

Transtiretin Amiloidozun Kardiyak Tutulumu

Kardiyak amiloidoz (KA), amiloid fibrilleri olarak adlandırılan yanlış katlanmış proteinlerin miyokarda birikmesinden kaynaklanan bir kardiyomiyopati türüdür. KA olgularının çok büyük bölümü iki protein öncüsünden kaynaklanır: amiloid immünglobulin hafif zincir (AL), burada yanlış katlanan protein genellikle kemik iliği plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal bir immünglobulin hafif zinciridir. Diğer sık saptanan tipi olan transtiretin (ATTR) amiloidozunda ise yanlış katlanmış protein transtiretin (TTR) adlı, tiroid hormonu ve retinol için bir serum taşıma proteini olan, çoğunlukla karaciğer tarafından sentezlenen bir proteindir.⁷⁵

ATTR amiloidozu, TTR proteinini kodlayan gendeki mutasyon varlığına göre vahşi tip (ATTRwt) veya kalıtsal (ATTRm) olarak tiplendirilir. ATTR-KA'da, TTR proteininin homotetramerik yapısının bozulması monomer ve dimerlere ayrılması ve bunu takip eden yanlış katlanma sonucunda amiloid birikimlere dönüşür. ATTRm'de farklı gen mutasyonları, tetramerik yapının stabilizasyonunu bozar ve monomere ayrılma eğilimi yaratarak yanlış katlanmaya yol açar. ATTRwt'de ise yaşlanmaya bağlı olarak bozulan homeostatik mekanizmalar, protein yapılarındaki oksidatif değişiklikler ve tamir mekanizmalarındaki aksamlar sonucunda doğal TTR'nin ayrışması ve yanlış katlanarak organlarda birikimi temel patofizyolojiyi oluşturur.^{362,363}

Farklı türlerdeki KA'lar, klinik bulgular, prognoz ve tedavi yaklaşımında önemli heterojenlik gösterir. AL-KA hızla ilerleyen bir klinik seyirle karakterizedir ve tedavi edilmezse, ortalama sağkalım 6 aydan azdır.³²⁶ ATTRm amiloidozu saptanan mutasyona bağlı olarak kardiyomiyopati ve/veya duysal/otonom polinöropatiye bağlı olarak değişken bir klinik seyir izler. Ayrıca, ATTR amiloidozu yaşa bağlı bir penetrans ile karakterizedir. Kardiyak tutulum AL amiloidozunda yaygındır (%75'e kadar, tanı kriterlerine bağlı olarak değişir) ve ATTRwt amiloidozunda ise tüm olgularda görülen baskın bir klinik özelliştir.³²⁰ ATTRm'de en sık saptanan mutasyonlar Val30Met, Val122Ile ve Glu89Gln iken, kardiyak tutulumun baskın olduğu varyantlar Val122Ile, Leu111Met ve Ile68Leu varyantlarıdır.^{364,365}

ATTRwt'de en sık ekstrakardiyak tutulum karpal tünel sendromudur (KTS). KTS genellikle ilk belirti olarak ortaya çıkar ve kardiyak belirtilerden birkaç yıl önce olabilir. Bunun yanı sıra biceps tendon rüptürü ve işitme sorunları saptanabilir. Polinöropati ATTRwt seyrinde gözlenebilir ancak ATTRm ile çok yakın ilişkilidir.^{327,366}

KA'nın tanısı, hastalığın nispeten nadir olması, miyokardın kalınlaşmasına yol açan daha yaygın hastalıklarla klinik örtüşme (örn. hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, aort darlığı) ve uygun tanı algoritmasına ilişkin bilgi eksikliği gibi bir dizi faktöre bağlı olarak zorlu kalmaktadır. İleri tanı yöntemlerini kullanan çalışmalar, kalp yetmezliği veya girişimsel tedavi uygulanan ciddi aort stenozu hastalarında %10 ila 16'sında ATTRwt saptandığını ortaya koymuştur.^{328,367}

KA'nın tanı aşamasında en önemli ve ilk basamak şüphe etmektir. Klinisyenleri şüpheye götürecek en önemli bulgular ise klinik bulgular ve bunlar red-flag bulgular olarak tanımlanmaktadır. KA açısından red-flag bulguların sol ventrikül hipertrofisi varlığında saptanması tanı algoritmasının ilk basamağını oluşturarak tanıya yönelik testlerin başlatılmasını sağlar. Bu klinik red-flag bulgular Şekil 64'te özetlenmiştir.³¹⁹

KA akla getirildikten sonra büyük oranda girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleriyle tanıya gitmek mümkündür. Uzun yıllar endomiyokardiyal biyopsi KA tanısında altın standart kabul edilmiş olsa da

Kardiyak red-flag bulgular	Ekstra-kardiyak red-flag bulgular
<ul style="list-style-type: none"> • Sol ventrikül hipertrofisi • Atriyal fibrilasyon • Bozulmuş diyastolik fonksiyon (sıklıkla evre 2 ve üstü) • Kalp yetmezliği semptomları • Düşük akım-düşük gradiyent ciddi aort stenozu varlığı • Strain incelemede apikal korunma paterni • EKG'de hipertrofi ile uyumsuz düşük voltaj bulguları • EKG'de psödoenfarkt paterni • Kardiyak MR'da yaygın subendokardiyal veya transmural geç kontrast tutulumu, artmış T1 ve artmış ekstraselüler hacim fraksiyonu • Persistan ılımlı troponin yüksekliği • Natriüretik peptid yüksekliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral karpal tünel sendromu • Spinal stenoz • Spontan biceps tendon rüptürü • Periferik nöropati • Otonom difonksiyon • Ortostatik hipotansiyon • Antihipertansif ilaç intoleransı • İşitme azlığı • Renal disfonksiyon • Hipertansiyon öyküsünde spontan normotansif veya hipotansif olmak • Cilt bulguları • Gastrointestinal bulgular

Şekil 64. Kardiyak amiloidoz için red-flag bulgular.

*Referans 319 ve 396'dan modifiye edilmiştir.

ilerleyen ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri, kardiyak manyetik rezonans (KMR) kullanımı ve nükleer görüntülemenin biyopsi ile korelasyonu gibi gelişmeler tanıda non-invaziv değerlendirilmenin esas alınmasını sağlamıştır. KA'nın tanı algoritması Şekil 65'te gösterilmiştir.¹

TTR Amiloidozda Ekokardiyografi

KA'ya ait ekokardiyografik tanımlamalar 1970'li yıllara dayansa da son yıllarda hastalığa artan ilgi ile ekokardiyografinin önemi ve rolü daha da artmıştır.³⁶⁸ Diğer modalitelerle karşılaştırıldığında, ekokardiyografi yaygın kullanıma sahip ve sol ventrikül duvar kalınlığını hızlı bir şekilde değerlendirme ve aynı anda kardiyak boyutları ve fonksiyonları değerlendirme yeteneğine sahiptir. Bu, ATTR-KA'da etkilenebilen diyastolik doluş paternleri de dahil olmak üzere tanıya yönelik birçok parametrenin değerlendirilmesine olanak vermektedir.³⁶⁹ Kardiyak amiloidoz'daki ekokardiyografik bulgular Şekil 66'da özetlenmiştir.

