

Kalpte Amiloid Birikimi

Y. Doç. Dr. Çiğdem GÖKÇE, Doç. Dr. Özcan GÖKÇE, Y. Doç. Dr. E. Sami ARISOY, Y. Doç. Dr. A. Engin ARISOY, Y. Doç. Dr. Ali DEMİR, Uz. Dr. Emir DÖNDER, Doç. Dr. İ. Nadi ARSLAN

İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Çocuk Hastalıkları anabilim Dalları, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ

ÖZET

Kalpte amiloid birikimi, son yıllarda yoğun olarak incelenen ve özellikle tanısı açısından önemli ilerlemenin sağlandığı ciddi bir hastalıktır. Bu derlemede, ülkemizde nadir olmadığı düşünülen kardiyak amiloidozise yönelik ilgiyi arttırmak amacıyla, konuya ilişkin gelişmelerin özetlenmesi ve Fırat Üniversitesi'nde gerçekleştirilen gözlemlerin ışığında, çeşitli tanısal yaklaşımların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Amiloidozis, kardiyomiyopati

Kalpte amiloid birikimi, ender olmasına rağmen, belirli ve özgün bir değişikliğin gösterilebildiği kalp kası zedelenmelerinin başında gelmesi (1) ve sıklıkla ölümle sonuçlanması (2,3) nedeniyle araştırmacıların ilgisini çeken bir hastalıktır. Kalp tutulumunun tek başına da ortaya çıkabilmesi, belirti ve bulgularının ileri derecede değişkenlik göstermesi ve başka hastalıklarla ortak yönler taşıması, önemli tanısal güçlük ve gecikmelere ve tedavide uygun olmayan yaklaşımlara yol açabilmektedir. Ancak, son yıllarda hastalığın ayırt edilmesinde yardımcı olacak bazı yeni ölçüt ve yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Ülkemizde FMF'in sık görülmesinden ve infeksiyonların, hastaların geç başvurmasına bağlı olarak kronikleşebilmesinden ötürü, amiloidozis olgularına nadir olmayarak rastlanmakta, ancak hastalığın insidens ve prevalansını ve kalbi etkileme derecesini yansıtan sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Bu derlemede, ülkemizdeki sıklığın çok düşük olmadığı öngörülecek olan kalp amiloidozisine yönelik ilginin artmasına ve gelecekte yapılabilecek araştırmalar için bir temel oluşturulmasına katkıda bulunmak umuduyula, konuya ilişkin son görüşlerin özetlenmesi, özellikle, üniversitemizdeki deneyimlerimizden de yararlanarak, çeşitli laboratuvar yöntemlerinin tanısal de-

ğerlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

AMILOİDOZİS HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Kyle ve Greipp'in (3) saptamalarına göre, ilk olgu bildirilerinin 1856 yılına kadar uzandığı amiloidoziste, dokularda 'amiloid' olarak adlandırılan ve ışık mikroskobunda amorf ve homojen görünen bir madde birikmektedir; elektron mikroskobuyla yapılan incelemeler, bu maddenin, rigid özellikte, yanyana dizilen, dallanma göstermeyen, içi boş fibrillerden oluştuğunu göstermiştir (4). Fibrillerin esas olarak proteini yapısında olduğu ve polipeptid zincirlerin fibril birikiminin uzun eksenine transvers olarak seyretmesiyle ortaya çıkan, 'β plileşmesi' denilen özel bir dizilim biçimi içinde yerleştikleri anlaşılmıştır (4); kapsanan proteinlerin olgudan olguya değişen özelliği, günümüzde geçerli sayılan ve Tablo 1'de sunulan sınıflandırmaya yol açmıştır (5,6). Amiloid birikimlerinde, fibrillerin yanısıra, amiloid P ögesi deni-

Tablo 1. Amiloidozis sınıflaması

Biyokimyasal Tip	Klinik Tip	Amiloidin kaynağı hakkında yorum
AL	1) Primer 2) MM ile ilgili	Ig λ ve κ hafif zincirlerinin bir kısmı veya tamamı?
AA AF	3) Sekonder 4) Familial	Serumdaki SAA proteini? Transtiretin (prealbümin); İstisna: FMF; Tip:AA.
AE	5) Lokal	Bazılarında prekalsitonin
AS	6) Senil a) Kalp b) Beyin	Transtiretin veya atrial natriüretik peptid
AII	7) Hemodializle ilgili	Beta proteini (A4) Beta mikroglobülin

len ve serumdaki amiloid P ögesiyle aynı olup, ondan köken aldığı sanılan bir diğer etken de bulunmaktadır (7)

Amiloid maddesinin organlarda artması zararlı etkilere yol açmaktadır. Kalpteki etkilenme, miyokardiyal interstisyel dokunun amiloidle dolması sonucunda, miyokard hücrelerinin, uyarı oluşturma ve ileme görevleri için özelleşmiş olanları da dahil olmak üzere, atrofiye uğramaları ve giderek yerlerini fibrozise bırakmalarıyla gitmekte, koroner arterlerin duvarlarında ve içlerinde amiloidin birikmesiyle, iskemik zedelenme de eklenmektedir (8-10).

