

Senil Tip TTR-Kardiyak Amiloidoz: İzole Kardiyak Tutulumda Farklı Kardiyak Profiller

Transtiretin tip kardiyak amiloidoz/ Korunmuş EF kalp yetersizliği

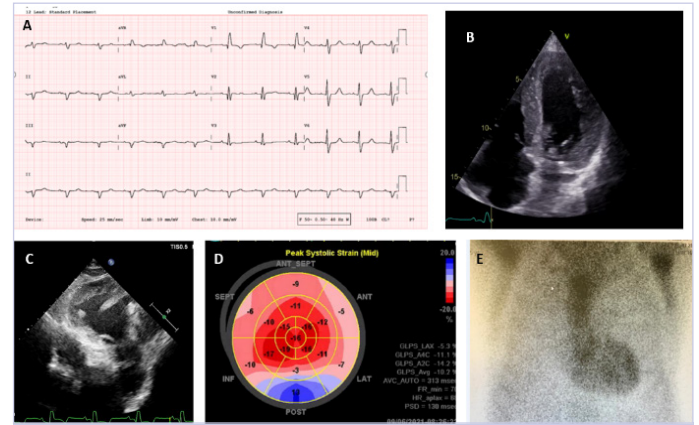
Ebru Özpelit¹, Gamze Çapa Kaya²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir Türkiye

Olgu: 85 yaşında erkek hasta, halsizlik, efor dispnesi ve bacaklarda ödem şikâyetiyle başvurdu. Son 1 yıldır şikâyetleri progresif olarak artan hasta, başvurduğunda New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf 3 idi. Fizik muayenesinde bilateral +++/+++ pretibial ödem olan hastanın kalp hızı 75/dak, kan basıncı ise 110/70 mmHg saptandı. elektrokardiyografisinde (EKG) sinüs ritmi ve ekstremite derivasyonlarında belirgin olan hipovoltaj bulguları vardı (Şekil 1A). Yapılan transtorasik ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50-55 idi. Belirgin konsantrik tip sol ventrikül hipertrofisi vardı (IVS: 1,9 cm, posterior duvar: 1,9 cm). Biatrilyal dilatasyon, orta dereceli mitral ve triküspit yetmezliği olan hastada, restriktif tip doluş paterni vardı (mitral E: 100 mm/sec, A: 20 mm/sec, DT: 140 mm/sec, septal e': 4mm/sec, sPAB: 50 mmHg). Sağ ventrikül normal boyutta ve sistolik fonksiyonları korunmuştu, ancak belirgin hipertrofikti (sağ ventrikül [RV] kalınlığı: 9mm) (Şekil 1 B-C-D). Ekokardiyografideki (EKO) biventriküler konsantrik hipertrofi, restriktif tip doluş paterni ve EKG'deki hipovoltaj bulguları ile hastada öntanı olarak kardiyak amiloidoz düşünüldü. Sistemik amiloidoz kırmızı bayrak bulguları açısından hasta sorgulandı ve değerlendirildi. Ancak bel fitiği ameliyat öyküsü dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı. Amiloid açısından ileri değerlendirmede rutin kan tahlillerine ilaveten serum B-tipi natriüretik peptid (BNP), troponin ve protein elektroforezi-immunofiksasyon-immunoglobulin serbest hafif zincir testleri istendi. BNP: 596 pg/mL olan hastanın troponin , rutin biyokimyasal testleri ve hemogram parametreleri normal aralıkta saptandı. Serum Ig serbest hafif zincir kapp: 28,5 mg/L, lambda: 31,5 mg/L, kapp/lambda: 0,9 olan hastada, bu test sonuçları ile AL amiloidoz tanısından uzaklaşıldı. Eş zamanlı olarak transtiretin (TTR) amiloidoz açısından PYP tüm vücut kemik sintigrafisi istendi. Tec-99m-PYP kemik sintigrafisi+SPECT görüntülemesinde, kalpte belirgin tutulum saptandı (Şekil 1E). Semikantitatif değerlendirme, grade 3 tutulum lehine değerlendirildi, kantitatif değerlendirmede ise kalp/kontralateral toraks oranı 2,0 olarak saptandı. Bu bulgularla TTR tip kardiyak amiloidoz düşünülen hastaya herediter TTR-senil TTR ayırımı açısından genetik analiz yapıldı. TTR geninde mutasyon saptanmayan hastaya bu bulgularla senil tip TTR amiloidoz tanısı konuldu. Tedavi olarak hastaya furosemid, spirinolakton ve Tafamidis (80 mg/gün) tedavileri başlandı. 2,5 yıllık izleminde bir kez solunum yolu enfeksiyonu sonrasında kötüleşen kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı dışında sorunsuz izlendi.

