

## AL Amiloidozun Kardiyak Tutulumu

**K**ardiyak amiloidoz, miyokartta yanlış katlanmış amiloid fibrillerinin hücre dışı birikmesinden kaynaklanan, ilerleyici bir tür infiltratif kardiyomiyopatidir.<sup>318,319</sup> Biriken protein öncüllerine göre iki ana tipi vardır. Bunlar, kemik iliği plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal immünglobulin hafif zincir birikimine bağlı gelişen amiloid hafif zincir [light chain (AL-KA)] ve esas olarak karaciğer tarafından sentezlenen, tiroit hormonu ve retinol için bir serum taşıma proteini olan transtiretin birikimine bağlı gelişen amiloid transtiretin (ATTR-KA) amiloidozudur.<sup>75</sup> ATTR, ayrıca vahşi tip (ATTRwt) veya mutant/varyant (ATTRm) olarak iki alt tipe ayrılır.<sup>20</sup>

Amiloid hafif zincir, milyonda 50 kişiden daha az görülebilen, genelde multiorgan tutulumu olan hematolojik bir acildir. Hızla ilerleyen bir klinik seyirle karakterizedir ve tedavi edilmezse, ortalama sağkalım süresi altı aydan azdır. Daha genç yaşlarda da görülebileceği gibi, AL-KA 40 yaş sonrası hatta genelde 50-70 yaş aralığında bulgu verir. AL-KA hastalarında tanı kriterlerine bağlı olarak %75'e varan oranlarda kardiyak tutulum ortaya çıkmaktadır ve en sık tutulan organ kalptir. Hastaların %58'inde renal tutulum meydana gelmekte ve nefrotik sınırdaki proteinüri, değişken derecede böbrek yetmezliği ve periferik ödem ile bulgu vermektedir.<sup>321,322</sup>

Özellikle periferik nöropati, otonom disfonksiyon ve gastrointestinal şikayetler de bazı hastalarda ilk bulgu olabilir. Periorbital ekimoz ve makroglosi patognomoniktir, ancak hastaların ancak %10'unda görülür.<sup>323</sup> Karpal tünel sendromu, ATTR amiloidozuna göre daha az görülür. Küçük koroner damarlardaki amiloid birikimi, mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna ve anjinaya yol açabilir.<sup>324</sup> Multipl miyelom %10-15 oranında tanımlanabilir, ancak çoğu hastada kemik iliği biyopsisi ile < %20 plazma hücresi bulunur. Kardiyologlar için önemli bir ipucu, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör bloker (ARB) tedavisinin başlatılmasından sonra belirgin hipotansiyon veya beta blokerlerin başlanmasından sonra klinik kötüleşmedir.<sup>325</sup> Tanı anında ciddi kardiyak tutulum genellikle hastaların optimal tedaviyi almasını engeller ve 6-12 aylık sağkalımla sonuçlanır.<sup>326</sup>

ATTRm'de farklı gen mutasyonları nedeniyle, ATTRwt'de ise yaşlanmaya bağlı olarak transtiretin proteininin tetramerik yapısı bozularak monomerlere ayrılıp yanlış katlanarak organlarda birikmesi temel patofizyolojyi oluşturur. ATTRwt daha yaygındır, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) olan yaşlı hastalarda %10 ve aort stenozu olan yaşlı hastalarda %16'ya varan prevalans bildirilmiştir. ATTRwt'de en sık ekstrakardiyak tutulum karpal tünel sendromudur ve bu kardiyak belirtilerden yıllar öncesinde ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra biseps tendon rüptürü, spinal kanal daralması ve işitme kayıpları saptanabilir. ATTRm amiloidozunda saptanan mutasyona bağlı olarak duyuşal/otonom polinöropati sıklıkla eşlik eder.<sup>327,328</sup>

Farklı tiplerdeki kardiyak amiloidozların klinik seyri, prognozu ve tedavi yaklaşımları birbirinden farklıdır (Tablo 20).

Kardiyak amiloidozun nadir görülmesi, sol ventrikül (LV) hipertrofisi yapan diğer sık görülen nedenlerle karışması (hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, aort darlığı) ve hastalıkla ilgili farkındalığın az olması gibi nedenlerle tanınması zordur. Ancak tanıda en önemli nokta klinik şüphedir ve LV hipertrofisi varlığında bazı klinik bulguların (kırmızı bayraklar) varlığı klinisyen için daha ileri tetkik açısından uyarıcı olmalıdır (Tablo 21).

**Tablo 20. Kardiyak amiloidozun ana tipleri ve klinik özellikleri.<sup>325</sup>**

Tip	Prekürsör protein	Mekanizma	Organ tutulumu	Cinsiyet ve yaş	Klinik prezentasyonu
<b>AL</b>	İmmün-globülin hafif zincir	Plazma hücre diskrazisi	Böbrek Kalp Karaciğer Otonom sinir sistemi Periferik sinir sistemi	>50 yaş Her iki cinsiyette	Nefrotik sendrom,otonomik disfonksiyon,ortostatik hipotansiyon,periferik nöropati,makroglossi ve periorbital purpura gibi multiorgan tutulumuna eşlik eden kalp yetmezliği, ACEİ/ARB sonrası ciddi hipotansiyon
<b>ATTR wt</b>	Vahşi tip transtiretin	Yaşlanma	Kalp	E>K>70 yaş	Yavaş ilerleyen halsizlik, egzersiz intoleransı, kilo kaybı ve gastrointestinal şikayetler, sol ve sağ taraflı konjestif kalp yetmezliği, normal sistolik fonksiyon ve belirgin diyastolik disfonksiyon, aritmiler. Karpal tünel sendromu öyküsü
<b>ATTR m</b>	Mutant transtiretin	TTR gen mutasyonu	Sinir sistemi Kalp	E>K>40 yaş	Periferik veya otonom nöropati ile birlikte yavaş ilerleyen kalp yetmezliği semptomları (ATTRwt'de olduğu gibi). Ailede nörolojik hastalık öyküsü

**Tablo 21. Kardiyak amiloidoz 'kırmızı bayraklar' bulguları,<sup>329</sup> referanstaki tablodan uyarlanmıştır.**

<b>Olası aile öyküsü</b>
<b>65 yaş üzeri KEFKY</b>
<b>65 yaş üzeri ciddi aort darlığı</b>
<b>Önceden hipertansif iken normotansif/hipotansif olmak</b>
<b>Otonomik disfonksiyon</b>
<b>Periferik nöropati</b>
<b>Proteinüri</b>
<b>Deride morarma</b>
<b>Bilateral karpal tünel sendromu</b>
<b>Biceps tendon rüptürü</b>
<b>Hipertrofi ile uyumsuz düşük QRS voltajı</b>
<b>EKG'de psödo Q dalgası</b>
<b>AV iletim bozukluğu</b>
<b>Apikal sparing ile beraber LV GLS azalması</b>
<b>KMR'de subendokardiyal/transmural LGE veya artmış ECV</b>

LV duvar kalınlığı  $\geq 12\text{mm}$

En az 1'i

Kardiyak görüntüleme, tanı ve tedavilerdeki son gelişmeler kardiyak amiloidozun tanınmasını ve tedavisini geliştirmiştir.<sup>319,330</sup>