KALPTE AMİLOİD BİRİKİMİNİN NEDENLERİ VE SIKLIĞI

Sistemik amiloidoziste kalbin genellikle etkilendiği bilinmektedir. Brandt ve arkadaşlarına göre (11), histolojik düzeyde kalp tutulumu primer amiloidoziste % 90, infeksiyon ve inflamasyona sekonder olgularda ise % 54 oranında olmaktadır. Kalbin hastalığa katılmasının örneklerine ailesel olgular arasında da rastlanmaktadır (12). Senil amiloidoziste ise kalpte sınırlı amiloid odakları bulunur (5,6). Amiloid maddesinin biyokimyasal özelliklerine ışık tutan çalışmaların yapılmış olmasına rağmen, neden olduğu açıklanmış değildir. Bununla birlikte, Goffin ve Rickaert (13), yaşla ortaya çıkan amiloid birikimlerinin eski trombüslerin zemininde geliştiğini destekleyen veriler sunarak, senil kardiyak amiloidozisin oluşum sürecine kısmen netlik kazandırmıştır.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Amiloid birikiminin her dokuda olabilmesinden ötürü, tüm amiloidozis olgularında kalp tutulumunun dikkatle aranması gerekir. Kalpte amiloid birikimi sessiz seyredip, otopside tanınabileceği gibi, halsizlik, hareket kısıtlanması, kan basıncı düşük-lüğü, nabız basıncında daralma, kalp seslerinin derinden gelmesi, bazen S2'de çiftleşme, S3 ve/veya S4 gallop, sağ kalbi daha çok ilgilendiren yetersizlik, anazarka tarzında da olabilen ödem, genellikle yetersizlik şeklinde olmak üzere atrioventriküler ve daha nadiren semilunar kapaklarda işlev bozukluğu, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi veya infarktüsü, ritm ve iletim tipi aritmiler, perikard effüzyonu ve digoksine aşırı duyarlılık ile kendini gösterebilir (1-3,6,14-21). Ani

ölüm olabilmekte ve aritmi akciğer embolisi ve/veya iskemik miyokard değişikliklerinin bir sonucu olduğu sanılmaktadır (8,9-21). Kalp yırtılması gibi nadir ancak çok ciddi komplikasyonlara da rastlanabilmektedir (22). Ayrıca, otonomik disfonksiyon sonucu, kardiyovasküler tepkiler bozulmakta ve ortostatik hipotansiyon görülebilmektedir (3); ani ölümlerde otonom sinir sistemi etkilenmesinin de payı olabilir. Sözü edilen belirti ve bulguların genellikle uzun sürede ortaya çıktıkları kabul edilse de, Naggar (23) ekokardiyografik bulguları 7 ay içinde normalden, amiloidozisle uyumlu olacak şekilde değişime uğrayan bir olguyu bildirerek, gelişme sürecinin çok kısa ve hızlı da olabileceğini göstermiştir. Böylece, kalpte amiloid birikiminin geniş bir yelpaze boyunca dağılan çok değişik klinik yansımalarının olabileceği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, eskiden yaşlılığa bağlı olağan ve zararsız bir süreç olarak algılanan senil kardiyak amiloidozisin, sanıldığından daha önce gelişip, kalp yetersizliğine yol açabileceğinin gösterilmiş olması (24), kalbi ilgilendiren hiçbir amiloidozisin hafife alınmayacağını düşündürmektedir.

EKG BULGULARI

Kalpte amiloid birikimine Tablo 2'de özetlenen önemli EKG değişiklikleri genellikle eşlik etmekte-

Tablo 2. Kalpte amiloid birikiminde görülebilecek EKG bulguları

Düşük QRS voltajı

Ritm tipi aritmiler: Her tip supraventriküler taşikardi (Özellikle atrial fibrilasyon, atrial flutter, nodal ritm veya taşikardi, bloku atrial taşikardi), erken ventriküler atımlar; ani ölümlerden malign ventriküler aritmiler sorumlu olabilir?

İletim tipi aritmiler: Hasta sinüs sendromu, her dereceden atrioventriküler blok, sağ veya sol dal bloğu, dalcık blokları, trifasiküler blok

