

Tablo 2. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar
İleri yaş olgularda nedeni açıklanamayan AV tam blok KA'nın bir bulgusu olabilir.
EKG'de ileti anormalliklerine düşük voltajın eşlik etmesi KA şüphesini kuvvetlendirir.
Nedeni açıklanamayan senkoplu ileri yaş olgularda KA ön tanılar arasında yer almaktadır.
Önceden HT olduğu bilinen hastada hipotansiyon görülmesi KAYı akla getirmelidir.
TTR-KA şüphesi olanlarda eş zamanlı kardiyak sintigrafi ve AL-KA'nın dışlanması en önemli tanısal basamağı oluşturur.

### Kaynaklar

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):512-526. [Crossref]
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. [Crossref]
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421. [Crossref]
- Çavuşoğlu Y, Özpelt E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(Suppl 2):1-34. [Crossref]
- Murat S, Çavuşoğlu Y, Ak Sivriköz İ. Wild type transthyretin cardiac amyloidosis as a rare and overlooked underlying etiology in a patient with heart failure with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2021;49(7):579-584. [Crossref]
- Alreshq R, Tugal D, Siddiqi O, Ruberg F. Conduction abnormalities and role of cardiac pacing in cardiac amyloidosis: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(12):2092-2099. [Crossref]
- López-Sainz Á, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid.* 2019;26(3):156-163. [Crossref]
- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid.* 2015;22(3):147. [Crossref]
- Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):703-21. [Crossref]
- 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(38):2585-2594. [Crossref]
- Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161-172. [Crossref]
- Murat S, Cavusoglu Y, Yalvac HE, Sivriköz İA, Kocagil S. Assessment of clinical characteristics of cardiac amyloidosis as a potential underlying etiology in patients diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiol Pol.* 2022;80(6):672-678. [Crossref]
- Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1089-93. [Crossref]
- Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(3):271-80. [Crossref]
- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1895-1904. [Crossref]
- Sivriköz İA, Çavuşoğlu Y. Transtiretin kardiyak amiloidozda kardiyak sintigrafi odaklı tanısal süreç - Cardiac scintigraphy-centered diagnostic process in transthyretin cardiac amyloidosis. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48:514-21. [Crossref]

## Sintigrafi Deneyimleri Sintigrafide çelişkili sonuçlar

Selda Murat<sup>1</sup>, Yüksel Çavuşoğlu<sup>1</sup>, İlknur Ak Sivriköz<sup>2</sup>, Sinem Kocagil<sup>3</sup>, Halit Emre Yalvac<sup>1</sup>, Eren Gündüz<sup>4</sup>, Hava Üsküdar Teke<sup>4</sup>, Nevin Aydın<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>4</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>5</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Kardiyak amiloidozda tanısal yaklaşımın en önemli basamağını 'klinik şüphe' oluşturmakla birlikte elektrokardiyografi, serum biyobelirteçleri, ekokardiyografi, nükleer görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, genetik inceleme ve histopatolojik değerlendirme içeren bütünsel bir yaklaşım ile değerlendirme gerekir. Teknesyum (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan sintigrafik görüntüleme, transtiretin kardiyak amiloidozun tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip non-invaziv bir tanısal yöntemdir. Sintigrafide başlıca kantitatif ve semi-kantitatif vizüel değerlendirme kullanılarak kardiyak transtiretin amiloidoz tutulumu ile ilgili değerlendirme yapılır. Bu yazıda; kardiyak amiloidoz ön tanısı ile yapılan Tc-99m pirofosfat sintigrafisinde çelişkili (diskordan) sonuçlar saptanan bir olguda kardiyak amiloidoz tanı süreci ile ilgili yaklaşımlar ele alınmaktadır.

**Giriş:** Kardiyak amiloidoz (KA) tanısı 'klinik şüphe' ile başlar ve sonrasında elektrokardiyografi (EKG), serum biyobelirteçleri, ekokardiyografi (EKO), nükleer görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI), genetik inceleme ve histopatolojik değerlendirmeyi içeren bütünsel bir yaklaşım gerektirir. Klinik pratikte en sık karşımıza çıkan KA tipleri, immunglobulin hafif zincir amiloidozu (AL-KA), mutant (herediter) transtiretin (TTR) amiloidoz (mTTR-KA) ve doğal (wild type) TTR amiloidozdur (wtTTR-KA).<sup>1-5</sup> Teknesyum (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan kardiyak sintigrafinin TTR-KA tanısındaki değeri ortaya konmuştur. Sintigrafik yorum ve değerlendirme aşamalı olarak yapılır; öncelikle kan havuzu temizlendikten sonra 1. saat (kan havuzu devam ediyorsa 2. saat) ve 3. saat planar ve SPECT veya SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri görsel olarak değerlendirilir. Miyokardiyal tutulum görsel olarak tespit edildikten sonra tutulum yoğunluğu iki yöntemle değerlendirilir:

