

# Amiloidoz Ayırıcı Tanısında Histopatoloji

## Kardiyak amiloidozun ayırıcı tanısında endomiyokardiyal biyopsi

İbrahim Başarıcı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Olgu:** Dört ayda hızla ilerleyen dispne ve vücutta şişlik yakınmaları olan 73 yaşında hipertansif erkek hasta prostat biyopsisi öncesinde değerlendirildi. Beş yıl önceki koroner anjiyografisi normal saptanan hasta 1 yıl önce karpal tünel sendrom operasyonu geçirmişti. Fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan hastanın bilateral gode bırakan yaygın periferik ödem ve asiti mevcuttu. Biyokimyasal tetkikleri evre 3 kronik böbrek hastalığı ile uyumlu idi ve hastanın troponin I (107 ng/L) ve BNP (524 pg/ml) değerleri yüksek saptandı. Telekardiyogramda kardiyomegali ve bilateral plevral efüzyonu olan hastanın elektrokardiyografisinde inferior psödoenfarkt paterni ve hipovoltaj mevcuttu. Ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan hastada konsantrik sol ve sağ ventrikül hipertrofisi, biatriyal dilatasyon, restriktif diyastolik doluş paterni ile perikardiyal efüzyon saptandı (Şekil 1). Sol ventrikül global longitudinal strain değeri -%10 hesaplanan ve apikal korunma örneği gözlenen hasta yoğun bakıma interne edildi. Diüretik ve dobutamin desteğiyle kalp yetersizliği stabilize olan hastada kardiyak amiloidoz şüphesiyle endomiyokardiyal biyopsi alındı ve hematolojik testleri çalışılarak prostat biyopsisi yapıldı. Miyokard biyopsisinde kristal viyole ile amiloid boyanması gözlenen hastada immunohistokimya ile bu amiloid birikim alanlarında lambda ile kuvvetli ve yaygın boyanma olduğu, kappa ile boyanmanın hafif pozitif, amiloid A boyanmanın negatif olduğu görüldü. Serbest kappa/lambda hafif zincir oranı 0,1 olan, serum ve idrar immun fiksasyon elektroforezlerinde lambda monoklonal bandı saptanan hastaya kemik iliği biyopsi sonucunda smoldering myelom tanısı ve prostat biyopsi ile adenokarsinom tanıları konuldu. Myeloma yönelik bortezomib, siklofosamid ve deksametazon ile kemoterapi protokolü uygulamasına başlandı ve prostatik adenokarsinom için hormonoterapi (leuprorelin ve bikalutamid) eşliğinde radyoterapi uygulamasına geçildi. Hastanın mevcut ACE inhibitörü ve beta bloker tedavileri kesilerek torasemid ile izlendi. İlk başvurusunun 1. yılında atriyal fibrilasyon ile tetiklenen akut böbrek yetmezliği nedeniyle yatırılarak hemodiyaliz programına alındı. Amiodaron ile sinüs ritmi sağlanan ve antikoagüle edilen hasta 1 ay sonra uzamış yatış gerektiren komplike COVID pnömonisi nedeniyle tedavi edildi. İzleyen dönemde renal fonksiyonları iyileşen hasta 5. ayında hemodiyaliz programından çıkarıldı. Hormonoterapi ve radyoterapi ile prostat adenokarsinomu ve 8 kür kemoterapi ile smoldering myelomu remisyona giren ve tekrar hemodiyaliz gereksinimi olmayan hasta kardiyak amiloidoz tanısının 2. yılını doldurmuş olup, antikoagulan ve diüretik tedavi altında izlemine devam edilmektedir.

**Tartışma:** İleri evre hastalarda ortalama sağ kalım süresinin 6 ay olarak bildirildiği<sup>1</sup> AL amiloidoz olguları ile kıyaslandığında; bu hastanın eşlik eden ve takipte ilerleyen kronik böbrek yetersizliği ile hospitalizasyon gerektiren ağır COVID pnömonisine rağmen hem myelom hem de prostat adenokarsinomu açısından remisyonda kalarak 2 yıllık sağ kalma ulaşmasında ilgili bölümlerin yakın işbirliği ve koordinasyon içinde çalışmalarının katkısı büyüktür. Kardiyolojik tedavi stratejisi açısından başlangıçtan itibaren CHAD-STOP prensibine<sup>2</sup> bağlı kalınması (ileti defektleri ve disritmilerin önlenmesi ve/veya yüksek kalp hızlarından kaçınılması, etkili antikoagulan tedavi ile dikkatli diüretik tedavi uygulamaları yanında renin-angiotensin-aldosteron blokerleri ile beta bloker