Gerçek miyokard iskemisi veya infarktına ait bulgular

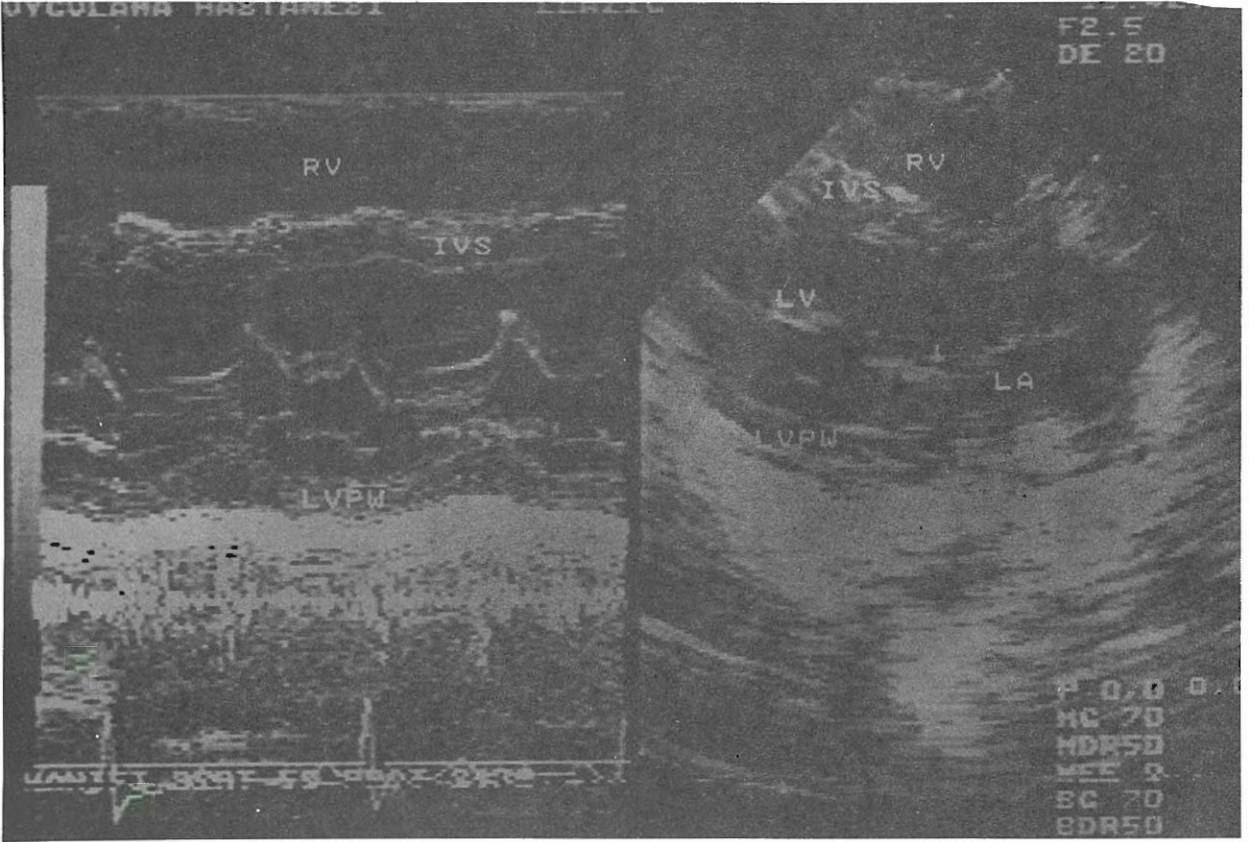
R progresyonunda bozulma ve/veya patolojik Q dalgası (yalancı geçirilmiş miyokard infarktüsü görünümü: özellikle antero-septal; inferior veya inferolateral de olabilir)

Repolarizasyon bozukluğu, ST segmenti ve T dalgası anomalilikleri

Sağ veya sol ventrikül hipertrofisi bulguları, QRS ekseninde sapmalar

QT uzaması

Bkz: 8,14-20,23. kaynaklar



Şekil 1. Kardiyak amiloyidozisli bir hastada, mitral kapak düzeyinde kaydedilen M-mod ekokardiyografik görünüm (solda) ve parasternal uzun eksen konumunda kaydedilen iki boyutlu ekokardiyografik görünüm (sağda). (Açıklama için metne bakınız).

dir (8,14-20,23).

