

Kardiyak amiloidoz: Tanı ve tedavide yenilikler

Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy

Dr. Yüksel Çavuşoğlu,¹ Dr. Ebru Özpelit,² Dr. Ahmet Çelik,³ Dr. Barış İkitimur,⁴ Dr. Meral Kayıkçıoğlu,⁵
Dr. Lale Tokgözoğlu,⁶ Dr. Omaç Tüfekçioğlu,⁷ Dr. Mehmet Birhan Yılmaz²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁷Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Kardiyak amiloidoz (KA), katlanması bozulan endojen proteinlerin amiloid fibrilleri şeklinde kalpte ve çoğunlukla beraberinde böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem ve yumuşak dokuda birikmesi sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir kardiyomiyopati olarak kabul edilir. En sık gözlenen KA formları, immunoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu ve transtretin (TTR) amiloidozudur. Bugüne kadar KA oldukça nadir görülen bir hastalık olarak düşünülmüş olsa da çok yeni veriler korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olgularının %13 ve yüksek riske sahip ciddi aort darlığı bulunan yaşlı olguların %16–26'sında TTR-KA bulunduğunu göstermektedir. Kardiyak tutulumun bulunduğu amiloidozda prognoz kötü olup AL KA'da ortalama survi 6 ay ve TTR-KA'da ortalama survi 26–43 ay bildirilmektedir. Erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile prognozun anlamlı düzeltilebildiği gösterilmiştir. Kardiyak MR ve nükleer kemik sintigrafisi gibi yeni tanısal teknikler ile beraber gittikçe kullanımı yaygınlaşan ekokardiyografi, genetik analiz, biopsi ve histopatolojik testler klinisyene KA'nın erken tanı olanağını vermektedir. Bu belge, KA etiyojisi, klinik bulguları, tanı ve yönetimine ilişkin kapsamlı bir değerlendirme ile beraber noninvaziv kardiyak görüntüleme ve yeni tedavi yaklaşımlarıyla ilgili önemli gelişmeleri mevcut verilere dayanarak ele almaktadır.

Anahtar sözcükler: Kardiyak amiloidoz; tanı; tedavi.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis (CA) is a progressive cardiomyopathy in which misfolded endogenous proteins form amyloid fibrils that deposit in the heart as well as kidneys, liver, gastrointestinal tract and soft tissues. The most common forms of CA include immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and transthyretin (TTR) amyloidosis. Although cardiac amyloidosis is thought to be a very rare disease, emerging data suggested that 13% of heart failure patients with preserved ejection fraction and 16–26% of advanced aged patients with severe aortic stenosis may have TTR-CA. Amyloidosis with cardiac involvement shows poor prognosis with a median survival of 6 months in AL-CA and 26–43 months in TTR-CA. Early diagnosis and novel therapeutic options have been shown to significantly improve prognosis. Recent diagnostic techniques such as cardiac MR or nuclear scintigraphy using bone isotopes as well as increasingly wide use of echocardiography, genetic testing, biopsy and histopathological analysis allow the clinicians to make early diagnosis of CA. The aim of this paper is to provide a comprehensive review including etiology, clinical presentation, diagnosis and management of CA and to address recent important advances in noninvasive cardiac imaging techniques and novel therapeutic approaches based on the available data in the literature.

Keywords: Cardiac amyloidosis; diagnosis; treatment.



1.0 GİRİŞ – Yüksel Çavuşoğlu

Kardiyak amiloidoz (KA), tanısal farkındalığı giderek artan bir hastalıktır. Ancak günlük klinik uygulamada tanı sıklıkla atlanmakta veya göz ardı edilmektedir. Bazen de hastalığın klinik sürecinde ortaya çıkan infiltratif miyokardiyal hipertrofi nedeniyle hipertrofik kardiyomiyopati veya hipertansif sol ventrikül hipertrofisiyle karıştırılmaktadır. Tanısal süreçteki zorluklar ve amiloide yönelik spesifik tedavideki kısıtlılıklar klinisyenin tanıya gidişindeki en önemli engelleri oluşturmaktadır. Kesin tanıya giderken alınan endomiyokardiyal veya diğer organ biopsilerinin invaziv ve risk taşıyan işlemler olması, histopatolojik değerlendirme için deneyimli patolog gereksinimi, genetik analizlerin yaygın kullanılan yöntemler arasında olmaması ve en önemlisi tanıya götüren basit ve doğruluğu yüksek yöntemlerin bulunmayışı bugüne kadar klinisyenleri amiloid tanısından uzak tutmuştur. Ayrıca tanıya gidilse de amiloide spesifik tedavilerin bulunmayışı da hastalığın göz ardı edilmesine neden olmuştur. Bunun dışında tek başına kardiyak tutulumun bile oldukça heterojen etiopatolojik ve klinik tiplerinin olması ve çoğu zaman kardiyoloji, nefroloji, nöroloji, hematoloji, radyoloji, genetik, nükleer tıp ve patolojiyi ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gereksinimi tanısal süreçte zorluklar oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda kardiyak MR, eko, nükleer sintigrafi, genetik analizlerdeki ilerlemeler ve amiloide spesifik tedaviler ile organ transplantasyonlarında sağlanan gelişmeler kardiyak amiloidi daha kolay tanınabilen ve tedavi edilebilen bir konuma getirmiştir. Bu yazıda KA tanı ve tedavi sürecindeki gelişmeler ele alınmıştır.

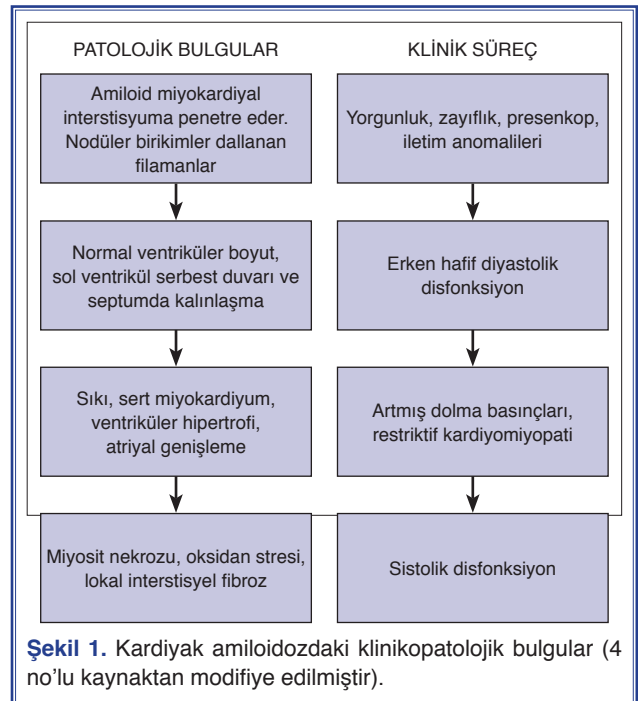
2.0 KARDİYAK AMİLOİDOZ TİPLERİ VE PATOFİZYOLOJİ – Lale Tokgözoğlu

Amiloidoz, amiloid fibrillerin agregasyonu ve çeşitli organlarda depolanması ile seyreden bir hastalıktır. Normal şartlarda vücuttaki proteinler buldukları ortamda maksimum stabilite sağlayacak şekilde katlanırlar. Genetik ve epigenetik nedenler, oksidatif stres gibi çevresel faktörler bu proteinlerin katlanmasını bozar. Katlanması bozulan proteinler agregat oluşumuna yol açar ve depolanır.^[1] Bu depolanma ve öncü proteinlerin toksik etkisi ile progresif organ disfonksiyonu meydana gelir. Amiloid depolanması lokal bir organda olabileceği gibi sistemik tutulum olup birçok organı etkileyebilir.

Sistemik amiloidoza yol açan öncü proteinler farklı olduğundan depolanmanın hangi organda olduğu, ortaya çıkan klinik bulgular, prognoz ve tedavi öncül protein türüne göre değişir. Amiloid fibrilleri kalp, böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer, ve yumuşak dokuda birikebilir. Sistemik amiloidozda prognozu en kötü olan organ tutulumu türü KA'dır.

Bu güne kadar 28 farklı öncül proteinin dönüştürülmesi amiloid olarak depolandığı gösterilmiştir.^[2] Bu öncül proteinlerden sadece bazıları kalpte birikir. Bu güne kadar kardiyak amiloidoza yol açan dokuz farklı protein tanımlanmıştır.^[3]

Kardiyak amiloidoz farklı patolojik ve klinik süreçle seyredebilir (Şekil 1). En sık görülen formunda progresif ve infiltratif seyreden bir kardiyomiyopatiye yol açar. Hipertansif veya hipertrofik kalp hastalığıyla karıştığından çoğu zaman tanı koyulması güçtür. KA restriktif kardiyomiyopati'nin yanı sıra ileti sistemi hastalığı ve iskemik kalp hastalığına da yol açabilir. Sinüs nodu ve ileti sisteminde amiloid depolanabilir. Bu da atriyal aritmiler ve atriyal fibrilasyona yol açar. İntramural koroner arterlerde amiloid depolanması ile koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromlar gelişebilir. Anjiyografik olarak bu depolanmayı aterosklerotik kalp hastalığından ayırt etmek çok zordur. KA'nın yıllarca nadir bir hastalık olduğu sanılmıştır. Ancak günümüzde korunmuş sistolik fonksiyonlu KY tanısı içinde gizlenen birçok



Tablo 1. Kardiyak amiloid tipleri sınıflaması^[5]

Amiloidozis tipi	Öncül	Yorum
Hafif zincir (AL, primer amiloidoz) veya Hafif/Ağır zincir amiloidozu	İmmüoglobulin hafif zincir	Sistemik plazma hücre diskrazisi
Mutant transtiretin'e bağlı amiloidoz (mTTR amiloid)	TTR nokta mutasyonu	Otozomal dominant olarak kalıtılır. 5.dekattan sonra eksprese edilir.
Doğal (Wild Type) transtiretine bağlı amiloidoz (wtTTR amiloid)	Yok	Önceden senil kardiyak amiloidozis olarak biliniyordu.
AA amiloidoz	Serum amiloid A	Uzun süren inflamatuvar süreç, kardiyak tutulum nadir.
İzole atriyal amiloidoz	Atriyal natriüretik faktör	Ölümden önce tanı nadir, atriyal fibrilasyon ön plandadır.
Ailesel (FAP III) amiloidoz	Apo A1	Koroner arter hastalığı.

5 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir.

vaka olduğu ve sanıldığı kadar nadir olmadığı anlaşılmaya başlanmıştır.

2.1 Sınıflama

Kalp b iriken farklı türde proteinler farklı bulgulara yol açar. Tablo 1'de KA'nın güncel sınıflaması gösterilmiştir.

2.2 Hafif Zincir (AL, primer amiloidoz) veya hafif/ağır zincir amiloidozu

Hafif zincir amiloidozu en sık görülen amiloid türüdür. Bu bir plazma hücresi hastalığı olmakla birlikte çoğu hastada tipik multipl miyelom kliniği yoktur. Burada patogenez, hatalı katlanmış hafif zincirlerin miyositlere direkt toksik etki yapması şeklindedir. Bu hastaların yaklaşık %50 ile %70'inde kardiyak tutulum vardır. Bunun yanı sıra hastaların yarısında renal tutulum, %16'sında karaciğer tutulumu ve %10'unda da nörolojik tutulum vardır.^[6,7]

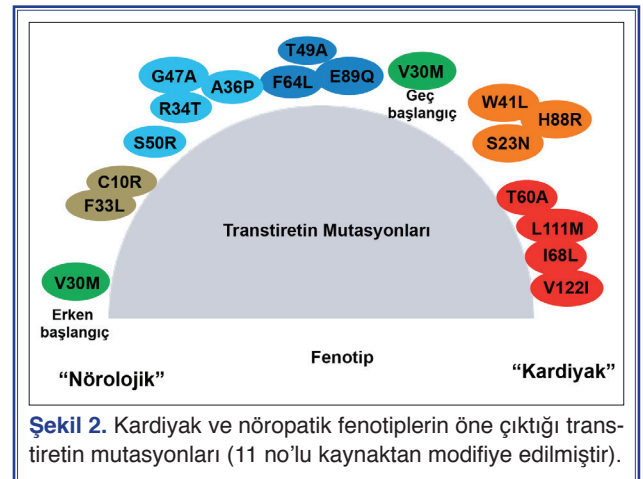
2.3 Mutant transtiretin'e bağlı amiloidoz (mTTR amiloid)

Transtiretin (TTR) karaciğerde sentezlenen bir plazma taşıyıcı proteindir. Önceden prealbumin olarak bilinen bu proteinin görevi, tiroid hormonu ve retinolu taşımaktır. Mutasyona uğrayan proteinin termodinamik stabilitesi bozulur. Bu amiloidoz tipinde mutasyona uğramış TTR fibrilleri, NF-κB'yi aktive ederek proinflamatuvar bir reaksiyon oluştururlar. Bugüne kadar 100'ün üzerinde TTR mutasyonu tanımlanmıştır. En sık görülen 3 mutasyon ise; Thr60Ala, Val30Met, Val122Ile'dir. Thr60Ala ve Val122Ile mutasyonlarında KA ön plana çıkar. Val30Met mutasyonunda ise nöro-

pati ön plandadır (Şekil 2). Val122Ile mutasyonu otozomal dominant kalıtılıp, homozigotlarda 8, heterozigotlarda 60–70 arası yaşlarda ortaya çıkar.^[8,9]

2.4 Doğal (Wild type) transtiretine bağlı amiloidoz (wtTTR amiloid)

Eskiden senil KA olarak adlandırılan bu hastalığın aslında, transtiretin depolanmasına bağlı olduğu kardiyak biyopsilerle anlaşılmıştır. Bu hastalık 70 yaşın altında pek görülmez. Seksen yaş üzeri postmortem miyokart değerlendirmelerinde ise siktir. Çoğunlukla erkeklerde görülür. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati veya hipertansif hipertrofi ile çok karışır. Bu hastalarda nöropatiye bağlı karpal tünel sendromu görülebilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, yaşlı ve KY ile gelen hastaların %10'unda bu hastalığın etken olduğunu göstermiştir.^[10]



Şekil 2. Kardiyak ve nöropatik fenotiplerin öne çıktığı transtiretin mutasyonları (11 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir).

2.5 AA amiloidoz

Reaktif sistemik amiloidoz olarak da bilinen bu tür amiloidozda serum amiloid A proteini tiroid, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalakta ve böbrekte depolanır. Kardiyak tutulum çok nadirdir.^[12]

2.6 İzole atriyal amiloidoz

Atriyal natriüretik peptidin alt ünitelerinin atriyumda depolanması ile karakterizedir. Atriyal fibrilasyon en sık klinik bulgu olup ölümden önce tanı genelde konulamaz.^[13,14]

2.7 Ailesel (FAP III) amiloidoz

Nadir görülen bu amiloidoz tipinde depolanan öncül protein apoprotein A1'dir. Bu proteinin koroner arterlerde depolanması ile lümeninde daralma ve koroner arter hastalığı bulguları ortaya çıkar.

3.0 EPİDEMİYOLOJİ – Yüksel Çavuşoğlu

Bugünkü epidemiyolojik veriler kardiyak amiloidin çok da nadir rastlanan bir durum olmadığına işaret etmektedir. Çok yeni yayınlanan prospektif bir çalışma, KEF-KY tanısıyla hastaneye yatırılan ve sol ventrikül hipertrofisi bulunan (≥ 12 mm), ≥ 60 yaş olguların %13.3'de nükleer sintigrafik yöntemle wtTTR amiloid bulunduğunu göstermiştir.^[10] Bu bulgu KEF-KY'li olguların en az 10'da 1'inde kardiyak amiloid bulunduğuna işaret etmektedir. Bir başka çalışmada, antemortem KEF-KY tanısı almış 109 olgu ile 131 kontrol grubu olgusunun otopside alınan sol ventrikül materyallerinin histolojik incelemesi sonucu, amiloid birikimin KEF-KY olgularında %17, kontrol grubunda %5 olduğu, wtTTR amiloid tutulumunun KEF-KY olgularda 3.8 kat daha fazla olduğu ve bunlarda miyokardiyal fibrosis gelişiminin yüksek olduğu rapor edilmiştir.^[15] Otopsi verileri, >75 yaş KEF-KY olguların %32'inde, <75 yaş olguların ise %8'inde amiloid birikimi olduğunu desteklemektedir. Finlandiya kaynaklı bir otopsi çalışması, ≥ 85 yaş olguların otopsilerinde elde edilen miyokardiyal dokunun histolojik incelemesinde olguların %25'de wtTTR amiloid bulunduğunu ortaya koymuştur.^[16] TTR amiloid birikimi yaşla direkt ilişkili bulunurken cinsiyet ilişkisi çok açık değildir. Ancak erkek cinsiyet eğilimi ve erkek cinsiyette daha ciddi amiloid birikimi rapor edilmiştir. Herhangi bir nedenle ölen >90 yaş olgulardan oluşan bir otopsi serisinde ise erkeklerin %66 ve kadınların %65'inde kardiyak amiloid tespit edilmiştir.^[17] Ancak bunların 2/3'ünde amiloid birikimi atriyal

tutulmuş şekilde olup, ventriküler tutulum gösteren olgu oranı %22'dir.

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.^[18] Genel olarak Avrupa ülkelerinde görülme oranı 1:100.000 olarak kabul edilmektedir. Val30Met mutasyonu prevalansı kuzey portekizde 1:538 iken kuzey İsveçte %4 rapor edilmiştir. Ancak klinik olarak görünür durumu gelme oranı portekizde %80, İsveçte %11'dir ve bunun nedeni çok açık değildir. Kuzey İrlanda'da ise Thr60Ala TTR mutasyonu %1.1 bulunmuştur. Afrikalı Amerikalılar arasında Val122Ile mutasyonuna %3–4 oranında rastlanmaktadır. Bu olgularda amiloid kardiyomyopatinin başlangıcı ileri yaşlara sarmakta, nadiren klinik olarak görünür duruma gelmektedir.