ve kalsiyum antagonistlerinden kaçınılması) da hastanın stabilizasyonunu kolaylaştırmıştır. AL amiloidoz yüksek mortalite riski nedeniyle kardiyolojik bir acil durum olarak değerlendirilebilir. Bu olguda manifest kardiyak tutulum bulguları nedeniyle doğrudan miyokard biyopsisi yapılarak kardiyak amiloidoz tanısı ve etiyolojisi hemen ortaya konulabilmektedir. Kalp yetersizliğinin uygun biçimde yönetilmesine paralel biyopsi ile erken tanı konularak kemoterapinin hızla başlatılması, hastanın ilk başvurusundaki ağır kalp yetersizliği kliniğine ve diğer komorbiditelerine rağmen olumlu klinik sonuç alınmasını sağlamıştır.

### Kaynaklar

1. Yılmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110:479-506. [Crossref]
2. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2638-2651. [Crossref]

## Kardiyak amiloidozun ayırıcı tanısında ekstrakardiyak biyopsi

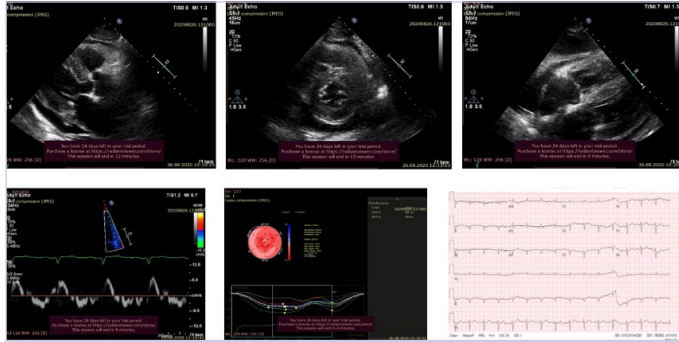
İbrahim Başarıcı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Olgu:** Kronik diyare yakınmaları nedeniyle 27 yaşındaki erkek hasta enflamatuvar barsak hastalığı için tetkik edilirken enterovezikal fistül saptanarak 30 cm barsak rezeksiyonu yapılmış. Patolojide kronik ileit saptanarak kısa süreli salofalk tedavisi uygulanıp sonradan kesilmiş. Postoperatif 5 gün süren abondan kanaması ve masif kan transfüzyon öyküsü olan hastada kronik böbrek yetersizliği gelişince 1 yıl süren hemodiyaliz sonrası canlıdan renal transplant yapılmış. Post-transplant ilk 3 ayda perirenal hematoma nedeniyle hasta 6 kez re-opere edilmiş ve 6. ayında transfüzyon gerektiren rektal kanaması olmuş. Beş yıl sonra 33 yaşında iken ortopne, yaygın periferik ödem ile başvurusunda plevral sıvı ve asit gibi hipervolemi bulguları ve kötüleşen böbrek fonksiyonları nedeniyle hospitalize edilerek greft rejeksiyonu nedeniyle hemodiyaliz programına alınmış. Stabilizasyon sonrası konjestif başvuru semptomları, hipotansiyon ve ortostaz bulguları nedeniyle değerlendirilen ve hepatosplenomegali, pansitopeni ve proteinüri (846 mg/gün) saptanan hasta, ekokardiyografisindeki konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, doku dopler mitral annuler velositerinde azalma, strain görüntüleme azalmış sol ventrikül global longitudinal strain (-%8,7) ve görece apikal korunma paterni nedeniyle amiloidoz açısından tetkik edildi. Troponin I (117 ng/L), BNP (832 pg/ml) ve hafif serum amiloid A ve fibrinojen yüksekliği olan hastada serbest kappa/lambda oranı 0,3 idi ve immunfiksasyon elektroforez incelemelerde serumda IgG lambda ve IgA lambda biklonal band, idrarda ise IgG ve IgA ağır zincir biklonal band saptandı. MEVFN V726A heterozigot varyantı saptanan ama enflamatuvar artrit kliniği olmayan hastada FMF veya bağ doku hastalığı düşünülmeydi. Transtretin gen mutasyonu saptanmayan ve vahşi tip ATTR de beklenmeyen hastada PYP kemik sintigrafisinin ayırıcı yararı olmayacağı düşünülerek amiloidoz tanısı ve tiplendirmesi için miyokard biyopsisi ile birlikte rektal ve kemik iliği biyopsileri yapıldı. Her 3 biyopsi örneğinde de Kongo kırmızısı ve kristal viyole ile amiloid boyanma pozitif olarak değerlendirilirken kemik iliği biyopsisinde poliklonal plazma hücre artışı saptandı. Rektal biyopsi örneğinde Amiloid A ile boyanma, miyokard biyopsi örneğinde ise kuvvetli Amiloid A ve fibrinojen boyanması görüldü. Hasta multidisipliner konsey kararıyla MGUS açısından takibe alınırken; kardiyak amiloidoz Amiloid A ile ilişkilendirildi ve fekal kalprotektin değerleri

