yoğun aktivite tutulumu gösteren bir KA olgusu 2000 yılında yayınlanmıştı.^[26] Kemik ajanları, yüksek kalsiyum afinitesine sahiptir. Difosfanatların amiloidozda artmış tutulum mekanizması, amiloid biriken dokuda artmış kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[26] Amiloid yapısında bulunan ve fibrilleri birbirine bağlayan P-komponent kalsiyum bağımlı bir proteindir.^[27] P-komponent, amiloidin tüm formlarında vardır ve difosfanatların transtiretin amiloid liflerindeki kalsiyuma bağlanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bugün için, Tc-99m PYP, Tc-99m DPD ve Tc-99m HMDP gibi çeşitli kemik ajanları ile yapılan kardiyak sintigrafisi KA'lı hastaların yönetilmesinde önem kazanmıştır.^[28-30] Her üç ajanın da kardiyak amiloid tutulumundaki değeri çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, ABD'de Tc-99m PYP için FDA onayı vardır ve TTR-KA için mükemmel tanısal doğruluğunu gösteren çalışma sonuçları ile ön plana çıkmıştır. Öte yandan, rutinde kemik sintigrafisi için yaygın olarak kullanılan MDP'nin KA kardiyak görüntülemeye duyarlılığı düşüktür. Bu durum, DPD ve HMDP gibi hidroksil grubu içeren bisfosfonatların kemik mineralleri için daha yüksek afiniteye sahip olması ile açıklanabilir. Bu nedenle MDP'nin daha düşük düzeyde kalsiyum birikimi gösteren Grade 1, hatta Grade 2 hastaların saptanmasında tanısal performansı azalır ve KA için yapılan kardiyak görüntülemeye MDP'nin kullanılması önerilmez. Nitekim, literatürde, Tc-99m MDP ile saptanamayan ancak PYP ile yoğun miyokardiyal tutulumun saptandığı olgular bildirilmiştir.^[31] Merkezimizde de, Tc-99m MDP ile kardiyak tutulum göstermeyen ancak PYP ile belirgin tutulum saptadığımız olgular mevcuttur. Diğer ajanların (DPD, HMDP) ise Avrupa merkezlerinde kullanım ruhsatları vardır. Tc-99m DPD ve Tc-99m PYP'nin moleküler yapısı benzer olmakla birlikte, her izotopun farmakokinetiği farklıdır.^[32] Tc-99m DPD/ HMDP görüntüleme protokolleri, enjeksiyonundan 3 saat sonra elde edilen görüntüleri içerir. Bununla birlikte, Tc-99m PYP'nin 1 saat sonra ancak %10'u kalpte kalır ve bu nedenle KA tanısı için enjeksiyonundan bir saat sonra görüntüleme yapılabilir.

Kardiyak Amiloidozda Kemik Sintigrafisinin Görüntüleme ve Yorumlanması

Kardiyak amiloidoz sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötige bağlı olarak, gerekli bekleme süresi

sonrasında, Tc-99m PYP için birinci ve üçüncü saat planar ve SPECT görüntüleme yapılır. Yorumlamanın ilk adımı, planar ve SPECT görüntülerinde kardiyak tutulumu görsel olarak değerlendirmektir. Kardiyak tutulum görsel olarak teyit edildiğinde yorumlama için iki yaklaşım vardır: Birincisi, Tc-99m PYP için, birinci saatte alınan görüntülerde kantitatif olarak kalp (K)/karşı akciğer (A) oranının hesaplanmasıdır. Yapılan hesaplamalarda, ≥ 1.5 K/A oranı varlığı TTR-KA için pozitif; < 1.5 K/A oranı ise negatif olarak kabul edilir. Diğer yöntem ise yarı kantitatif görsel bir skorlama sistemi olup üçüncü saat görüntülerinde kardiyak tutulum ile kemik tutulumunun (sternum ya da kaburgada, genellikle de sternum) karşılaştırılması esasına dayanır. Kardiyak tutulumun hiç olmaması Grade 0 olarak tanımlanır ve TTR-KA düşünülmez. Grade 1 tutulum, sternumdan daha düşük yoğunlukta; Grade 2 tutulum, sternuma benzer yoğunlukta ve Grade 3 tutulum ise sternumdan daha yoğun tutulum olmak üzere bir skorlama sistemi tanımlanmıştır (Tablo 1). Grade 2 ve 3 ile K/A > 1.5 değerleri, TTR-KA'yı güçlü bir şekilde ortaya koyar (Tablo 2). Grade 1 ve 1-1.5 K/A oranı ise TTR-KA için şüpheli kabul edilir