- Kantitatif değerlendirme (kan havuzu temizlenmiş ise 1. saat görüntülerden)
- Semi-kantitatif vizüel değerlendirme (genellikle 3. saat görüntülerden)

Kantitatif değerlendirme için anterior planar görüntülerde kalp gölgesi içine eliptik veya dairesel ilgi alanı (ROI) çizilir. Benzer dairesel ROI toraksta simetrik olarak karşı akciğer alanına konur. Böylece kalp ve kontralateral akciğer dokusunun kantitatif tutulum oranlaması yapılır ve kalp/akciğer oranı hesaplanır. 1. saatte alınan görüntülerde kalp/akciğer oranının  $\geq 1,5$  olması TTR-KA lehine yorumlanır. Semi-kantitatif vizüel değerlendirme de ise; kalp tutulumu Grade 0'dan Grade III'e kadar derecelendirilir. Grade 0 da hiç kardiyak tutulum yoktur. Grade I'de, kostal kemik tutulumdan daha hafif miyokardiyal tutulum vardır. Grade II'de, kostal kemik tutulum ile aynı düzeyde miyokardiyal tutulum vardır. Grade III'de tutulum kemik tutulumundan daha yükündür.<sup>1,4-7</sup> Grade II ve III tutulum TTR-KA lehine yorumlanır.

Sintigrafik değerlendirmede ön planda dikkate alınması önerilen yöntem semi-kantitatif değerlendirme ile yapılan Grade tutulumdur. Ancak semi-kantitatif değerlendirme görsel yorumlamaya dayandığından görüntüleri değerlendiren kişinin deneyimine bağlıdır. Grade II-III tutulum ile beraber kalp/akciğer oranının  $\geq 1,5$  olması sintigrafik değerlendirme sonuçlarının uyumlu olduğuna işaret eder ve TTR-KA tanısını güçlendirir. Ancak Grade II-III tutuluma rağmen kalp/akciğer oranı  $< 1,5$  olması durumunda çelişkili (diskordan) sonuçlar gündeme gelir ki bu da Grade II-III değerlendirmeyi şüpheli konuma getirir. Diskordan sonuçların olması durumunda tanısız süreç ve hasta yönetimi zor ve karmaşık hale gelebilir. Bu yazıda nefes darlığı nedeni ile başvuran, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) tanısı konulan ve KA ön tanısı ile yapılan Tc-99m pirofosfat (PYP) sintigrafisinde diskordan sonuçlar bulunan bir olgunun KA tanısı süreci ele alınmaktadır.

**Olgu:** Yetmiş yedi yaşında kadın hasta son bir aydır artan nefes darlığı, bacaklarda şişlik, halsizlik çarpıntı şikâyetleri ile kardiyoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın hikâyesinden 5 yıl önce koroner anjiyografi yapılarak koroner arterlerin normal saptandığı, 10 yıldır hipertansiyonu (HT) olduğu ve son 4 yıldır paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF) nedeni ile takip edildiği öğrenildi. Diyabet, hiperlipidemi ve sigara öyküsü yoktu. Nebivolol 1x5 mg, apiksaban 2x5 mg ve pantoprazol 1x40 mg, kandesartan 1x16 mg, indapamid 1x1,5 mg ve propafenon 2x150 mg kullanıyordu. Fizik muayenede kan basıncı 140/90 mmHg, kalp hızı 80 vuru/dak ve fonksiyonel kapasitesi NYHA III idi. Sağ akciğer bazalinde solunum sesleri azalmıştı. Bilateral pretibial +/- ödem tespit edildi. Elektrokardiyografi (EKG) de ritim AF, kalp hızı 75 atım/dk, QRS süresi 100 ms idi (Şekil 1A). Laboratuvar sonuçlarında sodyum 136 mEq/L, potasyum 4,4 mEq/L, kreatinin 0,85 mg/dL, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 67,2 mL/dk, NT-proBNP 3256 pg/mL, hemoglobin 14,6 gr/dL, yüksek duyarlıklı kardiyak troponin-T 0,020 ng/mL bulundu.

Ekokardiyografi (EKO) de sol ventrikül (LV) diyastol sonu çapı 48 mm, sağ ventrikül diyastol sonu çapı 43 mm, sağ atriyum çapı 42 mm, sol atriyum çapı 43 mm, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %53, septum 14 mm, sol ventrikül posterior duvar 12 mm idi (Şekil 1B). Triküspit jet akım hızı 3,1 m/s ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 40 mmHg, orta derecede mitral ve triküspit yetmezliği vardı. LV peak global longitudinal strain (GLS) % -15,8 ve apikal sparing oranı 0,95 idi. Mitral inflow E: 72 cm/s, E/A oranı 1,6, doku Doppler'de septal e' 6,4 cm/s, ortalama E/e' 11,2, sol atriyal volum (LAV) 73 mL, sol atriyal volum indeksi (LAVi) 39 mL/m<sup>2</sup> saptandı.