ATTR-KA'da en belirgin tanınabilir bulgu artmış duvar kalınlığıdır. Herhangi bir yüklenme bulgusu olmaksızın sol ventriküler (≥ 12 mm) veya biventriküler hipertrofinin (sağ ventrikül hipertrofisi subkostal pencerede 5 mm ve üzerinde duvar kalınlığı olması olarak tanımlanır) varlığı KA açısından şüphe oluşturmaktadır.³⁶⁸ Duvar kalınlığında artış, kardiyomiyozit hipertrofinin bir yansıması olmaktan ziyade amiloidin ekstraselüler alana ilerleyici infiltrasyonu nedeniyle ortaya çıkan bir psödo-hipertrofi şeklindedir (Şekil 67). Bu durum elektrokardiyografide düşük voltajlı QRS kompleksleri ile ekokardiyografide artmış duvar kalınlığı arasındaki karakteristik uyumsuzluğun mekanizmasıdır ve KA'yı diğer hipertrofi sebeplerinden ayırmada önemli bir kriterdir.³⁴⁷

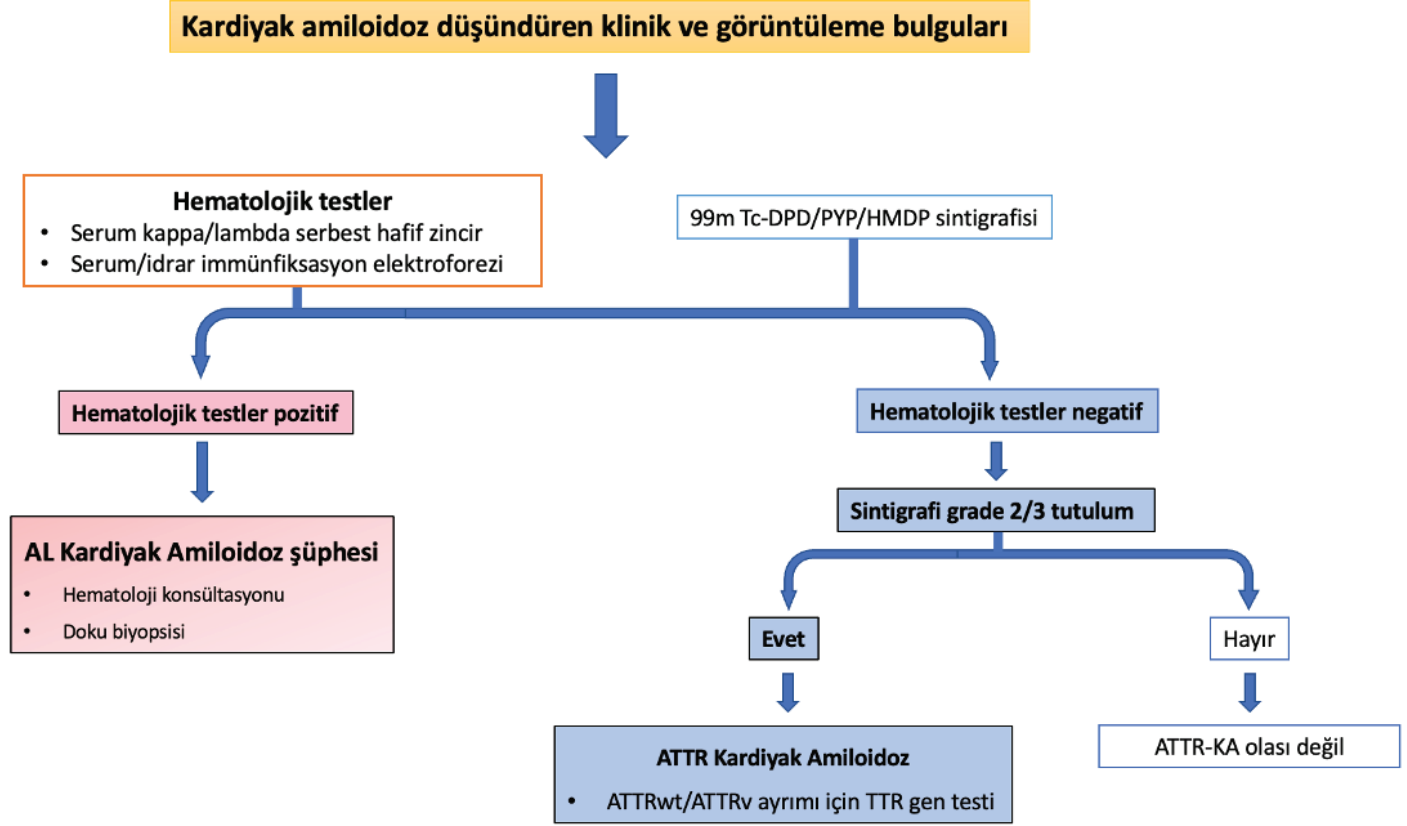
İki boyutlu ekokardiyografide ATTR-KA açısından şüphe oluşturacak diğer bulgular interatriyal septum kalınlaşması (> 5 mm), kapak yapılarındaki kalınlaşma, biatriyal dilatasyon, perikardi-

yal ve plevral efüzyonların varlığı olarak değerlendirilebilir.^{368,369} Açıklanamayan sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu amiloidoz için başka bir ipucudur. Düşük TAPSE ve doku Doppler (s') değerleri hastalığın şiddeti ile de koreledir ve kötü prognoz göstergesidir. Artan sağ atriyal basıncın etkisiyle inferior vena kavada dilatasyon ve kollapsibilitesinde azalma da KA hastalarında nadir olmayan bulgulardır (Şekil 66f).⁶⁴

ATTR-KA'da önemli bir değerlendirme aracı da Doppler ekokardiyografidir ve diyastolik fonksiyonu ve sol ventrikül doluş basıncılarını belirlemek adına önemli bilgiler sağlar. Amiloid fibrillerinin miyokardiyal infiltrasyonu anormal sol ventrikül relaksasyonuna ve ilerleyen diyastolik disfonksiyona neden olur. Diyastolik disfonksiyon derecesi genellikle hastalık seyrinin bir yansıması olup, daha ciddi disfonksiyon formları genellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkar.

Mitral akımın pulsed-wave (PW) Doppler değerlendirmesi ile diyastolik disfonksiyonun birinci derecesi hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilirken, çoğu hastada hastalık tespit edildiğinde ikinci veya üçüncü derece diyastolik disfonksiyon gelişmiştir.⁶⁴ Ciddi diyastolik disfonksiyon erken diyastolik mitral akım hızının geç diyastolik mitral akım hızına oranının artması ($E/A > 1,5$) ve E dalga deselerasyon zamanının azalması (< 150 ms) ile karakterizedir. Mitral anülüsün doku Doppler (TDI) incelemesinde septal ve lateral anülüs hızları genellikle çok düşüktür (< 5 cm/sn) (Şekil 66e). Longitudinal sistolik fonksiyondaki bozulma kardiyak amiloidozda hastalığın en erken aşamasında bile saptanabilir ve erken tanıya olanak sağlayabilir.^{64,368}

E dalgasının mitral anülüs hareket hızına oranının ($E/e' > 14$) artması sol ventrikül doluş basıncının yükselmesini yansıtır. Pulmoner venlerin PW Doppler incelemesinde ise yüksek sol atri-



Şekil 65. Kardiyak amiloidozun tanı algoritması.

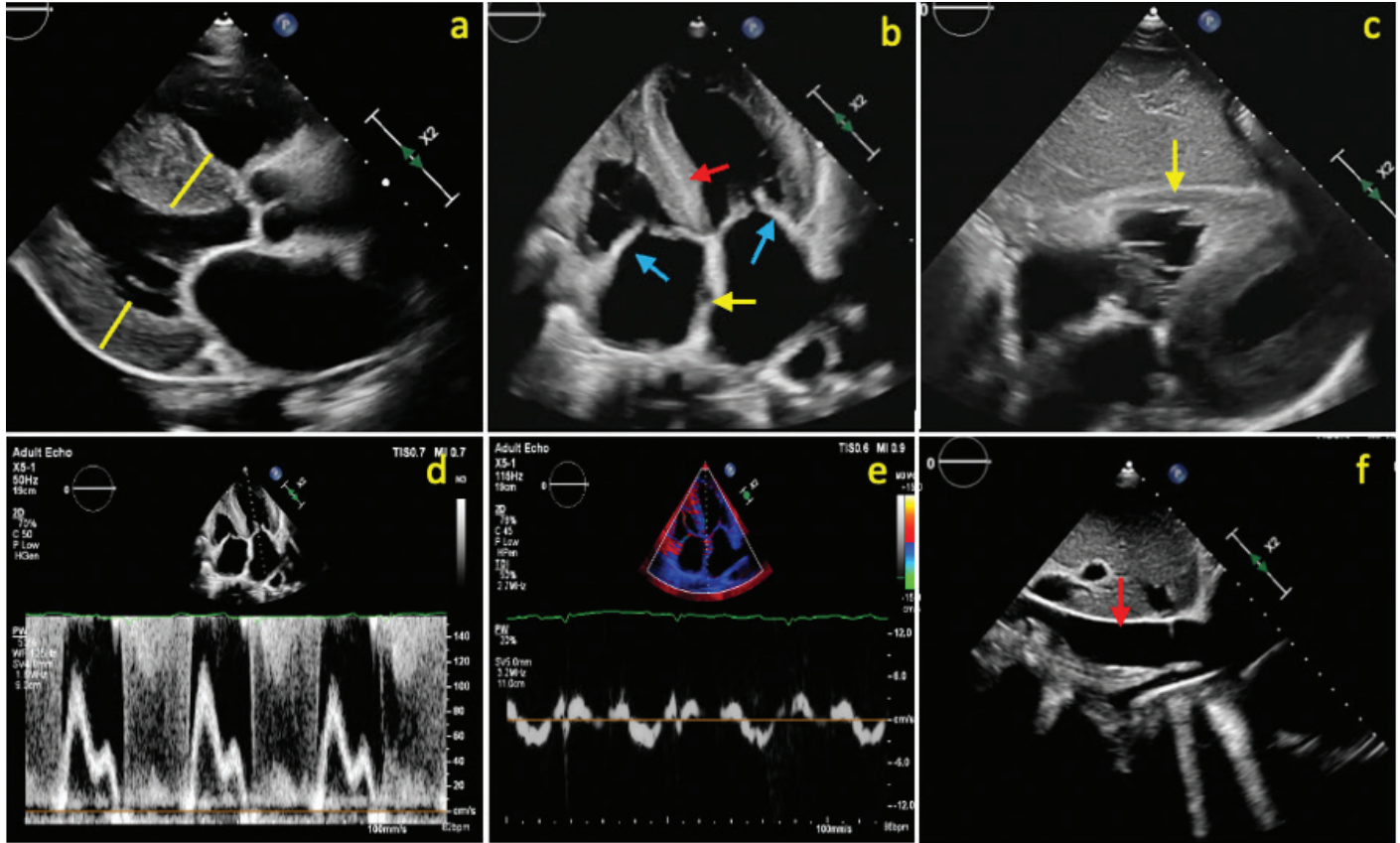
*Referans 13 ve 57'den modifiye edilmiştir.