Tablo 1. Yarı kantitatif görsel skorlamaya göre 3. saat görüntülerinde kardiyak tutulum

Grade	Technetium-99m pyrofosfat kardiyak tutulum
Grade 0	Kardiyak tutulum yok
Grade 1	Sternumdan daha düşük kardiyak tutulum
Grade 2	Sternuma benzer düzeyde kardiyak tutulum
Grade 3	Sternumdan daha yoğun kardiyak tutulum

Tablo 2. Tc-99m PYP kardiyak tutulumun yorumlanması

Kantitatif değerlendirme	1. saatte alınan planar veya SPECT görüntülerinde kalp (K)/karşı akciğer (A) tutulum oranı: K/A oranı ≥ 1.5 TTR pozitif ve K/A oranı < 1.5 TTR negatif olarak tanımlanır.
Yarı kantitatif değerlendirme	3. saatte planar veya SPECT görüntülerinde Grade 2-3 tutulum TTR pozitif ve Grade 0-1 uptake ise TTR negatif olarak tanımlanır.

Grade 2-3 veya K/A > 1.5 tutulum TTR amiloidozu göstermekle beraber, AL-KA'da da herhangi bir derecede ^{99m}Tc-PYP alımı görülebileceğinden AL'yi dışlamak için protein elektroforezi, immunofiksasyon ile serumda hafif zincir bakılmalıdır.

(Şekil 1). DPD ve HMDP kullanıldığında ise üçüncü saatte, yarı kantitatif görsel skorlama sistemine göre Grade değerlendirmesi yapılır.

Kardiyak Amiloidozda Kemik Sintigrafisinin Tanısal Değeri

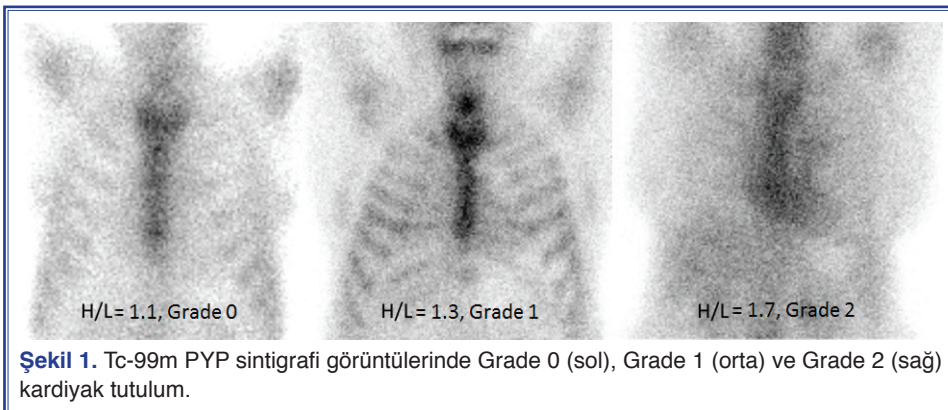
Perugini ve ark.,^[33] Tc-99m DPD görsel Grade ≥ 2 değerinin TTR-KA'yı tanımlamak için %100 duyarlı olduğunu ve AL veya kontrol deneklerinden ayırt etmek için %100 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. TTR-KA'lı 529 hastanın incelendiği bir meta-analizde,^[34] kullanılan ajanlar farklı olmakla birlikte, Tc-99m işaretli kemik ajanlarının duyarlılığı %92.2, özgüllüğü %94.5 olarak hesaplanmıştır. Histolojik olarak kanıtlanmış (EMB ile 374 hasta) amiloidozu olan 857 hasta ile amiloidoz olmayan kardiyomiopati 360 (toplam 1217) hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise TTR-KA tanısı için kardiyak sintigrafinin duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %98 olarak saptanmıştır.^[35] Bunun ötesinde, serum veya idrarda monoklonal proteinin dışlandığı olgularda Grade 2 veya 3 miyokardiyal tutulumun, TTR-KA için %100 duyarlılık ve pozitif prediktif değere sahip olduğu ortaya konmuştur. Kardiyak sintigrafi KA hakkında kritik bilgi sağlarken, ekokardiyografi ve MRG ek yapısal ve fonksiyonel karakterizasyon sunar. Miyokardiyal amiloid tutulumunu ekokardiyografi ve MRG'ye göre hem daha erken hem de daha yüksek bir tanısal doğrulukla ortaya koyar.^[36] Ayrıca miyokardiyal amiloid birikim düzeyi ve prognoz hakkında bilgi verir. KA'da başlangıç semptomları nadiren hastalığa özgüdür ve erken tanı zordur. Ancak prognozun iyileştirilmesinde ön koşullardan biri hastalığın erken aşamalarında yakalanarak tedaviye başlanmasıdır. TTR-KA'nın erken tanısı için, nedeni açıklanamayan SVH, KEF-KY, ileri yaş dejeneratif ciddi aort darlığı,