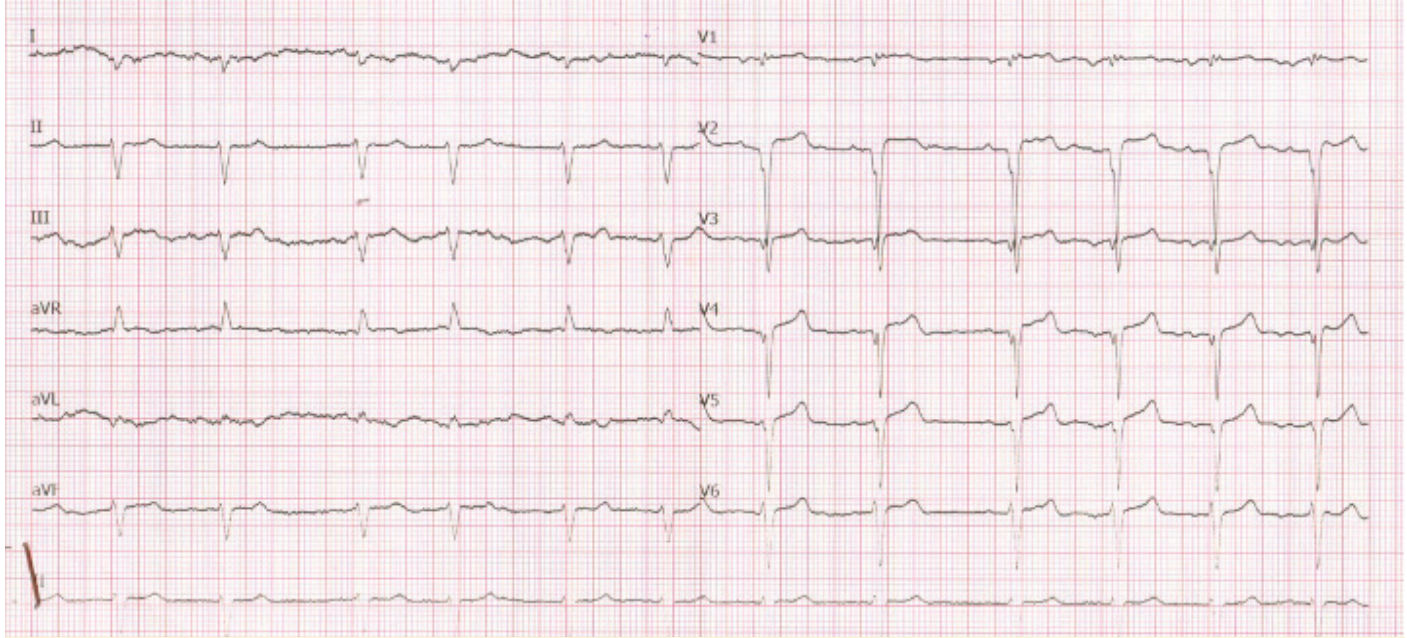
### Elektrokardiyografi

Kardiyak amiloidozda tipik elektrokardiyografi, amiloid infiltrasyonuna bağlı düşük QRS voltajı ile karakterizedir ve AL-KA'da yaklaşık %50-60 oranında görülürken, ATTR-KA'da %20 oranında görülür. Bu nedenle, düşük QRS voltajının olmaması, özellikle ATTRwt hastalarında kardiyak amiloidozu dışlamaz.<sup>331,332</sup>

Düşük veya normal QRS voltajları varlığında perikardiyal efüzyon ve konsantrik LV duvar kalınlaşması kombinasyonu, klinisyende kardiyak amiloidoz şüphesi uyandırmalıdır.<sup>333</sup> Özellikle, QRS voltajının ekokardiyografik LV duvar kalınlığına

oranı kardiyak amiloidoz tanısında önemlidir (rölatif artmış duvar kalınlığı).<sup>318</sup> Düşük voltajlı elektrokardiyografi paterni varlığında artmış LV duvar kalınlığının varlığı kardiyak amiloidozu hipertansif veya hipertrofik kardiyomyopatiden ayırabilir.<sup>330</sup> Hastaların yaklaşık %50-70'inde psödoinfarkt paternleri mevcuttur ve bu gereksiz koroner anjiyografiye yol açmaktadır (Şekil 57).<sup>332,334</sup>

QRS süresinde uzama, sinüs düğümünü ve His-Purkinje sistemlerini etkileyen iletim anormallikleri de yaygındır. Ayrıca atriyal fibrilasyon da hastalarda yaygındır, en yüksek atriyal fibrilasyon prevalansı ATTRwt hastalarında (%40) izlenirken, ATTRm (%11) ve AL (%9) hastalarında ise daha düşük prevalans saptanmıştır.<sup>325,334</sup> P dalgası uzamış atriyal iletimi



Şekil 57. Elektrokardiyografide ön yüz derivasyonlarda psödoinfarkt paterni.

veya atriyal dilatasyonu yansıtabilir. Amiloid fibrillerinin iletim sistemine infiltrasyonu sinüs düğüm disfonksiyonu, AV blok, yavaş ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyona yol açarak kalıcı pacing ihtiyacı gerektirebilir.<sup>328</sup> LV hipertrofisi olan hastalarda atrioventriküler blok varlığı şüphe uyandırmalıdır.<sup>325</sup> Bu hastalar senkop, presenkop ile başvurabilir. AL amiloidozlu hastalarda görülen ani kardiyak ölüm, primer aritmik bir olaydan ziyade genellikle elektromekanik disosiyasyona bağlıdır.<sup>335</sup> Telemetri monitörizasyonu ile yüksek Non sustained ventriküler taşikardi veya sustained ventriküler taşikardi yükü olanlar ve kalp transplantasyonu bekleyen hastalar için implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) açısından dikkatli bir risk-fayda analizi önerilmektedir.<sup>336</sup> Sekonder koruma için ICD implantasyonu bireyselleştirilmelidir.

### Ekokardiyografik Görüntüleme

Ekokardiyografi, kardiyak semptomları olan hastalarda yapı ve fonksiyonları değerlendirmek için yaygın kullanımı nedeniyle kardiyak amiloidozun non-invazif tanısında önemli bir rol oynamaktadır.

Amiloid fibrillerinin kardiyomyozitlerin arasına infiltrasyonu LV'de konsantrik duvar kalınlaşmasına yol açar. Bu LV relaksasyonunun bozulması ve hastalığın seyirini yansıtan ilerleyici diyastolik disfonksiyonu ile sonuçlanır. Genellikle LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) normal görünse de, hastalık ilerledikçe EF düşer.<sup>337</sup> İlerlemiş olgularda LV restriktif doluş paterni gösterir.<sup>338</sup>

Kardiyak amiloidozdan şüphelendiren "kırmızı bayraklar" olarak adlandırılan ekokardiyografik bulgular<sup>337</sup>:

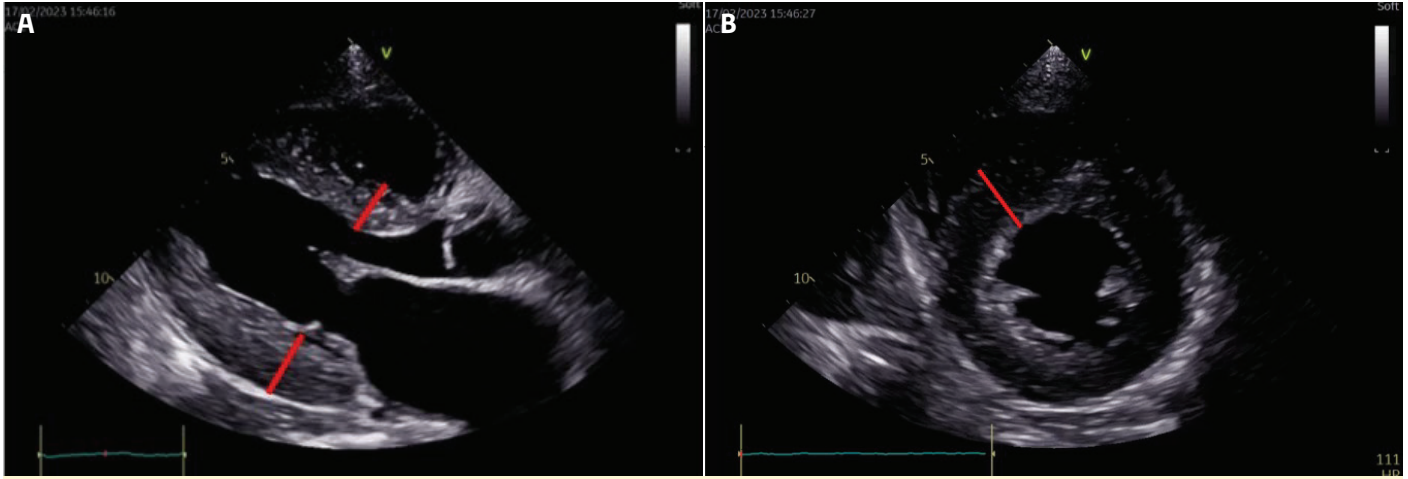
- \* LV yüklenme bulgusu olmaksızın sol ventriküler ( $\geq 1,2$  cm) veya her iki ventrikülün duvar kalınlığında artış;

Hipertrofinin ölçümü büyük özen gerektirir. İnterventriküler septumun değerlendirilmesi, sağ ventrikülün (RV) trabekülas-

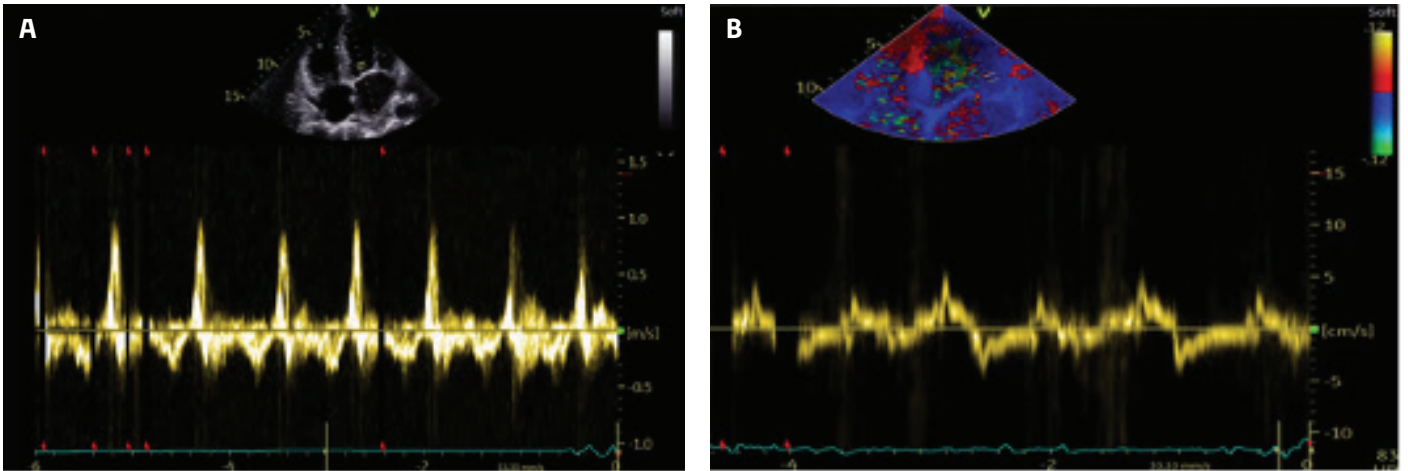
yonları, moderatör bant ve krista supraventrikularis nedeniyle zor olabilir, parasternal kısa aks görüntüden septum kalınlığı doğrulanabilir. RV duvar kalınlığı en iyi şekilde subkostal pencereden RV'ye yakınlaştırılmış odakla değerlendirilir. İki boyutlu veya M-mod ekokardiyografik ölçümler diyastol sonunda kapak tam açıkken anteryor triküspit leaflet ucu seviyesinde triküspit anülüsünün 1 cm altından alınmalıdır,  $> 5$  mm olması RV hipertrofisi olarak değerlendirilir.

AL'da LV genelde simetrik olarak hipertrofik iken ATTR amiloidozunda çoğunlukla asimetrik olarak hipertroftir ve sigmoid septum görünümü ön plana çıkar. Sigmoid septum olguların %70'inde, ters septal kurtatür %30'unda izlenir. ATTR amiloidozu, AL amiloidozuna göre LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında daha fazla bozulmaya neden olur. Ayrıca LV ve RV kitlelerinde daha büyük bir artışa neden olur (Şekil 58).

- \* Miyokardın ekojenitesinde artış (granüler sparkling)
- \* Biatrilyal genişleme
- \* Atriyal septal kalınlıkta artış ( $> 5$  mm), "drop-out" bölgesinin kaybolması
- \* Elektrokardiyogramda düşük ya da normal voltaj kriterleri ile artmış konsantrik LV duvar kalınlığı
- \* Valvüler yaygın kalınlaşma
- \* Diyastolik disfonksiyon ( $> \text{grade } 2$ ) ( $E/A > 1,5$ ) ile birlikte yüksek LV dolum basınçları ve E dalgası deselerasyon süresinde azalma ( $< 150$  ms)
- \* Mitral kapak septal ve lateral s', e', a' doku Doppler hızları genellikle çok düşüktür ( $< 5$  cm/sn) ("5-5-5" bulgusu) (Şekil 59)
- \* Perikardiyal veya plevral efüzyon



Şekil 58. (A) Kardiyak amiloidozda tipik ekokardiyografik bulgular. (B) Kardiyak amiloidozda tipik ekokardiyografik bulgular.



Şekil 59. (A) AL-KA hastasında mitral Doppler kaydında restriktif patern görünümü. (B) Doku Doppler incelemede azalmış s', e', a' hızları ("5-5-5" bulgusu).

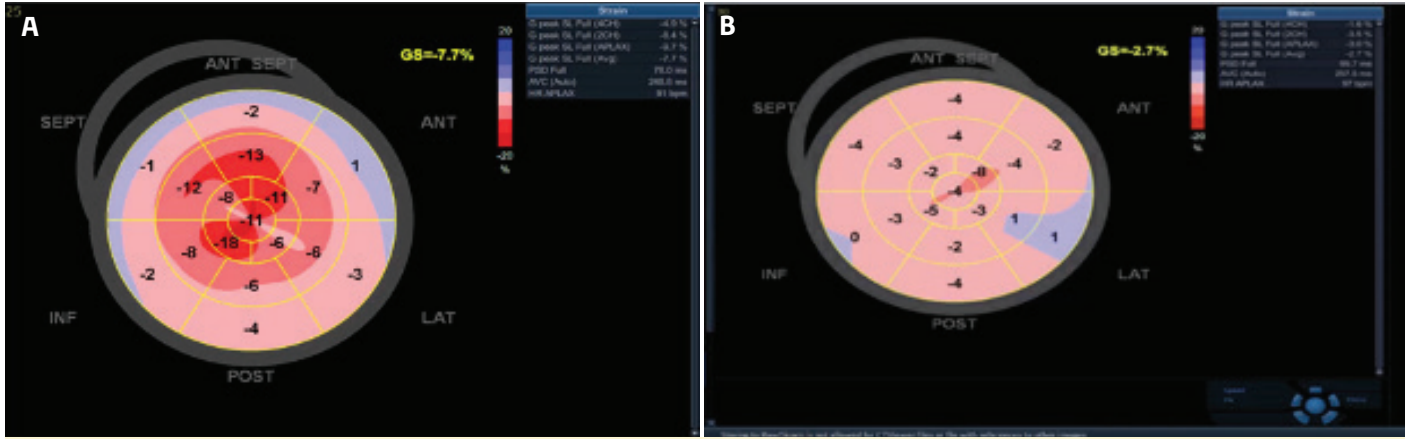
- \* Düşük atım hacim indeksi ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY)
- \* Paradoksal, düşük akımlı, düşük gradiyentli ciddi aort stenozu
- \* "Apikal sparing" "Cherry-on-the-top" olarak adlandırılan apeksin korunması ile karakterize LV azalmış global longitudinal strain (GLS) ( $< -\%15$ ); apikal segmentin strain değerleri bazal ve mid segmentin değerlerinden daha yüksektir.<sup>337</sup> Apikal longitudinal strain/mid + bazal segment  $> 1$  ise kardiyak amiloidoz için karakteristik bir bulgudur (duyarlılık %93, özgüllük %82) ve kardiyak amiloidozu diğer kardiyak hipertrofi formlarından ayırmaya yardımcı olur.<sup>338</sup> Erken dönemde genellikle longitudinal sistolik fonksiyonlar bozulurken, radyal kalınlaşma ve sirkumferansiyel kılma hala korunmuştur (Şekil 60).<sup>318,339,340</sup>