de yüksek (>300 mcg/mg) saptanan hastaya enflamatuvar barsak hastalığı ve ilişkili sekonder amiloidoz tanısıyla anti-TNF tedavisi (infliximab) başlandı. Hastanın 18 aylık takibinde rutin hemodiyaliz programında ve anti-TNF tedavisi altında intermitant diyare atakları kesilmiş, MGUS'dan multiple miyeloma dönüşüm gözlenmemiş ve dekompanse kalp yetersizliği ile yatış gereksinimi olmamıştır.

Uzun süreli enflamatuvar süreçlerde serum Amiloid A ilişkili tutulum esasen gastrointestinal sistem, böbrek, karaciğer ve dalakta beklenmekte olup kardiyak amiloidoz gelişmesi nadirdir.<sup>1</sup> İmmüfiksasyon elektroforezde band saptanan ama MGUS görülmesi beklenmeyen genç yaştaki böyle bir hastada kardiyak tutulum şüphesi de olduğunda amiloid birikiminin karakterize edilmesi mutlak bir zorunluluktur. Miyokard biyopsisinin yanı sıra renal transplant ve önceki abdominal operasyon öyküsü dolayısı ile renal biyopsiden önce rektal ve kemik iliği biyopsileri de yapılarak hastada biriken amiloidin AA olarak tiplendirilmesi hastanın tedavisi için yönlendirici olmuştur. Dolayısıyla kardiyak amiloidozdan şüphelenilen olgularda noninvazif sintigrafik yöntemlerle transtretin amiloidoz tanısı kesinleştirilemeyen veya yukarıdaki örnekte olduğu gibi farklı etiyolojilerin örtüşebileceği olgularda ve endomiyokardiyal biyopsiden kaçınıldığı veya imkân olmadığı durumlarda abdominal yağ, kemik iliği, böbrek, rektum gibi etkilendiği düşünülen doku veya organlardan ekstrakardiyak biyopsi örnekleri alınarak amiloidozun tanı ve tiplendirmesinin yapılabileceği unutulmamalıdır.<sup>2</sup>



**Şekil 1.** Hastanın elektrokardiyografisinde ekokardiyografiye kıyasla orantısız hipovoltaj ve inferior psödoenfarkt paterni görülmektedir. Biventriküler hipertrofi yanısıra interatriyal septumda kalınlaşma ile perikardi efüzyonu dikkat çekmektedir. Strain değerlendirmede LV-GLS değeri düşük olan hastanın parametrik bull's eye analizinde tipik "cherry on top" görünümü mevcuttur.

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

Hızla ilerleyen progresif (özellikle korunmuş EF'li) kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda bir kardiyolojik durum olarak yüksek mortalite hıza sahip AL amiloidozdan şüphelenildiği zaman, miyokard biyopsisi yapılması hem amiloidoz varlığını hem de biriken protein türünü saptayıp AL amiloidoz ile myeloproliferatif hastalığın erken tanısının konularak tedavi sürecine geçişi hızlandırabilir.

Klinik ve ekokardiyografik kardiyak amiloidoz şüphesi olan ancak noninvazif sintigrafik yöntemlerle kesin transtretin amiloidoz tanısı konulamayan (Grade 1 tutulum olan) olgularda miyokard biyopsisine kıyasla daha az invazif olan ulaşılabilir ve etkilenme olasılığı olan doku ve organlara yönelik abdominal yağ, kemik iliği, rektum, böbrek gibi ekstrakardiyak biyopsilerin yapılması amiloidoz tanısını koydurabilir.