yum basıncına bağlı olarak pulmoner S dalgasında progresif bir azalma ve hastalık ilerledikçe D dalgasında eş zamanlı bir artış gösterir. Bu özellikler genellikle duvar kalınlığı belirgin bir şekilde arttıktan sonra ortaya çıkar, ancak bazen hipertrofi ortaya çıkmadan da diyastolik parametreler bozulabilir ve bu durum erken tanıya olanak sağlar.³⁶⁸ Artmış end-diyastolik basınçlar ve sıklıkla eşlik eden biatriyal dilatasyon da hastalığın önemli bulgularındandır.

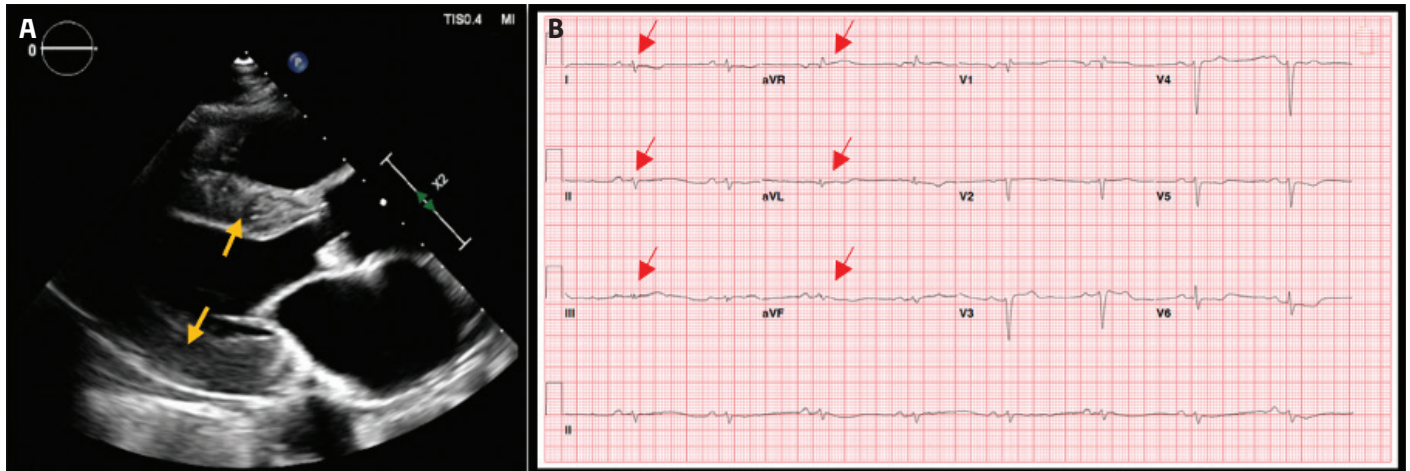
KA'nın ekokardiyografik değerlendirmesinde tanıya yönelik önemli bir yöntem de miyokardiyal deformatenin göstergesi olan strain ekokardiyografidir. ATTR-KA'nın patofizyolojisi açısından, amiloid fibril birikiminin bazaldan apikale ve subendokardiyalden epikardiyal bölgelere doğru gerçekleştiği ve longitudinal ventrikül fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir.³⁴⁷ Ancak bu kavram henüz kanıtla dayalı çalışmalar tarafından desteklenmemiştir. Bu nedenle, longitudinal fonksiyonun neden ilk bozulan parametre olduğu ve apikal korunma olarak adlandırılan paternin (Şekil 68) ATTR-KA'da nasıl ortaya çıktığı belirsiz kalmaktadır. Bu noktada, ekokardiyografide apikal korunmanın diğer sol ventrikül hipertrofik durumlarında da görülebileceğini ve doğruluğunun büyük ölçüde incelenen kohorta bağlı olduğunu belirtmek önemlidir; bu sebeple bu bulgunun duyarlılığı ve özgüllüğü değişebilir.^{368,370} KA'yı diğer sol ventrikül hipertrofisi sebeplerinden ayırmada apikal/mid-bazal longitudinal strain oranının > 1 olması, %93 sensitiviteye ve %82 spesifisiteye sahiptir.⁶⁴

ATTR-KA hastalarında AL-KA'dan farklı olarak kapak disfonksiyonları nadir değildir. Özellikle ileri yaş hastalarda senil dejenerasyon ve eşlik eden atriyal fibrilasyona bağlı olarak mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri de sıklıkla izlenmektedir.³⁷¹ Ayrıca aort darlığı ile ATTR-KA arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Nitekim transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) uygulanan hastaların tarandığı bir çalışmada yaklaşık %16 oranında ATTR-KA saptanmıştır; düşük akım, düşük gradientli aort kapak darlıklarında ATTR-KA olasılığının daha da arttığı vurgulanmıştır (Şekil 69).³⁶⁷ Bu sebeple ekokardiyografik değerlendirme yalnızca ventrikül boyut ve fonksiyonlarına odaklı değil, kapak fonksiyonlarının da ayrıntılı değerlendirildiği kapsamlı bir şekilde uygulanmalıdır.

Tüm bu genel ölçümlerin yanı sıra bazı alternatif yöntemler de ATTR-KA'nın ekokardiyografik değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında septal-apikal/bazal longitudinal strain oranı (SAB) da bulunmaktadır, burada > 2,1 eşik değerinin KA açısından anlamlı olabileceği düşünülmektedir.³⁷² Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile global longitudinal strain (GLS) oranını temsil eden ejeksiyon fraksiyonu/GLS oranı değerinin ATTR-KA ayırımında yardımcı bir parametre olabileceği ve > 4,1 değerlerinin ATTR-KA'nın hipertrofik kardiyomiyopati ve hipertansif kalp hastalığından ayırt edilmesinde faydalı bir parametre olduğu saptanmıştır.³⁷³ ATTR-KA'lı hastaları içeren başka bir çalışmada ise atım hacminin miyokart kütlesine oranı ile elde edilen miyokart kasılma fraksiyonu tanısal anlamda faydalı bir parametre olarak belirlenmiştir.³⁷⁴