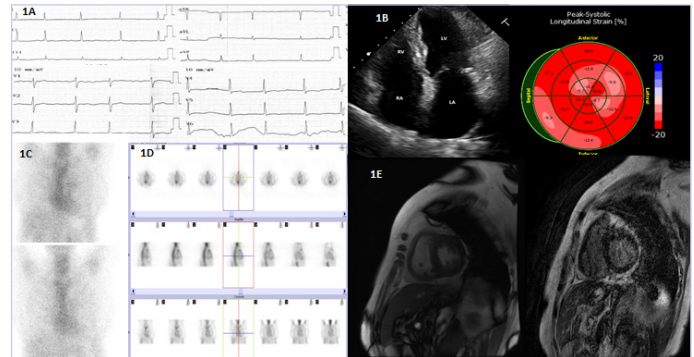
Olgu; kalp yetersizliği (KY) semptom ve bulguları ile birlikte EF'nin %53 olması, LV hipertrofisi (LV duvar kalınlığı  $\geq 12$  mm) ve NT-proBNP düzeyinin  $> 220$  pg/mL bulunması nedeniyle tipik bir KEF-KY olgusudur. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2021 yılında yayınlanan, KA tanısı ve tedavisine ilişkin rehberde LV hipertrofisi ile birlikte,  $\geq 65$  yaş olan KY olgularında KA etiyolojisinin araştırılması önerilmektedir (Tablo 1).<sup>1</sup> Bu önerilere dayanarak olgumuzda KA taramasına yönelik tanısız süreç başlatıldı.

Hastaya KA'ya yönelik olarak kemik sintigrafisi yapıldı. Tc-99m işaretli PYP kemik sintigrafisi ile yapılan SPECT görüntülemesinde; 3. saat planar görüntülerde Grade 2 kardiyak tutulum ve 1. saat planar görüntülerde kalp/akciğer tutulum oranı 1,22 olarak ra-

porlandı (Şekil 1C-1D). Eş zamanlı istenen serum ve idrar immünofiksasyon protein elektroforezi ve serum hafif zincir testleri (kappa, lambda) normal bulunan olguda hematoloji bölümüne yapılan değerlendirmede AL-KA dışlandı. TTR gen yeni nesil DNA dizisi analizinde TTR gen mutasyonu saptanmayan hastada mTTR-KA dışlandı. Kemik sintigrafisinde diskordan sonuçları olan hastanın kardiyak MRI ile değerlendirilmesi planlandı. Yapılan kardiyak MRI'da LV duvar kalınlığı 15 mm bulundu ancak LGE'de geç kontrastlanma izlenmedi (Şekil 1E).

Diskordan sonuçları olan olgulara yaklaşım ile ilgili net bir algoritma olmasa da ESC KA tanısı ve tedavisine ilişkin rehberde artmış LV duvar kalınlığı olan olgularda TTR-KA tanısını teyit etmeye yönelik EKO ve kardiyak MRI skorlamaları önerilmiştir (Tablo 2).<sup>1</sup> Bu skorlamalar henüz valide edilmemiş olsa da non-invaziv yöntemler veya ekstrakardiyak biyopsiye amiloid tutulumu bulunan olgularda KA tanısını desteklemek için önerilmektedir. Söz konusu skorlama sistemleri ile değerlendirilen hastamızın sonuçları KA'yı desteklemiyordu (Tablo 2). Kemik sintigrafisinde diskordan sonuçları olan olgumuzda kardiyak MRI'nın ve EKO skorunun bu sonucu desteklememesi nedeniyle sintigrafik görüntülerin tekrar değerlendirilmesi istendi. SPECT görüntüleri ile yapılan yeni değerlendirmede Kalp/akciğer oranının 1,2 olduğu ancak semi-kantitatif değerlendirmenin Grade 1 olarak yorumlanabileceği rapor edildi. Bu sonuçlarla TTR-KA dışlandı. Hastanın nebivolol 1x5 mg, apiksaban 2x5 mg ve pantoprazol 1x40 mg, kandesartan 1x16 mg, indapamid 1x1,5 mg tedavilerine devam edildi. Tedaviye empagliflozin 1x10 mg eklendi. Propafenon kesildi.