AL KA da mTTR amiloidoz gibi nadir görülen amiloidoz tipidir. Genel olarak milyonda 8-12 kişide rastlanır. Birleşik Devletlerde 1992 yılında yayınlanan toplum temelli Olmsted County verileri AL amiloidoz görülme oranının milyonda 3-5 olduğunu göstermiştir.^[19] Bu olguların %30–50'inde semptomatik kardiyak tutulum sözkonusu olup, %10–15'inin de multipl miyeloma bağlı geliştiği bildirilmiştir. Birleşik Krallık ölüm raporlarına göre AL amiloid sıklığı milyonda 10'dur.^[20] İsveç kayıt verileri 2001–2008 yılları arasında ayaktan ve yatan hastalar dikkate alındığında AL amiloid rastlanma oranının milyonda 3.2 olduğunu rapor etmiştir.^[21]

4.0 PROGNOZ – Yüksel Çavuşoğlu

Genel olarak amiloidozda sağkalım oranları çok kötü olsa da AL amiloid ile karşılaştırıldığında TTR amiloid için survinin çok daha iyi olduğu söylenebilir. Afrikalı Amerikanları içeren bir çalışmada kardiyak tutulumu olan TTR amiloidli olgularda ortalama survi 27 ay bildirilirken, AL amiloidli olgularda survi 5 ay olarak rapor edilmiştir.^[22] Önceki çalışmalar wtTTR amiloid için ortalama 5 yıllık survi bildirirken,^[23] yeni çalışmalarda bu yaklaşık 3.5 yıl civarındadır.^[24] Ancak mTTR amiloidde, wtTTR amiloidde göre survi daha kötü bulunmaktadır. Prospektif çok merkezli Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) çalışmasında wtTTR amiloidli olgularla karşılaştırıldığında, mTTR (Val122Ile mutasyonlu) olgularda kardiyovasküler hospitalizasyon çok daha fazla (sırasıyla %28 ve %64) ve ölüm oranları daha

yüksek (sırasıyla, %22 ve %73) bulunmuştur.^[25] Aynı çalışmada median survi wtTTR amiloid olguları için 43 ay ve mTTR (Val122Ile mutasyonlu) olgular için 26 ay olarak verilmiştir. Ancak daha sonra yayınlanan Transthyretin Amyloid Outcome Survey (THAOS) çalışmasında TTR amiloidozda mutasyon varlığının değil kardiyak tutulum ciddiyetinin mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.^[26]

Amiloidoz tipleri içinde AL amiloid en kötü prognoza sahip amiloid tipidir. Survî aylarla ifade edilir. Prognoz kardiyak ve diğer organ tutulumları ile yakından ilişkilidir. NYHA III veya IV, ciddi postural hipotansiyon, kan basıncının <100 mm Hg olması, artmış natriüretik peptid düzeyleri, artmış kardiyak troponin I veya T düzeyleri kötü prognoz göstergeleri olarak kabul edilir.^[27] Hem NT-proBNP hem de troponin düzeyleri yükselmiş olgularda medyan survî 7–8 aydır.^[28] NT-proBNP düzeyi >8500 ng/L ulaşmış ve sistolik kan basıncı <100 mm Hg bulunan olgularda medyan survî yaklaşık 3 aydır.^[27] AL amiloid için geliştirilmiş Mayo Klinik Evreleme sistemi prognozun öngörülmesinde kullanılan en güvenilir yöntemler arasında yer alır.^[29] Buna göre NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL, troponin-T ≥ 0.025 ng/mL ve serum hafif zincirler (kappa ve lambda) arası fark ≥ 18 mg/dL olması her biri 1 puan olmak üzere AL amiloid hasta sınıflamasında kullanılır.^[29] Evre III özellikle en kötü prognozlu olguları öngörür. Bunlarda medyan survî 3.5–4.1 ay olarak gösterilir. Ayrıca NT-proBNP düzeyindeki değişim, klinik progresyon ve tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.^[30]

5.0 KLİNİK TABLO – Ahmet Çelik

5.1 Öykü, semptom ve bulgular

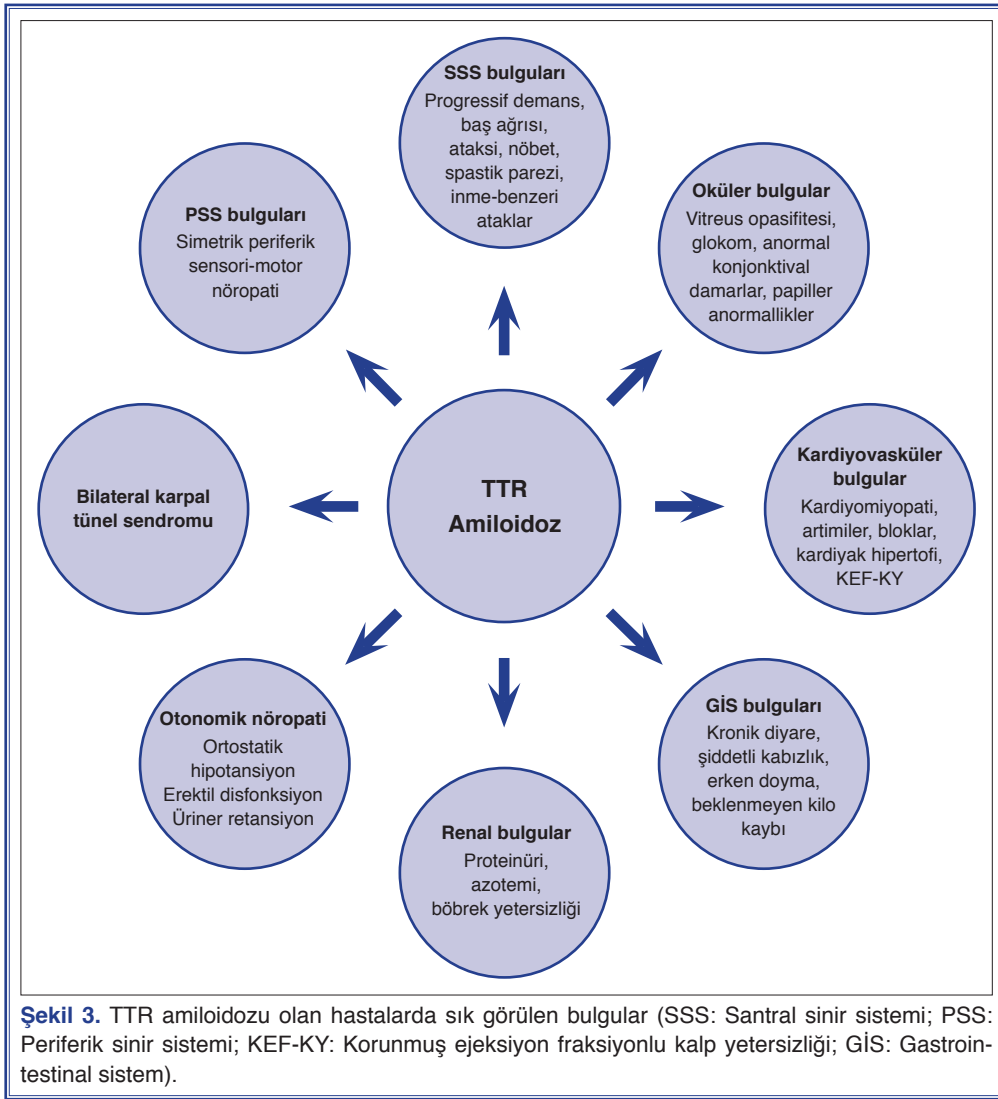
Kardiyak amiloidozlu hastalar genellikle dispne şikayeti ile gelirler ve kalp yetersizliği (KY) kliniğine sahiptirler. Çoğunlukla korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) fenotipine sahip olmakla birlikte bazı hastalar sağ KY bulguları olan periferik ödem, hepatomegali ve asit ile de başvurabilirler. Bunların dışında hastalarda yorgunluk, purpura, makroglossi, atipik göğüs ağrısı, çarpıntı ve sistolik üfürüm gibi semptom ve bulgular da görülebilir.^[31] Hastaların %60–65'i erkek ve bunların 40 yaşın altında görülme oranı sadece %1'dir.^[32]

Presenkop ve senkop da başlangıç semptomları olabilirler.^[33] Düşük kardiyak debiye bağlı olarak yorgunluk ve halsizlik görülebilir. Egzersiz senkopu

kardiyak debiyi idame ettirememesi sonucu gelişebilir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.^[34] Senkopa bir çok faktör katkıda bulunmaktadır. Özellikle aşırı diüretik kullanımına bağlı ortostatik hipotansiyon ve otonomik disfonksiyon senkop gelişimine neden olabilen faktörler arasındadır. Ventriküler aritmiler senkopa nadiren sebep olurlar. Bunun yanında KA'lı hastalarda intrakardiyak defibrilatörün (ICD)'nin sağ kalımı uzatmadığı çünkü bu hastalarda ani kardiyak ölümün en önemli sebebinin ventriküler aritmiler değil elektromekanik disosiasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[35] İleti sistemi anormallikleri tüm amiloid formlarında görülebilir. Patolojik olarak en fazla sintüs nodu etkilenmekle birlikte elektrofizyolojik olarak en fazla sorun His-purkinje sisteminde olmaktadır.^[36] AL tip KA'lı hastalarda progressif ileti sistemi hastalığı sık görülmemekte, görülse bile yüzeysel elektrokardiogramda dikkat çekemeyebilmektedir.^[37] İlerleyici ileti sistemi hastalığı hem wtTTR amiloidozda hem de mTTR amiloidozda görülebilmekte ve genellikle pacemaker implantasyonu gerektirmektedir.

Amiloid birikimi genellikle küçük damarları etkileyerek hastalarda angina, kladikasyon ve purpura gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. Genellikle kalpteki küçük damarları ve intramiyokardiyal damarları etkileyerek mikrovasküler anginaya sebep olur ve bu hastaların yapılan koroner anjiyografilerinin normal veya non-kritik plaklar şeklinde raporlandığı görülür.^[38] Perikardiyumdaki amiloid depositleri nadiren perikardiyal efüzyona neden olabilirler.^[39] Orta ve geniş miktarlarda perikardiyal efüzyon olan hastalarda doluş basınçları yüksek olduğu için ekokardiyografik tamponad bulguları görülmeden de tamponad kliniğinin görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

TTR amiloidozda görülen semptom ve bulgular Şekil 3'de özetlenmiştir. THAOS çalışmasında TTR amiloidozlu hastaların %42.1'inde kardiyak tutulumun semptom ve bulguları saptanmıştır.^[40] Hastaların ilk semptomu kardiyak embolik stroke veya atriyal fibrilasyon olabilir. Özellikle wtTTR'de en yaygındır. 56 AL tip amiloidozlu ve 61 diğer tip amiloidozlu hastanın otopsi veya doku materyallerinden yapılan incelemede AL tip amiloidozlu hastalar daha genç olmasına rağmen diğer gruba göre daha fazla intrakardiyak trombüze sahip oldukları (%51'e %16, $p < 0.001$) ve daha fatal embolik olaylar (%26'ya %8, $p = 0.03$) yaşadıkları saptanmıştır. Özellikle atriyal fibrilasyon olan AL tip amiloidozlu hastaların tromboemboli için çok yüksek risk taşıdığı görülmüştür.^[41] Hissizlik, parastezi, ağrı,



ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu hem AL amiloidoz hem de mTTR amiloidozda sık görülmektedir. Karpal tünel sendromu AL, wtTTR veya mTTR amiloidozda görülebilmektedir. TTR amiloidozda bilateral karpal tünel sendromu görülmektedir ve genellikle cerrahi müdahale gerektirir. wtTTR’de yaklaşık %33, mTTR de ise hastaların %29’unda görülmektedir. Diğer organların tutulumuna bağlı olarak iştahsızlık, çabuk duygunluk hissi ve kilo kaybı görülebilir.

Kardiyak amiloidozlu hastalarda fiziksel muayenede bir çok bulgular saptanabilir. Bazı sık görülen bulgular şunlardır;

Juguler venöz basınç artışı, ödem, asit, hepatomegali, düşük kan basıncı, düzensiz ritim (atriyal fibrilasyon), purpura, kardiyak kaşeksi bulguları bunların başlıcalarıdır.^[33]

Düşük kardiyak debiyeye sekonder veya diğer bazı sebeplerden ötürü hipotansiyon görülür. Bu hastalarda mutlaka yatariken, otururken ve ayakta kan basıncına bakılarak ortostatik hipotansiyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Ortostatik hipotansiyonun olması eşlik eden ciddi otonomik nöropatinin bir göstergesidir.

Kalp sesleri genellikle normal olarak duyulur. Sağ ventrikülde ciddi fonksiyon bozukluğu gelişmiş ise sağ taraflı S3 duyulabilir. Atriyal fibrilasyon eşlik etmiyorsa S4 duyulabilir. Amiloidoz genelde ciddi kapak hastalığına sebep olmaz, bununla birlikte sekonder olarak gelişebilen mitral ve triküspid yetersizliğine bağlı olarak sistolik üfürüm duyulabilir.

Batın muayenesinde konjesyona bağlı olarak gelişen hepatomegali ve asit görülebilmektedir. Splenomegali nadir olarak görülebilir. Periferik ödem sık

Tablo 2. Kardiyak amiloidozu düşündüren işaretler ve uyarılar

Kardiyak amiloidozdan şüphelenmek tanısal süreçte ilk önemli belirleyicidir
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (özellikle >60 yaş, ventriküler hipertrofisi bulunan erkek hastalar)
Düşük debi-düşük gradyanlı aort darlığı bulunan yaşlı olgular
İştah kaybı, hepatomegali, asit ve alt ekstremitte ödeme gibi sağ kalp yetersizliği bulguları
Önceden hipertansiyonu olduğu bilinen bir hastada hipotansiyon görülmesi
Açıklanamayan sol ventrikül duvar kalınlığı (≥ 12 mm) ve dilate olmamış sol ventrikül
Eko'da azalmış longitudinal sol ventriküler strain, fakat apikal bölgenin korunmuş olması
Sol ventrikül kalınlığı ve QRS voltajı arasında uyumsuzluk (düşük QRS voltajı olmaması kardiyak amiloidozu ekarte ettirmez)
Bilateral karpal tünel sendromu öyküsü ile beraber hipertrofik ventrikülü olan erkek hasta
Açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi olan yaşlı erkek hastada hipertansiyonda yoksa wtTTR amiloidoz düşünülmelidir
Yaygın kullanılan kardiyovasküler ilaçlara intolerans (digoksin, ADEinh, ARB, beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri)
Sol ventrikül hipertrofisi veya hipertrofik kardiyomiyopati bulunan bir olguda perikardiyal efüzyon, atrioventriküler ileti bloğu, interatriyal septumda kalınlaşma veya valvüler kalınlaşma gibi bulguların eşlik etmesi
ADEinh: Anjiyotensin dönüştürücüenzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri.

görülen bulgulardandır. Bacaklarda, sakral bölgede ve skrotal bölgelerde de görülebilir. Juguler venöz basınç hastaların genelinde artmıştır ve hastanın juguler venöz dolgunluğu olup olmadığını 45° açıda yatarken hem inspeksiyonla hemde hapatojuguler reflü testi ile değerlendirilmelidir.

Göz kapağı muayenesi oldukça önemlidir, çünkü periorbital purpuranın KY ile birlikte görülmesi KA için patognomoniktir (özellikle AL tip için).^[42]

5.2 Kardiyak amiloidi düşündüren hasta özellikleri

Kardiyak amiloidoz tanısının konulması için öncelikle hastalıktan şüphe duyulması gerekmektedir. Eğer tanıdan şüphelenilmezse tanı konulamaz. Hangi hastalarda KA'dan şüphelenilmesi gerektiği Tablo 2'de özetlenmiştir.^[43,44]

AL tip KA'lı hastalar tipik olarak 40 yaş üzerinde olurken, wtTTR amiloidozlu hastalar tipik olarak 60 yaş üzerinde görülür her müteakip dekada görülme oranı artar. mTTR amiloidozlu hastalar ise 30 ila 70 yaş arasında görülebilirler.^[23] AL tip KA'lı hastalar da genellikle başka organ tutulumu da vardır. En yaygın olarak eşlik eden durumlar; nefrotik sendrom, hepatomegali, periferik nöropati, makroglossi, purpura ve kanama diyatezidir. Bunlar arasında AL tip için patognomonik olan periorbital purpura ve makroglossidir.^[33]

Mutant TTR amiloidozu klinik görünümüne genetik mutasyonun yerine bağlı olarak farklı yansımaktadır. Klinik yalnız nöropati, yalnız kardiyomiyopati yada her ikisinin birlikteliği şeklinde olmaktadır. Elli yaş üzerinde, açıklanamayan sol ventrikül kalınlığı ve KY olan veya diyastolik disfonksiyonu olan herhangi birinde mTTR amiloidozdan şüphelenilmelidir.

Wild tip TTR amiloidozlu (senil amiloidoz) yaşlı hastaların büyük çoğunluğunda kalpte biriken amiloid depositlerin klinik olarak bir anlamı yoktur. Bununla birlikte atriyal amiloidoz ve atriyal fibrilasyonla ilişkileri vardır. Çok küçük bir kısmında ventriküler birikim masif olabilir ve KY'ne yol açar. Ventriküler amiloid birikimi yaşla artar ve siyahlarda daha fazla görülür. KY ile seyreden wtTTR hastaları AL KA'lı hastalara göre daha yaşlı olup, daha fazla sol ventrikül kalınlaşmasına sahiptirler.^[46] Karpal tünel sendromu hastaların önemli bir kısmında görülürken bazı hastalarda TTR birikimi spinal stenozda da neden olabilir.

6.0 TANIDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

Ebru Özpelit

6.1 Genel tanısal yaklaşım

Kardiyak amiloidozda tanısal yaklaşımın en önemli basamağını, klinik şüphe oluşturmaktadır. Kardiyak ya da sistemik amiloidozu düşündüren klinik bulgular varlığında, EKO'da belirgin hipertrofi ve EKG'de düşük voltaj varsa, kardiyologun amiloidoz tanısında

ısrarcı olması, tanıyı doğrulamak için şarttır. Çünkü tanısız testlerin hemen hepsinde yanlış negatiflik ve düşük sensitivite önemli bir sorundur. Amiloidozun tipine ve tuttuğu organa göre tanısız yaklaşım her hastada farklı ilerleyebilir. Ancak genelde, KA şüphesi, klinik bulgulara eşlik eden EKO ve EKG bulguları ile oluşmaktadır. Bu noktada, bir önceki bölümde özetlenen klinik bulguların akılda tutulması çok önemlidir. Amiloidoz tanısında kullanılan testlerin, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesi (hematoloji, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, nöroloji, nefroloji, kardiyoloji, romatoloji, gastroenteroloji) ve tüm bu branşlarda amiloidoza yönelik farkındalık ve tecrübenin henüz istenen seviyelerde olmaması, tanıyı zorlaştıran bir başka etkidir. Amiloid proteini, pek çok organda tutulabilmekte, ve tuttuğu organla ilişkili semptom ve bulgulara yol açmaktadır. Bu nedenle klinik bulgular çoğunlukla, karakteristik bir tablo ortaya koymamakta ve çok farklı farklı olabilmektedir. Bunun da ötesinde, hasta her şikayetinde, semptomla ilişkili branşta değerlendirildiği ve bu bulguların her biri genelde ayrı ayrı değerlendirilip, tedavi edilmeye çalışıldığı için sistemik amiloidoz tanısını koymak zor olabilmektedir. Örneğin, hazımsızlık, ishal gibi şikayetlerle gastroenterolojiye giderek bu yönde tedavi alıp, sonrasında karpal tünel sendromu nedeniyle ortopedide opere olup, halsizlik, kilo kaybı gibi şikayetlerle de doktor doktor dolaşarak tanı alamayan amiloidoz hastaları hiç de az değildir. Yapılan bir araştırmada, 500'den fazla AL tipi amiloidoz hastasında, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 2 yıl olarak saptanmıştır.^[47] Yine bu araştırmada, hastaların amiloidoz tanısı alana kadar, en az 5 farklı branştan doktora gitmek zorunda kaldığı görülmüştür. Kardiyologlara başvurunun, hematoloji-onkoloji ve nefrolojiye göre daha sık olmasına rağmen, olguların sadece %18.7'de, kardiyolog tarafından tanı konulduğu ortaya konmuştur.^[47]

Bu zorluklara rağmen kardiyoloji, amiloidoz tanısını koymada diğer branşlara göre daha avantajlı bir konumdadır. Çünkü, daha önce de belirtildiği gibi amiloid birikimi tuttuğu organla ilişkili genelde non-spesifik bulgulara yol açarken, kardiyak tutulum, kardiyologun ilk bakışta saptayabileceği daha patognomonik bir bulgu vermektedir. EKO'da hipertrofi + EKG'de düşük voltajın, klinik bulgularla birlikte görüldüğü her hastada KA ısrarcı bir yaklaşımla araştırılmalıdır. Bunun için, EKG, serum biyobelirteçleri, EKO, nükleer görüntüleme, kardiyak MR, genetik

inceleme ve histopatolojik değerlendirme bu yazının Tanısız Uzlaşım Algoritmasında gösterildiği üzere kullanılmalıdır (bkz. Tanısız Uzlaşım Algoritması). Her testin KA tanısını koymadaki kısıtlılık, duyarlılık ve özgüllük değerlerini bilmek tanısız süreçte çok çok önemlidir. Bütünleyici yaklaşım ve mümkünse multidisipliner konseyler ile hastaların değerlendirilmesi, tanıya ulaşmakta kolaylaştırıcı bir etkidir.