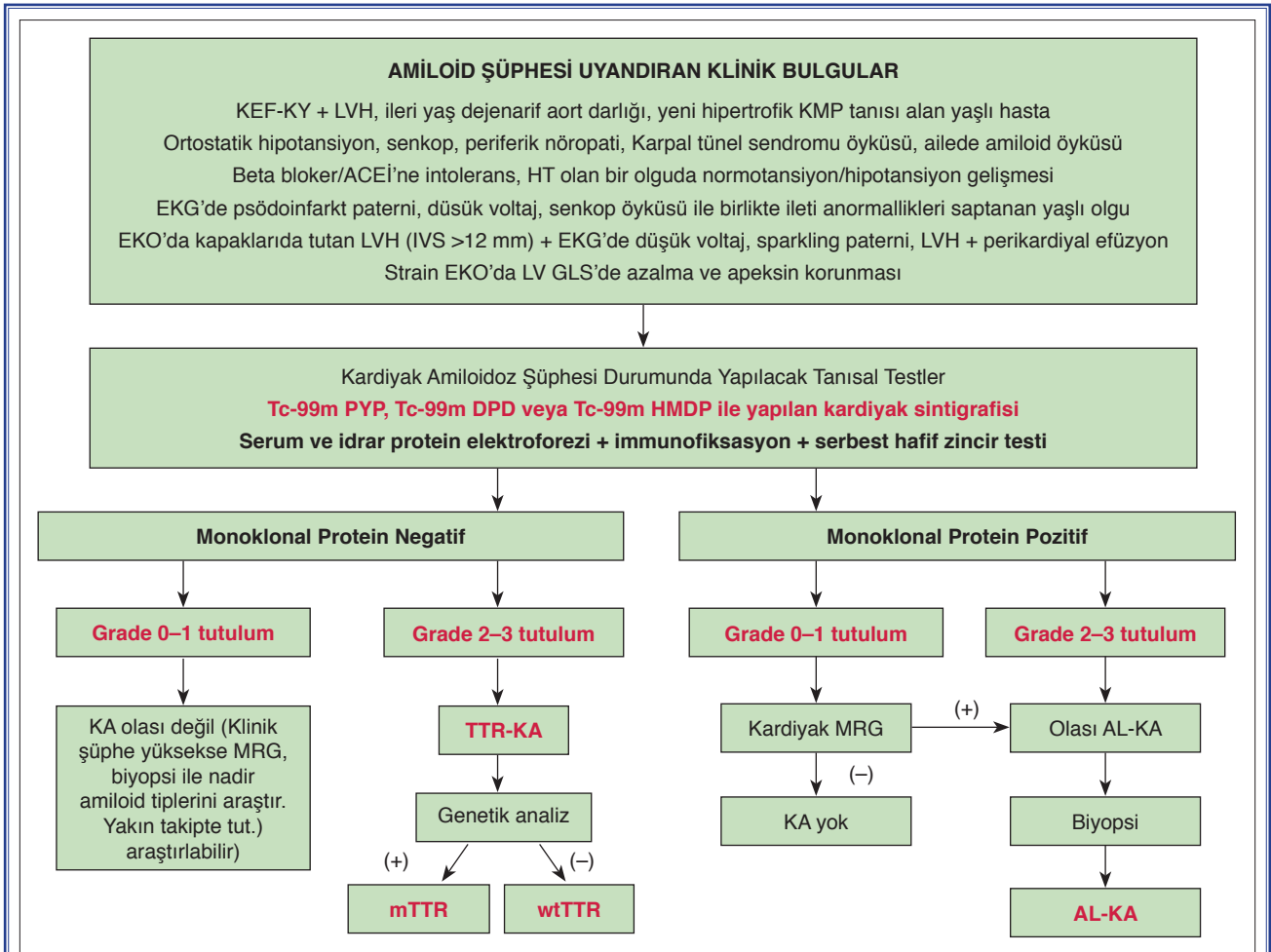
ailede amiloidoz öyküsü, bilateral karpal tünel sendromu gibi KA potansiyeli yüksek hasta özelliklerine sahip olgularda kardiyak Tc-99m PYP/DPD/HMDP sintigrafisi yapılması düşünülmelidir (Şekil 2).