Sonuç olarak kemik sintigrafisi TTR-KA tanısında non-invaziv çok değerli bir tetkik olmakla birlikte klinik olarak şüphede kalınan, özellikle diskordan sintigrafik sonuçları olan olgularda, klinik özellikler, red flagler, EKG ve EKO bulguları, hematolojik değerlendirme, kardiyak MRI sonuçlarını içeren multidisipliner bütünsel bir yaklaşım ile tanının doğrulanması veya ayırıcı tanıların gözden geçirilmesi gerektiği söylenebilir.



**Şekil 1.** Hastanın görüntüleme tetkiklerine ait sonuçları. (A) Atriyal fibrilasyon ile uyumlu elektrokardiyografi. (B) Apikal 4 boşluk ekokardiyografi görüntüsü (LVH) ve longitudinal strain bull's-eye görüntü. (C) Hastanın Teknesyum (Tc-99m) işaretli pirofosfat (PYP) kemik sintigrafisinde 1. saat planar görüntüsü (üst) ile 3. saat planar görüntüsü (alt). (D) 3. saat SPECT görüntüsü. (E) kardiyak MRI incelemesinde enddiastolik fazda alınan kısa aks CINE görüntüsü (sol ventrikül duvar kalınlığı 15 mm) ve geç kontrast (LGE) inceleme görüntüsü.

<b>Tablo 1. Sol Ventrikül Hipertrofisi Olan Olgularda (≥12 mm) KA Taraması Önerilen Durumlar</b>
≥ 65 yaş olguda kalp yetersizliği olması
≥ 65 yaş olguda aort stenozu olması
Daha önce hipertansif olan kişilerde normo/hipotansiyon gelişmesi
Otonomik disfonksiyon
Periferik polinöropati
Proteinüri
Cilt bulguları (bruising)
Bilateral karpal tünel sendromu
Biceps tendon rüptürü
Subendokardiyal/transmural LGE veya ekstraselüler volüm artışı (Kardiyak MRI)
Apikal sparing ile birlikte global longitudinal strain de azalma
Sol ventrikül duvar kalınlığı ile uyumsuz QRS voltaj düşüklüğü
EKG de psödo Q dalgalarının varlığı
AV ileti anormallikleri
Şüpheli aile öyküsü
*LVH (≥12 mm) + ≥1 kriter bulunması halinde tarama önerilir. AV, atriyoventriküler; LGE, geç gadolinyum tutulumu; KA, kardiyak amiloidoz.

<b>Tablo 2. Kardiyak Amiloidoz Tanısında Multiparametrik Ekokardiyografik Skorlama Sistemi</b>		
Multiparametrik eko skorlaması	Hastanın değerleri	Hastanın aldığı puan
Rölatif duvar kalınlığı > 0.6, (3 puan)	0.54	0
Doppler E/e' velosite > 11, (1 puan)	11.2	1
TAPSE <19, (2 puan)	18	2
LV GLS ≤% -13, (1 puan)	% -15.8	0
Apikal/bazal GLS oranı >2.9, (3 puan)	0.95	0
Not: Toplam puan ≥8 KA tanısını destekler.		

<b>Tablo 3. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar</b>
Kemik sintigrafisi TTR-KA tanısı için değerli bir yöntem olmakla birlikte tek başına tanı koydurucu değildir. Klinik bulgular ve diğer yöntemlerle tanının desteklenmesi gerekir.
Sintigrafi büyük oranda görsel yorumlamaya dayandığından deneyim gerektirir.
SPECT / SPECT BT, planar görüntü değerlendirmesini doğrulamak için mutlaka yapılmalıdır
Sintigrafide belirsiz veya çelişkili bulgular olduğunda ayrıntılı araştırmaya gidilmelidir.
Kardiyak MRI, ekokardiyografik skorlama, gerekirse ekstrakardiyak/kardiyak biopsi ile tanının doğrulanması veya ekarte edilmesi gerekebilir.

### Kaynaklar

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4): 512-526. [Crossref]
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-3726. [Crossref]
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421. [Crossref]
- Çavuşoğlu Y, Özpeli E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(Suppl 2):1-34. [Crossref]
- Murat S, Çavuşoğlu Y, Ak Sivriköz İ. Wild type transthyretin cardiac amyloidosis as a rare and overlooked underlying etiology in a patient with heart failure with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2021;49(7):579-584. [Crossref]

- Sivriköz İA, Çavuşoğlu Y. Transtiretin kardiyak amiloidozda kardiyak sintigrafi odaklı tanısal süreç - Cardiac scintigraphy-centered diagnostic process in transthyretin cardiac amyloidosis. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48:514-21. [Crossref]
- 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. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(7):e000029. [Crossref]

## Sintigrafi deneyimlerimizden öğrendiklerimiz: Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar

Pinar Pelin Özcan<sup>1</sup>, Dilek Çiçek Yılmaz<sup>2</sup>, Zeynep Selcan Sağlam<sup>1</sup>