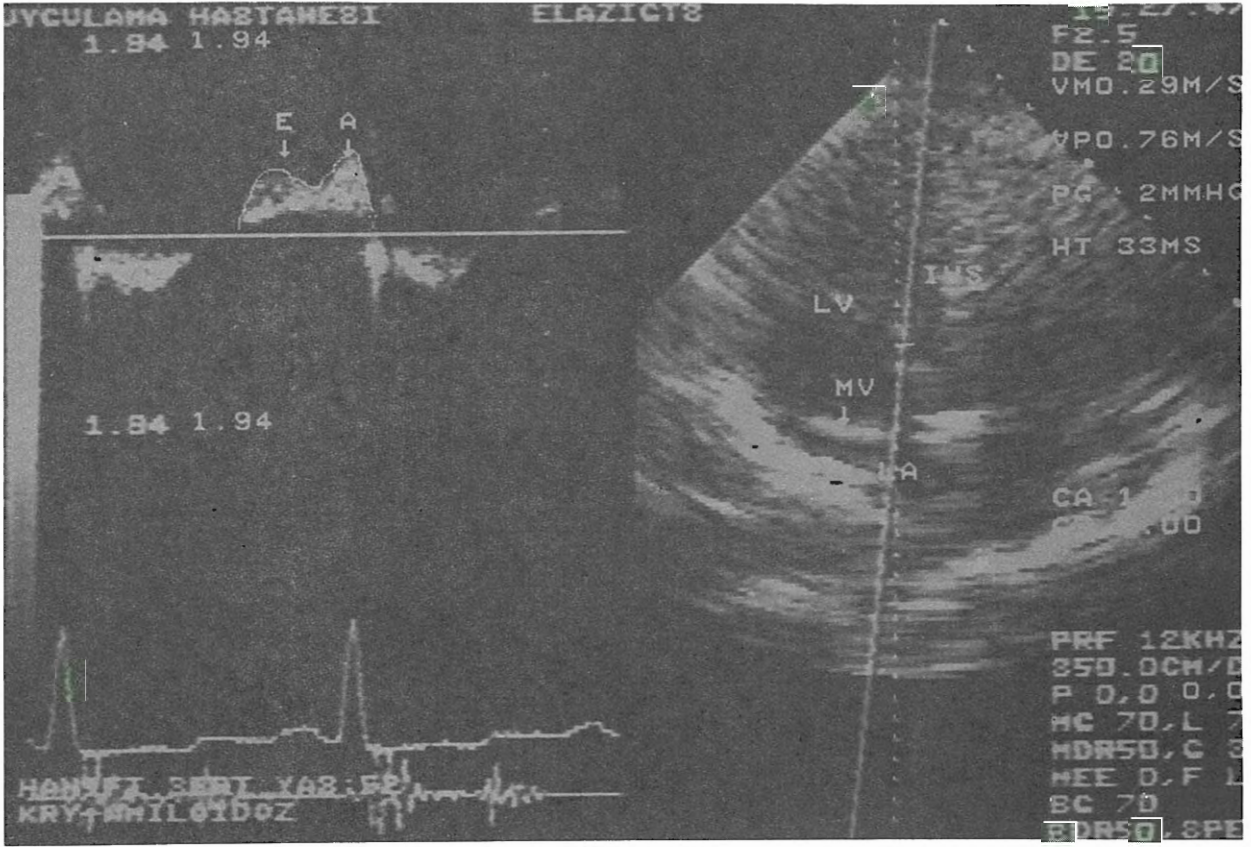
TELERADYOGRAM VE FLUOROSKOPI BULGULARI

Kardiyak amiloidoziste teledede sıklıkla kalp gölgesinde hafif genişleme, pulmoner konjesyon, üst lob veninde diversiyon ve tek ya da iki taraflı plevral efüzyona rastlanmaktadır (1,3,8,14-20,23). Skopi altında kalpte yaygın diskinezi izlenebilirse de, günümüzde bu bulgunun aranması için genelde ekokardiyografi seçilmektedir.

EKOKARDİYOGRAFİ BULGULARI

Kalpte amiloid birikimini göstermeye yönelik incelemeler içinde ekokardiyografinin, noninvaziv, kolay ve hemen her yerde yapılabilir oluşuyla olduğu kadar, güvenilir, kaydedilebilir ve tekrarlanabilir sonuç vermesiyle de özel bir değer taşıdığı yadsınamaz. Son yıllarda, tanı koymak ve erken dönemde miyokardın esnekliğinin amiloid birikimine bağlı olarak azal-

masıyla ventriküler doluşun bozulmasını, ileri evrede ise miyokardın atrofiye uğramasıyla sistolik işlevlerinin gerilemesini izlemek (15) amacıyla ekokardiyografinin kullanılmasının örnekleri giderek artmakta (1,3,8,12,16-20,23,25-30) ve üstünlüğü tartışılabilir olmakla birlikte, bilgisayar destekli incelemelere (26-28) de rastlanmaktadır. Bu derlemede ekokardiyografik bulguların vurgulanarak sunulması uygun görülmüş ve ana hatları Tablo 3'de sıralanmıştır. Özellikle iki boyutlu ekokardiyografiye ait bir bulgu, son derece karakteristik oluşuyla tanıya yardımcı olduğundan önem taşımaktadır: Siqueira-Filho ve arkadaşları (16) tarafından 1981'de 'granular sparkling' terimiyle tanımlanan ve amiloide bağlı olarak kalınlaşmış kalp duvarlarındaki çok sayıdaki hiperrefraktil granüler odağın oluşturduğu izlenimden ibaret olan bu bulgunun Türkçe karşılığı, 'pırıltılı noktali' veya 'yıldızlı' görünüm olarak düşünülebilir. Bu görünümün, kalpte amiloid birikimini belirlemede duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specifity) dereceleri yüksek bir ölçütü oluşturduğu, gerek Siqueira-Filho ve arkadaşları (16), gerekse daha sonraki araştırmacılar tarafından belirtil-



Şekil 2. Aynı hastada Doppler ekokardiyografi ile saptanan transmitral akım bulguları (solda) ve apikal dört-boşluk konumunda iki boyutlu ekokardiyografik görünüm (sağda). (Açıklama için metne bakınız). E: Erken pik akım, A: Geç pik akım.

miş ve Nicolosi ve grubu (27), bu bulguya pozitif bir gingival biyopsinin eşlik etmesinin, kalp amiloidozisinin tanısı için yeterli sayılabileceğini öne sürmüştür.

Elektrokardiyografinin ekokardiyografi ile birlikte kullanıldığı çalışmalar da vardır; örneğin Carrol ve arkadaşları (30), elektrokardiyografide voltajın azalması, ekokardiyografide ise sol ventrikül kesit-yüzeyi alanının artmasıyla, amiloid birikimine özgü bir voltaj/kitle ilişkisinin ortaya çıktığı kanısına varmıştır.

Şekil 1'de üniversitemizde kronik piyelonefrite bağlı amiloidozis tanısı alan bir hastanın M-mod ekokardiyografisinde sağ ventrikül ön duvarının belirginleşmesi; mitral ön ve arka yaprakların, interventriküler septum ve arka duvarın kalınlaşması; septum hareketinin azalması; iki boyutlu ekokardiyografisinde de miyokardın 'yıldızlı' görünümü izlenmektedir. Hastanın Doppler ekokardiyografisinde sol ventrikül es-

nekliğinin gerilemesini yansıtan değişiklikler (transmitral erken pik akım hızında azalma, geç pik akım hızında artma) görülmektedir (Şekil 2).