Amiloidin varlığını göstermede, doku tanısı yani histopatolojik inceleme her ne kadar altın standart olsa da, kardiyak biyopsi, komplikasyon riski nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Diğer doku biyopsileri ise (rektum, karın yağ dokusu, ağız içi) organ tutulumunun farklı ve bazen de yamasal tarzda (patchy) seyretmesi nedeniyle, her hastada farklı sonuçlar verebilmektedir. Biyopsi alınacak doku tercihinde, işlemin kolaylığından ziyade, semptomatik organın seçilmesi göz önünde tutulmalıdır. Dolayısıyla klinik şüphenin yüksek olduğu bir hastada, amiloid yönünden negatif tek bir biyopsi sonucu da amiloidozu ekarte ettirmemelidir. Farklı kalp dışı organlardan çoklu biyopsilerin alınması yada tecrübeli ellerde farklı odaklardan kardiyak biyopsi yapılması gerekli olabilmektedir. Yine çok küçük ve yüzeysel alınan biyopsi örneklerinin ve uygun şekilde hazırlanıp boyanmamış patoloji preparatlarının da yanlış negatifliğe sebep olabileceği unutulmamalıdır. Bu noktada, patoloğun da amiloidoz yönünden yüksek klinik şüphe ile ilgili bilgilendirilmesi ve tercihen patolojik incelemenin de bu alanda tecrübeli gözlerle yapılması önemlidir.

Kısaca özetlemek gerekirse, KA'nın tanısız değerlendirmesi, 4 basamaktan oluşmaktadır. Bunlar;

1. Klinik bulgularla amiloidozdan şüphe etmek,
2. Spesifik görüntüleme yöntemleri ve gerekirse doku biyopsisi ile amiloid birikimini göstermek,
3. Amiloidoza sebep olan öncü proteini saptamak,
4. Organ tutulumunu değerlendirmek.

6.2 EKG

Amiloid fibrilleri, kalpte ekstraselüler yerleşimli olarak biriken ve elektriksel olarak sessiz olan bir materyal olduğu için EKG'de düşük voltaja sebep olur. Ancak klasik 'düşük voltaj' tanımını karşılayan EKG (QRS toplam amplitüdünün, ekstremitederivasyonlarında ≤ 0.5 mV, prekordiyal derivasyonlarda ise ≤ 1 mV olması), KA vaka serilerinde, farklı oranlarda bildirilmiştir. AL tipi KA'da düşük voltaj sıklığı %60

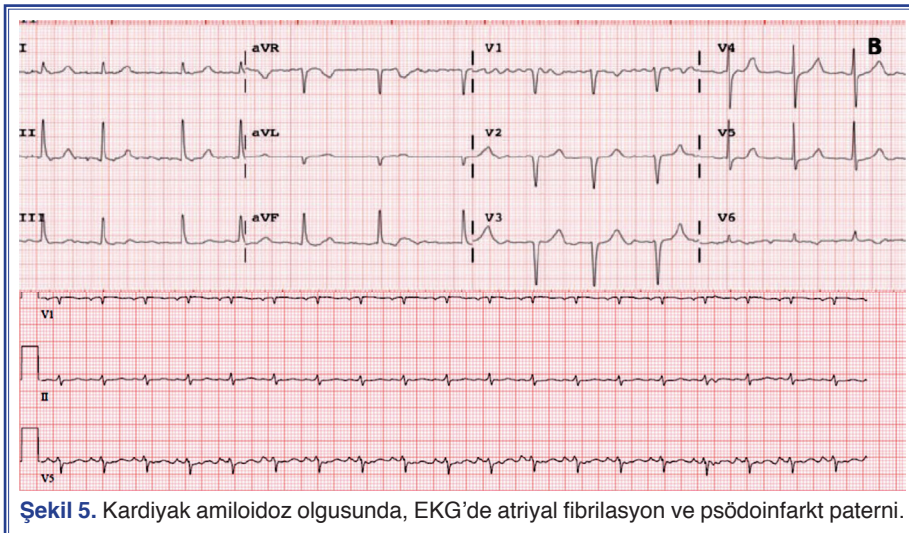
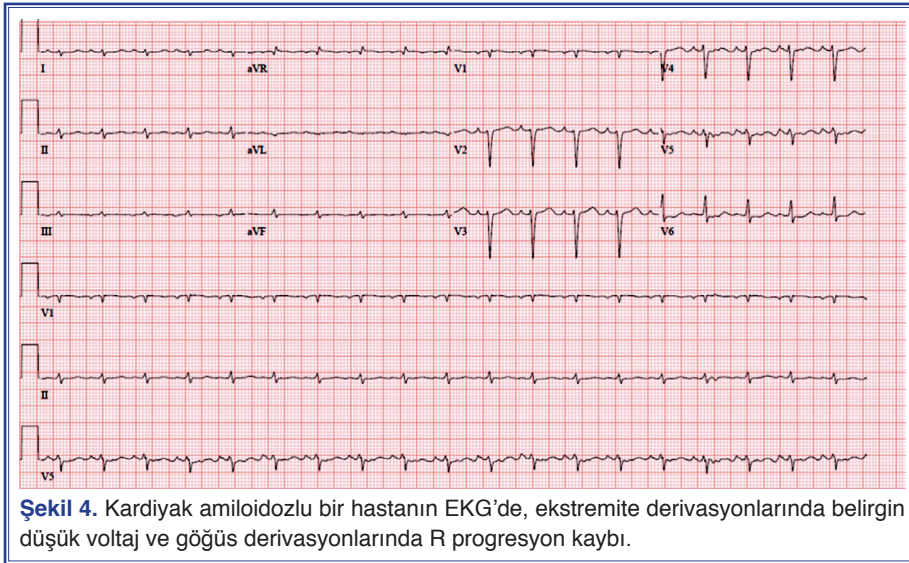
iken, TTR tip amiloidozda %20'ler kadar az olabilmektedir.^[48,49] KA'da, düşük voltaj daha çok ekstremite derivasyonlarında belirgindir (Şekil 4). Göğüs derivasyonlarında psödoenfarkt paterni olarak tanımlanan R dalga progresyonunda azalma, oldukça sıktır (Şekil 5).^[43] Dolayısıyla klasik düşük voltaj bulgusu yerine, sol ventrikül duvar kalınlığı ile orantısız QRS voltajı, KA için daha duyarlı ve spesifik bir bulgudur. Bu nedenle bazı yayınlarda, KA için spesifik, SV duvar kalınlığı/ total QRS voltajı oranı gibi kriterler tanımlanmış olsa da, üzerinde fikir birliği oluşmuş bir eşik değerden bahsetmek, henüz mümkün değildir.^[50]

EKG'deki düşük voltaj, amiloidin erken bir bulgudur; kalp yetmezliği kliniğinden, hatta EKO'da bariz sol ventrikül hipertrofisinin saptanmasından da önce oluşur.^[51] Amiloidoz her ne kadar ventrikülleri

olduğu kadar atriumları da tutsa da, P dalgası genellikle normal voltajdadır.^[51] Ancak P dalga morfolojisinde anormallikler gözlenebilir. En sık olarak, iletinin yavaşlaması ve atriyal ileti süresinin uzamasına bağlı olarak P dalga süresinde uzama görülebilmektedir.^[51] Atriyal fibrilasyon, dal blokları ve AV bloklar da ilerlemiş vakalarda görülebilen diğer EKG bulgularındandır.^[52]

6.3 Serum biyobelirteçleri

Kardiyak amiloidoz tanısında serum biyobelirteçleri, hem tanısal aşamada, hem prognostik değerlendirme ve evrelemede hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. KA'dan şüphe duyulan bir hastada ilk istenecek serum biyobelirteçleri, BNP yada NT pro-BNP ve kardiyak troponin olmalıdır. NT-proBNP tüm kalp yetmezliği hastalarında



yüksek olsa da KA'da, orantısız bir yükseklik mevcuttur.^[53] BNP yüksekliği, hem amiloid dokusunun miyositlere kompresyonundan hem de yüksek dolum basınçlarından kaynaklanmaktadır.^[51]

Ayrıca, dolaşımdaki hafif zincirler, p38 mitojen-activated protein kinaz aracılığıyla direkt olarak da NT-proBNP salınımına yol açarlar.^[54,55] Bu nedenle aynı hemodinamik etkilerde, AL tipi KA'da, transtiretin tipine göre daha yüksek BNP seviyeleri olur.^[53] Amiloid fibrillerinin, miyositlere kompresyon yoluyla yaptığı hasar troponin düzeylerinde de artışa sebep olur. Troponindeki yükseklik genelde çok düşük seviyelerde ve kroniktir. Akut MI seyrindeki yükselme ve düşme, bu hastalarda görülmez.^[51]

Kardiyak amiloidozdan şüphelenip, orantısız BNP yüksekliği ve hafif yüksek troponin düzeyleri saptanan hastada, sonraki aşama, bir yandan doku tanısı ile amiloidozun varlığını saptamak bir yandan da amiloid tipini ortaya koymak olmalıdır. KA'nın en sık sebebi AL tipi olduğu için, öncelikle buna yönelik olarak, idrar ve kanda monoklonal protein analizi yapılmalıdır. Bu amaçla rutinde en sık yapılan test idrar ve serum protein elektroforezi olsa da, bu testin duyarlılığı oldukça düşüktür (%66).^[56] Günümüzde, monoklonal proteine yönelik taramada, serum immunoglobulin serbest hafif zincir testi ile serum ve idrar immunofiksasyon testleri yapılmaktadır. Protein elektroforezi, serum immunofiksasyon, serum immunoglobulin serbest hafif zincir analizi ve idrar immunofiksasyonunun dördü bir arada kullanıldığında, tanısal duyarlılık %98'e ulaşmaktadır.^[56]

Serum serbest hafif zincir analizi, günümüzde altın standart olarak kabul edilen 'Freeligh testi' ile yapılmaktadır.^[57] Ancak amiloidoz hastalarında çoğunlukla eşlik eden renal disfonksiyon nedeniyle, serumda serbest hafif zincirlerde artış olabilmektedir. Bu durumda monoklonal paraproteinemiye kanıtlamak için kappa/lambda oranına (κ/λ oranı) ya da aradaki farka bakılması önerilmektedir.^[58] Kappa/lambda oranı normalde 0.26–1.65 arasında değişmektedir; >1.65 değerler kappa hafif zincir tutulumunu, <0.26 değerler ise lambda hafif zincir tutulumunu işaret eder.^[58] AL tipi amiloidozda sıklıkla lambda tutulumu gözlenir. Tutulan ve tutulmayan hafif zincirler arasındaki fark ise dFLC olarak tanımlanmaktadır. Örneğin bir hastanın lambda serbest hafif zinciri 300 mg/L, kappa ise 20 mg/L ise dFLC

280 mg/L olacaktır. Bu parametre günümüzde hem tanıda, hem evrelemede, hem de tedaviye yanıtı değerlendirilmede kullanılmaktadır.^[59] Ancak anormal serbest hafif zincir oranı yada farkının her zaman AL tipi amiloidoz anlamına gelmediği de akılda tutulmalıdır. Çünkü >65 yaş popülasyonda yaklaşık %3–5 oranında bildirilen MGUS (monoclonalgammopathy of undetermined significance) yani önemi belirsiz monoklonalgammopati, özellikle wtTTR ile birlikte bulunursa, bu hastalarda amiloidozun nedenini saptamak oldukça güç hale gelmektedir.^[60] Bu hastalarda amiloid sub tiplendirmesinde, günümüzde altın standart olarak kabul edilen, ancak henüz çok yaygın olarak kullanılmayan massspektrometri ayırıcı tanı için şart hale gelmektedir.^[61]

Tanısal bu testlerin dışında, amiloidozun organ tutulumlarına bağlı olarak, standart laboratuvar testlerde de anormallikler görülebilmektedir. Özellikle sıklıkla eşlik eden albüminüri ve nefrotik sendroma bağlı olarak, hipoalbuminemi, proteinüri ve hiperkolesterolemi olabilmektedir. Yine eşlik eden karaciğer tutulumu, alkalin fosfataz, bilirubin ve ürik asid seviyelerinde artışa, faktör X seviyelerinde ise düşüşe sebep olabilmektedir.^[59]

Tanı dışında, serum biyobelirteçleri evreleme amaçlı da kullanılmaktadır. Mayo Clinic tarafından AL tip KA için geliştirilen evrelemede, dFLC (>18 mg/L), troponin T (>0.025 ug/l) ve NT-proBNP (>1800 ng/l) kriterlerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilmekte ve her üçünün de var olduğu hastalar Evre 3 olarak tanımlanmaktadır. Evre 3 hastalarda ortalama survi 3.5–4 ay olarak bildirilmiştir.^[29]

Yine dFLC ve NT-proBNP tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Hematolojik yanıt dFLC'deki düşüşle, organ yanıtı ise NT-proBNP'deki düşüşle koreledir. Hematolojik yanıt, organ yanıtından önce oluşur ve organ yanıtı açısından prediktif değere sahiptir.^[59] Klinik pratikte, organ yanıtının en önemli ve objektif bulgusu NT-proBNP değerindeki düşüştür.^[30] Bazal değeri ≥ 650 ng/L olmak şartıyla, NT-proBNP'de >%30 ve >300 ng/L düşüş, tedaviye organ yanıtının olduğunu gösterir.^[62] Bazal dFLC değeri >50 mg/l olan hastalarda, dFLC hematolojik yanıtı değerlendirmek için uygundur; tedaviyle %50 düşüş olması kısmi yanıt anlamına gelirken, 40 mg/l'nin altına düşmesi çok iyi yanıt anlamına gelmektedir.^[63]

7.0 TANIDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Omaç Tüfekçiöglü

Günümüzde görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle KA farkındalığı artmıştır. Ancak halen tanı çoğu zaman son dönem hastalarda konulmakta ve kötü prognoz ile seyretmektedir. Çoğu KA hastasında yüksek klinik şüphe; anemnez, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulguların birleştirilmesi ile oluşmaktadır.

7.1 EKO

Kardiyak amiloidoz sol ventrikül konsantrik hipertrofisi birlikteliğinde normal veya küçük sol ventrikül kavitesi ile karakterizedir. AL amiloidoza kıyasla, aTTR amiloidozda sol ventrikül hipertrofisi çok daha belirgindir. Ancak normal veya normale yakın duvar kalınlığı amiloid kardiyomiyopatiyi ekarte ettirmez. Ekokardiyografide ilk dikkat çeken bulgu sol ventrikül hipertrofisinin EKG bulgusu ile orantısız olmasıdır (EKG’de voltajın normal olması, hipertrofi ile orantısız hipertrofi bulgusu veya düşük voltaj olması). Özellikle EKG voltaj kriteri ile sol ventrikül hipertrofisi paradoksu en belirgin olarak AL amiloid vakalarında görülür. Amiloidoz tutulumu öncesi hipertansiyonu olan aTTR hastalarında EKG de bir miktar sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri görülebilir. Hastalığın erken döneminde abartılı fraksiyonel kısalma vardır, ancak hacimlerden hesaplanmış debi düşüktür ve sol ventrikül duvarında diyastolik inceleme oranı da azalmıştır. Erken dönemde bazen sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu da görülebilir, diğer hipertrofik kardiyomiyopatilerden ayırt edilmesi gerekir. İki boyutlu ekokardiyografide diğer bulgular; her iki atriyumda genişleme, papiller adalelerde hipertrofi, atriyoventriküler kapaklarda kalınlaşma, sağ ventrikül serbest duvarında hipertrofi, inter-atriyal septumda kalınlaşma (ekokardiyografik “drop-out” bölgesinin kaybolması), hafif perikardiyal effüzyon, sinüs ritminde olmasına rağmen intrakardiyak trombus oluşması ve hipertrofik sol ventrikül miyokardında ultrason kazanç ayarlarının azaltılmasına rağmen görülen tipik “granüler parlaklıklar”dır. Kapaklardan en çok aort kapak tutulur. Düşük debi-düşük gradiyenli aort darlığının nedenlerinden biri KA’dır.^[41,64-66]

Sistolik disfonksiyondan önce diyastolik disfonksiyon ön plana çıkmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği bulguları sistolik disfonksiyondan çok diyastolik disfonksiyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Hem sol hem de sağ ventrikülde ileri diyastolik disfonksiyon bulgu-

larına sık rastlanır, hatta erken dönemde sol ventrikül anormal relaksasyon örneği varken bile çok abartılı E/e’ oranı gözlenir. Doku Doppler incelemede E’ nün ilerleyici ve ciddi azalışı, amiloid kardiyomiyopatisini, E’ nün hafifçe azaldığı konstriktif perikardit ve hipertrofik kardiyomiyopatiden ayırımını sağlayabilir. Doku Doppler incelemede S hızı da düşük bulunur.^[65,67]

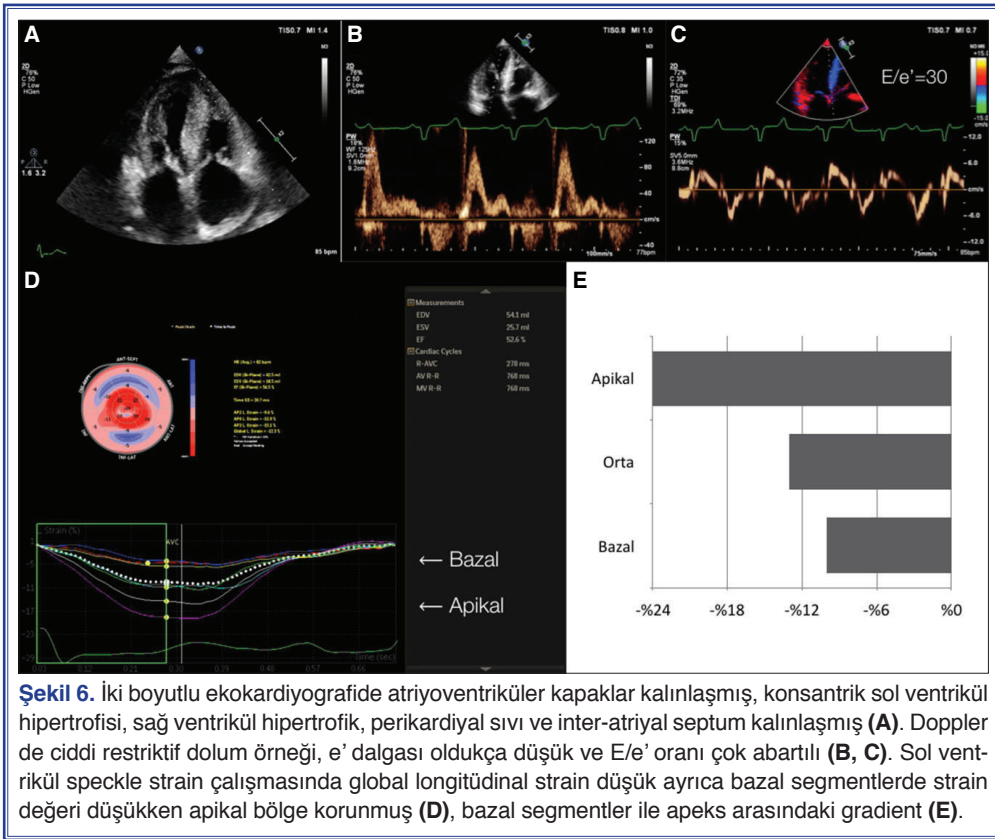
Sol ventrikülde miyokardiyal liflerin sıralanış özelliği nedeniyle amiloid birikimi bazal segmentlerde fazla apikal segmentlerde oldukça azdır (korunmuş apikal bölge). Deformasyon teknikleri ile yapılan ekokardiyografik görüntüleme yöntemlerinde tipik amiloid tutulumunda apikal bölgelerin deformasyonunun korunduğu bazal segmentlerde ise deformasyonun ileri derecede bozulduğu gösterilir (Şekil 6). Deformasyon görüntülemeye korunmuş apikal bölge, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiyopatiye bağlı sol ventrikül hipertrofisinden amiloidozu %93 sensitivite ve %82 spesifite ile ayırt etmektedir.^[68] Septumun bazal ile apikal bölgelerinin longitudinal strain oranının >2.1 olması da amiloidozu; hipertansiyona bağlı hipertrofidan, Fabry Hastalığı ve Friedreich Ataksisinden ayırt edebilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati veya hipertansif kalp hastalığına göre sadece longitudinal strain değil sirkumferansiyel ve radyal strain de azalmıştır. Hipertrofik kardiyomiyopatiden farklı olarak, aTTR amiloidozlu olgularda sol ventrikülde olduğu gibi sağ ventrikülde de bazal longitudinal strain’in düştüğü ama sağ ventrikül apeksinin korunduğu bildirilmektedir.^[69]

İki boyutlu ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlığının ciddiyeti, diyastol sonu hacmin azalması, fraksiyonel kısalma oranının azalması, perikardiyal effüzyon ve EKG de düşük voltajla birlikte düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun olması, sağ ventrikül dilatasyonu ve restriktif dolun örneği olması amiloidozda kötü prognozu gösterir (Şekil 6).^[64,65,67]

7.2 Kardiyak MR

Kardiyak amiloidozda manyetik rezonans (MR) görüntüleme tanı, takip ve prognoz tayininde kullanılır. MR görüntülemeye en sık cine-MR (CMR), geç gadolinium kontrastlanma (Late gadolinium enhancement-LGE) ve T1 mapping yöntemleri kullanılır.