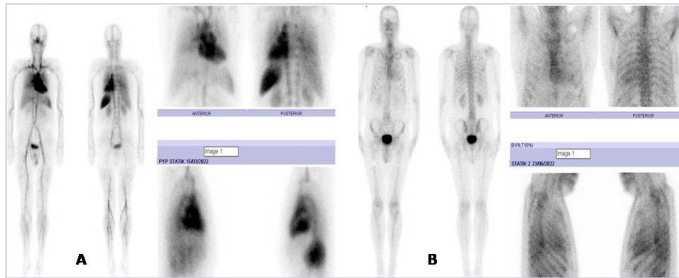
<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye  
<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Giriş:** Amiloidoz, amiloid adı verilen fibril yapıdaki proteinlerin dokularda birikimi ile gelişen, organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olan bir hastalıktır.<sup>1</sup> Kesin tanıda endomiyokardiyal biyopsi ve diğer organ biyopsilerinin yanı sıra görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Teknesyum (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik görüntüleme, ATTR amiloidozun tanısında ve AL amiloidoz ile ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip invazif olmayan bir tanısal yöntemdir.<sup>2-5</sup> Bu vaka sunumunda kardiyak amiloidoz şüphesi nedeniyle sintigrafik inceleme yapılan 54 yaşında erkek hastanın görüntüleme bulguları sunulmuş ve sintigrafik inceleme sırasında karşılaşılabilecek hata kaynakları tartışılmıştır.

**Olgu:** Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve amiloidoz açısından şüpheli bulguları olan 54 yaşında erkek hasta bölümümüze refere edildi. Tc-99m PYP radyofarmasötiti ilgili teknisyen tarafından hazırlandıktan sonra hastaya 15 mCi enjekte edilerek 1. ve 3. saatlerde hastaya planar toraks spot, tüm vücut tarama ve toraks bölgesinden SPECT görüntülemeleri yapıldı. Hastanın görüntüleri nükleer tıp hekimleri tarafından görsel ve kantitatif olarak değerlendirildiğinde kan havuzu aktivitesinin normalden yüksek olduğu, ağırlıklı olarak vasküler alanların görüntülediği ve beklenen oranda kemik aktivitesinin olmadığı dikkati çekti. Kalp ve kontralateral toraks (KL) ROI'ların ortalama sayımları birbirine oranlanarak kalp/KL oranı 1,5'in üzerinde hesaplandı. Vasküler yapılarda yüksek aktivite olması nedeniyle kardiyak amiloidoz açısından grade 3 tutulum ve amiloidoz var-destekliyor sonucuna varıldı. Ancak görüntülerde beklenen radyofarmasötik normal biyodağılımı mevcut olmadığından tetkikin uygun teknikle yapılmamış olabileceği öngörüldü ve olabilecek hata kaynakları araştırıldı (Şekil 1A). Bununla ilgili çekim saatleri, kullanılan kitin son kullanma tarihi, kamerada çekim parametreleri, hasta kaynaklı nedenler vb. akla gelebilecek her türlü hata kaynağı ekarte edildi. Hiçbir sorun bulunamaması üzerinde teknisyenin radyofarmasötiti nasıl hazırladığı sorgulandığında Tc-99m PYP hazırlanması sırasında hata yapıldığı saptandı. Söz konusu hastaya başka bir gün doğru yöntem ile hazırlanan madde ile tekrar tetkiki yapıldı. Radyofarmasötik amiloidoz araştırmasına uygun, doğru yöntemle hazırlandıktan sonra yapılan tekrar çalışmada aynı hastada kalp/KL oranı 1,35 hesaplandı. Kardiyak amiloidoz açısından grade 1 tutulum ve amiloidoz açısından şüpheli sintigrafik bulgular sonucuna varıldı (Şekil 1B). Hastanın klinik olarak ATTR-KA olasılığının yüksek olmaması nedeniyle ek inceleme yapılmadı, takibe alındı.