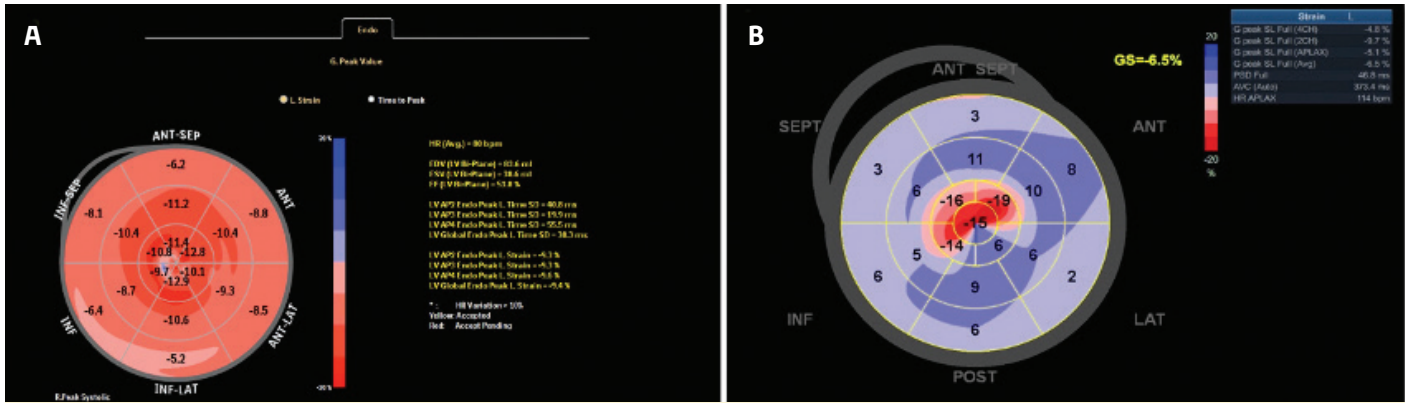
Şekil 66. Kardiyak amiloidozun tipik morfolojik bulguları. Transtorasik ekokardiyografide parasternal uzun aks (a), apikal 4-boşluk (b) ve subkostal (c) görüntüler. (a) Dilate olmamış sol ventrikül duvarlarında konsantrik hipertrofi (a'da sarı çizgiler), (b) granuler sparkling paterni (b'de kırmızı ok) ile kalınlaşmış interatriyal septum (b'de sarı ok) ve atrioventriküler kapaklar (b'de mavi oklar), (c) sağ ventrikül hipertrofisi (c'de sarı ok), (d) Mitral inflow akımında restriktif paterni gösteren E ve A dalgaları ($E/A > 2$), (e) doku Doppler incelemede azalmış diyastolik fonksiyonlar (septal $e' < 4$ cm/sn), (f) inferior vana kavada dilatasyon ve bozulmuş kollapsibilite (f'de kırmızı ok).



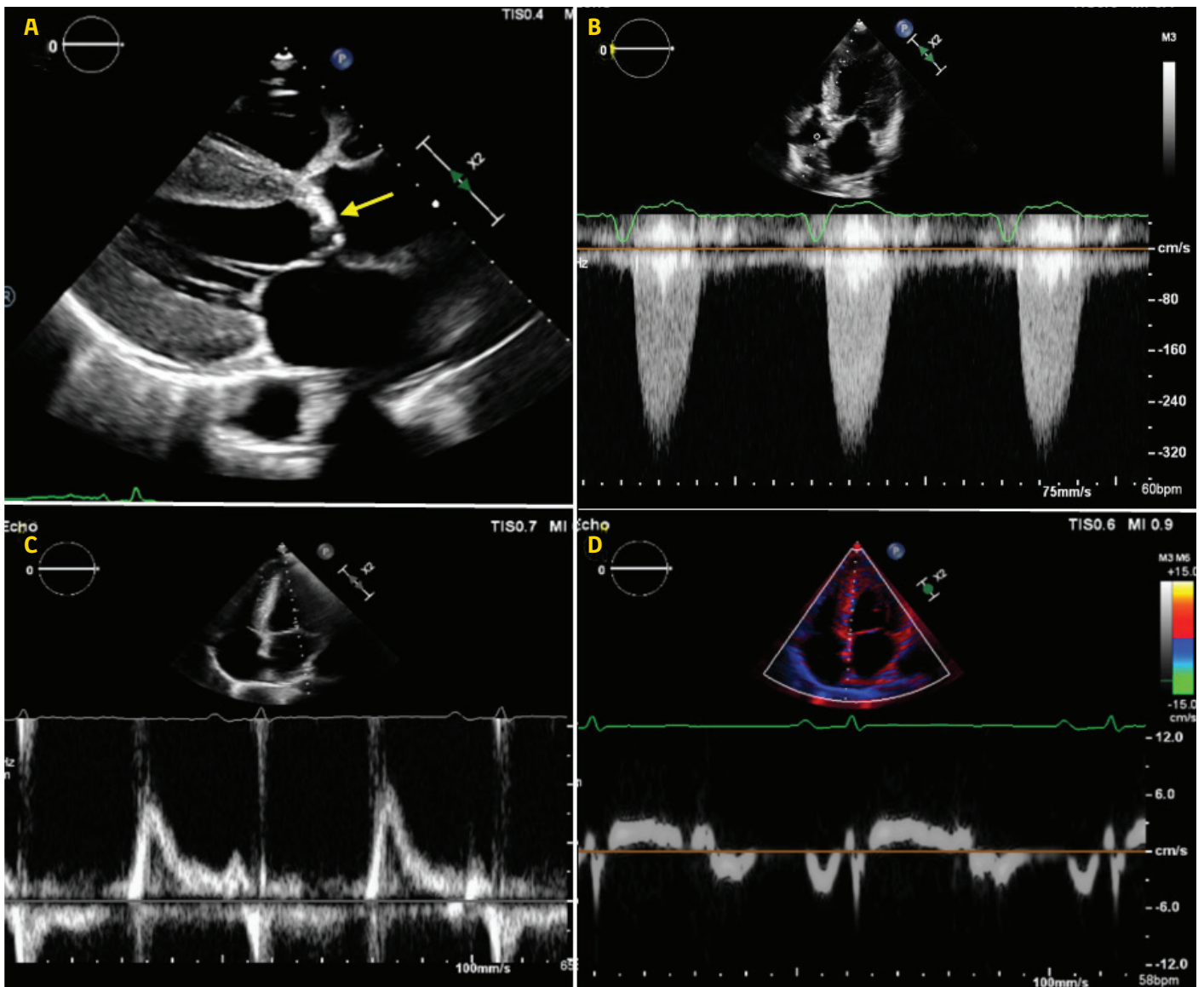
Şekil 67. Bir ATTR-KA hastasındaki sol ventriküler hipertrofi ile uyumsuz olarak EKG'de hipovoltaj bulgusu (psödo-hipertrofi), (A) Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi (sarı oklar) (B) Ekstremitte derivasyonlarındaki hipovoltaj bulgusu (kırmızı oklar).

ATTR-KA'nın tanısında kullanımı önerilen bazı ekokardiyografik skorlama algoritmaları da mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofisi saptanan hastalarda, rölatif duvar kalınlığı, E/e' , TAPSE, GLS ve SAB içeren parametreleri kullanarak hesaplanan artmış duvar

kalınlığı skoru, ATTR-KA için yüksek tanı doğruluğu sağlar (Tablo 22A).³⁷² Son dönemde yapılmış başka bir çalışmada non-dilate hipertrofik ventriküle sahip hastalarda ek bir eko red-flag bulgusu varlığında KA tanısının %29 oranında olduğu belirlenmiştir.



Şekil 68. Bir ATTRm (A) diğeri ATTRwt (B) olan 2 farklı ATTR-KA hastasında düşük global longitudinal strain ile birlikte apikal korunma bulgusu izlenmektedir.



Şekil 69. Bir ATTRwt kardiyak amiloidoz hastasında düşük akım düşük gradiyent ciddi aort stenozu izlenmektedir. (A) parasternal uzun aks görüntüde konsantrik LV hipertrofi ve aort kapakta kalsifikasyon (sarı ok) izlenmektedir, (B) aort kapak CW-Doppler akımı (aort kapak gradiyenti 57/29 mmHg, aort kapak alanı 0,7 cm²), (C) mitral Doppler akımında restriktif doluş paterni ve (D) doku Doppler incelemesinde azalmış diyastolik fonksiyonlar gösterilmektedir.