Kardiyak amiloidozda LV kontraktilesinin bir diğer kantitatif ölçüsü, atım hacminin miyokart hacmine oranı olan miyokardiyal kontraksiyon fraksiyonudur (MCF). MCF, miyokardın hacimsel kılmasının indeksidir ve LV longitudinal strain ile yüksek oranda korelasyon gösterir.<sup>341</sup>

Stroke volüm indeksi de, AL kardiyak amiloidozda biyobelirteçlerden bağımsız olarak LV straine benzer prognostik öneme sahiptir.<sup>318</sup>

Triküspit kapak regürjitan jetinin tepe hızından tahmin edilen pulmoner arter sistolik basıncı, orta pulmoner hipertansiyonu (40 ila 50 mmHg tahmini pulmoner arter basıncı) gösterebilir. Bu neredeyse belirgin şekilde yükselmiş LV diyastolik basınçtan kaynaklanmaktadır. RV pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan artmış ard yük ve amiloid infiltrasyonunun kombinasyonu nedeniyle etkilenir ve triküspit kapağın sistolik düzlemde eksürsionu (TAPSE  $\leq 18$  mm), doku Doppler sistolik hızı, longitudinal straininde azalmayla sonuçlanır.<sup>318,342</sup>

Sol atriyumun (LA) strain ile değerlendirilen rezervuar ve pompa fonksiyonları, LA boyutlarından bağımsız olarak bozulmaktadır; bu da hem yüksek LV dolum basınçlarının hem de doğrudan atriyal amiloid infiltrasyonunun (CMR çalışmaları ile belgelendiği gibi) LA işlev bozukluğuna katkısını gösterir. LA disfonksiyonu normal sinüs ritminde dahi atriyal ve atriyal apendiks trombüslerinin oluşumuyla sonuçlanır (atrial standstill) ve hastayı embolik inmeler için yüksek riske maruz bırakır.<sup>318,343,344</sup>



**Şekil 60. (A) AL-KA hastasında azalmış sol ventrikül global longitudinal strain ile birlikte görece korunmuş apikal strain (cherry on the top bulgusu) (B) Geç dönem tanı almış AL-KA hastasına ait belirgin olarak azalmış global longitudinal strain.**

### Kardiyak Manyetik Rezonans

Kardiyak manyetik rezonans (MR), morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmeye ek olarak yüksek çözünürlüklü doku karakterizasyonu sağlama yeteneği nedeniyle kardiyak amiloidozun non-invazif tanısında merkezi bir role sahiptir. Ancak kardiyak MR özellikle iki klinik senaryoda klinisyen için çok kıymetlidir:

1. Kardiyak amiloidozun artmış duvar kalınlaşması ile diğer kardiyomiyoopatik süreçlerden ayrılması
2. Potansiyel olarak sistemik amiloidoz kanıtı olan hastalarda erken kardiyak tutulumun saptanması

Kardiyak amiloidoz için kapsamlı bir kardiyak MR değerlendirmesi; sine görüntüleme kullanılarak LV ve RV'nin ve atriyumların morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmesini, natif T1 sinyalinin değerlendirilmesini, LGE'nin değerlendirilmesini ve ekstraselüler hacim (ECV) ölçümlerini içerir. T1 haritalama, prekontrast (kontrast öncesi=natif T1) ve postkontrast (kontrast sonrası=ECV) miyokardiyumdan direkt gelen sinyallerin ölçüldüğü kantitatif bir yöntemdir. Kontrast uygulamasından önce ve sonra T1 haritalama, kardiyak kan havuzu ile artmış ECV arasındaki kontrast değişimini niceliksel olarak ölçer. Böylece, infiltrasyon derecesinin tespit edilmesini sağlar. Geleneksel LGE görüntüleme teknikleri kardiyak amiloidozda görüntüleme ve değerlendirmede zorluklar içerebilir. PSIR (phase-sensitive inversion recovery) tekniğini kullanan LGE, ekokardiyografi veya kardiyak MR fonksiyonel değerlendirmesinden önemli ölçüde daha spesifik ve hassastır.

### Sine Görüntüleme

Sine kardiyak MR, ventriküler ve atriyal dokunun morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmesinde kullanılır. Bu yöntemle iki, üç ve dört boşluk ve kısa aks görüntüleri kılavuz önerileri doğrultusunda incelenir. Duvar kalınlığı, miyokart yapısı değerlendirilir, interatriyal septum, kapaklar ve atriyal duvar gibi diğer kardiyak yapılarıdaki kalınlaşma ölçülür, perikardiyal efüzyon, atriyal trombus, LV ve RV volümleri ve EF incelenir.

LV hipertrofisi kardiyak amiloidozda temel bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır, septum/posterior duvar kalınlığı  $\leq 1,5$  olması

simetrik konstantrik hipertrofi olarak değerlendirilirken  $> 1,5$  olması asimetric hipertrofi olarak tanımlanmaktadır.