CMR yüksek uzaysal çözünürlük özelliğine sahiptir ve 2-boyutlu ekokardiyografide elde edilen görüntülere benzer anatomik değerlendirilmede kullanılır. CMR de iki boyutlu ekokardiyografideki gibi sol ventrikül hipertrofisine ve restriktif bulgulara bakı-



lır (küçük veya normal kavite çapı, perikardiyal sıvı, biatriyal dilatasyon, sağ ventrikül hipertrofisi). İnter-atriyal septumun kalın olması (>6 mm) spesifik bir bulgudur ancak %20 hastada görülür. Perikardiyal ve plevral sıvı da görülebilir.

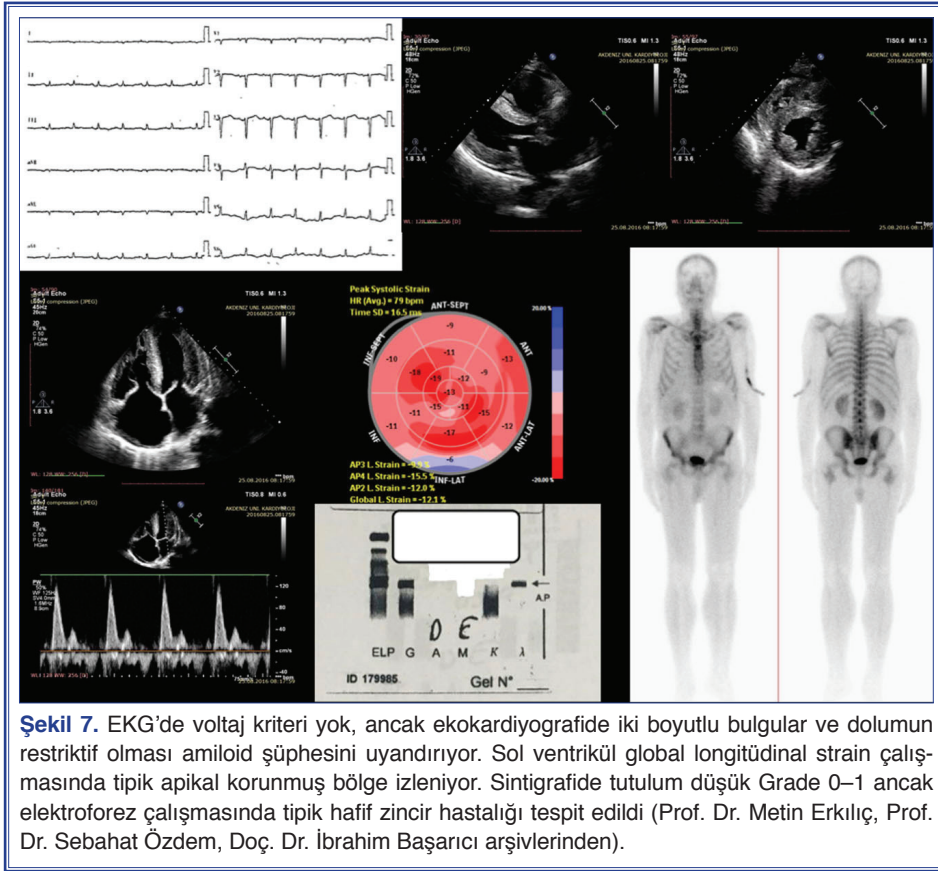
Gadolinium miyokardiyal ekstra sellüler bölgenin biyolojik ve hacimsel özelliğine göre spesifik tutulum gösterir. KA'da amiloid birikimine bağlı ekstra sellüler ekspansiyon olur ve gadolinium bu bölgede birikir. Gadolinium enjeksiyonu sonrası erken dönemde epikardiyal-endokardiyal kontrast tutulum gradienti oluşur, endokart daha fazla tutulum gösterir. Daha sonra geç fazda belirgin endokardiyal tutulum olur. LGE spesifik olarak tüm ventrikül de subendokardiyal veya transmural tarzdadır. Septumda sağ-sol ventrikül subendokardiyal LGE beyaz çizgileri ile ortada siyah mid-miyokardiyal bölge “Zebra-like pattern” görünümü ortaya çıkartmaktadır.^[65,70] Amiloid birikiminde kalbin manyetik özelliğinin longitudinal relaksasyon zamanı (T1) uzar. T1 değerinin uzaması KA'da amiloid birikiminin gösterir.^[65] T1 değerinin kontrast öncesi ve sonrası farkı ekstra sellüler hacim ile korelasyon gösterir, fark arttıkça hacmin de arttığını gösterir. Ekstra sellüler hacim özellikle aTTR de AL amiloide göre

çok daha fazla artar.^[70,71]

Kardiyak amiloid gadolinium dağılım kinetiği bozar. Kan havuzu ve miyokarttan aynı anda hızla yıkanır bu şekilde sol ventrikül kan havuzu ile miyokart ayrımını yapmak mümkün olmaz. Bu fenomen “Miyokardiyal Nulling” olmaması şeklinde tanımlanır. MR görüntüleme de arka plan görüntülerin örtülerek patolojik bölgelerin daha belirgin hale getirilmesine “Nulling” denir.^[72]

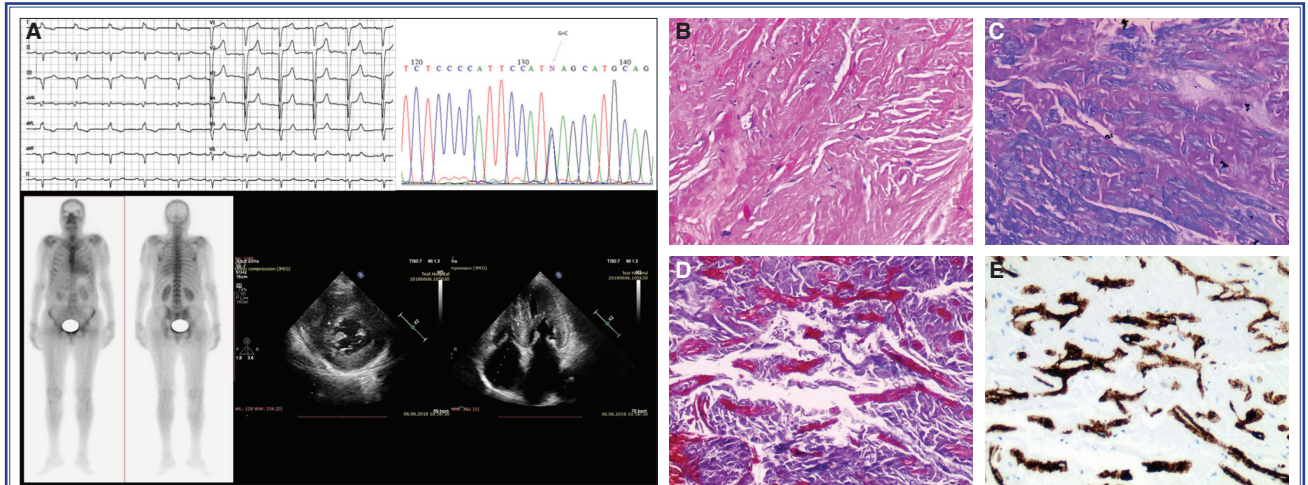
7.3 Kemik sintigrafisi

Sintigrafi özellikle aTTR amiloid tanısı için yüksek sensitiviteye sahiptir. ^{99m}Tc ile işaretlenmiş bifosfanat bileşikler olan profosfonat (PYP), 3,3-difosfano-1,2-propanodikarboksilik asit (DPD) ve hidroksidifosfonat (HDP) bağlanmış ajanlar kullanılır. Ekokardiyografi ve MR ile tanı konulamamış aTTR amiloid tutulumunu göstermede kullanılır, sensitivitesinin %100'e yakın olduğu kabul edilir. Bir diğer kullanım yeri de AL ve aTTR amiloid birikiminin ayırıcı tanısı içindir. Kemik sintigrafisi ajanları az miktarda AL amiloidde tutulum gösterebilirler çoğunlukla aTTR için spesifiktirler ayrıca tutulumun vücudun diğer bölgelerindeki dağılımı da her iki has-



talık için farklı özellik gösterir. AL de ^{99m}Tc -DPD ve ^{99m}Tc -HDP kullanımında kas tutulumu olmaz

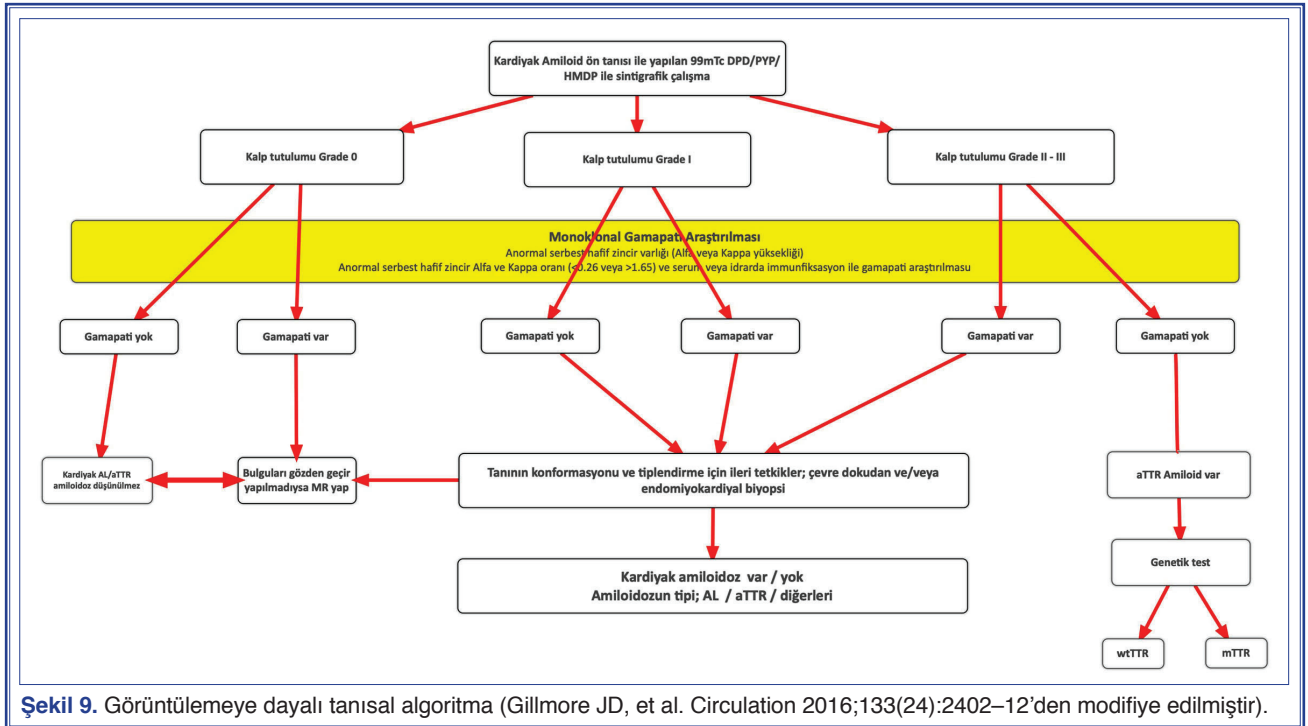
ancak viseral organlarda (dalak, karaciğer) tutulum olur, kardiyak tutulum vakaların yarısından azında



Tablo 3. Görüntülemeye dayalı testlerin klinik kullanımdaki yeri

	Klinik şüphesi	Subklinik erken tanı	Tanı	AL/aTTR ayrımı	Prognoz
İki boyutlu ve M-Mod ekokardiyografi	✓✓✓	✗	✓	✗	✓✓✓
Speckle Strain Görüntüleme	✓✓✓	✓	✓	✗	✓✓
MR	✓	✓✓	✓✓✓	✓	✓✓✓
Kemik sintigrafisi	✓	✓✓	✓✓✓	✓✓	✗
PET/CT	✓	✓	✓✓	✓	✓

✗: Kullanım yeri yok; ✓: Kullanımı az; ✓✓: Kullanımı orta derece; ✓✓✓: Sık kullanılır.



olur. Ancak aTTR de muhtemelen birikimle birlikte kalsiyum birikimi de olması nedeniyle kalp tutulumu önde gelir, ardından kas dokusunda (kas dokusundan zengin olan gluteal, omuz, göğüs duvarı ve abdominal ön duvarı) tutulum olur.^[65,73] AL ile aTTR ayrımı için 99mTc-PYP tutulumu kalp gölgesi ile kontrolateral akciğer dokusunun oranlanması ile yapılır; oranın <math><1.5</math> olması AL, ≥ 1.5 olması da aTTR olarak yorumlanır.^[74] Özellikle aTTR tanısı için yapılan taramalarda 99mTc-PYP ve 99mTc-DPD en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptirler.^[74] Sintigrafide kalp tutulumu Grade 0 dan Grade III'e kadar derecelendirilir. Grade 0 da hiç tutulum yok iken Grade III'de tutulum kemik tutulumu kadar yoğundur (Şekil 7, 8a-e).

Pozitron emisyon tomografik (PET) görüntüleme KA tanısında yeri vardır, diğer hipertrofilardan ayrırcı

tanı yapabilmektedir. Ancak bilgi birikimi kardiyak amiloid alt tiplerinin belirlenmesinde yeterli değildir.^[75,76]

7.4 Görüntülemeye dayalı tanısal algoritma

Klinik semptomlar, ekokardiyografi ve/veya MR bulguları ile KA şüphesi olan hastalarda plazma hücre diskrazisi aranmalı ve birlikte hem tanı hem de tiplendirme için kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Gamapatisi olmayan Grade II-III tutulum gösteren hastalarda çok yüksek olasılıkla aTTR amiloid vardır ve tiplendirme için genetik test yapılması önerilir. Tutulumu Grade II olup gamapatisi olan hastalar ile Grade I olup gamapatisi olsun veya olmasın tüm hastalara doku tanısına gidilmesi önerilir. Tutulumu Grade 0 olan hastalarda gamapati var ise doku tanısına, yok ise ve klinik şüphesi var ise tetkiklerin tekrardan gözden geçirilmesi

önerilir. Görüntülemeye dayalı testlerin klinik kullanımındaki yeri Tablo 3’de ve tanısal algoritma da Şekil 9’da özetlenmiştir.^[77]

8.0 TANIDA HİSTOPATOLOJİK/GENETİK ANALİZ – Meral Kayıkçoğlu

8.1 Histopatolojik analiz (doku biyopsileri)

Amiloidoz tanısında, tüm yöntemler içerisinde amiloid fibrillerin amorf birikimlerini gösteren histopatolojik inceleme yani biyopsi altın standarttır. Gelişen teknoloji ile dokuda amiloidozun saptanması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB), amiloidoz tanısı için uygun seçilmiş hastalarda neredeyse %100’lük duyarlılığa sahip genel komplikasyon oranı düşük (deneyimli ellerde %1–2), basit, invazif bir yöntemdir.^[78] Alternatif dokuların da biyopsi örneklerinden (örn karın cilt altı yağ dokusu, rektal mukoza, minör tükürük bezleri, vb) amiloidoz tanısı konabileceği için çoğu vakada EMB yapmaya gerek yoktur. Bir hastada KA’nın tipik noninvazif görünümü ile birlikte kalp dışı bir dokudan amiloid için pozitif biyopsi sonucu varsa, EMB yapılmasına gerek yoktur. Biyopsi alınacak diğer organlarda klinik olarak tutulum olması gerekmemektedir.^[79]

Abdominal yağın subkütan aspirasyonu, hafif zincir (AL) amiloidozlu hastaların >%70’inde amiloidoz için pozitif olarak boyanır, ancak bu dokuyu rutin olarak kullanmayan laboratuvarlarda yanlış pozitif sonuçlar sık görülebilmektedir. Kemik iliği, AL amiloidoz şüphesinde tanısal algorithmada ilk çalışılması gereken biyopsi alanıdır.^[78,79] Çünkü hastaların %80’inde bir plazma hücresi diskrazisi olduğunu ortaya koymakta ve amiloid birikimlerini %60 oranında göstermektedir. Farklı biyopsi alanlarının kalıtsal mTTR’de histolojik tanısı için duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. Sural sinir biyopsisi %79–80 olguda duyarlı iken erken başlangıçlı Val30Met varyantında dudaktan tükürük bezi biyopsisinde duyarlılık %91’e ulaşır. Ancak abdominal yağ biyopsisi, %14–83 arasında çok değişken duyarlılığı nedeniyle bu hastalarda belirsizlik yaratabilmektedir.^[80]

Amiloid, miyokardiyum, damarlar, endokardiyum, kapaklar, epikardiyum veya parietal perikard dahil olmak üzere kalbin herhangi bir yapısında birikebilir. Önemli olarak, bu birikme yerleri spesifik değildir ve herhangi bir kalp amiloidoz formunda ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, vasküler tutulum daha sıklıkla hafif zincir (AL) tipi amiloidozisde görülür ve

gözlenen interstisyel birikim de bu tip amiloidoz varlığında daha şiddetlidir. Amilode bağlı KMP’de ventriküler duvarlarda kalınlaşma tipik olarak konsantrik veya orantısız septal kalınlaşma şeklindedir. Başlangıçta amiloid proteini, postero-bazal ventriküler septumda birikme eğilimindedir ve hipertrofik KMP’nin kaba görünümünü taklit edebilir. Hastalık ilerledikçe, amiloid birikimi daha belirgin ve yaygın hale gelir. Amiloidin, endokardiyal birikimi de nadir değildir, ancak daha az belirgindir. Endokardiyal birikime en sık sol atriyumda rastlanır. Amiloidoz, epikardiyal koroner damarları da sık tutmakla birlikte genellikle bu damarlarda tıkanıklığa yol açmaz. Özellikle epikardiyal koroner arterlerin vazo vazorumlarında amiloid birikintilerinin oluşması ve tıkanması söz konusudur. Bunun dışında sadece intramural ufak koroner dalları, amiloide bağlı tıkanabilir.^[79]

Histolojik olarak miyokardiyal amiloid birikimi, tipik olarak düzensiz ve yama tarzındadır; perisellüler veya nodüler olabilir. Birikimler, özellikle subendokardiyal ve midmural bölgelerde, subepikardiyal bölgeden daha fazla olma eğilimindedir. Yama tarzı birikim nedeniyle biyopsi alanlarında amiloid saptanmasa bile, amiloidoz tanısının kesin olarak dışlanamayacağı unutulmamalıdır.^[78-80]

Amiloidozda, miyokardın mikroskopik incelemesi, ağırlıklı olarak ekstrasellüler alanda amorf hiyalin birikimler gösterir. Elektron mikroskopunda bunların dallanma yapmayan fibrillerden (7–10 nm çapında) oluştuğu görülür. Bu fibriller, kongo kırmızısı (polarize ışık altında yeşil çift kırılmaya yol açan), tioflavin (yoğun sarı-yeşil floresan üreten) ve sülfatlanmış alsiyan mavisi (yeşil renk üreten) ile bağlanırlar. Histolojik incelemede temel yaklaşım, bazik veya özel histolojik boyama veya formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü (FFPE) örnekler üzerinde yapılan immünohistokimyasal (IHK) boyama kullanılarak ışık mikroskobu bakışıdır. Bu konvansiyonel tanısal yaklaşımda Kongo kırmızısı ile boyama altın standart olmakla birlikte, özel histolojik boyaların uygulanması önerilmektedir. Kongo kırmızısına bağlanan amiloid fibrilleri ışık mikroskopunda çapraz polarize edici filtrelerle görüntülendiğinde karakteristik elma-yeşili renge çift kırılma gösterir.