Tablo 22. ATTR-KA'da Ekokardiyografik parametrelerin kullanıldığı tanısal skorlamalar

A- IWT Skoru		
Parametre	Sınır değeri	Puan*
Rölatif duvar kalınlığı	> 0,6	3
E/e'	> 11	1
TAPSE, mm	≤ 19	2
LS (4-boşluk), %	≥ -13	1
SAB	> 2,9	3

LS, Longitudinal strain; SAB, septal-apikal/bazal strain oranı; TAPSE, Triküspit anuler plan sistolik hareketi.
* ≥ 8 puan anlamlı kabul edilmektedir.

B- ATTR-KM Skoru		
Parametre	Sınır değeri	Puan*
Yaş, yıl	60-69	2
	70-79	3
	≥80	4
Cinsiyet	Erkek	2
Rölatif duvar kalınlığı	> 0,57	2
Posterior duvar kalınlığı, mm	≥ 12	1
LVEF, %	< 60	1
Hipertansiyon	Var ise	-1

LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.
* ≥ 6 puan anlamlı kabul edilmektedir.

Buna göre hipertrofik ve non-dilate sol ventrikül ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda restriktif dolun paterni, granüler sparkling, perikardiyal efüzyon, interatriyal septumda kalınlaşma (> 5 mm), atriyoventriküler kapaklarda kalınlaşma (> 5 mm) ve strain değerlendirmesinde apikal korunma paterni varlığından birisinin olması KA tanısına yönelik ciddi şüphe yaratmaktadır.³⁷⁵

Ayrıca yaş, cinsiyet, rölatif duvar kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve hipertansiyon varlığı ile belirlenen ATTR-kardiyomiyopati skoru korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarındaki KA varlığını belirlemede faydalı bir yöntemdir (Tablo 22B).³⁷⁶ Sol ventrikül hipertrofisi nedenlerini ayırt etmeye yardımcı olmak için makine öğrenimi araçlarına olan ilgi ve bu konudaki çalışmalar da artmaktadır.^{377,378}

Bütün bu değerlendirme parametrelerinin önemi ile birlikte unutulmamalıdır ki, 12 mm olarak belirlenen hipertrofi sınırı cinsiyet, ek hastalıklar varlığında değişebilmektedir ve aslında bu sınır değeri KA tanısı için yüksek duyarlılık, ancak düşük özgüllük sağlar. Bu nedenle, artmış duvar kalınlığına sahip hastaların değerlendirmesi, yukarıda vurgulanan diğer ekokardiyografik bulgularla birlikte yapılmalıdır. Özellikle klinisyenler, ekokardiyografi bulgularını yorumlarken diğer klinik red-flag bulgularını da beraberinde değerlendirmelidir. Miyokardın granüler sparklingi uzun zamandır amiloidozda tanımlanmıştır. Ancak bu terimden, spesifik olmaması nedeniyle kaçınılmalıdır; çünkü "sparkling" in sadece KA'da değil, aynı zamanda hipertansif kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati

ve Pompe hastalığı dahil birçok başka durumda da görülebilen ve longitudinal fonksiyonların azaldığını gösteren bir belirteç olduğu unutulmamalıdır.³⁷⁹

Ekokardiyografinin prognostik değerine ilişkin veriler sınırlıdır. KMR belirteçlerinin, özellikle de ekstraselüler hacim (ECV) ile amiloid yükü arasındaki ilişki prognostik açıdan önemli bilgiler sunar.³⁸⁰

Bazı ekokardiyografi parametrelerinin de ECV ile korelasyonu araştırılmış ve prognoz hakkında fikir verebileceği düşünülmektedir. Kesitsel bazı çalışmalarda GLS ve E/e' değerlerinin ECV ile güçlü korelasyona sahip olduğu, bu sebeple prognozu belirlemede rolü olabileceği gösterilmiştir.³⁸¹ ATTR-KA'lı hastalarda, temel ekokardiyografiden türetilen atım hacmi indeksi, GLS, E/e' ve sağ atriyal alan indeksinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁷⁴ Bu çalışmada aynı zamanda atriyoventriküler kapakların infiltrasyonunun sağkalıma olumsuz etkileri belirlenmiştir. Benzer şekilde, AL-KA'da GLS ve atım hacmi indeksi sağkalımı öngörmektedir.³⁶⁰ Ekokardiyografi parametrelerinin kardiyak amiloidozun tiplendirilmesi ve prognozundaki rolü Tablo 23'te özetlenmiştir.

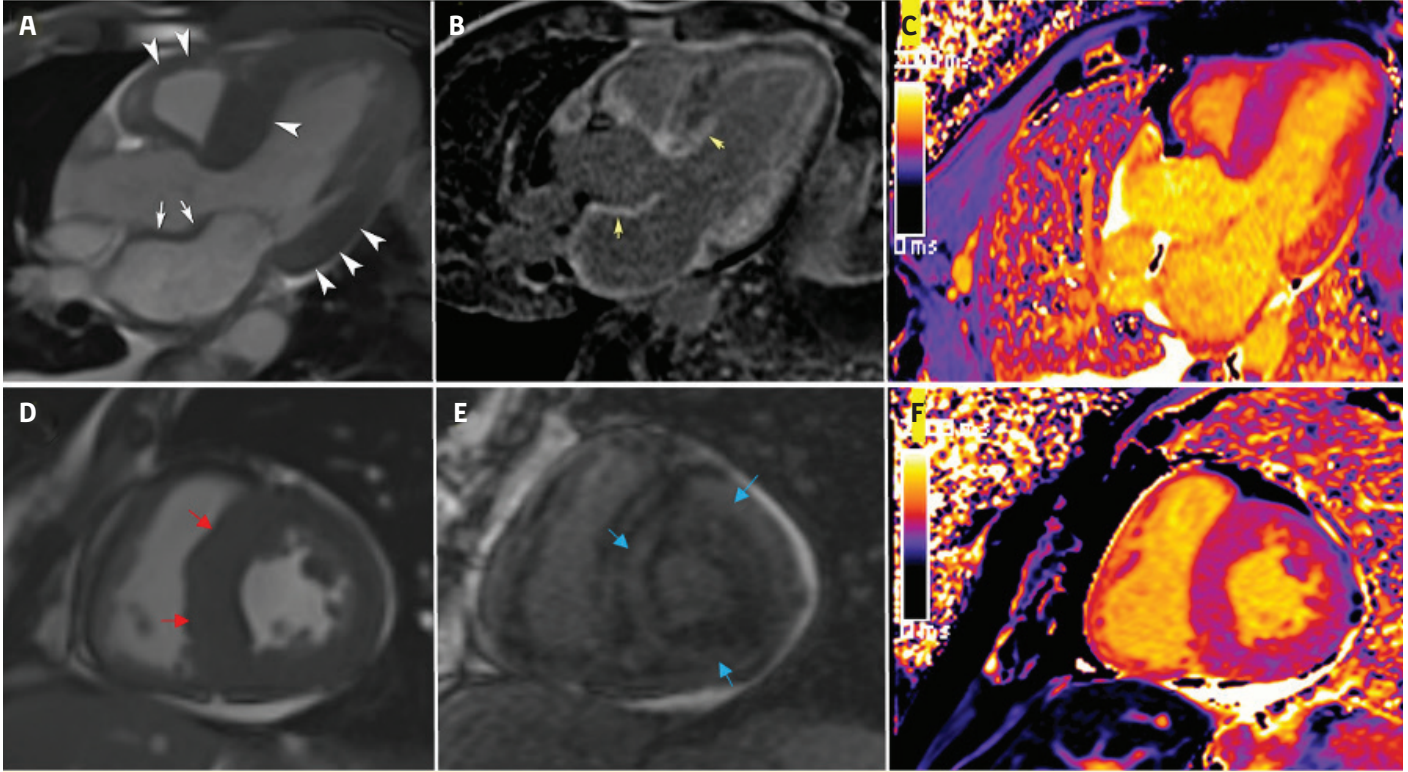
TTR Amiloidozda Kardiyak Manyetik Rezonans

KMR son dönemde yaygınlığı ve kullanımı ciddi artış gösteren ve kalbin anatomik yapısının yanında hemodinamik açıdan detaylı bilgiler sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. KMR, hipertrofinin varlığı, yeri ve dağılımı hakkında ayrıntılı bilgi sunmanın yanı sıra geç gadolinyum tutulumunun (LGE) görüntülenmesi ile kardiyak amiloid infiltrasyonun görselleştirilmesi sağlanırken, T1 haritalama ve ECV kullanılması ile kardiyak amiloid yükünün ölçülmesini sağlanmaktadır. Bu bağlamda KMR, hastaların fonksiyonel ve doku karakterizasyon değerlendirmesinde önemli bir rolü hak eder ve amiloid kardiyomiyopati teşhisi için duyarlılık ve özgüllük açısından yaklaşık %85-90'a varan bir hassasiyet ve özgüllük sunar.³¹⁹ Hatta natif T1 haritalama ve ECV fraksiyonu kullanılarak daha yüksek duyarlılık elde edilebilir. KMR ile KA tiplendirmesi konusunda kesin bir değerlendirme yapmak mümkün değildir, ancak bazı parametreler TTR ile AL amiloidozun ayırımında faydalı olabilmektedir (Tablo 24).³⁵³ KA hastalarında KMR'ye ait bulgular Şekil 70'te gösterilmiştir.