KARDİYAK SİNTİGRAFI BULGULARI

Sintigrafi ile kalpte amiloidin varlığını aramaya yönelik çabalar, 1980'li yıllarda ortaya çıkmıştır. Önceleri teknesyum-99 m-pirofosfat ile yapılan araştırmalarda, belirti ve özellikle ekokardiyografik bulgu veren olgularda miyokardın artmış radyoaktif tutulum gösterdiği, ancak, ekokardiyografik anormalliği olmayan olgularda kalp etkilenmesinin erken yakalanmasının sağlanamadığı ve yalnızca negatif sonuçların olabildiği izlenmiştir (19,31). Ancak, 1990'da yapılan çok güzel bir çalışma sintigrafi konusunda yeni umutlar uyandırmıştır. Hawkins ve arkadaşlarının (32) gerçekleştirdiği sözkonusu çalışmada, 1231 ile işaretli serum amiloid P ögesi kullanılarak, bilinen amiloidozisi olan hastalara sintigrafi yapılmış; yöntemin yalnızca pozitif veya negatif sonuçlara yol

açmadığı ve belirti olsun olmasın, tüm etkilenen organları ortaya çıkardığı bulunmuştur. Bu çalışmanın kurumsal dayanağı, amiloid P maddesinin tüm amiloid birikimlerinin bir ögesi olması (7) ve in vitro olduğu kadar (33), in vivo ortamda da amiloid fibrillerine özgül bir bağlanma göstermesidir (34).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI

Bilgisayarlı tomografinin kalpte amiloid birikimi olması durumunda verdiği sonuçlar hakkındaki bilgiler, çok az sayıda araştırma yapılmış olması nedeniyle sınırlıdır. Bununla birlikte, düşük riskli olması nedeniyle, giderek artan bir kullanım alanı bulabileceği öngörülebilir. Bu düşünceyle, tomografik bulgulara da yer vermeyi uygun gördük. Sckiya ve arkadaşlarının (35) 1984'de bildirdiklerine göre, amiloidoziste normal kalbe ve hipertrofik kardiyomiopatiye kıyasla, kontrastsız görüntülerde miyokard densesinin düşük olması dikkati çekerken, kontrast madde verildikten sonra yaygın miyokard kalınlaşmasının izlenmesi tipiktir. Ayrıca, kardiyak amiloidoziste bilgisayarlı tomografide perikard effüzyonunun görülebilmesine karşılık, konstriktif perikarditte görülen, perikard kalınlaşması, ventrikül biçiminde bozulma ve interventriküler septumda açılma gibi bulgulara rastlanmaması da bu yöntemin ayırıcı tanıya yardımcı diğer özellikleri olarak yorumlanmaktadır (35).

KARDİYAK ANJİYOĞRAFİ BULGULARI

Anjiyografinin kalpte amiloid birikiminin hemodinamik etkilerini göstermekte önemli yararları vardır. Özellikle, amiloidozisin diğer kardiyomiopatiler ve konstriktif perikarditten ayırt edilmesinde, diğer yöntemlerin tartışmalı sonuç vermesi halinde anjiyografiye başvurulması önerilmektedir; bu durumda Tablo 3'de sıralanan bulgular ve karşılaştırmalar (1,8,14-18,20,23) tanıyı kolaylaştırabilmektedir.

AMELİYAT VE OTOPSİDE GÖZLENEN BULGULAR

Kalpte amiloidozis varlığında torakotomi yapılmasını içeren deneyimler ameliyat öncesinde konstriktif perikardit gibi başka tanıların konulması sonucunda yaşanmıştır. Örneğin, Meaney ve arkadaşları (14),

Tablo 3. Kalpte amiloid birikiminde görülebilecek EKO bulguları

M-Mod Ekokardiyografi

Perikardial effüzyon

Sağ ventrikül ön duvarında kalınlaşma

İnterventriküler septumda ve sol ventrikül arka duvarında

simetrik kalınlaşma veya asimmetrik septal kalınlaşma

Ventrikül kitlesinde artma

İnterventriküler septumun ve sol ventrikül arka duvarının

hareket amplitüdünde, diastolik incelmesinde ve sistolik

kalınlaşmasında azalma

Sol ventrikül diastol sonu çapı $\leq N$, sistol sonu çapı $> N$

Fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu ve fibril kısalma

hızında azalma

Pik diastolik doluşta azalma, izovolümik gevşeme

zamanında uzama

Mitral ve aort yaprakçıklarında kalınlaşma

Mitralde sistolde öne hareket

Sol atrial genişleme

İki-Boyutlu Ekokardiyografi

M-mod bulgularını doğrulayan verilerin dışındaki bulgular:

Karakteristik bulgu: Miyokarda aşırı parlak 'pırlıtlı

noktalı' görünüm

Sağ atrial genişleme; papiller adalelerde belirginleşme

Triküspid ve pulmoner kapakta, interatrial septumda

kalınlaşma

Doppler Ekokardiyografi

Erken evrede sol ventrikülden diastolik doluş bozuklukları:

Mitral kapaktan erken diastolik pik akım hızında azalma

geç diastolik pik akım hızında artma,

basınç yarılanma zamanında uzama,

akselerasyon hızında azalma

İleri evrede restriktif doluş patterni:

Mitral akımının deselerasyon zamanında azalma

Pulmoner ven sistolik pik akım hızında azalma, diastolik

hızında artma

Bkz: 1,3,8,12,16-20,23,25-30. kaynaklar; N: Normal

böyle bir yanlışlık yaptıklarını ve ameliyattan kısa süre sonra hastanın öldüğünü bildirmiştir. Schwartz ve Ghidone (36) de amiloidozistan şüphelenilmeyip, mitral yetersizlik nedeniyle kapağı değiştirilen ve bir gün sonra ölen bir hasta tanımlamışlardır. Anlaşılan amiloidoziste kalbe yönelik ameliyatların yararı olmadığı gibi, zararı söz konusudur; bu durum azalmış kalp debisi, otonomik nöropati ve artmış aritmi eğilimi olan bir hastanın anestetik maddelerin kalbi basıklayıcı etkileri ve ameliyatın komplikasyonlarıyla karşılaşmasıyla ilgili görünmektedir. Ameliyatta atriyumları dilate ancak ventrikülleri dilate olmayan, lastik gibi sıkı kıvamda bir kalple karşılaşılması, perikard effüzyonu varsa, drenaj yapıldıktan sonra sol veya sağ atriyal basıncın azalmaması, uyarıcı ve amiloide işaret eden bulgulardır (1,14,17,36). Amiloidozisli hastaların, perikardiyektomi, perikardiyostomi veya kapak değiştirme girişimlerinden yarar görmemesi nedeniyle, ameliyat öncesinde bu tanının clenmesinde çok titiz davranılmalıdır.

Tablo 4. Kalpte amiloid birikiminde rastlanan kardiak anjiyografi bulgularının, karışabildiği durumlara ait bulgularla karşılaştırılması

Kardiak amiloidoziste sıklıkla rastlanan bulgular

Sol ventrikülün diastol ve sistoldeki biçimi: N
 Sol ventrikülde sistolde trabekülasyon ve papiller adaleler belirgin; kasılma kötü
 Sol ventrikül diastol sonu hacmi: N, sistol sonu hacmi > N
 Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < N; Kalp debisi < N
 Sol ventrikül diastol sonu basıncı ve $\Delta P/\Delta V$: İleri derecede artmış; diastolik doluş kötü
 Sol ventrikülde her hacim değerine karşılık gelen basınç değeri > N her hacim değişikliğine karşılık gelen basınç değişikliği > N
 Sol ventrikül basınç eğrisi: Kare-kök işareti şeklinde olabilir veya erken diastolden itibaren yüksek seyredebilir; atrial kick (+)
 Sol ventrikül diastol sonu basıncı > Sağ ventrikül diastol sonu basıncı
 Sol atrial basınç > Sağ atrial basınç

Amiloidoziste karıştırılabilen hastalıkların ayırt edici özellikleri

Konstriktif perikardit:
 Sol ventrikül sistol sonu hacmi ve sistolik boşalması \approx N
 Kalp debisi daha yüksek
 Sol ventrikül basınç trasesi: Kare kök işareti şeklinde; atrial kick (-)
 Sol ventrikül diastol sonu basıncı \approx Sağ ventrikül diastol sonu basıncı
Restriktif kardiomyopati:
 Konstriktif perikardite benzer; daha çok sol kalbi tutmasıyla amiloidden ayılır
Dilate kardiomyopati:
 Sol ventrikül diastol sonu hacmi > N; $\Delta P/\Delta V$: Düşük;
 Diastolik doluş: Hızlı
 Hipertrofik kardiomyopati: $\Delta P/\Delta V$: Yüksek; ancak ejeksiyon fraksiyonu korunur
 İskemik kardiomyopati: Yaygın değil, fokal diskinezi vardır; sol ventrikül dilatedir

Otopsi bulguları, ameliyat için özetlenenlerin yanı sıra, kalp ağırlığının artması, tüm duvarlarının kalınlaşması, kalp boşluklarında trombüslerin olması, kalp kapaklarının verriköz tipte de olabilen amiloid birikimleri nedeniyle kalınlaşıp, deforme olması ve bazen kalsifikasyon göstermesi gibi özellikleri içermektedir (8).

BİYOPSİ BULGULARI

Kuşkusuz kalpte amiloid birikiminde tanının altın standardı, kalp kateterizasyonu sırasında transvenöz yolla alınabilen ve deneyimli merkezlerde komplikasyon oranı düşük bir yaklaşım olarak görülen endomiyokardiyal biyopsidir (37,38). Işık mikroskopisi ile yapılan incelemelerde miyokardın yerini amiloidin alması, miyokardın interstisyumunda, mural ve valvüler endokardde, perikard ve epikardda, papiller

adalelerde, intramural ve bazen epikardiyal koroner arterlerin duvarlarında, çevrelerinde ve daha seyrek olarak içlerinde amiloidin birikmesi tipiktir (8-10). Ancak, bazı araştırmacılar her biyopsi örneğinin elektron mikroskobu ile değerlendirilmesini, bu yolla, ışık mikroskobu altında normal gibi görünen alanlarda amiloide özgü fibril sıralanmasının ortaya çıkarılabileceğini iddia etmektedirler (15). Amiloid maddesinin ışık mikroskobu ile aranması için hematoksilin-eosin, metil veya kristal viole, sulfatlı alsiyan mavisi, Movat veya Masson boyaları kullanılsa da (8,15), alkali Kongo kırmızısı ile polarize ışık altında elma yeşili renginde çift-kırıcılık (birefringence) özelliğinin gösterilmesi en önemli ölçüt sayılmaktadır (39); ayrıca tiyoflavin T ile ultraviyole ışık altında inceleme de değerli bir yöntemdir (15). Elektron mikroskopik gözlemler için uranil asetat ve kurşun sitrat boyalarından yararlanılmaktadır (13,15).