Doku biyopsilerinde doğrudan dokuda amiloid varlığını araştıran yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler 1. immunohistokimyasal (antikor bazlı) yöntemler ve 2. proteomik değerlendirme olmak üzere

re 2 ana başlık altında toplanabilir.^[81]

1. İmmünohistokimyasal (İHK) yöntemler

Bunlar, amiloid veya öncü proteinlerine karşı yönlendirilen antikorlarla yapılan işaretlemeye dayalı yöntemlerdir. Klinik senaryoya bağlı olarak antikor panellerinin kullanılmasını gerektirir ki 40'tan fazla sayıda antikor kullanılması kolay değildir. Nadir veya yeni amiloid proteinlerinin bu tekniklerle saptanabilmesi imkansızdır.

a. İmmünoperoksidaz (İP) tekniği, amiloid birikimlerinin doğrudan saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Nispeten hızlı ve formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş (FFPE) dokuda da uygulanabilir olması avantajına sahiptir.

b. İmmünofloresan (IF) tekniği, IP gibi, yaygın ve iyi bilinen bir yöntemdir. IP'ye göre daha iyi hassasiyet ve özgünlüğe sahiptir. Ancak, IF uygulaması için donmuş (frozen) dokunun kullanılması gerekmektedir. Bu, klinik ekibin hastalık için yüksek bir şüphe dizisini sahip olmasını gerektirir.

c. İmmünoelektron mikroskobu da iyi bir başarı ile amiloidoz tanısında kullanılabilir. Güvenilir, direkt bir yöntemdir, ancak teknolojinin kullanılabilirliği, testin maliyeti ve geri dönüş süresinin uzunluğu amiloid tanısında rutin kullanılmasını sınırlamaktadır.

2. Proteomik yöntemleri

Bunlar, depolanan spesifik proteinin doğrudan biyokimyasal analizini içerirler. Bu nedenle de amiloidin tiplendirilmesi için kesin bir yöntemi temsil ettiği düşünülmektedir. Bu başlık, fibrillerin doğrudan amino asit sekanslamasını, western blot metodolojilerini veya kütle ve peptit fragmanlarının yükünü ve bunların kütle spektrometresi gibi bilinen bir standartla karşılaştırılmasını içermektedir. Jel elektroforezi (2D-PAGE) ile protein ayrılması ve eksiz edilen protein noktalarının kütle spektrometresi ile yapılan sonraki analizlerinin, fikse edilmiş örneklerde amiloidi doğru bir şekilde saptadığı gösterilmiştir.^[82] Ancak, yöntem olarak yoğun emek gerektirmektedir ve kardiyak dokudaki yararı henüz belirlenmemiştir. FFPE doku örneklerinden alınan Kongo kırmızısı-pozitif amiloid birikimleri, plastik slayt preparasyonlarından lazer mikrodiseksiyon ve sıvı kromatografi- kütle spektrometrisine (LC-MS/MS) tabi tutulabilir. Bu teknik, IP yöntemlerinde olduğu gibi, rutin FFPE'yi bir kaynak örnek olarak kullanma avantajına sahiptir ve EMB örneklerinin

özel kullanım ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Ek olarak, altta yatan genetik değişikliklerin saptanması için tarama görevi de görebilir. Kütle spektrometresi temelli (MS) yöntemler, çok az miktarda dokudan doğrudan protein tanısına olanak sağlayan yeni tanısal yöntemlerdir. FFPE dokuları, dondurulmuş doku ve taze adipoz dokudan alınan örnekler için geliştirilmiştir. Yöntemin avantajı, arşivsel FFPE doku örneklerinde de kullanılabilmesidir. Lazer mikrodiseksiyon (LMD) olarak adlandırılan özel bir örnekleme tekniği, diğer sağlam doku bileşenlerini kaldırarak özgüllüğü artırmaktadır. LMD'nin sıvı kromatografi/kütle spektrometresi ile duyarlılığı ve özgüllüğü, nadir kalıtsal varyantlarda bile, neredeyse %100'e ulaşmaktadır. Özellikle arada kalınan olgularda en doğru tanı LMD tekniğini takiben kütle spektrometresi (mass spectrometry) ile amiloid birikimlerinin gösterilmesidir.^[83] Ancak, kütle spektrometresi sadece uzman merkezlerde gerçekleştirilmektedir ve malesef ülkemizde henüz uygulanmamaktadır.

Özetle amiloidoz şüphesinde tanısal algoritma, hedeflenmemiş bir biyopsi ile başlar (genellikle abdominal yağ, rektal mukoza, oral kavite mukozası veya minor labial bez). İlk örnekteki başarısızlık durumunda, ilgili bir organın hedeflenmiş biyopsisi (böbrek veya miyokardiyum) izlenir. Amiloidoz biyopsi ile doğrulandıktan sonra, amiloid birikimlerinin alt tiplendirilmesi özellikle uygun terapötik yaklaşımı belirlemek için gereklidir. Serum ve idrarın immünoifiksasyonu ve immünooglobulin içermeyen hafif zincir testi geleneksel olarak amiloidoz tipini sınıflandırmak için kullanılmıştır. Ancak, başta yaşlılar olmak üzere tek klonal gammopati prevalansının yüksekliğinden dolayı, yanlış pozitif yanıt sıktır. Amiloid birikimlerini sınıflandırmak için geliştirilmiş duyarlılığa sahip ileri teknikler ve İHK boyama gereklidir.^[84]

8.2 Genetik analiz

Otuzdan fazla proteinin hatalı katlanması sonucu geliştiği kabul edilen amiloidoz edinsel veya kalıtsal olabilir. Bazı amiloid bozukluklarının, tamamen prekürsör proteinlerdeki kalıtsal anormalliklere bağlı olduğu ve otozomal dominant bir şekilde kalıtıldığı anlaşılmıştır.^[85] Ayrıca, genetik olarak belirlenmiş faktörler, edinsel amiloidoz gelişimini de etkileyebilmektedir. Amiloid alt birim proteinleri ve bunların prekürsörleri ile ilişkili genleri etkileyen 500'ün üzerinde mutasyon ve polimorfizmi tanımlanmıştır. Özellikle fibrillogeneze duyarlı anormal proteinleri

kodlayan mutasyonlar, apolipoprotein E gibi kofaktörlerin veya serum amyloid A gibi alt ünite proteinlerinin polimorfizmleri, prekürsör proteinlerin düzeyini veya birikimini etkileyen kalıtsal bozukluklar (örn., Ailevi Alzheimer hastalığında presenilin mutasyonları), hassas popülasyonlarda kronik inflamasyon ve prekürsör protein birikimine yatkın bozukluklar (örn., Ailevi Akdeniz Ateşi [FMF] ve Muckle Wells sendromunda pirrin ve kriyoprin mutasyonları) amiloidozla ilişkilendirilmiştir.^[86]

Genel olarak nefropati, nöropati veya kardiyak tutulumla seyreden heredofamilyal amiloidozlar dominant kalıtılan heterozigot vakalardır ve hem vahşi (yabani) tip hem de mutant moleküller, amiloid birikimlerinde tanımlanabilir. Bazı durumlarda (örn., Transtretin [TTR], apolipoprotein AI [ApoAI], Alzheimer amiloid öncü proteini [APP] ve prion proteini [PRP]), hem vahşi tip hem de mutant moleküller farklı koşullar altında ayrı ayrı amiloid fibril-

leri oluşturabilir (örneğin yabani tip TTR, ApoAI ve APP'nin bir parçalanma ürünü olan beta proteini Ab, sırasıyla kalp, aort ve beyinde organ spesifik yaşlanma patolojisi ile ilişkili birikimler oluşturabilirler).^[87]

Genetik Amiloidoz dendiğinde ilk akla gelen ATTR'de patolojiye yol açan >130 TTR mutasyonu tanımlanmıştır.^[88] ATTR'de altta yatan mutasyon, prognoz ile ilişkilidir ve hem tanıyı doğrulamak hem de prognozu aydınlatmak için genetik test önerilmektedir. Bazı özel durumlarda, özellikle yeni amiloidojenik mutasyonları tanımak için TTR gen dizilemesi gereklidir ve bu nedenle aile öyküsü olmayan hastalarda, atipik semptom varlığında veya doğrulanması güç vakalarda dizi analizi önerilmektedir. Sorumlu gen, 18. kromozom üzerinde 127 amino asitten oluşan ve dört ekzonu kapsayan nispeten küçük ve sekanslanması kolay bir genidir.^[88]

Tablo 4. En sık görülen 3 TTR mutasyonu ve özellikleri

Mutasyon	Klinik bulgular	Coğrafi konum/etnik köken
Val30Met (Met30)	Periferik nöropati >kardiyak tutulum	Portekiz, İsveç, Japonya
Thr60Ala (Ala60)	Periferik nöropati =kardiyak tutulum	İngiltere, Kuzey İrlanda
Val122Ile (Ile122)	Periferik nöropati <kardiyak tutulum	Afrika, Afro-Amerikan Afro Karayipler

Tablo 5. Kardiyak amiloid tiplerinin genel özellikleri

	Amiloid tipi	Öncü protein	Tutumum	Etiyoloji	Yandaş hast	Tipleme yöntemleri
1	AL	İmmünglobulin hafif zincir	Sistemik& Lokalize	Edinsel	Plazma hücre diskrazisi	IP, IF, MS
2	AH	İmmünglobulin ağır zincir	Sistemik	Edinsel	Plazma hücre diskrazisi	IF, MS
3	ATTR	Transtretin	Sistemik	Edinsel& kalıtsal		IP, IF, MS
4	AA	Serum amiloid A	Sistemik	Edinsel	Kronik inflamasyon	MS, ELISA
5	Aβ2M	β2-mikroglobulin	Sistemik	Edinsel&kalıtsal	Kronik hemodiyaliz	IP, MS
6	AApoAI	Apolipoprotein A-I	Sistemik& Lokalize	Kalıtsal		SDS-PAGE+ HPLC, MS
7	AApoAII	Apolipoprotein A-II	Sistemik	Kalıtsal		Western blot
8	AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	Sistemik	Edinsel		IP, western blot, MS
9	AGel	Gelsolin	Sistemik	Kalıtsal		MS
10	AANP	Atriyal natri-üretik peptid	Lokalize	Edinsel	Atriyal fibrilasyon	MS
11	ALys	Lizozim	Sistemik	Kalıtsal		MSa*

MS: Kütle spektrometresi; ELISA: Enzime bağlı immüno sorban testi; SDS-PAGE+HPLC: Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi + yüksek performanslı sıvı kromatografisi. *Böbrek biyopsi dokusunda yapılan tipleme, sadece kardiyak tutulum ile değerlendirilir.

Tablo 6. Kardiyak amiloidoz tiplerinde klinik özellikler

Tip	AL	SFA (mutTTR)	SSA (wtTTR)	AA	IAA	AB2M
Öncü protein	Hafif zincir (%70 x ve %30 k)	Mutant TTR	Yabani TTR	Serum amiloid A	ANP	B2 mikrogloblin
Öncü kaynak	B hücreleri	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer	Kalp	Tüm nükleuslu hücreler eya iyatrojenik
İlişkili koşullar	Hücre diskrazileri (MM, NHL, MGUS)	Mutasyonun tipine bağlı	Yaşla ilişkili	Kronik inflamatuvar durumlar	Kalp yetersizliği	Uzun hemodiyaliz tedavisi
Kardiyak tutulumun prevalansı	%50 (diskrazi tipine göre değişken)	V122I, V30M ve T60A mutasyonlarında en sık prevalans	80 yaş üstü hastalarda %8-16	%1-15	%15	%35 (10 yıllık tedavi sonrası)
Klinik prezentasyonda ortalama yaş	60	40 (mutasyonun tipine göre 52 yaş)	76	50-58	70	Değişken (10 yıllık tedavi sonrası)
Tutulan majör organlar	Böbrek, karaciğer, kalp	Periferik ve otonom sinirler kalp	Böbrek	Troid, datak GIS, böbrek, karaciğer	Sadece kalp	Böbrek, kalp GIS
Kardiyak bulgular						
- SolV duvar kalınlaşması	+ (15 mm)	+ (16 mm)	++ (19 mm)	-	-	+
- EKG'de hipo voltaj	++ (%60-71)	+ (%25)	+ (%40)	+ (%17)		I
- Psödoisemi SolV-EF%	++ (%48-63)	+ (%42)	+ (%40)	+ (%17)	Suboptimal	Düşük
Diyastolik disfonksiyon	Suboptimal ++	Suboptimal +	Suboptimal, düşük +	-		
İlişkili KV bulgular		Atriyal fibrilasyon	Atriyal fibrilasyon	Hipertansiyon	Atriyal fibrilasyon Hipertansiyon	
Mortalite	KY sonrası ort 6 ay	?	%35 bipopsi tanısı sonrası ilk 5 yılda	%31 kardiyak tutulumda 10 yılda		

GIS: Gastrointestinal sistem; KY: Kalp yetersizliği; KV: Kardiyovasküler; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; SolV: Sol ventrikül; ANP: Atriyal natriüretik peptid.

En yaygın bildirilmiş TTR mutasyonları Val30Met, Thr60Ala ve Val122Ile'dir. Bu üç en sık mutasyon ile ilişkili özellikler Tablo 4'de özetlenmiştir. Dünyada en yaygın TTR mutasyon olan Val30Met, tanı sırasında nöropati ve daha sonra hastalık seyirinde KMP gelişimi ile ilişkilidir. Kardiyak tutulumun ön planda olduğu mutasyonlar Val122Ile, Thr60Ala, Ile68Leu, Leu111Met ve Ser77Tyr'dir ki Val122Ile ve Thr60Ala en sık görülen tiplerdir. Val122Ile varyantı olan hastalar genellikle daha yaşlıdır ve diğer mutasyonlara göre daha yüksek derecede kalp infiltrasyonuna sahiptir. Val122Ile varyantı, Afrikalı-Amerikalı bireylerin %3.5'inde mevcuttur ve ağırlıklı olarak erkeklerde görülür. TTR mutasyonlarında kardiyak özellikleri genel olarak birbirinden ayırt edilemez, ama klinik seyirler farklıdır. Örneğin TTR varyantı olan Val94Ala süstitüsüyonu, uzun süreli stabil bir klinik seyirden sonra polinöropatiyi ve gastrointestinal sistemin ve kalbin tutulumu ile karakterize hızla ilerleyen amiloidozla ilişkilidir. Ayrıca, bilinen tüm TTR mutasyonlarının penetransı tam değildir yani tüm taşıyıcılar hastalık geliştirmemektedir.^[88] TTR geninde saptanan bazı mutasyonların da amiloidozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir. Örneğin 119 pozisyonunda (T119M) treonin için metioninin süstitüsüyonu ile karakterize olan bir varyant, TTR tetrameri üzerinde stabilize edici bir etki sonucunda TTR amiloidoz gelişiminin göreceli korunmasını sağlamaktadır.

8.3 Amiloidoz tiplerinin ayırımında tanısal ipuçları

Amiloidoz tanısı biyopsi ile doğrulandıktan sonra, amiloid birikimlerinin alt tiplendirmesi özellikle tedavi yaklaşımı belirlemek için gereklidir. Aynı zamanda alt tiplene aile bireylerinin taranması açısından da önemlidir. Bugüne kadar 11 farklı amiloid protein tipinin kalbi etkilediği bildirilmiştir. Bunlardan sadece bir tanesinin (atriyal natriüretik peptid (ANP) tip amiloid) sadece kalpte meydana geldiğine inanılmaktadır. Tablo 5'de kardiyak amiloid tiplerinin genel özellikleri özetlenmiştir.^[4] Bir kardiyak olguda amiloidoz şüphesi durumunda bazı noktalar unutulmamalıdır.

1. Amiloidoz hangi alt tipi olursa olsun kalbin tüm yapılarını tutabilir,

2. Konvansiyonel histopatolojik incelemede amiloidoz tiplerinin ayırımı yapılamaz çünkü tutulum benzerdir.

3. Histopatolojik miyokardiyal amiloid birikimi, düzensiz ve yama tarzındadır; perisülellürler veya nodüller olabilir. Bu nedenle alınan biyopsilerde sıklıkla yalancı negatif sonuçlarla karşılaşılabilir.

4. Kardiyak amiloidozlarda en sık AL tipi amiloidozla karşılaşılır. Bu nedenle amiloidoz şüphesi ile birlikte eş zamanlı serum ve idrarın immünofiksasyonu ve immünoglobulin içermeyen hafif zincir testi geleneksel olarak amiloidoz tipini sınıflandırmak için hala kullanılmaktadır. Ancak, başta yaşlılar olmak üzere tek klonal gammopati prevalansının yüksekliğinden dolayı, yanlış pozitif sonuçlar sıklıkla.

5. Amiloid tiplerini sınıflandırmak için, dokudaki birikimlerden saptama yapan geliştirilmiş duyarlılığa sahip ileri teknikler ve immunohisto kimyasal (antikör bazlı) boyama gereklidir.

Bütün bunların dışında bazı klinik bulgular amiloidoz tiplene için ipucu olabilir (Tablo 6).^[89] Örneğin dilde aşırı büyüme ile göz kapaklarının, yüz ve boyunda purpura varlığı sadece AL amiloidozda ortaya çıkar. AL tipi amiloid, klinik olarak anlamlı KA'da görülen en yaygın tip olup tüm vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Altta yatan bir plazma hücresi diskrazisi ile ilişkilidir ve 40 yaşından büyük bireylerde görülür. Cinsiyet tercihi yoktur. Olguların yaklaşık %90'ında kalbin tutulduğu düşünülmektedir. AL amiloidozun bir diğer özelliği, TTR ile karşılaştırıldığında hipertrofinin daha az belirgin oluşudur, bu durum sirküle eden hafif zincirlerin doğrudan bir miyositotoksik etkisi ile açıklanmaktadır. Nitekim, hafif zincirlere yönelik tedavi ile amiloid birikimleri kaybolmasa da kardiyak işlevlerde düzelme olabilmektedir.^[90]

wTTR amiloidoz, mutant ve AL amiloidozlara göre daha yavaş seyirli ve daha az klinik semptomla ilişkilidir. Genellikle erkeklerde ve 70 yaş üstünde bildirilse de literatürde daha erken yaşta saptanan (örn 58 yaş) olgular vardır.

9.0 GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Mehmet Birhan Yılmaz

9.1 KY ilaçlarının kardiyak amiloidozdaki yeri

Avrupa ve ABD kalp yetersizliği (KY) kılavuzları, etiolojiden bağımsız olarak ACE inhibitörlerini, beta blokerleri ve diüretikleri tüm semptomatik düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarında önermektedirler.^[91,92] Diüretikler, palyatif tedavi ola-

rak, konjesyon bulgularını geriletmekte kullanılsa da, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve beta blokerlerin kuvvetli kanıt oluşturduğu çalışmalarında bilinen (kardiyak) amiloidoz hastaları dışlanmış ya da büyük ihtimalle tanı konulamamıştır. Bu noktada özellikle AL amiloid hastalarının, hastalığın KY ile birlikte gözlenen formundaki ortanca 6 aylık yaşam beklentisi ile giden agresif seyri nedeniyle kanıt teşkil eden çalışmalardan dışlandığını (<1 yıllık yaşam beklentisi büyük klinik çalışmaların genel dışlama kriteridir), mTTR ve wtTTR amiloid formunun ise daha ziyade restriktif kardiyomyopati formu veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) fenotipi oluşturması ve sistolik işlev bozukluğunun ancak ileri evre hastalıkta ortaya çıkması sebebiyle, DEF-KY kanıt piramidinde var olmadığını hatırlamakta fayda vardır.^[93] Mevcut nedenlerle, bir genelleme eğilimi olsa da KA özelinde KY medikal tedavisi ile ilgili ciddi kanıt eksikliği mevcuttur.