**Tartışma:** Amiloidoz görüntülemesinde sintigrafik yöntemlerin kullanımı son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmış ve son derece ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Nükleer tıp kliniklerinde pirofosfat ajanı yıllardır en çok işaretli eritrositler ile yapılan gastrointestinal kanama sintigrafisi çalışmasında kullanılmakta olup bu kliniklerde çalışan teknisyenler pirofosfat ajanını hastanın eritrositlerini işaretlemek için hazırlamaya alışkındır. Bu tetkik için radyofarmasötikler hazırlanırken Tc-99m, PYP ve hastanın eritrositleri in vivo, semi-in vivo veya invitro yöntemlerle hazırlanmaktadır. Ancak henüz çok yeni ve çok güncel olan amiloidoz araştırmasında yapılan sintigrafik incelemede ise pirofosfatın daha çok kemik görüntüleme özelliğinden faydalanılmaktadır. Dolayısıyla radyofarmasötik hazırlanması sırasında bu ajanı hangi amaçla kullanacağımız durumu önem arz etmektedir. Radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben 1. ve gerekirse 3. saatte görüntüleme yapılmalı ve elde edilen görüntüler görsel ve kantitatif- semikantitatif olarak değerlendirilmelidir. Bu incelemede kantitatif değerlendirmede kalp ve kontralateral toraks ROI'ların ortalama sayımları birbirine oranlanarak kalp/KL oranı hesaplanır. Birinci saat görüntülerinde kalp/KL oranının >1,5 olması ATTR amiloidoz ile uyumlu bir bulgudur.<sup>3,6,7</sup> Grade 2-3 tutulum izlenmesi ATTR amiloidozu kuvvetle desteklemektedir. Tüm sintigrafik tetkiklerde olduğu gibi amiloid görüntülemesinde de hata kaynakları olabilmektedir. Rezidüel kan havuzu aktivitesi, kemik süperpozisyonu (kosta fraktürü, sternum aktivitesi veya diğer kemik patolojilerine ait tutulumlar), akut veya subakut miyokart enfarktüsü, miyokart enfarktüsüne sekonder geniş skar dokusu olan hastalar, AL amiloidoza ait tutulum ve erken ATTR amiloidozda yanlış negatiflik en çok bilinen hata kaynaklarını oluşturmaktadır.<sup>8</sup> Bölümümüzde rutin olarak amiloidoz görüntülemesi ve radyofarmasötik hazırlanması işlemini yapan görevli teknisyenimizin yer değiştirmesi ve yerine başka bir teknisyen görevlendirilmesi neticesinde radyofarmasötik hazırlanma sürecinde akla gelmeyen ancak akılda tutulması gereken yanlış pozitif sonuçlara neden olabilecek bir durum ile karşılaştık. Pirofosfat ajanı amiloidoz görüntülemesinde kullanıldığında rutin dışı farklı ancak çok daha basit bir yöntemle hazırlanmaktadır. Bu vaka sunumunda halihazırda nükleer tıp kliniklerinde çalışan teknisyenlerinin, daha alışık olduğu işaretleme tekniği ile ilacı hazırlayabileceği ve bunun neticesinde aynı hastada yanlış pozitif sonuçlara varılabileceği konusuna dikkat çekmeyi amaçladık.



**Şekil 1. (A) Radyofarmasötüğün yanlış hazırlanması sonucu elde edilen görüntüler. (B) Radyofarmasötüğün doğru yöntem ile hazırlanması neticesinde elde edilen ve beklenen görüntüler.**

**Tablo 1. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar**

Sintigrafik tetkikte Tc-99m PYP ajanının kemik görüntüleme özelliğinden yararlanılmaktadır.
Amiloidoz görüntülemesi amaçlı öğrenme eğrisini henüz oluşturduğumuz bu tetkik değerlendirilirken olabilecek tüm yanlış pozitif ve negatif sonuçlar gözden geçirilmelidir.
Nükleer Tıp kliniklerinde protokoller oluşturulurken teknisyenler radyofarmasötik hazırlama konusunda da uyarılmalıdır.

## Kaynaklar

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-2654. [Crossref]
- Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(Suppl 2):1-34. [Crossref]
- 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(6):2065-2123. [Crossref]
- Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, 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(11):1945-1955. [Crossref]
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412. [Crossref]
- Dorbala S, Bokhari S, Miller E, Bullock-Palmer R, Soman P, Thompson R. ASNC Practice Points, 99m Technetium Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *American Society of Nuclear Cardiology*. 2019. <https://www.asnc.org/Files/Amyloid/ASNC%20Practice%20Point-99mTechnetium-Pyrophosphate.2019.pdf>
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Desisle S, Latif F, Maurer MS. (99m) Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201. [Crossref]
- Özdemir E, Canbaz Tosun F, Durmuş Altun G, Demir H, Özdemir S, Şen F. Kardiyak Transtiretin Amiloidozu Değerlendirilmesinde Sintigrafik Görüntüleme Kılavuzu. *Nucl Med Semin*. 2020;6(2):190-198. [Crossref]