TEDAVİ

Kardiyak amiloidoziste tanınan olanaklar yönünden ulaşılan aşamaya karşın, tedavide etkin bir yöntemin geliştirilememiş olması üzücüdür. Bununla birlikte, özellikle kronikleşebilen inflamatuvar hastalıkların erken tanı ve tedavisiyle, sekonder amiloidozisin önlenilebileceği veya en azından gelişiminin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir. Multiple miyelomanın remisyonuna girmesiyle olumlu bir gelişme sağlanabilmekte (40), ayrıca, primer ve sekonder amiloidoziste sitotoksik ilaçlar ve kolşisin ile umut verici sonuçlardan söz edilmektedir (41-43). FMF olgularında da kolşisin yararlı olabilmektedir (44). Ancak, kardiyak amiloidoziste, belirti ve bulgu verdikten sonra, düzelmeye beklenmemektedir; yine de, digoksin ve gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınmakla, diüretik ve vazodilatörleri akılcı olarak kullanmakla yaşam süresi biraz uzatılabilmektedir (3). Son yıllarda, kalsiyum antagonistlerinin de sakıncalı olabileceği ve dikkatle kullanılması gerektiği anlaşılmıştır (45).

TARTIŞMA

Yukarıda özetlenen bilgilerden anlaşılabilir ki, günümüzde eldeki değerlendirme yöntemlerinden, en az risk taşıyanlardan daha riskli olanlara doğru bir sırayı izleyerek yararlanılması ve varılan sonuçların, hastanın öykü ve fizik inceleme bulgularının ışığında yorumlanmasıyla, kardiyak amiloidozis tanısına

kolaylıkla ulaşılabilmektedir. Ortaya çıkan hemodinamik bozuklukların tedavisinde karşılaşılan güçlüklerin temel nedenlerinden birinin, hastalığın ilerledikten sonra farkedilmesi olabileceğini düşünüyor ve daha erken tanı konulmasıyla tedavide bazı atılımların sağlanabileceği beklentisini taşıyoruz. Özellikle, kollagen doku hastalıkları (46), kistik fibrozis (47) ve FMF gibi, çocukluktan başlayarak kendini gösterebilen kronik hastalıklarda ve çabuk iyileşmeyen infeksiyon öyküsü olanlarda, uzun süreli yakın izlem çok önemli görünmektedir; çocuklarda amiloidozisin erişkinlere oranla çok nadir bulunması, hastalığın çocukken hafif olup, gözden kaçması ve ancak komplikasyonları gelişince anlaşılmasıyla da ilgili olabilir. Çocuklarda seyrek de olsa, AL tipi amiloidozise de rastlanabilmektedir (48).

Kardiyak amiloyidozis tanınmasının, erken tedaviye yol açmasının ötesinde yararları da düşünülebilir; Roberts ve Waller'ın (8) değindikleri gibi, kalp işlevlerini bozmaya yetecek düzeyde amiloyidozis varsa, hastalığın kalple sınırlı olmadığı düşünülmesi ve diğer organların etkilenmesini yansıtabilecek bulgularla özenle aranmalıdır. Başka deyişle, sistemik amiloidozisin tanısı ilk olarak kalpte amiloid birikiminin gösterilmesiyle de konabilir. Kalbi incelemek için kullanılacak yöntemlerin, diğer pek çok organdan fazla sayıda ve genellikle daha az riskli olması, amiloidozise yönelik değerlendirmelerde öne geçmelerine yol açabilir. Özellikle, ekokardiyografinin amiloidozis için etkin ve hızlı bir tarama aracı olabileceği görüşündeyiz. Nitekim, üniversitemizde lepralı hastalarla ilgili bir çalışmanın gereği olarak yürütülen amiloidozis taramasında, diğer yöntemlerin yanısıra ekokardiyografiden de yararlanılmıştır (49).

Sonuç olarak, bugünkü tanısal olanakların dikkatli kullanımıyla, kalpteki amiloid birikiminin kalp işlevleri ileri derecede bozulmadan ve başka hastalıklarla karıştırılmadan ortaya çıkılabileceği kanısındayız. Ülkemizde bu konudaki duyarlılığın artmasıyla, erken tanıya gidilebilecek ve yeni yaklaşımların denenmesi için hastalara zaman kazandırabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM: The functional defect in amyloid heart disease. The "stiff heart" syndrome. *Am J Cardiol* 36:438, 1975

2. Wright JR, Calkins E: Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes. *Medicine* 60:429, 1981
3. Kyle RA, Greipp PR: Amyloidosis (AL): clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 58:665, 1983
4. Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis: the β fibrillosis. *N Engl J Med* 302:1283, 1980
5. Husby G, Sletten K: Chemical and clinical classification of amyloidosis, 1985. *Scand J Immunol* 23:253, 1986
6. Cohen AS: Amyloidosis. JD Wilson et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine* McGraw-Hill, Inc, 1991, p.1417
7. Baltz ML, Caspi D, Evans DJ, Rowe IF, Hind CR, Pepys MB: Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits. *Clin Exp Immunol* 66:691, 1986
8. Roberts WC, Waller BF: Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 52:137, 1983
9. Yolpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Matturi L, Rossi L: Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors: clinicopathologic correlates. *Chest* 90:619, 1986
10. Barbour DJ, Roberts WC: Frequency of acute and healed myocardial infarcts in fatal cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 62:1134, 1988
11. Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS: A clinical analysis of the course and prognosis of 42 patients with amyloidosis. *Am J Med* 44:955, 1969
12. Kinoshita O, Hongo M, Yamata H, et al: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with familial amyloid polyneuropathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 61:198, 1989
13. Goffin YA, Rickaert F: Histotopographic evidence that amyloid deposits in sclerocalcific heart valves and other chronic lesions of the cardiovascular system are related to old thrombotic material. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 409:61, 1986
14. Meaney E, Shabetai R, Bhargava V, et al: Cardiac amyloidosis, constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 38:547, 1976
15. Swanton RH, Brooksby IAB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM: Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. Studies in six cases diagnosed with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 39:658, 1977
16. Siqueira-Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER: M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 63:188, 1981
17. Yassal T, Richard C, Bruneval P, Quillard J, Auzepy P: Mitral regurgitation secondary to mitral valve involvement in cardiac amyloidosis. *Am J Med* 85:582, 1988
18. Hemmingson LO, Eriksson P: Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Med Scand* 219:421, 1986
19. Saltissi S, Kertes PJ, Julian DG: Primary cardiac amyloidosis in a young man presenting with angina pectoris. *Br Heart J* 52:233, 1984