Özellikle birikim sebebiyle kalınlaşmış bir ventrikül duvarının yol açtığı azalmış diyastol sonu hacim, hafif sistolik işlev bozukluğu ve azalmış kalp hızı varlığında çok olumsuz prognozla ilişkili düşük debiye yol açabilmektedir.^[94] Bu nedenle, KA hastalarının kalp debisi hayati derecede kalp hızına bağlıdır.

Kardiyak amiloidozun yol açtığı KY'nin palyatif tedavisinde sodyum kısıtlaması ve ılımlı ve dikkatli diüretik kullanımı akılcı ve birinci basamak klinik tedavi seçeneğidir. Ancak, çok yüksek ve çok düşük doluş basınçları arasındaki terapötik aralığın dar olmasından dolayı, dikkatli gözetim gereklidir. Kısa etkili furosemid yerine daha uzun etkili torsemid, yada MRA içeren kombinasyonlarla konjesyonun azaltılması ve övolemının sağlanması akılcı bir palyatif seçenektir.^[95] Öte yandan, tüm kardiyak amiloid tiplerinde kalp debisinin kalp hızına bağlı olması ve ortostatik yakınmaların sıklığı sebebiyle etkinliği kanıta dayalı tıp açısından bilinmeyen ACE inhibitörleri veya ARB ve beta blokerlerin hasta tarafından tolere edilmesi de son derece zordur.^[96] Artmış toksisite riski sebebiyle digoksinde sakınılmalıdır. Amiloid fibrillerine sıkıca bağlanması sebebiyle ciddi hipotansiyon ve senkop yapabilen nondihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri kontrendikedir.^[95] Sadece, atriyal fibrilasyon veya uygunsuz sinüs taşikardisi varlığında düşük doz digoksin ve/veya beta bloker kullanımı düşünülebilir. Ancak, her durumda, sinüs ritminin sağlanması, atriyal katkıya ciddi ihtiyaç duyan

ventrikül sebebiyle önem arz etmektedir. Bu noktada akılda kalması gereken önemli hususlardan bir tanesi de, fenotipik olarak genelde KEF-KY'ye yol açan KA hastalığında, KEF-KY'de ACE inhibitörleri ya da beta blokerlerin net faydası ortaya konulmadığından ampirik olarak tedaviye yönelmemek ve hatta bu grup ilaçları başlamak gerekir.^[97] Bunun ötesinde ampirik olarak tedavi verilen KEF-KY hastalarında, düşük dozda ACE inhibitörü ile ortostatik intolerans gelişenlerde ya da düşük doz beta bloker altında ileti problemi olanlarda KA düşünülmelidir. Uygunsuz yüksek kalp hızı (sinüzal ya da atrial fibrilasyon) haricinde beta blokerlerin kullanımını destekleyen bir rasyonel de bulunmamaktadır. Öte yandan, bu grup hastalarda, taşiaritmilerin yönetiminde elektrofizyolojik kateter ablasyon tedavisinin de sonuçları yüz güldürücü değildir.^[98] Bilimsel kanıtların neredeyse olmadığı bu hastalığa dair bir retrospektif analizde 480 KA hastasının (wtTTR n=242, mTTR n=238) tıbbi kayıtları incelenmiş; beta bloker ve ACE inhibitör tedavisi alan mTTR amiloidoz hastalarının yaşam beklentilerinin daha kötü olduğu, bu tedavileri alan wtTTR hastalarında ise prognoza hiçbir olumlu (ya da olumsuz) etkinin olmadığı gösterilmiştir.^[99]

9.2 Pacemaker-ICD

Pacemaker tedavisi, hastalık seyrinde oluşabilen kalp blokları ve semptomatik bradikardi varlığında endikedir ve endikasyonları genel popülasyondan farklıdır. Ancak profilaktik pacemaker tedavisinin yeri yoktur. Öte yandan, ICD tedavisi, tartışmalı olmakla birlikte seçilmiş hastalarda düşünülebilir.^[100,101] Kardiyak amiloid hastalarının ani kardiyak ölüm biçiminin daha ziyade elektromekanik disosiasyon olduğu düşünülmektedir.^[35] Dolayısıyla, profilaktik ampirik ICD yerleştirilmesinin faydasının olmadığı düşünülmekle birlikte, seçilmiş hasta alt gruplarında fayda olabileceğine işaret eden küçük çalışmalar bulunmaktadır.^{10,12.} Bu konuda, geniş kapsamlı kayıt çalışmalarının sonuçları beklenmektedir.^[102]

9.3 LVAD-kalp/karaciğer transplantasyonu

Kalp transplantasyonu, pek çok organı tutabilen mTTR amiloid tedavisinde genel olarak sınırlı role sahiptir. Öte yandan, wtTTR amiloidin sıklıkla yaşlı popülasyonda olması ve donör kısıtlılığı sebebiyle, bu grup da kalp nakli için uzak aday konumundadır. Ancak, ekstrakardiyak tutulumun olmaması sebebiyle 70 yaş altı wtTTR amiloid hastaları, işlem açısından uygun olabilir.^[103] Öte yandan, mTTR amiloid hasta-

larında, bazı özel alt mutasyonlarda farklı olasılıklar bulunmakla birlikte, karaciğer transplantasyonu olmadan tek başına kalp transplantasyonu düşünülmemelidir.^[104] Özellikle en sık gözlenen Val30Met mutasyonuna sahip mTTR amiloid hastalarının erken dönemde karaciğer transplantasyonundan fayda gördükleri ve yaşam beklentilerinin çok iyi olduğu bilinmektedir.^[105] Bu hastalarda ciddi kardiyak tutulum varlığında kombine karaciğer ve kardiyak transplantasyon bir seçenek olabilir.^[106]

Başlangıç kemoterapisine iyi yanıt veren ve ciddi KY'si bulunan AL amiloid hastalarında, kalp transplantasyonu ve beraberinde olog kök hücre nakli akılcı bir seçenek olabilir.^[107] Ancak bu hastalarda izole ciddi kardiyak hastalığa rağmen diğer organlarda minimal tutulum ve beraberinde kemoterapiye iyi cevap veren bir plazma hücresi klonu bulunmalıdır. Modern serilerde bu yaklaşım ile diğer hastalara benzer bir yaşam beklentisi elde etmek mümkündür.^[108]

Mekanik destek cihazları da ileri evre KA hastalarında kullanılmaktadır. mTTR ve wtTTR amiloid hastalarında teknik açıdan mümkün olmakla birlikte kanıt sunacak kadar literatür bilgisi bulunmamaktadır.^[109] Öte yandan, seçilmiş AL amiloid hastalarında mekanik destek cihazları 1 yıllık sağ kalımı %64'e yükseltebilir. Ancak, sol ventrikül diyastol sonu çapı <46 mm olan, yani küçük sol ventrikül kavitesi bulunan hastalarda prognoz kötüdür.^[51]

Sonuç olarak, kanıta dayalı tıp açısından KY'de kendine sağlam yer edinmiş ACE inhibitörleri veya ARB ve beta blokerlerin KA'nın tüm tiplerinin ampirik tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Özellikle ortostatik yakınmaları bulunan, debi düşüklüğü bulguları veren ve bir başka zorlayıcı endikasyonu bulunmayan hastalarda bu ilaçların kesilmesi gündeme gelebilir. Ampirik tıbbi tedavi; konjesyonun uzun etkili diüretik kombinasyonlarıyla azaltılması, sinüs ritminin idamesi (amiodaron kullanılabilir^[110]), seçilmiş hastalarda tromboemboli profilaksisi (skorlardan bağımsız olarak tüm AF hastalarında) ile mümkündür. Dikkatli seçilmiş AL amiloid hastalarında LVAD ve/veya kardiyak transplantasyon, nispeten erken yaşta ki wtTTR amiloid hastalarında kardiyak transplantasyon ve yine dikkatli seçilmiş mTTR amiloid hastalarında karaciğer transplantasyonu ile kombine kalp transplantasyonu ile yüz güldürücü sonuçlar elde etmek mümkündür.

10.0 AMİLOIDOZA YÖNELİK SPESİFİK TEDAVİLER – Barış İkitimur

Kardiyak amiloidozun gerek ilerleyici doğası, gerek ise etkili tedavilerin sınırlı olduğuna olan inanç nedeni ile uzun süre ihmal edilmiş olması durumu, son yıllarda gerçekleşen yenilikler ile değişmeye başlamıştır. Amiloid fibrillerini oluşturan öncül proteinlerin azaltılmasının KA prognozunun iyileştirilmesinde temel rolü vardır.^[43] Bunun için AL-amiloidozda serbest hafif zincir proteinleri azaltan kemoterapi kombinasyonları, TTR-amiloidozda ise farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren anti-fibriller tedavilerin kullanılabilceği düşünülmektedir (Tablo 7).

10.1 Tedavi hedefleri

AL-amiloidoz: AL amiloidozda tedavinin genel hedefi serbest hafif zincir konsantrasyonlarının normalize edilmesi ve monoklonal paraprotein kan ve idrardan eradike edilmesidir.^[80] AL amiloidozda etkilenen organ özelinde bakıldığında ise kardiyak tutulum olan hastalarda amaç amiloid toksisitesinin NT-Pro BNP gibi belirteçlerinin ve sol ventrikül kalınlığı gibi anatomik göstergelerinin azaltılması olmaktadır.^[111] AL amiloidoz hastalarından tam ya da çok iyi parsiyel hematolojik yanıt alınan olgular ile kardiyak (NT-proBNP gibi) biyobelirteçlerinde anlamlı yanıt olanların diğerlerine kıyasla daha uzun yaşadıkları bilinmektedir.^[43]

TTR-amiloidoz: TTR amiloidozun spesifik tedavisinde amiloid birikiminin üç aşamasına etki edilerek organ disfonksiyonunun engellenmesi ve geri çevrilmesi hedeflenmektedir. Amiloid birikiminin aşamaları arasında TTR molekülünün üretilmesi, TTR'in stabil konumda tutulması, ve amiloidin dokulardan temizlenmesi yer almakta olup mevcut ve potansiyel tedaviler genelde odaklandıkları aşamalara göre sınıflandırılmaktadırlar.^[112] Her ne kadar ideal olan tedavi ile amiloid TTR kardiyomiyopatiye (ATTR-KMP) bağlı mortalite ve kalp yetersizliği (KY) kökenli morbidite (KY nedenli hastaneye yatış) dahil majör kardiyak son noktaların iyileştirilmesi olsa da, tedavilerin bu konuda etkinliklerini test eden çalışmalar sınırlıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda daha çok tedavilerin kalp tutulumunun dolaylı göstergeleri olan biyobelirteçlerin (NT-proBNP, Troponin) seviyelerine ya da amiloid kalp tutulumunun non-invazif tetkik sonuçlarına (ekokardiyografide kalp boyutları, strain vb.) yansımalarına olan etkilerine odaklanılmıştır.^[112] 2018 içerisinde açıklanan çalışmalar ile artık ATTR-

Tablo 7. TTR-amiloidozun spesifik tedavisinde öne çıkan ajanlar

Etki mekanizması	İlaç adı	Hasta popülasyonu	Mevcut kullanım
TTR stabilize ediciler	Tafamidis	wtTTR & TTRm, FAP ve KMP	Randomize faz 3 çalışması nedeni ile Avrupa'da 20 mg dozun evre 1 TTR-FAP hastalarında kullanımı onaylıdır. ^[129] ATTR-KMP hastalarında mortalite verisi ATTR-ACT isimli faz 3 çalışması (20 ve 80 mg) yeni açıklanmıştır. Bu çalışmada tafamidis hem toplam mortaliteyi, hem de kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatışları anlamlı şekilde azaltmıştır. ^[113]
	Diflunisal	wtTTR & TTRm, FAP ve KMP	TTR-FAP hastalarında (250 mg bid) nöropati etkilenme skorlarını koruduğunu gösteren faz 3 randomize çalışması vardır. ^[123] Açık etiketli wtTTR ve TTRm KMP çalışması küçük ölçekli ve kısa süreli olup eGFR'de azalmaya dikkat çekilmiştir. ^[125]
TTR üretimi üzerine etkili ilaçlar: siRNA	Patisiran	FAP ve TTRm-KMP	Randomize, plasebo kontrollü faz 3 APOLLO çalışmasındaki TTR-FAP hastalarının %56'sında kardiyak tutulum mevcuttur. Patisiran ile (0.3 mg/kg) eko parametreleri ve biyobelirteçlerde olumlu etki izlenmiştir. ^[137]
TTR üretimi üzerine etkili ilaçlar: Anti-sens Oligonükleotid	Inotersen	wtTTR & TTRm, FAP ve KMP	Randomize, plasebo kontrollü büyük ölçekli çalışması (NEURO-TTR) FAP (%63'ünde kardiyak tutulum) hastalarında yapılmıştır: 15 aylık sürede eko parametrelerinde kötüleşme izlenmemiştir. Trombositopeni ve ölüm inotersen ile daha fazla olmuştur. ^[139] wtTTR verisi sınırlıdır. ^[138]
ATTR fibrillerinin temizlenmesini sağlayan ilaçlar	Doksisiklin + TUDCA	wtTTR & TTRm, FAP ve KMP	Doksisiklin 100 mg bid ve TUDCA 250 mg tid dozunda kullanılarak biyobelirteçler ve eko parametreleri üzerine olumlu etki bildiren faz 2 çalışmaları mevcuttur. ^[124,140] Hastaların tedaviye uyumu yan etkiler nedeni ile sınırlı olmuştur.

KMP tedavisinde mortalite ve KY nedenli morbidite gibi hedeflerin ön plana geçtiği yeni bir dönem başladığı düşünülmektedir.^[113]

AL- Amiloidoz tedavisi

AL amiloidoz hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanılan ilaçlar arasında alkilleyici ajanlar (örn. melphalan) ve proteazom inhibitörü bortezomib yer almaktadır.^[80] Kardiyak tutulumu ve semptomatik (%57 NYHA III-IV) KY olan AL amiloidoz hastalarında (n=106) yapılan retrospektif bir çalışmada, medyan 465 günlük izlemde ilk basamak olarak verilen bortezomib + deksametazon + alkilleyici ajandan (siklofosfamid ya da melphalan) oluşan üçlü re-

jim (BDex+AA) diğer tedaviler ile karşılaştırılmış ve BDex+AA rejimi alanlarda mortalitenin diğer tedavilere kıyasla da az olduğu (%48'e (ort. yaşam süresi 821 gün) karşılık %65 (ort.yaşam süresi 223 gün), p=0.029) bulunmuştur.^[114] Çoklu değişkenli analiz sonrası KY olan AL amiloidoz olgularında ilk basamakta BDex+AA verilmesinin azalmış mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (HR:0.209, %95 CI: 0.069–0.636; p=0.006). Yine de NT-proBNP seviyeleri > 8500 ng/L olan, çok ilerlemiş kardiyak tutulumu mevcut AL amiloidoz olgularının siklofosfamid + bortezomib + deksametazon (CyBorD) rejimine rağmen daha az yanıt oranı ve daha kötü sağkalıma sahip oldukları bilinmelidir.^[115]

AL amiloidozun son zamanlarda üzerinde durulan yeni tedavileri arasında ikinci jenerasyon oral proteazom inhibitörleri ixazomib ve carfilzomib, anti-plazma hücre antikoru daratumumab, amiloid fibrilleri hedefleyen monoklonal antikor NEOD001 ve TTR amiloidozda da kullanımı gündemde olan anti-SAP antikorları yer almaktadır.^[180] Bu ilaçların henüz hiçbirinin kardiyak tutulumu olan AL amiloidoz hastalarında yapılmış, plasebo kontrollü, randomize, sonlanım noktası olarak majör kardiyak olayları test eden çalışmaları bildirilmiş değildir. Kalp tutulumu mevcut AL amiloidoz hastalarını da içeren devam eden çalışmalar arasında TOURMALINE-AL1 (ixazomib, NCT01659658) ve NCT028841033 (daratumumab) sayılabilir.^[116]

10.2 TTR amiloid tedavisinde spesifik ilaçlar

1) TTR stabilize ediciler

TTR amiloidozda kalp dahil dokularda biriken fibrillerin oluşmasındannormalde birbirinin aynı dört alt birimden oluşan ve retinol ile tiroksin taşıyıcısı olarak görev yapan bir plazma proteini olan TTR'in tetramer yapısının kararlı halini kaybetmesinin sorumlu olduğu bilinmektedir.^[117] Bunun sonucu olarak açığa çıkan monomerlerin fibril yapıda agregasyonu ile TTR amiloid birikimleri oluşmaktadır. Bu süreçteki hız sınırlayıcı basamağın TTR'in kararlı tetramer yapısını kaybetmesi olduğu kabul edilmektedir.^[118] TTR proteininde görülen benign bir polimorfizmin (Thr119Met) normalde amiloid fibril oluşumuna yol açan Val30Met gibi mutasyonların varlığında dahi TTR'i stabilize edebildiğinin fark edilmesi ile bu mekanizma yeni bir tedavi haline gelmiştir.^[119,120] TTR tetramerinin stabilize edicisi olarak işlev görmesi olası küçük moleküller arasında yalnızca non-steroid bir anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan diflunisalin ve onun non-steroid anti-enflamatuvar özellikleri olmayan analogu olan tafamidisin hayvan ve insan çalışmalarında güvenli ve etkin oldukları gösterilebilmiştir.^[121]

Diflunisal: Bir NSAİİ olan diflunisal TTR üzerindeki tiroksin bağlanma bölgelerine bağlanarak tetramer yapısının kararlı durumda kalmasını sağlamaktadır. Diflunisalin TTR stabilize etme üzerine olan etkinliği hem in-vitro, hem de hayvan ve insan deneyleri ile gösterilmiştir.^[112,122] Diğer bir çok spesifik TTR amiloidoz ilacında olduğu gibi diflunisal de öncelikli olarak ATTR-FAP hastalarında kullanılmıştır. Klinik olarak tespit edilmiş periferik ya da otonomik ATTR-FAP tanısı olan (n=130) olgularda yapılan randomize, çift kör bir çalışmada, 2 yıl boyunca günde 2 kere verilen 250

mg diflunisal plasebo ile nöropati skorları ve yaşam kalitesi açısından karşılaştırılmıştır.^[123] Çalışmada diflunisalin nörolojik bozulmanın progresyonunu azalttığı ve yaşam kalitesini koruduğu dökümanite edilirken ekokardiyografik bulgulara göre %50'sinden fazlasında amiloid KMP olması muhtemel bu hasta grubunda zaman içerisinde ekokardiyografik parametrelerinde belirgin değişiklik olmadığı bildirilmiştir.^[122]

Diflunisalinin bir NSAİİ olması ATTR-FAP'den ziyade ATTR-KMP hastalarında kullanımı söz konusu olduğunda çeşitli çekinceler yaratmaktadır. Diflunisalin siklo-oksijenaz enzim inhibisyonu (COX-1 ve COX-2) nedeni ile gastro-intestinal ve böbrek yan etki potansiyeli taşımasının yanında özellikle ATTR-KMP hastalarında mevcut olan KY patofizyolojisini kötüleştirebilecek su ve sodyum retansiyonu ve hipertansiyona yol açabilme riski de dikkate alınması gereken bir konudur.^[124] Bu konuda Castano ve ark.'nın 2012 yılında 250 mg bid diflunisal verilerek 0.9±0.3 yıl takip edilen wtTTR ve mTTR amiloid KMP (n=13) hastalarından oluşan bir kohort çalışması fikir verebilir.^[125] Bu çalışmada sol ventrikül kitlesi, EF gibi ekokardiyografik parametrelerde ya da Troponin I ve BNP gibi kardiyak biyobelirteçlerde değişiklik gözlenmez iken eFGR'de %6'luk (tedavi süresi ile ilişkili: r=-0.82, p<0.002) bir azalma kaydedilmiştir. Bir hastada sıvı yüklenmesi nedeni ile tedavi kesilmiş, bir hastada ise diflunisal dozu yarıya indirilmiş olması ATTR-KMP hastalarında diflunisalin dikkatli bir izlem ile verilmesi gereğine işaret etmektedir.