Tc-99m PYP/DPD/HMDP kardiyak sintigrafinin AL-KA tanısında değeri çok düşüktür. AL-KA'da genellikle miyokardiyal tutulum ya hiç yoktur ya da çok düşük düzeydedir (Grade 1 tutulum). AL-KA'de kardiyak Tc-99m difosfonat tutulumunun minimal ya da hiç görülmemesi, TTR KA'de daha uzun süren hastalık geçişinde, daha yüksek miktarda amiloid fibril ve kalsiyum birikiminin bir sonucu olabilir. Ancak, negatif bir Tc-99m PYP/DPD/HMDP sintigrafisi AL amiloidozunu dışlamaz. Bu nedenle, ekokardiyografi/MRG bulguları KA'yı düşündürüyor ancak Tc-99m PYP/DPD/HMDP sintigrafisi negatif ya da şüpheli ise hastanın protein elektroforezi, immunofiksasyon ile serum ve idrarda hafif zincir testleriyle AL-KA'nın araştırılması ve dışlanması gerekir (Şekil 2). Her iki test de negatif ise, mevcut kanıtlar kardiyak amiloidozun çok düşük olduğunu göstermektedir. Öte yandan, pozitif bir Tc-99m PYP/DPD/HMDP sintigrafisi ile birlikte anormal AL amiloid laboratuvar bulguları da var ise hasta hematoloji/onkolojiye yönlendirilmelidir.

Kardiyak Amiloidozda Yeni Radyonüklid Görüntüleme Teknikleri

Görüntüleme tekniklerinde ilerlemeler, KA'nın diğer hipertrofik fenotiplerden ayırt edilebilmesi için daha erken/daha doğru tanı ve daha yüksek ayırma gücü sağlayacak yöntem arayışına girmiştir. Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme en sık kullanılan ajan olan F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)'un KA'deki rolü henüz belirlenmemiştir.^[37] Diğer yandan, çeşitli amiloid bağlayan ajanlar kullanılarak





Şekil 2. Nükleer sintigrafi odaklı tanısal yaklaşım. ACE: Anjiotensin-dönüştürücü enzim; AL-KA: Hafif zincir-kardiyak amiloidoz; KA: Kardiyak amiloidoz; KM: Kardiyomiopati; EKG: Elektrokardiyogram; EKO: Ekokardiyografi; GLS: Global longitudinal strain; KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; LV: Sol ventrikül; LVH: Sol ventrikül hipertrofisi; IVS: İnterventriküler septal hipertrofi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; mTTR: Mutant transtiretin; TTR: Transtiretin; wtTTR: Doğal (wild type) transtiretin.