Tartışma: Kardiyak amiloidozun (KA) en sık nedenleri AL tipi ve TTR tipi amiloid birikimleridir. TTR tipi amiloidozun ise senil tip TTR-amiloidoz ve herediter tip TTR- amiloidoz olmak üzere iki farklı tipi vardır. Hepsinde kalpteki amiloid birikimi, benzer kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormalliklere sebep olsa da klinik bulgularda belirgin farklılıklar vardır. AL tipinde eşlik eden böbrek yetmezliği ve yumuşak doku birikimleri ön planda iken, herediter-TTR amiloidozda eşlik eden periferik nöropati ve otonom nöropati bulguları belirgindir.¹ Senil tip

TTR-KA, tüm kardiyak amiloidoz nedenleri arasında tanısı en zor olan amiloidoz tipi olarak yorumlanabilir. Çünkü eşlik eden ekstrakardiyak kırmızı bayrak bulgularının olmaması, tanının akla gelmesini zorlaştırır. Bu noktada, özellikle ileri yaş erkek hastada hipertrofik kalp ve korunmuş EF kalp yetersizliği birlikteliğinde senil tip TTR-KA akla tutulmalıdır. Belirgin hipertrofiyi açıklayacak kontrolsüz bir hipertansiyon yoksa, EKO'daki hipertrofi ile uyumsuz EKG voltaj bulguları varsa ve orantısız yüksek BNP değerleri eşlik ediyorsa kardiyak amiloidoz tanısı algoritması uygulanmalıdır. Bu hastalarda TTR-KA'ya yönelik Tc 99m-PYP-DPD-HMDP kemik sintigrafisi ve AL tip KA'ya yönelik protein elektroforezi-immunofiksasyon-immunoglobulin serbest hafif zincir testleri eş zamanlı istenerek ilerlenebilir.² AL tipinin bu testlerle dışlanması ve sintigrafik değerlendirmede grade 2-3 kardiyak tutulumun olması durumunda, biyopsiye ihtiyaç duyulmaksızın TTR-KA tanısı konulabilmektedir. Bu noktada, senil tip ve herediter tip TTR-KA ayırımı için genetik analiz şarttır. TTR-KA'nin her iki tipinde de Tafamidis tedavisi, hastalığın progresyonunu azaltmaktadır. Ancak tedavinin etkinliği için erken tanı şarttır.



Şekil 1. (A) EKG'de RBBB ve ekstremite derivasyonlarında belirgin hipovoltaj. (B) EKO'da yaygın konsantrik tip hipertrofi. (C) Subkostal görüntülemesinde RV hipertrofisi. (D) Strain EKO'da bazal segmentlerde longitudinal strain değerlerinin azalması ve apeksin korunması. (E) tc 99m-PYP sintigrafisinde grade 3 kardiyak tutulum.

Tablo 1. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar

Ektrakardiyak 'red-flag' bulgular çoğunlukla yok, amiloidoz akla gelmiyor!	Çoğunlukla izole kardiyak bulgularla seyredebilir. Spinal stenoz-karpal tunel sendromu-işitme kaybı eşlik edebilir.
Hangi kardiyak bulgularda senil tip TTR-KA'dan şüphelenelim?	İleri yaş erkek hastada EKO'da hipertrofi ve EKG'de hipovoltaj birlikteliği en önemli uyaran olmalı. Bu bulgulara ek olarak orantısız BNP yüksekliği, ileti anomalileri, sağ ventrikül hipertrofisi, restriktif tip doluş, strain EKO'da apikal korunma paterni, kardiyak MR'da yaygın LGE tutulumu ve paradoksal düşük gradientli aort darlığı hastalarında akla gelmeli!
Senil tip TTR-KA kesin tanısı için ne yapmalıyım?	Öncelikle AL amiloidozu dışlamak ve Tc 99m-PYP-DPD-HMDP kemik sintigrafisi ile kardiyak tutulumu değerlendirmek gerekir. Grade 2-3 tutulum varsa ve genetik analizde mutasyon yoksa senil tip TTR-KA tanısı konulabilir.
Senil tip TTR-KA'da spesifik tedavi var mı?	Tafamidis tedavisi progresyonu önler ancak erken tanı tedavi yanıtında çok önemli!