Özellikle yaşlı hasta grubunda görülme sıklıklarının yüksek olması nedeniyle MGUS ile vahşi tip transtretin amiloidoz örneğinde olduğu gibi, birden fazla birikim yapabilecek amiloid prekürsör protein olasılığı olan karmaşık durumlarda; amiloidoz etiyolojisinin belirlenebilmesi için miyokard biyopsisinin kemik iliği, abdominal yağ, böbrek veya rektum gibi ekstrakardiyak biyopsilerle eşzamanlı olarak birlikte değerlendirilmesi amiloid tanı ve tiplendirmesini sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019 Jun;47(Suppl 2):1-34. [Crossref]
2. Kitaoka H, Izumi C, Japanese Circulation Society Joint Working Group, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J.* 2020;84(9):1610-1671. [Crossref]

## AL Amiloidozda Farklı Hasta Profilleri ve Tanısal Zor Durumlar

### AL Kardiyak Amiloidoz - Olgu 1

Uğur Karakulak, Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Olgu:** 77 yaşında erkek hasta, hafif eforla görülen nefes darlığı ve bilateral bacaklarda şişme şikâyetleriyle kardiyoloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın, koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya kalp yetersizliği öyküsü yoktur. Göğüste miyokard iskemisini düşündürecek rahatsızlık hissi bulunmamaktadır. Fizik muayenede, juguler venöz distansiyon artışı, akciğerlerin bazal ve orta kısımlarında krepitan raller ve bilateral 2-3. derece pretibiyal ödemi içeren konjesyon bulguları dikkat çekmiştir. Sol sternum sınırında sistolik üfürüm (derece 2/6) duyulmuştur. Elektrokardiyogramda (Şekil 1A) birinci derece AV blok, sol anterior fasiküler blok ve lateral derivasyonlarda T dalgası inversiyonu ile sinüs ritmi gözlenmiştir. Prekordiyal derivasyonlardaki düşük QRS voltajı da dikkat çekmiştir ve psödoenfarkt paterni ile uyumlu olduğu görülmüştür. Göğüs radyografisinde; normal bir kalp silüeti olmasına rağmen bilateral plevral efüzyon tespit edilmiştir (Şekil 1B). Transtorasik ekokardiyografide (TTE); %60 ejeksiyon fraksiyonu ile normal sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonu, 18 mm interventriküler ve 16 mm arka duvar kalınlığı olan sol ventrikül hipertrofisi ve hafif mitral kapak yetmezliği saptanmıştır. Ayrıca hafif perikardiyal efüzyon, LV miyokardiumda granüler parlak görünüm, hafif kalınlaşmış mitral ve triküspit kapaklar gözlenmiş ve interatriyal septumda fizyolojik drop-out gözlenmemiştir. Üç boyutlu miyokard deformasyonunda, apikal sparing patern ile global longitudinal strain azalması (-%6) saptanmıştır (Şekil 2). Başvuru sırasında, beyin natriüretik peptid ve Troponin I seviyeleri, sırasıyla 438,9 pg/mL ve 105,2 ng/mL ölçülmüştür. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye diffüz subendokardiyal gadolinyum tutulumu, diffüz sol ve sağ ventrikül hipertrofisi ve kalınlaşmış ve belirgin interatriyal septum tespit edilmiştir. T1 relaksasyon zamanı 1150 milisaniyenin üzerinde, T2 relaksasyon zamanı 60 milisaniyenin üzerinde saptanmıştır ve ekstraselüler hacim %45'ten fazla ölçülmüştür (Şekil 3). Bu bulguların tümü kardiyak amiloidoz ile uyumlu bulunmuştur. <sup>99m</sup>Tc-PYP ile yapılan sintigrafik değerlendirmede miyokardiyal tutulum saptanmamıştır (derece 0) ve H/CL oranı, ilk saatte 1,19 ve üçüncü saatte 1,11 (Şekil 4) ölçülmüştür. Negatif sintigrafik sonuçlardan sonra, immünofiksasyon ile serum ve idrar protein elektroforezi planlanmış ve 24 saatlik idrarda monoklonal serbest lambda hafif zincirinde (113,54 mg/gün) artış saptanmıştır. Klinik durumunun hızla kötüleşmesi nedeniyle, hasta hematoloji bölümüne konsülte edilerek yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılmıştır. Kemik iliği biyopsisinde artmış monotipik lambda hafif zincir pozitif plazma hücreleri görülmüştür. Kemoterapi planlanmış ancak hasta YBÜ takibi sırasında kaybedilmiştir.