PET görüntüleme yapan pilot çalışmalarda, kardiyak amiloidozlu hastalarda kontrollere kıyasla yüksek kardiyak radyofarmasötik tutulum rapor edilmiştir.^[38-42] C-11 Pittsburgh bileşik B (PIB), beta-amiloid görüntüleme için geliştirilen ilk PET ajanlarından biridir ancak kısa yarı ömrü nedeniyle sadece siklotron bulunan merkezlerde kullanılabilir.^[41,42] Daha sonra geliştirilen F-18 florbetapir, F-18 florbetaben ve F-18 flutemetamol gibi amiloid bağlayan ve demanslı hastada beyindeki amiloid birikimini görüntülemek için kullanılan ajanlar şu anda FDA onaylıdır ve ticari olarak yaygın olarak mevcuttur. Hedef/geri plan (LV miyokard/kan havuzu) oranı >1.5 ve >0.025 dk⁻¹ retansiyon indeksi ile KA olan hastaları KA olmayan kontrollerden ayırmıştır.^[38-40] Bu bulgular, amiloid PET görüntülemenin gelecekte KA'lı hastalarda tanı

ve tedaviye yanıtı değerlendirme ve AL amiloidozdan ayırmada faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Önemli bir ek yararı da, tek seansta tüm vücut görüntüleme yapılabilmesi nedeniyle, ekokardiyografiden veya MRG'den farklı olarak, çeşitli organlarda sistemik amiloid birikintilerini görüntüleme ve tüm vücuttaki amiloid yükünü ölçme potansiyeli sunmasıdır.^[42] Ancak, bunları doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Amiloidozlu hastalar, miyokardiyal ve sinir iletim dokusunun amiloid infiltrasyonu nedeniyle otonomik disfonksiyona eğilimli hastalardır. Bu hastalarda ritim bozuklukları görülebilir. Kardiyak otonomik sistemin amiloid infiltrasyonu doğrudan görüntülenemese de, I-123 Metaiodobenzylguanidine (mIBG), I-124

mIBG, N-[3-Bromo-4-3-[F-18] floro-propoksi)-benzil]-guanidin LM1195, C-11 hydroxy-ephedrine, I-123 mIBG gibi presnaptik sempatik sinir terminallerinde depolanan norepinefrin analogları ile otonomik miyokardiyal denervasyon görüntülenebilir. I-123 (MIBG) sintigrafisinde, kalp/mediyastinal tutulum oranları karşılaştırılarak kardiyak sempatik sistemde amiloid infiltrasyonu dolaylı olarak gösterilebilmektedir.^[43] Özellikle, hastalığın ekokardiyografik bulguları ortaya çıkmadan önce innervasyon değişikliklerini tanımlayabilir. KA hastalarında pozitif I-123 MIBG sintigrafisi bulguları, mevcut veriler sınırlı da olsa, ölümcül aritmilerin olasılığının arttığını gösterir.

Sonuç

TTR-KA, sanıldığı kadar nadir olmayan ve farkındalığı giderek artan bir kardiyomyopati. KEF-KY, ileri yaş dejeneratif aort darlığı ve ventriküler hipertrofi bulunan olgular başta olmak üzere KA için potansiyel klinik özelliklere sahip olgularda tanısal sürecin başlatılması gerekir. Günümüzde tanısal sürecin merkezine yerleşmiş olan kardiyak sintigrafisi, yaygın kullanılan, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Uygun kemik ajanları ile önerilen protokollere göre yapılabildiğinde biyopsi gerektirmeksizin yüksek tanısal performans sergiler. Multimodal tanısal araçların kullanıldığı bütünlüştürmüş yaklaşım, tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar. Ancak, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve klinik sonucun tahmin edilmesinde kardiyak sintigrafik görüntülemenin klinik yararını ortaya koymak için büyük prospektif çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553–76.
- Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, İkitimur B, Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019;47:1–34.
- Guan J, Mishra S, Falk RH, Liao R. Current perspectives on cardiac amyloidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H544–H52.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–94.
- Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2:113–22.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232–9.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641–54.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992;79:1817–22.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161:525–32.
- Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012;12:974.
- Connors LH, Prokava T, Lim A, Théberge R, Falk RH, Doros G, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J* 2009;158:607–14.
- Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;164:222–8.e1.
- Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidosis. *Circ J* 2015;79:721–34.
- Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, 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;98:1442–8.
- Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiacmagneticresonanceimaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155–64.
- Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Maestrini V, Lane T, et al. Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology* 2015;277:388–97.
- Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:10–21.