Sine Görüntüleme

Sine KMR, miyokard morfolojisini ve global ile bölgesel kalp fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle genellikle KA, konsantrik ve simetrik sol ventrikül kalınlaşması temel alınarak karakterize edilir. Ancak, ATTR-KA hastalığını içeren bir KMR çalışmasında, hastaların %79'u asimmetrik hipertrofi sergilerken, sadece %18'i konsantrik hipertrofi olarak sınıflandırılmıştır. Asimmetrik hipertrofiye sahip hastaların çoğunluğu sigmoidal septum morfolojisine (%55), ATTR-KA'lı hastaların neredeyse dörtte biri (%24) geleneksel olarak hipertrofik kardiyomiyopatinin karakteristik olarak kabul edilen revers septal kontura sahip olduğu izlenmiştir.³⁴⁵ Bu nedenle, önemli bir nokta, asimmetrik hipertrofi varlığının KA'yı dışlamadığıdır.

KA'da sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve mitral anterior leafletin öne hareketi (SAM) nadirdir ancak genellikle sigmoid septum ve ters septal konturlar gibi morfolojik alt tiplerle birlikte, ATTR'li hastalarda AL'li hastalardan daha sık görülür.³⁴⁵ Sol ventrikül hipertrofisi, ATTR'li hastalarda AL'li hastalardan daha belirgin olsa da, ATTRm ve ATTRwt'li hastalar arasında çeşitli



Şekil 70. 2 farklı kardiyak amiloidoz hastasının KMR görüntüleri, AL-KA hastasında belirgin biventriküler ve interatriyal septum hipertrofisi (beyaz oklar) (A), yaygın sol ventrikül subendokardiyal LGE ve interatriyal septumda LGE (sarı oklar) (B), artmış native T1 değerleri (C) izlenirken, ATTRm-KA hastasında sol ventrikül hipertrofisi (kırmızı oklar) (D), sol ventrikülde transmural LGE (mavi oklar) (E) ve artmış native T1 değerleri (F) gösterilmiştir. (Görüntüler Prof. Dr. Aysel Türkvtan Cansever'e aittir.)

morfolojik fenotipler için yaygınlık oranları farklılık göstermektedir.^{345,370}

Sağ ventrikül, atriyal duvarlar ve interatriyal septumun etkilenmesi ve kalınlaşması da sıkça gözlemlenir.³⁸² İnteratriyal septum veya sağ atriyal duvar kalınlaşması, 6 mm'yi aştığında KA'ya özgü olabilir.³⁷⁰ Sine KMR morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmeleri, KA teşhisi için kullanışlı olabilir, ancak tanımlanan özellikler spesifik değildir ve farklı yaygınlık oranlarına sahiptir. Ekstrakardiyak bulgular arasında, sırasıyla hastaların %48'inde ve %35'inde plevral ve perikardiyal efüzyonlar bulunmaktadır.³⁵³ Sağ kalp yetmezliğini düşündüren karın içi sıvı birikimi (asit), genellikle KA'nın daha ileri evrelerinde sıkça görülür.

Geç Gadolinium Tutulumu (LGE) Görüntüleme

Gadolinium bazlı kontrast ajanlar kullanılarak gerçekleştirilen LGE görüntüleme, KA tanısında temel tekniklerden biridir. KA'da tipik LGE deseni, global subendokardiyal bölgeye yayılan ve koroner arter bölgesi ile ilişkisiz bir alandır.¹³⁷ Bunun dışında, transmural veya yama şeklinde LGE KA hastalarında görülebilir. LGE, KA'da tanısal açıdan %86 duyarlılığa ve %92 özgüllüğe sahiptir.³⁵¹ LGE, ATTR'de AL-KA'ya göre daha yaygındır ancak KA'nın alt tipleri arasında ayrım yapamaz.³⁴⁵ Dikkat çekici başka bir konu da LGE'nin aynı zamanda atriyumlarda, atriyoventriküler kapaklarda ve sağ ventrikülde de tanımlanabilmesidir.³⁷⁰

KA hastalarında LGE bulguları hastalık seyrinde değişebilir. Bu değişim genellikle LGE belirtisi görülmemesi, tipik desen olarak subendokardiyal LGE'nin ortaya çıkması ve ilerleyerek transmural

LGE'nin oluşması şeklindeki aşamalarda gerçekleşmektedir.³⁷⁰ Transmural LGE, KA'lı hastalarda amiloid tipinden bağımsız olarak kötü prognoza işaret eder.³⁵⁰ Ayrıca, KMR değerlendirmesinde amiloid birikimi ilişkili olan LGE genellikle miyokardın bazal bölgelerinde görülür ki bu durum strain ekokardiyografideki apikal korunma paternini destekleyen bir bulgu olarak dikkati çekmektedir.³⁸³

T1 Haritalama ve ECV

T1 haritalama, bir görüntüdeki her pikselin ve/veya vokselin T1 sinyalini ölçer. Natif T1 değerleri (pre-kontrast) amiloid birikimi (veya yaygın fibroz) alanlarında normal dokularla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Natif T1 değerleri ECV'nin aksine, ekstraselüler alanı karakterize eder, miyozit ve ekstraselüler alanındaki değişiklikleri yansıtır. Natif T1, KA'da belirgin bir şekilde artmıştır ve ventrikül fonksiyonları ile iyi bir korelasyona sahiptir.³⁸⁴ Aynı zamanda yüksek natif T1 değerlerinin KA'yı tespit etme duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %91'dir.³⁴⁶ T1 değerleri ATTRm gen taşıyıcılarında erken amiloid tutulumunu göstermede faydalıdır.³⁸⁴ Natif T1 değerleri gadolinium kullanılmayan hastalarda da oldukça değerli bulgular verir, ancak farklı cihazlar veya manyetik alan güçleri (1,5-T'ye karşı 3,0-T) için tekrarlanabilirliğinin düşük olması bir eksikliğidir.³⁸⁵

Gadolinium uygulamasını takiben postkontrast T1 haritalama ve ECV tahmini yapılır, ECV'nin mutlak T1 değerlerinden daha güvenilir ölçümlere sahip olduğu belirtilmektedir.³⁸⁶ ECV değerleri KA'da belirgin bir şekilde yüksek olup, KA şiddeti ile korele olabilir, ancak KA'nın alt tipleri arasında ayrım yapmaz.³⁸⁷ Natif

Tablo 23. Ekokardiyografi parametrelerinin kardiyak amiloidozun tiplendirmesi ve prognozundaki rolü.⁷

Ekokardiyografi parametreleri	ATTR- KA		AL-KA	
	Tanı	Prognoz	Tanı	Prognoz
Sol ventrikül duvar kalınlaşması	++	+	+	+
Sağ ventrikül duvar kalınlaşması	++	+	++	+
Perikardiyal effüzyon	+	+	++	++
Apikal korunma paterni	+++	N/A	+++	N/A
Azalmış GLS	+	+++	+	+++
Artmış E/e' oranı	++	++	++	++
Biatrilyal dilatasyon	++	++	++	++
Düşük akım düşük gradientli ileri aort darlığı	++	+	N/A	N/A
Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu (FAC, s')	N/A	+++	N/A	+++
Mitral yetersizliği (Carpentier tip 1/3a)	++	+++	+	++
Triküspit yetersizliği (Carpentier tip 1 /3a)	++	+++	+	++
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu / GLS oranı	+++	N/A	+++	N/A
Miyokardiyal kontraksiyon fraksiyon oranı	+++	+	+++	+

ATTR-KA, Transtiretin kardiyak amiloidoz; AL-KA, İmmunglobulin hafif zincir kardiyak amiloidoz; FAC, Fraksiyonel alan kısaltması; RV, Sağ ventrikül; GLS, Global longitudinal strain

Tablo 24. ATTR ve AL Kardiyak Amiloidozu Ayırmada Kullanılan Kardiyak MR Bulguları

	ATTR-KA	AL-KA
Hipertrofi derecesi	++	+
Asimetrik hipertrofi varlığı	++	+
LGE paterni	Transmural olmaya eğilimli RV tutulumu daha sık	Daha çok subendokardiyal
ECV değerleri	++	+
Native T1 değerleri	+	++
T2 değerleri	+	++

ATTR-KA, Transtiretin kardiyak amiloidoz; AL-KA, İmmunglobulin hafif zincir kardiyak amiloidoz; LGE, Geç gadolinyum tutulumu; ECV, Ekstraselüler volüm.