## Sınırdaki sintigrafik sonuçlar – (H/CL 1,3)

Arda Güler, Gamze Babur Güler

Mehmet Akif Ersoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Olgu:** Altmış yedi yaşında erkek hasta, dispne şikâyeti ile kardiyoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın hikâyesinde 2 yıldır devam eden ellerde uyuşma yakınması mevcuttu. TTE'de biventriküler konsantrik hipertrofi, restriktif diyastolik doluş paterni, interatriyal septumda kalınlaşma ve strain incelemede apikal sparing saptandı (Şekil 1B-C). NT-proBNP ve hs-troponin-T yüksek saptandı. KMR'de subendokardiyal yaygın geç kontrast tutulumu izlendi (Şekil 1D-E). Serum protein elektroforezinde gama bandında hafif artış saptansa da immünoefksasyon elektroforezinde (İFE) anormallik gözlenmedi (Şekil 1F). 99mTc-PYP kemik sintigrafisinde 1. derece tutulum ve 1. saat H/CL oranı 1,3 saptandı (Şekil 1G-H). Klinik ve görüntüleme bulgularının kardiyak amiloidoz açısından kuvvetli şüphe yaratması sebebiyle hematoloji ile konsülte edilerek İFE ile serum serbest kapa lambda hafif-zincir değerlerinin tekrarlanması planlandı. Tekrarlanan serum İFE'de serbest lambda monoklonal gamopati (Şekil 1I) ve serum serbest lambda değerlerinde yükseklik saptandı (kapa/lambda oranı: 0,05). Hastaya karın yağı aspirasyonu yapıldı ve Kongo-red boyama ile amiloid fibrilleri gösterilerek AL amiloidoz tanısı doğrulandı (Şekil 1J). Hematoloji tarafından tedavisine başlandı.

**Tartışma:** KA tanısında teknesyum (Tc) kemik sintigrafisi (KS) önemli bir yer tutmaktadır. 99mTc ile işaretlenmiş bifosfanat bileşikleri olan profosfonat (PYP), 3,3-difosfano-1,2-propano-dikarboksilik asit ve hidroksidifosfonat bağlanmış ajanlar kullanılabilsede PYP sintigrafisi güncel çalışmalarda sık kullanılan ve FDA

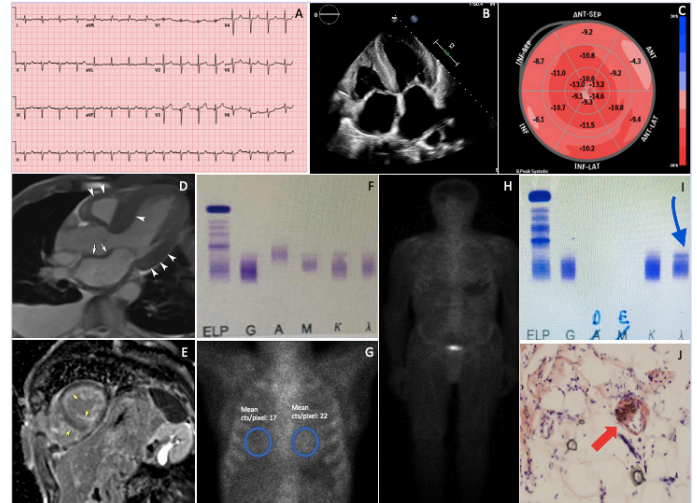
tarafından onaylanmış ajan olarak dikkat çekmektedir.<sup>1</sup> 99mTc-PYP görüntüleme aTTR tanısında %100'e yakın sensitiviteye sahiptir. Bu hastalarında KS'de saptanan yüksek dereceli tutulumun histopatolojik inceleme ile korele olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup> Bu tutulum derecesi semi-kantitatif olarak Perugini skorlamasına göre 0-3 arasında belirlenir, skor 2 ve 3 anlamlı tutulum olarak değerlendirilir.<sup>2</sup> Ayrıca kalp ve kontrateral alanların yoğunluğunun planar düzlemde belirlenerek H/CL oranının hesaplanması ile kantitatif değerlendirme yapılır. Mevcut öneriler H/CL oranını 1. saatteki görüntüleme için  $\geq 1,5$  ve 3. saatteki görüntüleme için  $\geq 1,3$  olmasını aTTR ile uyumlu olarak değerlendirmekte ve AL-KA'dan ayırımını yapabilmektedir.<sup>3,4</sup> Ancak bazı hastalarda kardiyak görüntüleme teknikleri ve klinikte KA uyumlu bulgular elde edilmesine karşın KS'de bulgu saptanmayabilir.