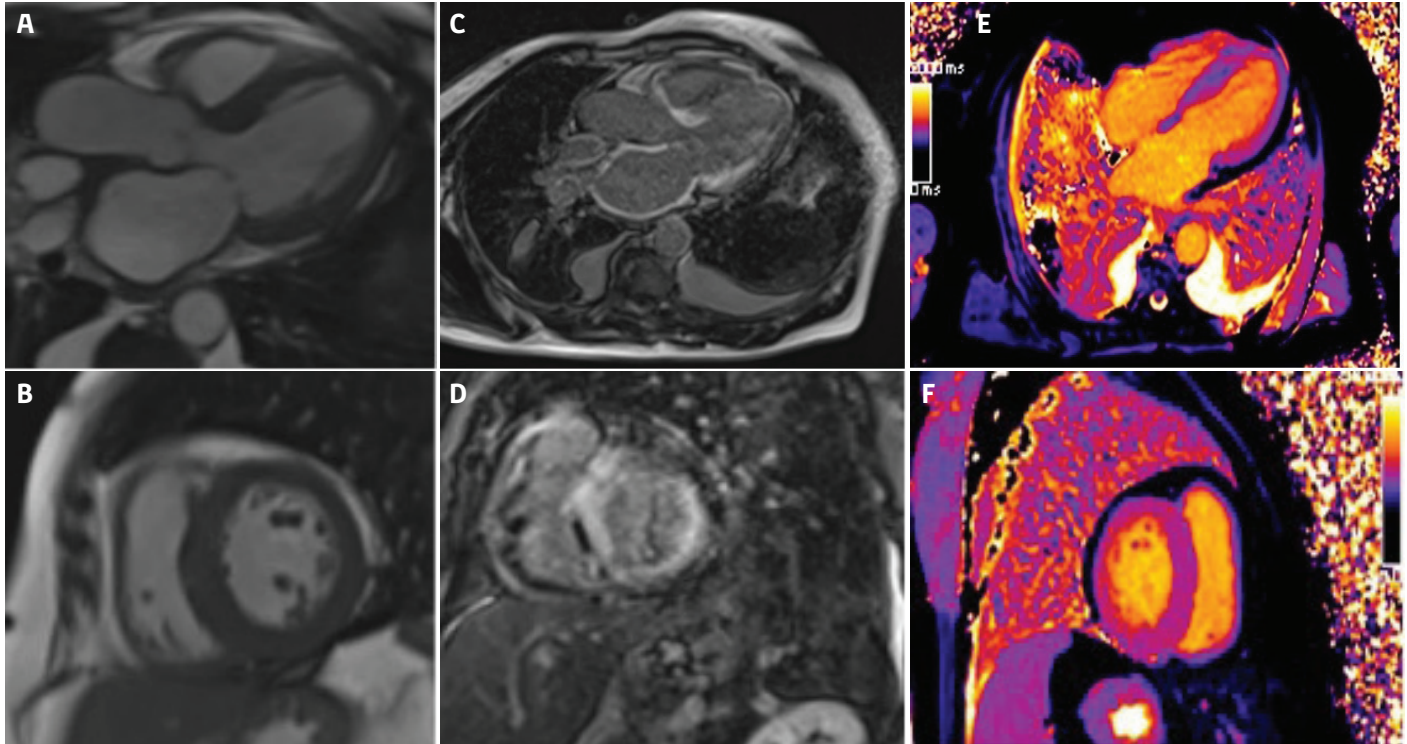
ATTR ve AL hastalarını içeren bir kardiyak MR çalışmasında; ATTR hastalarının %79'unda asimetric septal hipertrofi (%70 sigmoid septum ve %30 revers septal kontur) gözlenmiş, hastaların sadece %18'inde simetrik hipertrofi görülürken, hastaların %3'ünde hipertrofi olmaksızın ATTR amiloid saptanmıştır. AL hasta grubunda ise hastaların %68'inde simetrik hipertrofi saptanırken, %14'ünde asimetric hipertrofi (sigmoid septal kontur) ve %18'inde hipertrofi olmaksızın AL-KA saptanmıştır. Amiloid hastalarında; AL-KA'da daha az olmakla beraber LV hipertrofisinin sadece sigmoid septum şeklinde karşımıza çıkabileceği akıld tutulmalıdır (Şekil 61A, B).<sup>345</sup>

### Geç Gadolinium Tutulumu (LGE Görüntüleme)

Kardiyak amiloidoz tanısında gadolinium temelli kontrast ajanlar kullanılarak pek çok LGE dağılım paterni tanımlanmıştır. Ancak subendokardiyal ve transmural tutulum baskındır.<sup>349</sup> AL ve ATTR kardiyak amiloidozda her iki patern de mevcuttur, AL'da subendokardiyal LGE daha yaygınken, ATTR'de transmural LGE daha yaygındır. LGE başlangıçta bazaldedir, ancak hastalık ilerledikçe biventriküler transmural dağılım gösterir.<sup>318</sup> Son zamanlarda yayımlanan bir meta-analizde, kardiyak amiloidoz tanısında kardiyak MR tabanlı LGE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %85 ve %92 olarak bildirilmiştir. LGE LV'de %100, RV'de %96 hastada tespit edilmektedir. Mortalitenin önemli bir prediktörüdür. Transmural tutulum kötü prognozla ilişkilidir ve AL-KA hastalarında 24 aylık sağkalım %45 iken, ATTR-KA'da %65'tir (Şekil 61C, D).<sup>350,351</sup>

### T1 Haritalama ve ECV Ölçümü

T1 ölçümleri bir görüntüdeki her piksel ve/veya vokselin T1 sinyalini ölçer. Normal doku ile karşılaştırıldığında natif T1 değerleri (gadolinium kontrast madde öncesi) amiloid birikimi veya yaygın fibrozis alanlarında daha yüksektir ve hem miyosit hem de ekstraselüler alandaki değişiklikleri yansıtır. Kardiyak amiloidozda natif T1 süreleri uzamıştır ve bu sistolik ve diastolik disfonksiyonun derecesi ile koreledir. T1'deki uzamanın kardiyak amiloidozu tespit etmede sensitivitesi %92, spesifitesi %91'dir.<sup>346</sup>



**Şekil 61. AL-AL-KA hastalarında belirgin LV ve RV hipertrofisi(A,B). LV subendokardiyal LGE ve interatrial septumda LGE (C). LV' de transmural LGE( D). Artmış natif T1 değerleri( E,F).**

Kontrast almasında kontrendikasyon olan hastalarda natif T1 oldukça değerli bilgiler verir ancak tekrarlanabilirliği düşüktür (özellikle 1,5-T gibi manyetik alan gücü olan cihazlarda).

Postkontrast T1 haritalama ve ECV hesaplaması gadolinyum uygulamasını takiben mutlak T1'e göre daha güvenilir ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. Amiloidoz interstisyel bir hastalıktır ve AL ve ATTR kardiyak amiloidozlu hastalarda miyokardiyal kütle ve artmış duvar kalınlığı ile ECV önemli ölçüde genişler. ECV'nin > %40 olması kırmızı bayrak olarak tanımlanmaktadır ancak kardiyak amiloidozun alt tiplerini ayırt ettirmez.<sup>325</sup> LGE ile kardiyak tutulum olmadığında bile ECV artar, bu da ECV'nin hastalığın erken döneminde bir belirteç olarak potansiyel rolünü vurgular. Hem natif T1 hem de ECV'nin prognostik amiloid yükündeki değişiklikleri izlemede kullanılabileceklerine dair kanıtlar vardır.<sup>318</sup> Natif T1 sinyali AL hastalarında daha yüksek iken, ECV değerleri ATTR'de daha yüksek olarak saptanmıştır.<sup>347</sup> Son çalışmalar, daha yüksek natif T1'in AL kardiyak amiloidozunda daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini göstermiştir, ancak bu ilişki ATTR amiloidozda gösterilememiştir.<sup>348,44</sup> Alternatif olarak, T1'den türetilen ECV, AL ve ATTR kardiyak amiloidozunda prognozla ilişkilendirilmiştir (Şekil 61E, F).<sup>348,345</sup>

## T2 Haritalama

T2 haritalama ve perfüzyon gibi gelişmiş teknikler, miyokardiyal ödem ve koroner mikrovasküler disfonksiyon dahil olmak üzere kardiyak amiloidoz fenotipini değerlendirmede kullanılmaktadır. Miyokardiyal kan akımı ve koroner akım rezervi epikardiyal koroner arter hastalığı olmamasına rağmen kardiyak amiloidozlu hastalarda önemli ölçüde azalmaktadır.<sup>79</sup> Başarılı antiamiloid tedaviden sonra koroner mikrovasküler disfonksiyonun iyileşip