20. **Leinonen H, Pohjola-Sintonen S:** Cardiac amyloidosis. Therapeutic and diagnostic difficulties with reference to two different forms of the disease. *Acta Med Scand* 219:125, 1986
21. **Hundock PA, Imajo T:** Senile cardiac amyloidosis and lethal arrhythmia. *Am J Forensic Med Pathol* 10:90, 1989
22. **Lindberg J:** Rupture of the right ventricle of the heart in a case of advanced heart amyloidosis. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 79:53, 1971
23. **Naggar CZ:** Rapid amyloid infiltration of the heart. *Am J Med* 80:276, 1986
24. **Gertz MA, Kyle RA, Edwards WD:** Recognition of congestive heart failure due to senile cardiac amyloidosis. *Biomed Pharmacother* 43:101, 1989
25. **Child JS, Krivokapich J, Abbasi AS:** Increased right ventricular wall thickness on echocardiography in amyloid infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 44:1391, 1979
26. **St John Sutton MG, Reichek N, Kastor JA, Giuliani ER:** Computerized M-mode echocardiographic analysis of left ventricular dysfunction in cardiac amyloid. *Circulation* 66:790, 1982
27. **Nicolosi GL, Pavan D, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D:** Prospective identification of patients with amyloid heart disease by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 70:432, 1984
28. **Chandrasekaran K, Aylward PE, Fleagle SR, et al:** Feasibility of identifying amyloid and hypertrophic cardiomyopathy with the use of computerized texture analysis of clinical echocardiographic data. *JACC* 13:832, 1989
29. **Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al:** Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *JACC* 13:1017, 1989
30. **Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KPWJ:** Amyloid cardio-myopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 49:9, 1982
31. **Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB, Cohen AS:** Sensitivity of technetium-99 mpyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 51:826, 1983
32. **Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB:** Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ^{123}I -labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 323:508, 1990
33. **Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, Skinner M, Cohen AS:** Binding of serum amyloid P component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol* 38:284, 1979
34. **Hawkins PN, Myers MJ, Epenetos AA, Caspi D, Pepys MB:** Specific localization and imaging of amyloid deposits in vivo using ^{123}I -labeled serum amyloid P component. *J Exp Med* 167:903, 1988
35. **Sekiya T, Foster CJ, Isherwood I, Lucas SB, Kahn MK, Miller JP:** Computed tomographic appearances of cardiac amyloidosis. *Br Heart J* 51:519, 1984
36. **Schwartz JG, Ghidoni JJ:** Unsuspected amyloidosis and cardiac arrest following mitral valve replacement. *IJC* 9:485, 1985
37. **Schroeder JS, Billingham ME, Rider AK:** Cardiac amyloidosis. Diagnosis by transvenous endomyocardial biopsy. *Am J Med* 59:269, 1975
38. **Brooksby IAB, Coltart DJ, Webb-Peploe MM:** Progress in endomyocardial biopsy. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 44:65, 1975
39. **Romhanyi G:** Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topo-optical staining reaction with Congo red. *Yirchows Arch [A]* 354:209, 1971
40. **Fielder K, Durie BGM:** Primary amyloidosis associated with multiple myeloma: predictors of successful therapy. *Am J Med* 80:413, 1986
41. **Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA:** Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med* 79:708, 1985
42. **Benson MD:** Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 29:683, 1986
43. **Ahlmen A, Ahlmen J, Svalander C, Bucht H:** Cytotoxic drug treatment of rective amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheum* 6:27, 1987
44. **Ravid M, Robson M, Kedar (Keizman) I:** Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis. *Ann Intern Med* 87:568, 1977
45. **Gertz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA:** Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 55:1645, 1985
46. **Schnitzer TJ, Ansell BM:** Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum* 20 (Suppl 2):245, 1977
47. **Castile R, Schwachman H, Travis W, et al:** Amyloidosis as a complication of cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 139:728, 1985
48. **Pick AI, Versano I, Schreiberman S, Ben-Bassat M, Schoenfeld Y:** Agammaglobulinemia, plasma cell dyscrasia, and amyloidosis in a 12-year old child. *Am J Dis Child* 131:682, 1977
49. **Gökçe Ç, Dönder E, Edis A, et al:** Autonomic neuropathy in leprosy. VIIIth Conference of the South East European Society for Neurology and Psychiatry, March 17-21, Jerusalem, Israel, 1991