Tafamidis: İyi oral biyoyararlanımı olan ve NSAİİ özellikleri taşımayan bir benzoksazol türevi olan tafamidis, TTR tetramerini üzerindeki tiroksin bağlanma bölgelerine bağlanarak dolaşımdaki tetramerleri doza bağlı bir şekilde kinetik olarak stabil hale getirmekte ve amiloidogenez için gerekli olan TTR monomerlerinin ortaya çıkmasını engellemektedir.^[118,121,126]

Tafamidisin TTR amiloidoz hastalarında serum TTR stabilizasyonu sağlamasına ve bunun klinik sonuçlarına dair ilk çalışmalar daha çok TTR-ailesel amiloid polinöropatisi (TTR-FAP) hastaları üzerinde yapılmıştır.^[116] Val30Met mutasyonuna bağlı erken dönem TTR-FAP hastalarında (n=128) yapılan ve 18 ay süren randomize bir faz 2/3 çalışmasında günde 20 mg oral tafamidis hastaların %98'inde TTR stabilizasyonu sağlarken, plaseboya kıyasla nörolojik fonksiyonda kötüleşmeyi %52 oranında azalttığı ve yan etki profilinin plaseboya benzer olduğu bildirilmiştir.^[127]

Bu çalışmayı izleyen 12 aylık açık etiketli uzatmada ise nörolojik hastalık progresyonunun plasebodan tafamidise geçilen hastalarda azaldığı ortaya konmuştur.^[128] Bu bulgular ile tafamidisin Avrupa’da evre 1 TTR-FAP hastalarında kullanımının onaylanmasının önu açılmıştır.^[129]

Tafamidis (20 mg) ile Val30Met ve Val1222 ile dışı mutasyonu olan semptomatik (%62’si kardiyak) TTR amiloidoz hastalarında yapılan küçük ölçekli (n=21), açık etiketli bir faz 2 çalışmasında 12 aylık tedavinin TTR stabilizasyonuna, yaşam kalitesine, nörolojik performansına, Troponin ve NT-proBNP gibi biyobelirteçler ile ekokardiyografik bulgulara olan etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda tafamidis tedavisinin %94.7 TTR stabilizasyonu sağladığı ve hastalarda bir yıl boyunca belirgin bir klinik kardiyak kötüleşme ya da biyobelirteçler ile ekokardiyografik bulgularda klinik olarak anlamlı değişiklik izlenmediği bildirilmiştir.^[130,131]

Tafamidis ile yapılan TTR-FAP hastalarındaki çalışmaları amiloid TTR-kardiyomyopati (ATTR-KMP) hastaları üzerine yapılan çalışmalar izlemiştir.^[116] Hastaların çoğunluğunu (%89) wtTTR amiloid KMP hastalarının oluşturduğu açık etiketli bir faz 2 çalışmasında (n=35) 12 ay boyunca verilen günlük 20 mg oral tafamidisin ATTR-KMP’nin progresyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Tafamidisin TTR stabilizasyonu sağlama oranının %96.8 olduğu bu çalışmada, 12 ay sonunda hastaların %48.4’ünde klinik progresyon (ölüm, kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış, AF gelişimi, NT-proBNP’de >1000 pg/ml artış, serum kreatininde >0.5 mg/dl artış, 6 dakikalık yürüme mesafesinde >50m azalma) tespit edilmiştir. Her ne kadar bu çalışmanın bir plasebo kolu olmasa da, tespit edilen bu oranın wtTTR amiloidoz hastalarında doğal seyri gösteren TRACS çalışmasında saptanan 12 aylık %72.4 klinik progresyon oranına kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir.^[132]

ATTR-KMP (wtATTR ve mATTR) olan (n=120) hastalarda TTR stabilleştirici ajanların kullanımına dair yapılmış retrospektif, tek merkezli, yakın tarihli bir çalışmada tafamidis (n=16) ve diflunisal (n=13) kullanan olgular bu ajanların verilmediği hastalar ile (n=91) karşılaştırılmışlardır.^[121] Bu çalışmada TTR stabilleştirici kullanılan olguların takibinde (medyan 1.9 yıl) ölüm ya da kalp naklinden oluşan kombine son nokta görülme olasılığının daha az olduğu (HR: 0.32, %95 CI, 0.18–0.58, p<0.0001) tespit edilmiştir.

Stabilleştirici ajan kullanımı ile kombine son nokta arasındaki ilişkinin çok değişkenli Cox analizinde benzer olmayan tek değişkenli ön görücüler açısından yapılan düzeltme sonrasında dahi devam etmesi (HR:0.37, %95 CI, 0.19–0.75, p=0.003) dikkat çekicidir. Böylece TTR amiloid KMP hastalarında TTR stabilleştiriciler ve ölüm arasında ilk kez tespit edilen bu ilişkinin randomize çalışmalar ile doğrulanmasına olan ihtiyaç daha da belirgin hale gelmiştir.

Tafamidis ve ATTR-ACT Çalışması: ATTR-KMP’nin spesifik tedavisine yönelik bir çok potansiyel tedavide olduğu üzere, tafamidis söz konusu olduğunda da sağ kalım başta olmak üzere klinik sonuçları test eden, yeterli hasta sayısına sahip, plasebo kontrollü, çift kör, randomize klinik çalışmalar yakın zamana kadar yapılmamıştır. ATTR-ACT isimli faz-3 çalışması çok merkezli, uluslararası, çift-kör bir çalışma olup ATTR-KMP hastalarında plaseboya kıyasla 20 mg ve 80 mg tafamidisin 30 ay boyunca tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatıştan oluşan klinik birincil son nokta üzerine olan etkilerini araştırmıştır. İkincil olarak ise Kansas City KMP anketi, 6 dakikalık yürüme testi, NYHA sınıfı, NT-proBNP ve Troponin I seviyesi gibi parametrelerde değişikliklerin takibi planlanmıştır. Aynı zamanda ekokardiyografi ve EKG tetkikleri ve TTR stabilizasyonunun tespiti yapılmıştır. Çalışmaya 18–90 yaş arasında, doku biyopsisi ile konfirme edilmiş wtTTR ya da mTTR nedenli amiloid birikimleri olan, diüretik kullanımı ile beraber klinik KY kanıtları olan ya da KY nedeniyle önceden hastaneye yatırılmış hastalar dahil edilmiştir. Kardiyak TTR mevcudiyetinin konfirmasyonu 99mTc işaretli pirofosfat, hidroksimetilen difosfat ya da 2-propanodikarboksilik asit sintigrafileri ile yapılmıştır. Aynı zamanda ekokardiyografide diyastol sonu interventriküler septum kalınlığının 12 mm’yi geçmesi de kardiyak tutulumun göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Tedaviden fayda görme olasılığı daha az olduğu düşünülen hastalar ise en az 100 metrelik 6 dakika yürüme testi olma şartı getirilerek çalışma dışı tutulmuştur. Bir diğer dahil edilme kriteri de hastaların NT-proBNP seviyelerinin yüksek (≥ 600 pg/ml) olması olarak belirlenmiştir. Dışlanma kriterleri arasında AL amiloidoz olması, GFR’nin 25 ml/dk/1.73 m² altında olması, NSAİİ, doksisisiklin + TUDCA, kalsiyum antagonisti, digitalis gibi ilaçların kullanımı yer almıştır.^[133]

ATTR-ACT çalışmasına toplam 441 hasta alınmış olup bunlardan 264’üne tafamidis, 177’sine ise

plasebo verilmiştir. Tafamidis gurubunda olguların %76.1'i wtTTR amiloidoz, %23.9'u mTTR amiloidoz iken wtTTR amiloidoz hasta oranı plasebo kolunda %75.7 olarak rapor edilmiştir. Takip süresi boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite tafamidis alanlarda plasebo kullananlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%29.5'e karşılık %42.9; HR, 0.70; %95 güvenlik aralığı, 0.51–0.96; p<0.001). Kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatışlara bakıldığında tafamidis kullanan hastalarda hospitalizasyon riskinin plasebo verilenlere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (göreceli risk : 0.68; %96 güvenlik aralığı, 0.56–0.81). Çalışma yazarlarının da belirttiği gibi, wtTTR amiloidoz prevalansının korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF) KY hastalarında %13'lere varan oranlarda bildiriliyor olmasının bu anlamlı mortalite verilerinin değerini daha da öne çıkarmakta olduğu görülmektedir.^[113] Önceden belirlenmiş alt gurupların (TTR tipi, NYHA sınıfı, tafamidis dozu) incelenmesinde ise hem mortalite, hem de hospitalizasyon açısından tafamidis gurubunda sonuçların daha iyi olduğu, bunun tek istisnasının NYHA III olan hastalar olarak gözüktüğü belirtilmiştir. Başlangıçta NYHA III olan hasta gurubunda tafamidis kullananlar ile plasebo verilenler arasında sağ kalım açısından bir fark görülmez iken, hastaneye yatış tafamidis alanlarda daha fazla olmuştur. Yazarlar bu bulgunun daha ciddi bir hastalık sürecinden geçen olguların daha uzun yaşamaları nedeni ile gündeme gelen artmış hastaneye yatış ihtiyaçları ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. Bu bulgunun aynı zamanda hastalığın daha erken teşhisi ve tedavinin daha erken başlanması önemini gösterdiği de düşünülmektedir.^[113] İkincil son noktalar incelendiğinde, NT-proBNP seviyelerinde tafamidis alanlarda daha az artış olduğu ve 6 dakikalık yürüme testinde görülen azalmanın daha düşük seviyelerde kaldığı dikkat çekmektedir. Yine benzer şekilde tafamidis kullanan olgularda Kansas City KMP anketi skorlarında daha az kötüleşme olduğunun görülmesinin ilacın KY morbiditesi üzerine olan olumlu etkilerini gösterdiği bildirilmiştir.^[113]

ATTR-ACT çalışmasında kullanılan her iki tafamidis dozunda da mortalite açısından anlamlı bir azalma görülmüş ve hastaneye yatış riskinde anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Çalışma sonuçlarında TTR durumunun (wtTTR ya da mTTR) tedavi ile anlamlı bir interaksyonu olmadığı bildirilmekte olması da dikkat çekicidir. Yan etkiler açısından tafamidisin güvenlik profilinin plasebo ile benzer olduğu bildiril-

miş olup daha önceden ailesel amiloid polinöropati hastalarında tafamidis kullanımı esnasında bildirilmiş olan ishal ve idrar yolu infeksiyonu gibi yan etkiler tafamidis gurubunda plaseboya göre daha az görülmüştür.^[113]

Tafamidis tedavisi ile KY morbiditesinde görülen olumlu etkilerin (fonksiyonel kapasite, Kansas City KMP anketi sonuçları) yaklaşık 6. ay civarında belirgin hale geldiği, sağ kalım üzerinde olan etkilerin ise yaklaşık 18 aylık tedavi sonrası anlamlı olarak tafamidis lehine farklılaştığı ATTR-ACT araştırmacıları tarafından bildirilmiştir.^[113] Bu çalışmanın, TTR amiloid KMP hastalarında spesifik bir medikal tedavinin mortalite ve morbidite üzerinde anlamlı etkilerinin gösterildiği büyük ölçekli randomize, plasebo kontrollü ilk çalışma olması nedeni ile sonuçlarının klinik pratiği derinden etkilemesi beklenmelidir.

Tolcapone: Birkatekol-O-metiltransferaz inhibitörü olan tolcapone, levodopa ve karbidopanın biyoyaralanımını arttırdığından Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılmakta iken TTR'e afinitesinin yüksek olabileceği tahmin edilmiş ve yapılan çalışmalarda in vitro olarak TTR agregasyonunu kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur.^[116] Özellikle karaciğer yan etkisi açısından uzun süre kullanımı açısından hakkında çekinceler bulunan tolcapone'un ATTR polinöropati hastalarında yapılan faz 2 (NCT 02191826) çalışma sonuçlarının güvenlik konusunda yol gösterici olması beklenmektedir.

AG10: AG10'un ATTR-KMP hastaların serumlarında hem wtTTR, hem de TTRm moleküllerini stabilize ederek TTR'in disosiasyonunu azaltıp amiloid birikmesi ihtimalini düşürebileceği düşünülmektedir. AG10'un henüz faz 1 çalışması (NCT 03294707) sonuçları beklenmektedir.^[112]

2) TTR üretimi üzerine etkili ilaçlar

TTR amiloidoz hastalarda kullanılabilecek tedavi metodları arasında patisiran gibi TTR üretimini baskılayabilen küçük "araya giren" RNA (small interfering RNA- siRNA) molekülleri ve inotersen gibi anti-sens oligonükleotidler (ASO) yer almaktadır.^[134]

Patisiran ve Revusiran: siRNA ile TTR Gen Ekspresyonunun Baskılanması: Patisiran (ALN-TTR02) lipid nanopartikülleri içinde karaciğere ulaşarak TTR üzerindeki normalde translyasyona uğramayankorunmuş mRNA sekanslarına bağlanan iki sarmallı RNA (siRNA)'dan oluşmaktadır. Bu şekilde hem wtTTR,

hem de TTRm mRNA'ları degrade olmakta ve böylece sentezlenen TTR miktarı azaldığından monomerlerin bir araya gelerek dokularda birikme ihtimali de azalmaktadır.^[134,135] Patisiranın TTRm amiloidoz hastalarında TTR proteinin doza bağımlı bir şekilde azaltabileceği bir faz 2 çalışmada gösterilmiştir.^[136] Patisiran ile yapılan APOLLO çalışmasında herediter amiloid polinöropatisi olan hastalarda 3 haftada bir 0.3 mg/kg intravenöz uygulamanın 18 aylık takip sonunda plaseboya kıyasla nöropati ile ilişkili klinik son noktalarda anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[137] Çalışmaya NYHA III ve IV hastalar alınmamış olup çalışma boyunca hastaların ekokardiyografileri ve NT-proBNP seviyeleri de takip edilmiştir. Aktif tedavi alanların TTR seviyelerinin 18. ayda %81 azalma göstermiş olduğu APOLLO çalışmasında toplam 225 hastadan 126'sı (%56) çalışma başlangıcında kardiyak tutulumu olan alt grup olarak tanımlanmıştır. Bu alt grupta 18. aydaki NT-proBNP seviyelerinin başlangıç seviyelerine oranlanması ile elde edilen değer patisiran alanlarda 0.89 olup plasebo alanlardaki orana (1.97) kıyasla %55 nispetinde daha iyi olduğu tespit edilmiştir (oran, 0.45; $p < 0.001$). Kardiyak alt grup hastalarından patisiran alanlarda plasebo alanlara kıyasla sol ventrikül kitle indeksinin azaldığı (-1.0 ± 0.2 mm'ye karşılık -0.1 ± 0.3 mm, $p = 0.02$) ve sol ventrikül % longitudinal strain değerlerinde patisiran lehine anlamlı fark olduğu (bazale göre değişiklik: 0.08 ± 0.28 'e karşılık 1.46 ± 0.48 , $p = 0.02$) kaydedilmiştir. Kardiyak ciddi yan etkiler ve KY olayları açısından patisiran ile plasebo arasında fark görülmemiştir. Patisiran ile trombositopeni ve renal fonksiyonda kötüleşme gibi oligonükleotid ilaçlarda görülen olumsuz sinyallerin ortaya çıkmaması da üzerinde durulması gereken bir noktadır.

İlk jenerasyon siRNA olarak nitelenen revusiran ile TTR amiloidoz hastalarında elde edilen deneyim patisiran ile olan kadar umut vaat etmemektedir.^[135] Revusiranın TTRm amiloidoz hastalarında TTR seviyelerini etkin bir şekilde azaltabildiğinin faz 2 çalışmasında gösterilmenin ardından başlanan ve ATTRm KMP (n=206) hastalarında revusiranın 18 ayda 6 dakikalık yürüme testi ve serum TTR seviyelerine etkisinin plaseboyla kıyaslandığı faz 3 ENDEAVOUR (NCT02319005) çalışması aktif tedavi kolundaki artmış mortalite ve laktik asidoz insidansı nedeniyle erken sonlandırılmıştır.^[112]

Inotersen - Anti-sens Oligonükleotidler (ASO):
Anti-sens oligonükleotidler mRNA'ya bağlanarak

degradasyonuna yol açan ve bu şekilde protein translasyonunu bloke eden sentetik nükleotid dizileridir. TTR mRNA'sına yönelik sentezlenmiş ASO ilaçların, aynen siRNA ajanlarda olduğu gibi hem TTRm, hem de wtTTR üzerine etkili olmaları beklenmelidir.^[134]

TTR amiloide karşı sentezlenmiş bir ASO olan inotersen, biyopsi ile kanıtlanmış ATTR (TTRm ve wtTTR) birikimi ve sol ventrikül hipertrofisi eşliğinde KY mevcut olan hastalarda (n=22) haftalık 300 mg sc dozunda 1 yıl boyunca uygulanarak güvenlik ve hepatik TTR üretimini azaltabilme etkinliği açısından test edilmiştir.^[138] TTR üretiminde etkin ve sürekli bir azalma sağlayan inotersenin trombosit sayısında %20-35 nispetinde bir azalmaya sebep olduğu görülmüştür. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan ve plasebo kontrollü olmayan bu çalışmada sol ventrikül kitlesi, interventriküler septum kalınlığı gibi ekokardiyografik parametrelerde hastalık progresyonu ile uyumlu değişikliklere rastlanmamıştır.

İnotersenin herediter amiloid polinöropati hastalarında (n=172) nöropatiden etkilenme ile ilişkili klinik skorlar ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmak üzere uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan NEURO-TTR çalışması planlanmıştır.^[139] Yakın tarihli bu çalışmada inotersenin (15 aylık sürede) hem nöropati etkilenme skorları, hem de yaşam kalitesi üzerine plaseboya kıyasla anlamlı olacak şekilde olumlu etkileri olduğu ve serum TTR seviyelerini ortalama %74 azalttığı bildirilmiştir. NYHA III ve IV hastaların alınmadığı çalışmada başlangıçta hastaların %63'ünde ATTRm-KMP olduğu ve inotersen grubunda kardiyomiyopatisi olan hasta oranının ve bilinen hastalık süresinin daha uzun olduğu kaydedilmiştir. Çalışma ilacı verilen olgularda nörolojik skorlar ve yaşam kalitesindeki olumlu yönde oluşan farkın KMP olan hasta alt grubunda da gözlemlendiği açıklanmıştır. Ancak inotersen alanlarda plaseboya kıyasla global longitudinal strain dahil takip edilen ekokardiyografik parametrelerde plaseboya kıyasla anlamlı bir değişiklik görülmemektedir. NEURO-TTR çalışmasında inotersen ile hastaların %3'ünde glomerulonefrit ve yine %3'ünde $< 25.000/\text{mm}^3$ olacak şekilde trombositopeniye rastlanmıştır. Plaseboya kıyasla inotersen grubunda daha fazla trombositopeniye ($< 140.000/\text{mm}^3$) rastlanmış olup (%54'e karşılık %13) trombositopeni olgularından biri intra-kraniyal kanama nedeni ile kaybedilmiştir. Tüm çalışma boyunca görülen 5 ölüm vakasının hepsinin inotersen grubunda olması dikkat çekicidir.