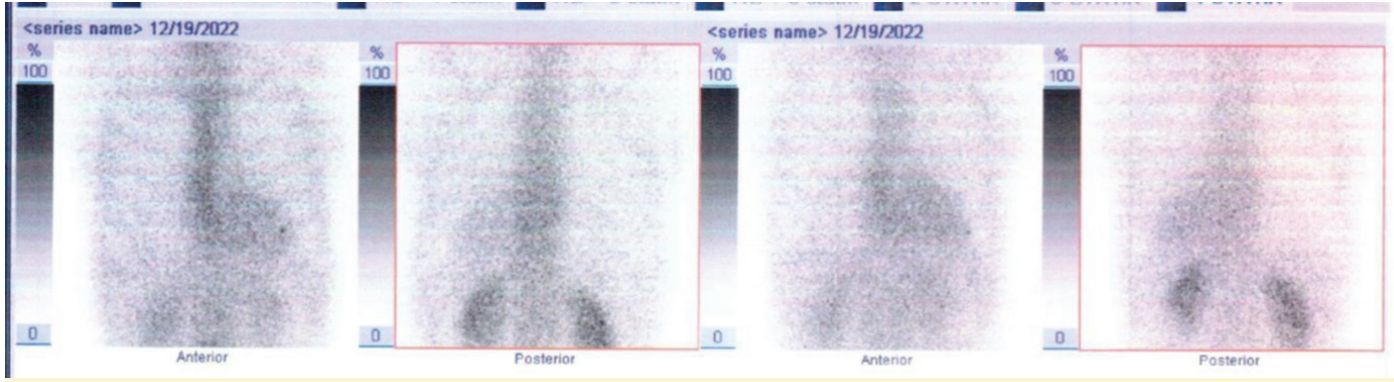
iyileşmediği bilinmemektedir. Miyokardiyal ödemin bir ölçüsü olan T2 haritalama, doku karakterizasyonuna üçüncü bir boyut ekler; özellikle AL-KA hastalarında T2 değerleri ATTR-KA hastalarına göre belirgin olarak artmıştır ve bu hastalarda prognozun bağımsız bir öngördürücüsüdür.<sup>352</sup>

Kardiyak MR özelliklerinin kombinasyonu kullanılarak, kardiyak amiloid (ATTR ya da AL) olasılığı değerlendirilebilir ancak bu AL-ATTR ayrımı için yeterli değildir.<sup>347,353</sup> Kardiyak amiloidoz tipinin ayırt edilmesinde, kemik sintigrafisi ile serbest hafif zincir kombinasyonu, eko ve kardiyak MR'ye göre daha üstündür.<sup>75</sup> Kardiyovasküler MR parametreleri, tanısal doğruluğu en üst düzeye çıkarmak için elektrokardiyografik, klinik, biyobelirteç ve diğer görüntüleme bulgularıyla birleştirilmelidir.

## Radyonüklid Görüntüleme

Radyonüklid görüntüleme, kardiyak amiloidozun non-invazif tanısında görüntüleme yöntemlerinde benzersiz bir rol oynar. Teknesyum (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik görüntüleme, ATTR amiloidozun tanısında ve AL amiloidoz ile ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip invazif olmayan bir tanısal yöntemdir.<sup>75</sup> Kemik sintigrafisi için kullanılan Tc-99m işaretli pirofosfat (PYP), Tc-99m işaretli 3,3 difosfono-1,2 propa-nokarboksilik asit (DPD), Tc-99m işaretli hidrokümetilen difosfonat (HDMP) lokal bulunabilirliğe göre ATTR-KA'nın non-invazif tanısında radyofarmasötik olarak kullanılmaktadır. Difosfonat radyobileşiklerinin kardiyak uptake'i ATTR kardiyak amiloidoz için oldukça sensitif ancak tamamen spesifik değildir.<sup>75,354</sup>

Kardiyak amiloidozda izlenen sempatik denervasyon ve otonom disfonksiyonun belirlenmesinde I-123 metaiyodobenzilguanidin



Şekil 62. Tc-99m PYP sintigrafisi ile Perugini grade 2 tutulum. H/CL oranı=1,52

sintigrafisi kullanılabilir. Ayrıca pozitron emisyon tomografi ajanlarından F-18 Florbetapir, F-18 Florbetaben, F-18 Flumetamol, C11 Pittsburgh compound, F-18 Sodyumflorid de sistemik ve kardiyak amiloidoz değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötikler olmakla birlikte sınırlı literatür verisi olması ve yaygın bulunmaması nedeniyle rutinde kullanılamamaktadır.

ATTR-KA tanısı daha öncesinde EMB gerektirirken, radyonüklid görüntüleme tekniğinin kullanıma girmesiyle tanı algoritması ve klinik pratik değiştirmiştir. Her üç radyofarmasötüğün ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunu belirlemede yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir. Ancak Tc-99m metilendifosfonatın kardiyak amiloidozda düşük miyokardiyal uptake göstermesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

Bu yöntemle elde edilen veriler ekokardiyografi ve kardiyak MR bulguları ile birleştirilerek AL-KA ile diğer LV hipertrofi yapan nedenlerden ayırmada (Fabry hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati gibi) kullanılır. ATTR dışındaki hipertrofik ventrikülde birikim yoktur veya düşüktür. AL amiloid hastalarının %80'inde grade 0 veya 1 tutulum gözlenirken, %20'sinde grade 2 veya 3 tutulum görülebilir.<sup>355</sup> Dolayısıyla grade 2 ve 3 tutulum olan hastaların ATTR tanısı alması için AL amiloidozun dışlanması şarttır. Serum ve idrarda monoklonal protein yokluğunda ikinci ve üçüncü derece tutulum, ek histolojik tanıya gerek kalmadan ATTR-KA için %100 spesiflik ve pozitif prediktif değer göstermektedir.

Tc-99m-PYP/DPD/HDMP görüntüleri görsel ve semikantitatif yöntemler kullanılarak değerlendirilir. Görsel derecelendirme Perugini'nin çalışmasına dayanmaktadır ve grade 0'dan (tutulum yok) grade 3'e kadar değişmektedir [grade 0: kardiyak tutulum yok; grade 1: hafif kardiyak tutulum (kemik tutulumundan daha düşük); grade 2: orta derecede kardiyak tutulum (kemikle eşit); grade 3: yüksek kardiyak tutulum (kemikten daha fazla)].<sup>355</sup>

Tc-99m PYP için üçüncü saatte, Tc-99m DPD/HMDP sintigrafilerinde ise 2-3. saatlerde yapılan görüntülemede miyokardiyal tutulumun kosta referans alınarak kemik tutulumuna oranlanması ile semikantitatif derecelendirme yapılır. Kalp ve kontralateral toraks (H/CL) ROI'ların ortalama sayımları birbirine oranlanarak H/CL oranı hesaplanır. Birinci saat görüntülerinde H/CL oranının > 1,5 olması serum ve idrarda monoklonal protein

yokluğunda %97 duyarlılık ve %100'e yakın özgüllük ile ATTR'yi AL-KA'dan ayırt ettirir.<sup>75</sup> Ancak, planar görüntülerde tutulum saptanan bölgenin sadece kan havuzuna lokalize olmayıp miyokartta da tutulum olduğundan emin olmak gerekir. Bunun için görüntülerin SPECT veya SPECT/BT ile elde edilmesi önerilmektedir (Şekil 62).<sup>18</sup>

ATTR'yi AL kardiyak amiloidozdan kesin olarak ayırt etmek için 99mTc-PYP görüntülerinde üçüncü saatin sonunda H/CL oranının  $\geq 1,3$  olması önerilmiştir.

Raporlamada ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI derneklerinin kardiyak amiloidozda multimodalite görüntüleme konusundaki konsensus önerilerinin rapor formatı kullanılması önerilir.