T1 sinyali AL-KA hastalarında ATTR-KA'dan daha yüksektir, oysa ECV değerlerinin ATTR'de daha yüksek olduğu görülmüştür.³⁴⁷ Bu durumun AL-KA'da hafif zincirlerden kaynaklanan doğrudan doku toksisitesi ile natif T1'de bir yükselme nedeni olan miyokardiyal ödem gibi ek bir mekanizma kaynaklı olduğu düşünülmektedir.³⁷⁰

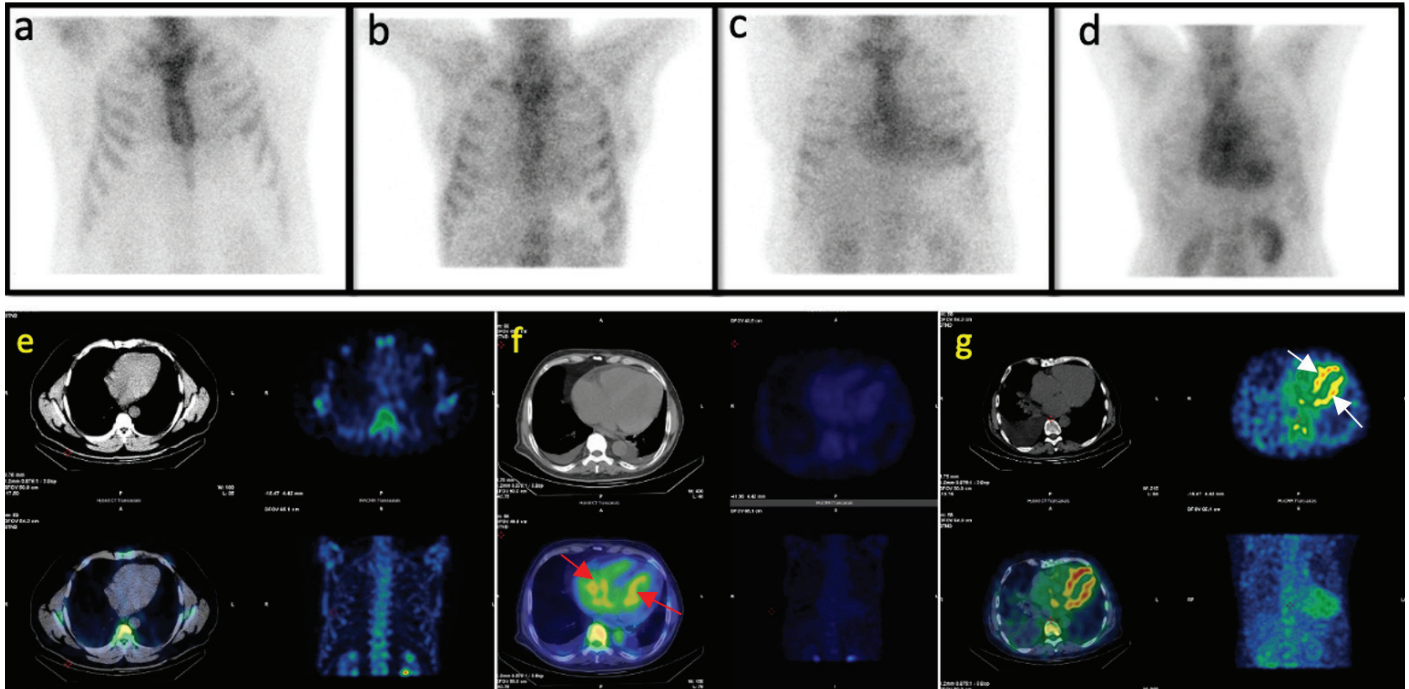
T2 Haritalama

Miyokardiyal T2 sinyali ödem varlığını göstermede önemli bir yöntemdir. Ancak, T2 ağırlıklı KMR görüntülerin klinik uygulanması, görüntü kalitesi, tekrarlanabilirlik ve objektivite ile ilgili sorunlar nedeniyle sınırlıdır. Bu sorunları aşmak adına miyokardiyal bölgeler arası miyokart T2 haritalaması kullanılmaktadır.³⁸⁸ T2 haritalamanın KA hastalarındaki kullanımı sınırlıdır. Çalışmalar, AL-KA'lı hastalarda ATTR-KA'ya kıyasla artmış miyokardiyal T2 değerlerinin olduğunu göstermiştir.^{352,389} Ayrıca, T2 değerleri, AL hastalarının prognozunu tahmin etmek için kullanılabilir. Bu bulgular, KA'yı karakterize eden miyokart hasarı ve amiloid infiltrasyonunun mekanizmalarına dair bilgi sağlamaktadır.

KA hastalarında LGE varlığı mortalitenin anlamlı bir öngördürücüsüdür ve transmural LGE'ye sahip hastalarda, 24 aylık sağkalım hem AL hem de ATTR-KA için daha kötüdür.³⁵⁰ Prognoz belirteci olarak ECV, yalnızca natif veya postkontrast T1 haritalamayla karşılaştırıldığında daha güçlüdür.³⁴⁸ ECV'nin kantifikasyonu, amiloid yükünün ve tedaviye yanıtın takibine oldukça fayda sağlamaktadır.

TTR Amiloidozda Nükleer Görüntüleme

Radyonükleid moleküler görüntülemenin klinik önemi son yıllarda önemli ölçüde artmış olup, bu modalite KA'nın teşhisi için tanı algoritmasının bir parçası haline gelmiştir. 1983 yılında, biyopsi ile doğrulanan KA hastalarında 99m teknesyum ile işaretlenmiş pirofosfat (Tc-99m PYP) kullanımı ilk defa kemik sintigrafisi ve miyokard tutulumu gösterilmiştir.³⁹⁰ 2005 yılında yapılan bir çalışmada, 99mTc-3,3-Difosfono-1-2-Propanodikarboksilik Asit (Tc-99m DPD) kullanılarak yapılan kemik sintigrafisinin ATTR-KA için yüksek duyarlılığa ve genel olarak KA için özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.⁷⁰ ATTR-KA hastalarını AL veya amiloid olmayan kalp yetmezliği olanlardan ayırmak için, 99mTc-



Şekil 71. Tc-99m PYP sintigrafisi ile Perugini tutulum düzeyleri ve SPECT/CT görüntüsü. (a) Grade 0 (b) Grade 1, c) Grade 2, d) Grade 3 tutulumu göstermektedir. e) Planar görüntüde tutulum saptanmayan bir hastanın SPECT/CT görüntüsü, f) Planar görüntüde Grade 2 saptanan bir hastada tutulumun miyokarda değil kan havuzunda olduğu izlenmektedir (kırmızı oklar), g) Planar görüntüde Grade 3 tutulum olan hastanın SPECT/CT'deki miyokardiyal tutulum (beyaz oklar) ATTRwt tanısını doğrulamaktadır. (Görüntüler Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş'a aittir.)

PYP, ^{99m}Tc -DPD) ve ^{99m}Tc -hidroksimetilen difosfonat gibi radyoizotoplar kullanılmaktadır. Ayrıca, nükleer radyoizotopların yoğun miyokard tutulumu, ATTR-KA hastalarında kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisidir.