18. Flodrova P, Flodr P, Pika T, Vymetal J, Holub D, Dzubak P, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology* 2018;50:261–8.
19. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;113:1723–7.
20. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990;323:508–13.
21. Schaadt BK, Hendel HW, Gimsing P, Jønsson V, Pedersen H, Hesse B. ^{99m}Tc-aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *J Nucl Med* 2003;44:177–83.
22. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB Jr, Cohen AS. Sensitivity of technetium-^{99m}-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1983;51:826–30.
23. Gertz MA, Brown ML, Hauser MF, Kyle RA. Utility of technetium Tc ^{99m} pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med* 1987;147:1039–44.
24. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM. Value of positive myocardial technetium-^{99m}-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am Heart J* 1982;103:468–73.
25. Lo Presti S, Horvath SA, Mihos CG, Rajadhyaksha C, McCloskey V, Santana O. Transthyretin Cardiac Amyloidosis as Diagnosed by ^{99m}Tc-PYP Scanning in Patients with Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Crit Pathw Cardiol* 2019;18:195–9.
26. Ak I, Vardareli E, Erdinç O, Kasapoğlu E, Ata N. Myocardial Tc-^{99m} MDP uptake on a bone scan in senile systemic amyloidosis with cardiac involvement. *Clin Nucl Med* 2000;25:826–7.
27. Willerson JT, Parkey RW, Bonte FJ, Lewis SE, Corbett J, Buja LM. Pathophysiologic considerations and clinicopathological correlates of technetium-^{99m} stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Semin Nucl Med* 1980;10:54–69.
28. Skinner M, Cohen AS, Shirahama T, Cathcart ES. P-component (pentagonal unit) of amyloid: isolation, characterization, and sequence analysis. *J Lab Clin Med* 1974;84:604–14.
29. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1289–98.
30. 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.
31. Masri A, Bukhari S, Ahmad S, Nieves R, Eisele YS, Follansbee W, et al. Efficient 1-Hour Technetium-^{99m} Pyrophosphate Imaging Protocol for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010249.
32. Yang JC, Fox J, Chen C, Yu AF. Cardiac ATTR amyloid nuclear imaging—not all bone scintigraphy radionuclide tracers are created equal. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1879–84.
33. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–84.
34. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1945–55.
35. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12.
36. Promislow SJ, Ruddy TD. The evolving landscape of nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2020;27:210–4.
37. Mekinian A, Jaccard A, Soussan M, Launay D, Berthier S, Federici L, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with amyloid light-chain amyloidosis: case-series and literature review. *Amyloid*. 2012;19:94–8.
38. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR Jr, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1652–62.
39. Law WP, Wang WY, Moore PT, Mollie PN, Ng AC. Cardiac Amyloid Imaging with ¹⁸F-Florbetaben PET: A Pilot Study. *J Nucl Med* 2016;57:1733–9.
40. Dietemann S, Nkoulou R. Amyloid PET imaging in cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-flutemetamol positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2019;33:624–8.
41. Driscoll I, Troncoso JC, Rudow G, Sojkova J, Pletnikova O, Zhou Y, et al. Correspondence between in vivo (¹¹C)-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta Neuropathol* 2012;124:823–31.
42. Ezawa N, Katoh N, Oguchi K, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. Visualization of multiple organ amyloid involvement in systemic amyloidosis using ¹¹C-PiB PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:452–61.
43. Noordzij W, Glaudemans AW, van Rheenen RW, Hazenberg BP, Tio RA, Dierckx RA, et al. (¹²³I)-Labelled metaiodobenzylguanidine for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1609–17.

Anahtar sözcükler: Kardiyak amiloidoz; kemik sintigrafisi; tanı.

Keywords: Cardiac amyloidosis; bone scintigraphy; diagnosis.