H/CL oranının  $<1,5$  olması aTTR'yi yüksek olasılıkla dışlamaktadır. H/CL oranının 1,0-1,5 arasında saptanması veya semi-kantitatif değerlendirmede 1. derece tutulum gözlenmesi sınırda KS olarak tanımlanmaktadır.<sup>4</sup> Sınırdaki KS değerlendirmesinde öncelikle AL-KA'nın ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple şüpheli her hastaya serum/idrar ile immünoyüksütasyon elektroforezi uygulanmalı ve sonuçların hematolog ile değerlendirilerek multidisipliner yaklaşım sağlanmalıdır. Bokhari ve arkadaşlarının 99mTc-PYP'nin KA alt tip ayırımındaki önemini araştıran çalışmasında H/CL oranı AL, wt-TTR ve m-TTR tipleri için sırasıyla 1,21, 1,84 ve 1,77 saptanmıştır.<sup>2</sup> Bu çalışmada sınırda KS olan bir m-TTR tanısı alan hastada saptanmıştır, wt-TTR olan hastaların tamamında H/CL oranı  $>1,5$ 'tür. Dower ve arkadaşlarının analizinde ise 99mTc-PYP'de H/CL sınırda saptanıp endomiyokardiyal biyopsi yapılan iki hastanın birinde aTTR saptanmıştır.<sup>5</sup> KS değerlendirirken yanlış negatif sonuçlara yol açabilecek nedenlerden erken evre aTTR (düşük tutulum izlenebilir) ve geçirilmiş geniş miyokard enfarktüsünün eş zamanlı bulunması (tutulum azalabilir) akılda tutulmalıdır.<sup>4</sup>

Sınırdaki KS varlığında klinik "red flag" bulguları ve görüntüleme ile şüphe varlığında öncelikle AL-KA olmak üzere çekim protokolü, teknik sorunlar ve sintigrafiyi yorumlayan hekimin tecrübesi de göz önüne alınmalıdır. Elektroforezde de tanısal olmayan sonuçlar saptanabilir, hastalık seyrine ve laboratuvar hatalarına bağlı olarak yanlış-negatif sonuçlar elde edilebilir, bu nedenle gerekli durumlarda bu testlerin tekrarlanması gerekir. Hatta nadiren AL ile aTTR'nin eş zamanlı olabileceği akılda tutulmalı ve tüm şüpheli hastalarda doku biyopsisi ile tanıya gidilmelidir. Sintigrafi çekim protokolünde SPECT/CT'nin yer alması sınırda H/CL oranlarına sahip hastalarda tanısal doğruluğu artırır.<sup>6</sup> Tüm bunlara karşın tanı konulamayan hastalar takibe alınmalı ve erken evre KA yönünden 6 aylık periyotlarla taranmalıdır.<sup>7</sup>

#### Tablo 1. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar

Sınırdaki kemik sintigrafisinde AL-KA öncelikle ekarte edilmeli, erken evre aTTR (özellikle m-TTR) akılda bulundurulmalıdır.
Sintigrafi çekim protokolünde SPECT/CT mutlaka yer almalıdır.
Sintigrafi sonuçları sınırda olan ancak klinik ve diğer görüntüleme yöntemlerinde yüksek KA şüphesi olan hastalarda EMB düşünülmelidir.



**Şekil 1. (A) 12-derivasyonlu EKG'de LV hipertrofi ile uyumsuz voltaj bulguları. (B) TTE apikal-4-boşlukta LV konsantrik hipertrofi, AV kapakların ve interatriyal septumun kalın yapısı izleniyor. (C) Strain incelemede düşük GLS ve apikal sparing görünümü. (D) KMR'de hem RV hem LV'de (beyaz ok başları) hem de atriumlarda (beyaz oklar) duvar kalınlaşması. (E) KMR kısa-aksta subendokardiyal yaygın geç kontrast tutulumu (sarı oklar) (Uzm. Dr. Sinem Aydın-Radyoloji). (F) Serum İFE'de normal hafif-zincir bantları. (G-H) PYP-kemik sintigrafisinde vizüel değerlendirme skor: 1, H/CL: 1,3. (I) Tekrarlanan serum İFE'de serbest lambda hafif-zincirde yoğunluk artışı (mavi ok) (Uzm. Dr. Dilek Keskin-Hematoloji). (J) Karın yağı biyopsisinde Kongo-red ile boyanmış yağ dokusu izlenmekte (kırmızı ok) (Uzm. Dr. Gonca Geçmen-Patoloji).**

#### Kaynaklar

- Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, Maurer MS. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2014;21(1):175-184. [Crossref]
- 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(6):1076-1084. [Crossref]
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):195-201. [Crossref]
- 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 Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2019;26(6):2065-2123. [Crossref]
- The use of PYP scan for evaluation of ATTR cardiac amyloidosis at a tertiary medical centre. *BrjCardiol.* Accessed September 3, 2022. <https://bjcardio.co.uk/2022/05/the-use-of-pyp-scan-for-evaluation-of-attr-cardiac-amyloidosis-at-a-tertiary-medical-centre/>
- Sperry BW, Burgett E, Bybee KA, et al. Technetium pyrophosphate nuclear scintigraphy for cardiac amyloidosis: Imaging at 1 vs 3 hours and planar vs SPECT/CT. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(5):1802-1807. [Crossref]
- Sabbour H, Hasan KY, Al Badarin F, et al. From Clinical Clues to Final Diagnosis: The Return of Detective Work to Clinical Medicine in Cardiac Amyloidosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644508. [Crossref]