**1. ATTR amiloidozu desteklemiyor:** Vizüel semikantitatif skor 0 veya H/CL < 1

**2. ATTR amiloidozu kuvvetle destekliyor:** Vizüel semikantitatif skor 2-3 veya H/CL > 1,5

**3. ATTR açısından şüpheli:** Vizüel semikantitatif skor: 1 < H/CL < 1,5

Tc99m PYP/DPD/HMDP tutulumu (yalancı pozitiflik), perikardit, akut ya da subakut miyokart enfarktüsü, kemoterapi veya ilaçla ilişkili miyokart toksitesi olmak üzere diğer miyokardiyal hasar nedenlerinde de görülebilir. Öncesinde yaygın miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda H/CL oranı yanlışlıkla düşük olabilir; miyokardiyal uptake enfarktüslü olmayan bölgeyle sınırlı kalır. Bu görüntülemelerin SPECT kullanılarak dikkatlice değerlendirilmesi önerilir.

#### Teşhis: Laboratuvar Testleri ve Patoloji

Klinik şüphe varlığında, pozitif monoklonal protein ile kardiyak amiloidoz tanısı koymak ve doğru bir şekilde tiplendirmek için endomiyokardiyal biyopsi (EMB) altın standart yöntemdir. EMB çok hassas ve %100 spesifik bir yöntemdir.<sup>329</sup> Kongo kırmızısı, amiloid birikimlerini parlak ışık altında kırmızı boyanma ve polarize ışık altında elma yeşili çift kırılmalar olarak gösterecektir, bu da immünohistokimya ile takip edilmelidir. Bununla birlikte, prosedürün invazif doğası göz önüne alındığında, prosedür komplikasyon riski ile ilişkilidir ve histolojik incelemeyi yorumlamak için özel bir uzmanlık gereklidir. EMB ile ilişkili

komplikasyon riski nedeniyle, amiloidozu teşhis etmek için sıklıkla diğer ekstrakardiyak doku (örn. subdermal yağ dokusu, labiyal, rektal, renal doku vb.) biyopsileri yapılır.<sup>356</sup> AL amiloidozunda ise kesin tanı hematologlarla yakın iş birliği içinde konular ve plazma hücre diskrazisini belirlemek için kemik iliği biyopsisi şarttır. AL amiloidozu, bazı organ veya bölgelerden (kalp olması gerekmez) hafif zincirli amiloid birikintilerini gösteren bir doku biyopsisi olmadan teşhis edilemez. Ancak, ilgili dokularda yeterli amiloid birikiminin olmaması negatif sonuç verebilir ve negatif sonuçların kardiyak amiloidozu dışlayamayacağı unutulmamalıdır. Doku biyopsisinin semptomatik organdan yapılması tanı olasılığını artıracaktır.

Monoklonal protein saptamak için üç testin tümünün gerçekleştirilmesi gerekir:

1. Serum kappa/lambda ( $\kappa/\lambda$ ) serbest hafif zincir oranı analizi,
2. Serum proteini immünoфикsasyonu ve
3. İdrar proteini immünoфикsasyonu.

Kappa/lambda oranı normalde 0,26-1,65 arasında iken, monoklonal hafif zincir üreten bir plazma hücre hastalığı durumunda  $\kappa/\lambda$  oranlarının değişmesine yol açar. Böbrek hastalığı olanlarda normal  $\kappa/\lambda$  oranının da artacağı göz önünde bulundurulmalıdır (GFR 45-59 mL/dakika/1,73 m<sup>2</sup> aralığında  $\kappa/\lambda$  normal aralığı 0,46-2,62 iken, GFR 30-44 mL/dakika/1,73 m<sup>2</sup>'de  $\kappa/\lambda$  normal aralığı 0,48-3,38'dir, GFR < 30 mL/dakika/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda ise 0,54-3,30 aralığı normal olarak kabul edilmektedir).<sup>357</sup>

Anormal N-terminal pro-hormon beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) seviyeleri, öncül proteinlerin toksikasyonu nedeniyle genellikle orantısız bir şekilde yüksek seviyelere çıkmaktadır. Troponinler yükselme veya düşme olmaksızın belli bir aralıkta dalgalanarak ılımlı kronik bir yükseklik sergiler. Genellikle ATTR hastalarında hafif yüksek olmakla birlikte, AL amiloidozlu hastalarda hafif zincirlerin kardiyotoksik etkisine bağlı olarak daha yüksek seviyeler görülür. Hem troponin hem de NT-proBNP'nin AL-KA'da ve ATTR-KA'da prognostik önemi vardır ve tedavi takibinde de kullanılabilir.<sup>358</sup>

Bazen AL kardiyak amiloidozun kemik sintigrafisinde birinci derece ve hatta daha yüksek derecelerde kardiyak tutulumu yol açabileceği unutulmamalıdır. Önemli olarak tüm olgularda (yani düşük dereceli tutulum, pozitif hafif zincirler) AL-KA ve daha nadir amiloidoz formlarını (AA, AApoA1) dışlamak için kalp ve/veya doku biyopsisi gereklidir. Monoklonal proteinin varlığı AL'ı düşündürse de doku biyopsisi önemlidir; çünkü diğer olası nedenler arasında, önemi belirlenmemiş olan monoklonal gamopati, eşlik eden ATTR veya monoklonal gamopati ile başka amiloidoz tipleri de (örn. AApoA1 veya AA) bulunabilir (Şekil 63).

### Prognoz ve Takipte Görüntüleme

Kardiyak amiloidoz basit bir infiltratif hastalık değildir ve daha iyi şekilde toksik-infiltratif kardiyomiyopati olarak tanımlanabilir. Kardiyak AL amiloidozda spesifik tedavi, onkohematoloji ve kardiyoloji uzmanlarını içeren multidisipliner ekipler tarafından uzmanlaşmış merkezlerde yürütülmelidir. AL amiloidozu hızlı ilerleyen bir klinik seyir gösterir ve tedavi edilmezse sağkalım altı aydan azdır. Tanıdan sonra, tedavi uygunluğunu ve prognozu değerlendirmek için evreleme gereklidir. AL amiloidoz için

troponin, NT-proBNP ve serum serbest hafif zincir ve performans ölçüğü kullanılarak evreleme Mayo Clinic sistemine göre yapılabilmektedir.

Henüz hiçbir çalışma optimal takip sürecini ele almamış olsa da kardiyak amiloidozlu hastalarda, elektrokardiyogram ile altı aylık ziyaretler ve tam kan testleri (NT-proBNP ve troponin dahil) ve yıllık ekokardiyografi ve 24 saatlik Holter elektrokardiyografi takibi değerlendirilmelidir.

Hematolojik yanıt olarak adlandırılan antiplazma hücre tedavisini takiben serbest hafif zincirdeki azalmayı tipik olarak 6 ila 12 ay içinde NT-proBNP ve troponindeki azalma takip eder, bu da organa özgü yanıt olarak adlandırılır ve kalp yetmezliği semptomlarının iyileşmesi ve sağkalım süresinin uzaması ile ilişkilidir.

Ekokardiyografi; hastalığın ilerlemesini veya tedaviye yanıtı izlemede, LA boyut ve fonksiyonlarını değerlendirmede, TÖE; antikoagülasyonu yönetmede LAA'yı değerlendirmede, CMR; LV duvar kalınlığı, LV kütlesi ve özellikle ECV değişimi tedaviye yanıtı ve progresyonu değerlendirmede önerilmektedir.