Planar görüntülerde, kardiyak tutulumun görsel değerlendirilmesi Perugini skorlaması ile yapılmaktadır.⁷⁰ Buna göre puan 0 = kardiyak tutulum yok, 1 = hafif tutulum (kemikten daha az), 2 = orta derecede tutulum (kemikle eşit), 3 = yüksek tutulum (kemikten daha fazla) olarak belirlenmektedir (Şekil 71).^{75,70} ^{99m}Tc -PYP planar görüntüleme kullanılarak yarı kantitatif değerlendirme, 1.saatteki kalp/kontralateral akciğer tutulum oranının (H/Cl) > 1,5 olması ve monoklonal gamapatinin eş zamanlı dışlandığı durumda ATTR'yi AL-KA'dan %97 duyarlılık ve %100'e yakın spesifite ile doğru bir şekilde ayırt ettiğini göstermiştir.^{72,75} Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir yayında, Perugini skoru ve bir saatlik görüntüleme H/Cl oranı, üç saatlik görüntüleme metrikleri ile karşılaştırıldığında daha duyarlı ve daha az spesifik olup, ATTR-KA teşhisi için benzer genel doğruluk göstermiştir.⁷⁵ Bu araştırmacılar, ATTR-KA'nın üçüncü saatlik planar görüntülerde tespiti için > 1,3 oranını kestirim değeri olarak önermişlerdir. Bir saatlik görüntüleme, daha yüksek duyarlılıkla ilişkiliyken üç saatte görüntüleme ise daha yüksek özgüllükle ilişkilidir.⁷²

Ayrıca planar görüntülerde tutulum saptanan bölgenin sadece kan havuzunda değil, miyokarda lokalize olduğundan emin olmak gereklidir. Kan havuzunun tutulduğu yanlış sonuçları minimize etmek adına çekim protokolüne mutlaka tek foton

emiyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya mümkünse SPECT/ bilgisayarlı tomografi eklenmesi önerilmektedir.³¹⁸ ATTR hastalarında miyokardın kemik izleyici alımının altında yatan kesin mekanizmalar henüz bilinmemektedir, ancak mekanizmanın kesin olmamakla beraber kalsiyum aracılı olabileceği düşünülmektedir.⁶⁶

KA'yı düşündürülen ekokardiyografi veya KMR varlığıyla birlikte monoklonal bir proteinin olmadığı (serum/idrar immünoefiksasyonu ve serum serbest hafif zincir testi ile) ve kemik sintigrafisinde Perugini grade 2 veya 3 saptanması ATTR-KA tanısını koydurmaktadır.^{1,75} Ancak, sadece kemik sintigrafisi ile değerlendirme doğru değildir, nitekim AL-KA hastalarının yaklaşık %40 kadarında da sintigrafi pozitifliği olabilmektedir. Hatta AL-KA hastalarının %10'unda Perugini grade 2 veya 3 tutulum gözlenebilmektedir.³⁹⁰ KMR veya ekokardiyografide amiloid düşündürülen ve radyonüklid sintigrafisinde sınıf 2 veya 3 kardiyak alımı olan ve yukarıdaki testlerden herhangi birinde monoklonal bir protein bulunan hastalarda ise ATTR-KA ve AL-KA ayırıcı tanısı yapılmaktadır. Amiloid tipinin kesin teşhisi için genellikle endomiyokardiyal biyopsi yoluyla histolojik doğrulama gereklidir.

Belirli popülasyonlarda ATTR-KA tanınması için kemik sintigrafisinin kullanımı zaten ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. ATTR-KA, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanısı almış yaşlı yetişkin hastaların %13,3'ünde, transkateter aort kapak implantasyonu uygulanan hastaların %16'sında ve karpal tünel sendromlu hastaların %10'unda ^{99m}Tc -PYP/DPD/HMDP görüntüleme ile teşhis edilmiştir.^{72,328,391}

Nükleer görüntülemenin önemli başka bir rolü, biventriküler kalınlaşma veya sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda diğer kardiyomiyopatileri dışlamaktır. Radyonüklid sintigrafisinde yaygın kardiyak tutulumu olan hastalarda, yukarıda bahsedilen biventriküler kalınlaşmanın KA'nın nedeni olduğundan emin olunabilir. Ancak bunun tersi doğru değildir çünkü radyonüklid sintigrafisi KA'yı dışlamak için kullanılamaz, çünkü AL-KA'nın sadece %60 kadarı negatif bir sintigrafi sonucuna sahiptir. Ayrıca, radyonüklid sintigrafisi ATTR-KA'da son derece duyarlı olsa da S77Y ve Y114C gibi nadir ATTRm varyantları, kemik sintigrafisinde beklenenden daha düşük tutulum gösterir. Ayrıca erken dönem ATTR hastalarında bu nedenle, yukarıdaki TTR varyantlarına sahip hastalarda diğer ekokardiyografi ve KMR gibi diğer görüntüleme yöntemleri ATTR-KA açısından kuvvetli şüpheye sahipse kemik sintigrafisine dayanarak KA dışlanamaz.³⁹⁰

Amiloide özgül olarak kullanılan 11C-PiB ve 18F-florbetapir gibi maddeler ile yapılan pozitron emisyon tomografi taramalarının, KA teşhisi için faydalı olduğu gösterilmiştir.³⁹² Amiloid fibrillerini beyinde görüntülemek için ilk olarak geliştirilen 18F-florbetapir, KA'nın erken teşhisi ve kardiyak ve ekstrakardiyak amiloid yüklerinin ölçümü için umut vadeden bir ajandır.³⁹³ Bu ajan, hem AL hem de ATTR birikimlerine bağlanır, ancak AL için daha yüksek bir afiniteye sahip olduğu bildirilmiştir.³⁹⁴ Benzer şekilde, 11C-PiB'nin kardiyak dokuda hem AL hem de ATTR için yüksek derecede seçici olduğu görülmüştür.^{395,396} Ancak bu pozitron emisyon tomografi ajanlarının günümüzde klinik kullanımı hala çok limitlidir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

TTR KA son yıllarda farkındalığı oldukça artan ve yaşlanan nüfusun etkisiyle çok daha sık tanı konulan bir hastalık haline gelmiştir. Yukarıda vurgulanan çoklu görüntüleme ilerlemeleri, klinisyenlere ATTR-KA teşhisini endomiyokardiyal biyopsiye başvurmadan girişimsel olmayan yöntemlerle belirleme olanağı tanımıştır. Klinik bulgular ve buna yönelik şüphe tanıya gidişin başlangıcını oluşturmakla birlikte görüntüleme bulguları temel tanı aracıdır. Ekokardiyografinin tanıdaki etkisi sadece bulguların belirlenmesi değil, aynı zamanda basit ve ulaşılabilir bir araç olmasından kaynaklı oldukça yüksektir.

Ekokardiyografik olarak geliştirilen yeni parametreler olsa da bunlar esas noktanın gözden kaçırılmasına sebep olmamalı, kapsamlı şekilde sol ventrikül yapı ve duvar kalınlıklarının, kapak yapılarının ve diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi yapılmalıdır. Doku Doppler değerlendirmesi ve gereken hastalara strain analizinin yapılması ve aynı zamanda sağ ventrikül duvar kalınlığı ve fonksiyonunun belirlenmesi KA tanısında oldukça faydalıdır.

KMR'nin kullanımı, özellikle LGE, T1 ve ECV değerlerinin belirlenmesi oldukça önem taşır. Girişimsel olmayan tanının temelini oluşturan nükleer görüntüleme şüphe duyulan her hasta için mutlaka gereklidir ancak bu değerlendirme hematolojik testlerden önce yapılmamalı, mutlaka kardiyak bir acil olan AL-KA'nın öncelikli ön tanı olduğu unutulmamalıdır.

Tüm bu görüntüleme yöntemlerinin avantajları olduğu gibi, her birinin dezavantajları da mevcuttur. Bu nedenle, en doğru ve kapsamlı değerlendirmeyi elde etmek için ekokardiyografi, KMR, kemik sintigrafisi ve hatta elektrokardiyografinin sinerjik olarak kullanıldığı bir multimodalite görüntüleme yaklaşımı benimsenmelidir.