3) Dokulardan TTR amiloid fibrillerinin temizlenmesini sağlayan ilaçlar:

Dokularda biriken amiloidin çok kararlı yapıda olması insan organizmasının bu birikintileri kendiliğinden yıkarak ortadan kaldırmasına izin vermemektedir. Kalpte biriken TTR amiloid fibrillerinin klirensini kolaylaştırma potansiyeline sahip olduğu düşünülen tedaviler arasında doksisisiklin ve tauroursodeoksikolik asit, yeşil çay ekstraktında bulunan epigallactocatechin-3 gallate (EGCG) ve TTR'e yönelik sentezlenmiş antikolar bulunmaktadır.^[124]

Doksisisiklin + Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA):

Doksisisiklin amiloidin fibriler yapısını bozabileceğinin gösterilmesi ve Safra asidi TUDCA ile doksisisiklinin hayvan modellerinde TTR birikimlerini ortadan kaldırmada sinerjistik etki gösterdiğinin bildirilmesi üzerine planlanan açık etiketli bir faz 2 çalışmada çoğunluğu TTRm amiloidoz olan 20 sistemik amiloidoz hastasına 100 mg bid doksisisiklin ile 250 mg tid TUDCA verilerek 12 aylık bir süre içerisinde nöropati ve kardiyomyopatini progresyonu izlenmiştir.^[124,140] Hastalarda kardiyak tutulumun klinik olarak ilerlemediği, nöropatiden etkilenmeye dair skorların stabil kaldığı bildirilmiş olup ekokardiyografik bulgular da (ortalama sol ventrikül duvar kalınlığı) progresyon gözlenmemiştir. Toplamda 12 ay tedaviyi 20 hastadan ancak 7 tanesinin tamamlamış olması ise tedavinin tolerabilitesi konusunda kuşklar oluşturmaktadır. Falk ve ark. tarafından yapılan bir faz 2 çalışmada (NCT 1855360), ATTR KMP olan (27 wtATTR, 3 ATTRm) 30 hastada 18 ay boyunca verilen doksisisiklin+TUDCA rejiminin tedavi grubunda kontrollere kıyasla daha az longitudinal sol ventrikül strain kötüleşmesine yol açtığı gözlenmiştir.^[124] Merlini ve ark. tarafından planlanan açık etiketli, prospektif bir faz 2 çalışmasında (NCT 01171859) ise 35'inde kalp tutulumu olan toplam 45 TTR amiloidoz (wtTTR ve TTRm) hastasına 12 ay boyunca doksisisiklin + TUDCA verilmiş ve tedavi grubunda gerek NT-proBNP seviyelerinde, gerek ise sol ventrikül strain parametrelerinde daha az kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Bu ve doksiklin + TUDCA ile yapılan bir çok faz 2 çalışmada en büyük sorunun tedavinin tolere edilmesinin güçlüğü ve bu nedenle hastaların çalışmalardan erken çıkmaları olduğu dikkat çekmektedir.^[124]

Epigallactocatechin-3 gallate (EGCG): Yeşil çayda bol miktarda bulunan EGCG'nin in vitro olarak ve

hayvan modellerinde amiloid formasyonunu azalttığı ve mevcut amiloid birikimlerinin eliminasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Gözlemsel bir çalışmada, kardiyak tutulumu olan wtATTR hastalarına (n=25) verilen 12 ay boyunca verilen 600 mg ECGC kapsüllerinin kardiyak MR ile sol ventrikül kitlesinde stabilizasyona yol açtığı bulunmuştur.^[141]

Anti Serum Amiloid Komponent P (anti-SAP) Antikoru ve CPHPC: Serum amiloid P komponenti (SAP) tüm amiloid tiplerinin fibril yapısında bulunan ve fibril oluşumu için önemli olan bir glikoproteindir. Bu nedenle SAP'e yönelik tasarlanan tedavilerin hem AL, hem de TTR amiloidozda işe yarama olasılığı olması SAP'i çekici bir tedavi hedefi yapmaktadır.^[116] İnsanlarda CPHPC adlı ilaç serumdaki SAP'lerini birbirine bağlayarak karaciğerden temizlenmelerini sağlamakta ise de dokudaki amiloid üzerine etkisi çok azdır. Bu nedenle geliştirilen anti-SAP monoklonal insan antikoru ile beraber kullanıldığında CPHPC'nin karaciğer ve dalaktan amiloid klirensini artırdığı düşünülmektedir. Kalp tutulumu olmayan AL ve AA amiloidoz hastalarında (n=15) CPHPC + anti-SAP antikorunun 6 hafta içinde sintigrafi ile ölçülen karaciğer amiloid birikim miktarını azalttığı gösterilmiştir.^[142] Bu tedavinin kardiyak tutulumu olan AL ve TTR amiloidoz hastalarında etkinliğini ölçmek için planlanan açık etiketli bir faz 2 çalışma (NCT03044353) halen devam etmektedir.

PRX004: Monoklonal bir antikor olan PRX004 nativ TTR'e dokunmadan "misfolded" TTR'e bağlanarak fagosite edilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu antikor ile ilgili TTR amiloidoz hastalarında doz belirleme çalışması (NCT 03336580) yapılması planlanmaktadır.^[112]

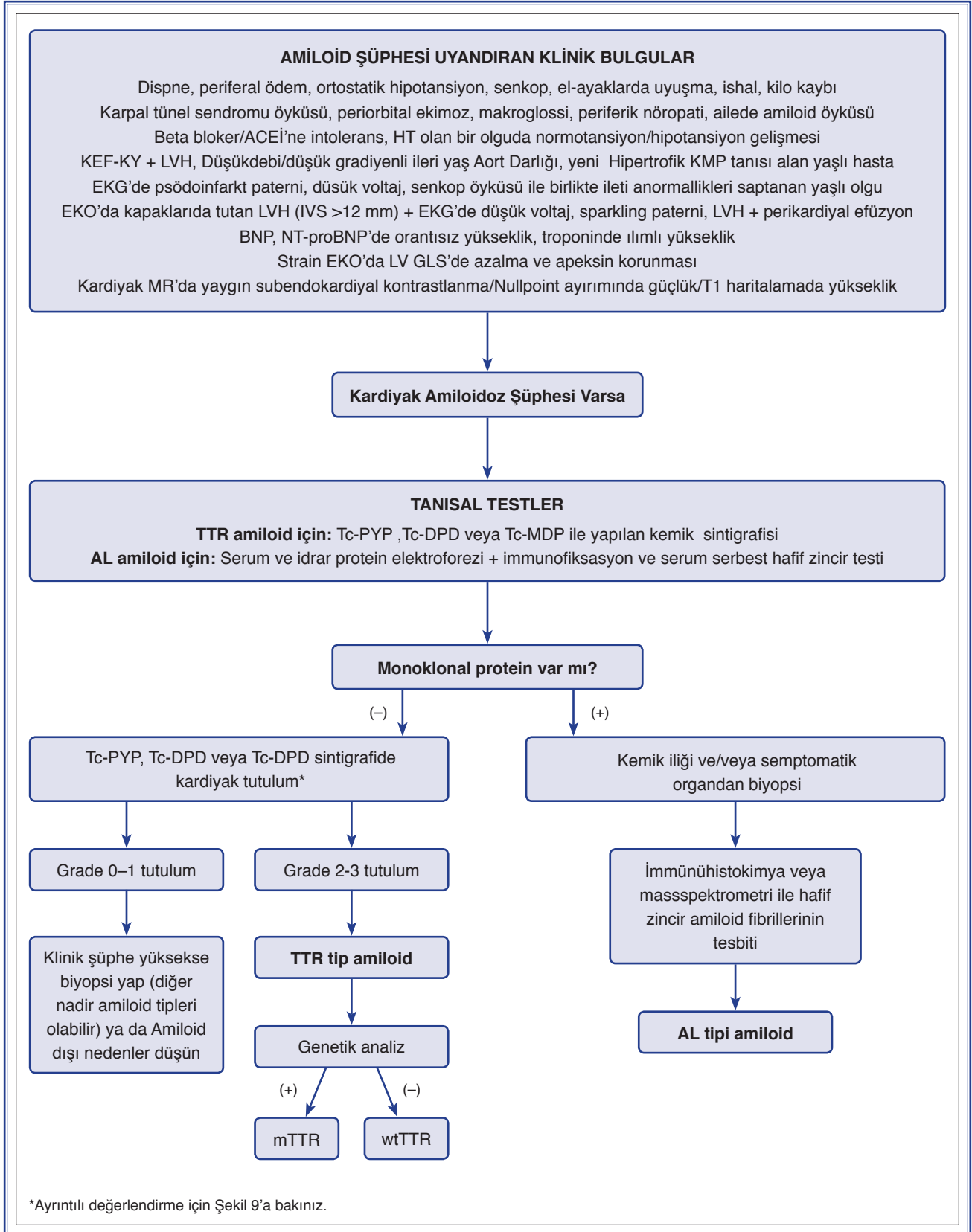
10.3 Gelecekte beklenenler

Kardiyak TTR amiloidoz hastalarında spesifik tedavilerin majör kardiyak son noktalar üzerine olan etkisinin gösterilmesi ile beraber tafamidis gibi ilaçların klinikte rutin kullanımlarının önü açılmaktadır. Bu noktada özellikle farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombine olarak kullanılmalarının etkilerinin ne olacağı ve kimlere, nasıl uygulanabilecekleri gelecekte çözüm bekleyen sorular arasında yer almaktadır. Verilen tedavilere yanıtın yeterliliğini gösteren non-invazif belirteçlerin bulunması ve valide edilmeleri bu konuda klinisyenlere yol gösterici olacaktır.^[134] Halen bir çok ilacın (doksisisiklin+TUDCA, AG10, tolcapone, EGCG, anti-SAP antikoru ve

CPHPC, PRX004) faz 3 çalışma aşamasına geçmediği ya da klinik çalışmalarının yeterli olgu sayısı ile plasebo kontrollü, çift-kör randomize olarak mortalite gibi majör son noktaları test edecek şekilde yapılmış olmadığı (patisiran, inotersen) görülmektedir. Çoğu ilaç, özellikle TTR amiloidoz söz konusu olduğunda, öncelikle genel amiloidoz popülasyonunda ya da FAP hastalarında denenmekte, amiloid kardiyomiopatisi üzerine olan etkileri ancak ikincil son noktalar ile sınırlanmaktadır. Özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF) KY hastalarında wtTTR'in

patofizyolojide rol oynama sıklığının sınırlanmaya başlaması ile şimdiye dek sebebe yönelik etkin tedavi olma şansı bulamayan önemli sayıda KY hastasının spesifik amiloidoz tedavilerinden fayda görme olasılığı bulunmaktadır. Gelecekte tafamidis gibi ilaçların bu hasta popülasyonundaki faz 4 çalışmaları ile daha erken araştırma aşamalarında olan ilaçların KEF-KY dahil amiloid KMP hastalarında majör kardiyak son noktalar açısından denendiği çalışmalar ile KMP ve KY hastalarının tedavisine önemli değişiklikler olması beklenmelidir.

11.0 TANISAL UZLAŞI ALGORİTMASI



Kaynaklar

1. Parry TL, Melehan JH, Ranek MJ, Willis MS. Functional amyloid signaling via the inflammasome, necrosome, and signalosome: new therapeutic targets in heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2015;2:25.
2. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000;130:88–98.
3. Guan J, Mishra S, Falk RH, Liao R. Current perspectives on cardiac amyloidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H544–52.
4. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:97.
5. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:91–102.
6. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8:44.
7. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10:e2018022.
8. Saraiva MJ. Transthyretin mutations in health and disease. *Hum Mutat* 1995;5:191–6.
9. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J* 2012;33:1120–7.
10. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–94.
11. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520–8.
12. Pukitis A, Zake T, Groma V, Ostrovskis E, Skuja S, Pokrotnieks J. Effect of infliximab induction therapy on secondary systemic amyloidosis associated with Crohn's disease: case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:333–6.
13. Louros NN, Iconomidou VA, Tsiolaki PL, Chrysina ED, Baltatzis GE, Patsouris ES, Hamodrakas SJ. An N-terminal proatrial natriuretic peptide (NT-proANP) 'aggregation-prone' segment involved in isolated atrial amyloidosis. *FEBS Lett* 2014;588:52–7.
14. Poddaturi V, Armstrong DR, Hitchcock MA, Roberts WC, Guileyardo JM. Isolated atrial amyloidosis and the importance of molecular classification. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2013;26:387–9.
15. 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.
16. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikovski T, Notkola IL, Sulkaava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variations in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232–9.
17. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:552–64.
18. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641–54.
19. 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.
20. 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.
21. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012;12:974.
22. Connors LH, Prokaeva T, Lim A, Théberge R, Falk RH, Doros G, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J* 2009;158:607–14.
23. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203–12.
24. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014–20.
25. 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.
26. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and phenotype of transthyretin-related cardiac amyloidosis in the United States: a report from the Transthyretin Amyloid Outcome Survey (THAOS). *J Am Coll Cardiol* 2016;68:161–72.
27. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420–7.
28. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116:3426–30.

29. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989–95.
30. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541–9.
31. Kholová I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol* 2005;58:125–33.
32. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1211–33.
33. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011;97:75–84.
34. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997;80:1242–5.
35. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008;5:235–40.
36. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;62:677–86.
37. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1046–51.
38. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, Cannon RO 3rd, Higanos ST, Holmes DR Jr, Lerman A. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1999;131:838–41.
39. Navarro JF, Rivera M, Ortuño J. Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int J Cardiol* 1992;36:107–8.
40. 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.
41. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420–6.
42. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Lacava V, Ricciardi CA, Di Mauro E, et al. Periorbital purpura: a pathognomonic but late sign of AL amyloidosis. *G Ital Nefrol* 2015;32. pii: gin/32.5.8.
43. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357–77.
44. Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older North Americans. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:765–74.
45. Hörnsten R, Pennlert J, Wiklund U, Lindqvist P, Jensen SM, Suhr OB. Heart complications in familial transthyretin amyloidosis: impact of age and gender. *Amyloid* 2010;17:63–8.
46. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005;165:1425–9.
47. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32:920–8.
48. 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;114:1089–93.
49. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:271–80.
50. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 1982;49:9–13.
51. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323–41.
52. Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2016;21:703–21.
53. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-pro BNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:810–7.
54. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4188–93.
55. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res* 2004;94:1008–10.
56. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55:1517–22.
57. Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of prima-

- ry systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2003;119:274–8.
58. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Bosoni T, et al. The impact of renal function on the clinical performance of FLC measurement in AL amyloidosis. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:939–45.
 59. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev* 2012;26:137–54.
 60. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1721–8.
 61. Barnidge DR, Dispenzieri A, Merlini G, Katzmann JA, Murray DL. Monitoring free light chains in serum using mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1073–83.
 62. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. *Leukemia* 2016;30:1979–86.
 63. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2014;89:1132–40.
 64. Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidoses. *Circ J* 2015;79:721–34.
 65. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charon P, Cosyns B, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1090–121.
 66. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:552–62.
 67. Innelly P, Galderisi M, Catalano L, Martorelli MC, Olibet M, Pardo M, et al. Detection of increased left ventricular filling pressure by pulsed tissue Doppler in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med* 2006;7:742–7.
 68. 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.
 69. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1066–72.
 70. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155–64.
 71. Fontana M, Banyersad 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.
 72. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111:186–93.
 73. Chen W, Ton VK, Dilsizian V. Clinical Phenotyping of Transthyretin Cardiac Amyloidosis with Bone-Seeking Radiotracers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:23.
 74. 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;6:195–201.
 75. Kim YJ, Ha S, Kim YI. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2018 Jul 18. doi: 10.1007/s12350-018-1365-x.
 76. Castaño A, Manson DK, Maurer MS, Bokhari S. Transthyretin cardiac amyloidosis in older adults: optimizing cardiac imaging to the corresponding diagnostic and management goal. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2017 Jun;11. pii: 17. doi: 10.1007/s12170-017-0541-x.
 77. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:571–9.
 78. Knowles TP, Vendruscolo M, Dobson CM. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:384.
 79. 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.
 80. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:10–21.
 81. Westermark P. Amyloid diagnosis, subcutaneous adipose tissue, immunohistochemistry and mass spectrometry. *Amyloid* 2011;18:175–6.
 82. Ikeda S, Sekijima Y, Tojo K, Koyama J. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011;18:211–5.
 83. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114:4957–9.
 84. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1130–48.
 85. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am*

- Coll Cardiol 2018;71:1149–66.
86. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:221–4.
 87. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411–23.
 88. Mucchiano GI, Häggqvist B, Sletten K, Westermark P. Apolipoprotein A-1-derived amyloid in atherosclerotic plaques of the human aorta. *J Pathol* 2001;193:270–5.
 89. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:343–50.
 90. Luciani M, Troncone L, Del Monte F. Current and future circulating biomarkers for cardiac amyloidosis. *Acta Pharmacologica Sinica* 2018;39:1133–41.
 91. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
 92. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B1, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136(6):e137–e161.
 93. Perlini S, Mussinelli R, Salinaro F. New and evolving concepts regarding the prognosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:267–72.
 94. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:194–202.
 95. Palecek T, Fikrle M, Nemecek E, Bauerova L, Kuchynka P, Louch WE, et al. Contemporary treatment of amyloid heart disease. *Curr Pharm Des* 2015;21:491–506.
 96. Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. Newer therapies for amyloid cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:237–46.
 97. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2015;20:155–62.
 98. Barbhaiya CR, Kumar S, Baldinger SH, Michaud GF, Stevenson WG, Falk R, et al. with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13:383–90.
 99. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid* 2017;24(Sup1):132–3.
 100. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, Extramiana F, Marijon E, Elbaz N, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol* 2016;222:562–8.
 101. Patel KS, Hawkins PN, Whelan CJ, Gillmore JD. Life-saving implantable cardioverter defibrillator therapy in cardiac AL amyloidosis. *BMJ Case Rep* 2014. pii: bcr2014206600.
 102. Seyler C, Meder B, Weis T, Schwaneberg T, Weitmann K, Hoffmann W, et al. Translational Registry for Cardiomyopathies (TORCH) - rationale and first results. *ESC Heart Fail* 2017;4:209–15.
 103. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2451–66.
 104. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 2011;54:810–22.
 105. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation* 2015;99:1847–54.
 106. Te HS, Anderson AS, Millis JM, Jeevanandam V, Jensen DM. Current state of combined heart-liver transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:753–9.
 107. Rosenbaum AN, Edwards BS. Current indications, strategies, and outcomes with cardiac transplantation for cardiac amyloidosis and sarcoidosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:584–92.
 108. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2017;22:317–27.
 109. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, Dispenzieri A, Park SJ, Gertz MA. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:563–8.
 110. Meier-Ewert HK, Sanchowala V, Berk JL, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: evolving approach to diagnosis and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:528–42.
 111. Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 2012;119:1117–22.
 112. Dahm CN, Cornell RF, Lenihan DJ. Advances in treatment of cardiac amyloid. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:37.
 113. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16.
 114. Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2941–8.
 115. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli

- A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612–5.
116. Alexander KM, Singh A, Falk RH. Novel pharmacotherapies for cardiac amyloidosis. *Pharmacol Ther* 2017;180:129–38.
 117. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJ, Brito RM. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem* 2001;276:27207–13.
 118. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:9629–34.
 119. Hammarström P, Schneider F, Kelly JW. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science* 2001;293:2459–62.
 120. Hammarström P, Wiseman RL, Powers ET, Kelly JW. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science* 2003;299:713–6.
 121. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (Transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.
 122. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev* 2015;20:163–78.
 123. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al.; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658–67.
 124. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis: Progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:991–1004.
 125. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 2012;18:315–9.
 126. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther* 2016;5:1–25.
 127. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–92.
 128. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013;260:2802–14.
 129. Scott LJ. Tafamidis: a review of its use in familial amyloid polyneuropathy. *Drugs* 2014;74:1371–8.
 130. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011–20.
 131. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2015;8:117–27.
 132. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015;8:519–26.
 133. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*. 2017;10.pii: e003815.
 134. Buxbaum JN. Oligonucleotide drugs for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:82–5.
 135. Sperry BW, Tang WHW. Amyloid heart disease: genetics translated into disease-modifying therapy. *Heart* 2017;103:812–7.
 136. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
 137. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
 138. Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR-specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTR(Rx)). *Amyloid* 2017;24(Sup1):134–5.
 139. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–1.
 140. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, Perlini S, Saraiva MJ, Merlini G. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19 Suppl 1:34–6.
 141. Aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:6319–25.
 142. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015;373:1106–4.