Seri SPECT 99m Tc-PYP/DPD/HMDP sintigrafisi şu anda hastalığın tedaviye yanıtını ve hastalığın ilerleyişini değerlendirmek için önerilmemektedir. Bir çalışmada AL amiloid hastalarında bazal longitudinal strain değerlerinin kardiyak tutulum, klinik sonuçlar ve sağkalımın bağımsız öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir.<sup>359</sup> İlginç olarak LGS'de en belirgin azalma olan hastaların prognozu, Mayo skorlama sisteminden bağımsız olarak, çok daha kötüdür. Zaman içindeki LGS değişimi tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Bir yıllık tedavi sonunda LGS  $\geq$  %2 artış ve serbest hafif zincir değişimi olan hasta grubu en iyi prognoza sahiptir.<sup>360</sup>

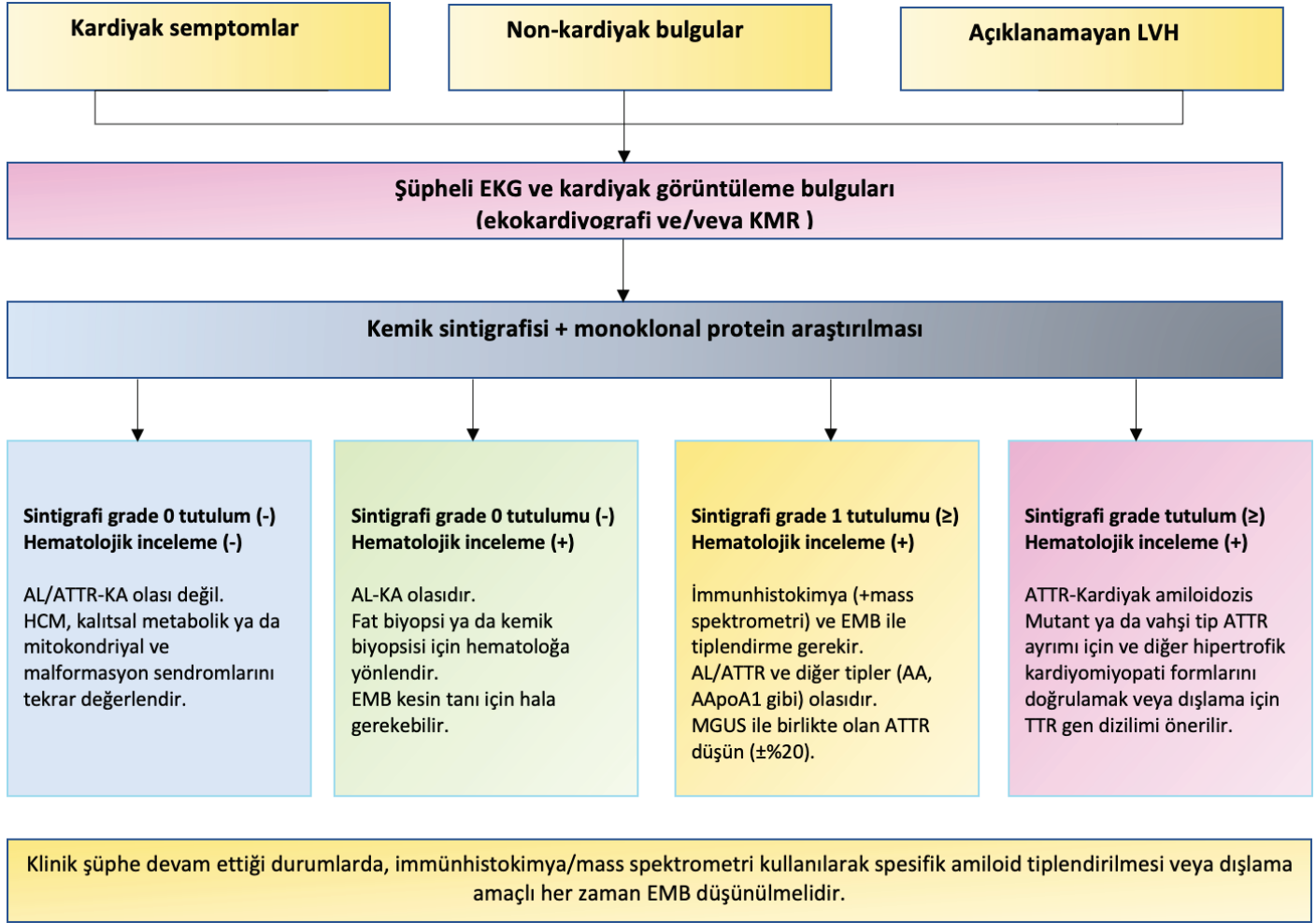
Kardiyak MR çalışmalarında LV LGE varlığı, natif T1 süresinde uzama, ECV'de artış en güçlü prognostik parametreler olarak tanımlanmaktadır (sırasıyla HR= 2,69, HR= 2,19, HR= 3,95). ECV'deki azalmanın hem AL-KA hem de ATTR-KA'da tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmektedir.<sup>361</sup>

### Sonuç

AL amiloidoz multisistemik tutulumlu ancak en sık kardiyak tutulum bulgularıyla prezente olan hematolojik bir acildir. Amiloidoz hastalığının tanı ve tedavisi multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. Klinik bulgular sonucu ortaya çıkan şüphe tanının ilk aşaması olmakla birlikte, elektrokardiyografi ve görüntüleme bulguları bize önemli kırmızı bayraklar ortaya koyar. Ekokardiyografi hem tanı hem de tedavi yanıtı ve prognozu değerlendirmede en önemli görüntüleme modalitesidir. Her iki ventrikülde kalınlaşma, interatriyal septum ve kapaklarda kalınlaşma, diyastolik fonksiyonlar ve perikart değerlendirilir. Doku Doppler inceleme ve strain analizi kardiyak amiloidoz tanısında önemli bilgiler sunar.

Kardiyak MR rutin tanı algoritmasında yer almamasına rağmen görüntülerde hipertrofinin belirlenmesi, natif T1 sürelerinde uzama, subendokardiyal-difüz LGE tutulumu ve ECV  $\geq$  %40 olması AL amiloidozun tanı ve takibinde oldukça önem taşır. Kardiyak amiloidoz şüphesi olan her hastaya aksi ispat edilene kadar AL-KA gibi yaklaşım hızlıca monoklonal gamopati varlığı araştırılmalı ve eş zamanlı kemik sintigrafisi ile değerlendirilmelidir. Serum/idrar immünoфикsasyonu inceleme ve serbest hafif zincir





### Şekil 63. Kardiyak amiloidoz tanı algoritması.<sup>325</sup>

KEFKY, korunmuş ejeksiyonfraksiyonlu kalp yetmezliği; AF, atriyal fibrilasyon; SVT, supraventriküler taşikardi; LVH, sol ventrikül hipertrofisi; HCM, hipertrofik kardiyomyopati; AS, aort stenozu; EKG, elektrokardiyogram; KMR, kardiyak magnetik rezonans; AL-KA, amiloid hafif zincir kardiyak amiloidoz; ATTR-KA, amiloid transtiretin kardiyak amiloidoz; EMB, endomiyokardiyal biyopsi; MS, mass spektrometri; AA, amiloid serum A protein; AApoA1, amiloid apolipoprotein A1; MGUS, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati; TTR, transtiretin.

analizi ile monoklonal gamopati varlığı dışlanamayan her hastaya hematolog önerisi alınarak doku tanısı yapılmalıdır. AL-KA tanısı için doku tanısı şarttır (sıklıkla kemik iliği).

Son yıllarda görüntüleme alanındaki gelişmeler ve ATTR amiloidoide yönelik tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla beraber hekimlerin amiloidoza yönelik farkındalığı artmıştır.