Kaynaklar

1. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(Suppl 2):1-34. [Crossref]

2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):512-526. [Crossref]

Transtiretin tip kardiyak amiloidoz/ Atriyal fibrilasyon

Dilek Çiçek Yılmaz¹, Gizem Akçay¹, Pınar Pelin Özcan², Anıl Tombak³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Türkiye

Giriş: Kardiyak amiloidoz (KA) çözünmeyen amiloid protein fibrillerin ekstraselüler depolanması ile giden ve tanısı sıklıkla atlanan bir infiltratif kardiyomyopatidir. En sık gözlenen KA formları, transtiretin (TTR) ve immünglobulin hafif zincir (AL) amiloidozudur. TTR tip KA, doğal (wild type) transtiretine bağlı (wtATTR) ve mutant transtiretine bağlı (mATTR) olmak üzere iki tipe ayrılır.¹ Atriyal, ventriküler aritmiler ve ileti sorunları KA'da sık görülür. Atriyal fibrilasyon (AF) ATTR-KA'da en sık saptanan kardiyak aritmidir. Yapılan çalışmalarda wtATTR olan hastaların %69-%70'inde AF görüldüğü tespit edilmiştir. Atriyal aritmiler wtATTR'de, mATTR tipe göre daha fazla görülmektedir.² Bu vaka sunumunda AF olan ve wtATTR tanısı konulan bir kadın hasta sunulacaktır.

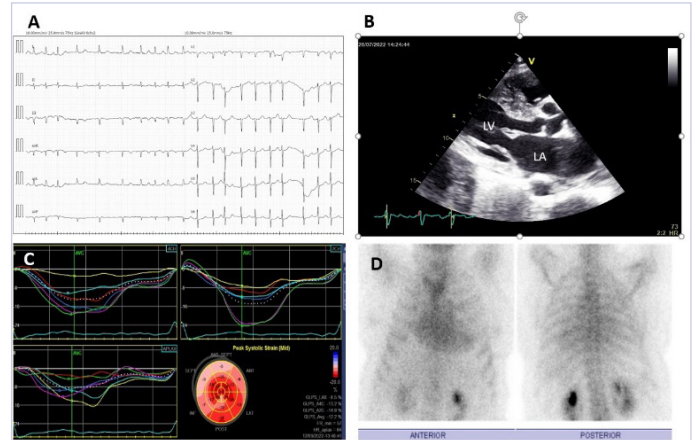
Olgu: 79 yaşında kadın hasta kardiyoloji polikliniğine karnında, bacaklarında şişlik, eforla nefes darlığı ve çarpıntı şikâyetleri ile başvurdu. Hastanın 15 yıldır hipertansiyon öyküsü mevcuttu, diyabet, koroner arter hastalığı mevcut değildi. Hasta uzun süredir monopril-hidroklorotiazid kombinasyonu, bisoprolol ve asetilsalisilik asit 100 mg kullanmaktaydı. Hasta son zamanlarda tansiyonlarının düşük seyrettiğini belirtti ve muayede kan basıncı 110/70 mmHg olarak ölçüldü. Elektrokardiyografisinde (EKG) AF ritmi mevcuttu, sol aks ve ekstremitelerinde düşük voltaj dikkati çekmekteydi (Şekil 1A). Hastanın ekokardiyografisinde sol ventrikül arka duvar 1,4 cm, septum duvar kalınlığı 1,9 cm, EF %65 ve biatriyal genişleme mevcuttu (Şekil 1B). Yapılan sol ventrikül global longitudinal strain incelemesi -%12,2 azalmış bulundu, apikal korunma kısmen mevcuttu (Şekil 1C). Hastaya KA için yapılan ankette, el ve ayaklarda uyuşukluk, kilo kaybı, ishal atakları, EKG'de orantısız düşük voltaj ve ortostatik hipotansiyonu tespit edildi. Hastanın pro-BNP düzeyi 3577 pg/mlt olarak ölçüldü, troponin düzeyleri normaldi. Bu nedenle hastaya KA taraması planlandı. Kan ve 24 saatlik idrarda serum ve idrar immunfiksasyon, protein elektroforez, kappa ve lambda serbest hafif zincir düzeyleri istendi ve hematoloji konsültasyonunda normal olarak değerlendirildi. Bunun üzerine hastaya PYP'li (pyrophosphonate) SPECT kemik sintigrafisi istendi. Sintigrafik incelemede PYP tutulumu grade 2, kalp/kontralateral toraks oranı: 1,58 olarak tespit edildi (Şekil 1D). Yapılan genetik incelemede TTR gen mutasyonu tespit edilmedi ve hasta wtATTR olarak kabul edildi. Hastanın monopril-hidroklorotiazid kombinasyonu kesildi, tansiyon takibi önerildi, asetilsalisilik asit yerine apixaban 5 mg 2x1 başlandı.

Tartışma: AF, ATTR-KA'da sık görülen bir aritmidir. Patogenezi multifaktöriyeldir. Amiloid fibrillerin miyokard infiltrasyonu sonucu atriyal ve ventriküler yeniden şekillenme, bozulmuş relaksasyon ve restriktif doluş paterni gelişir. Hem patolojik atriyal amiloid

depolanması, buna bağlı fibrosis hem de artan doluş basınçları ve atriyal dilatasyon AF gelişimine neden olurlar.³ 382 ATTR-KA hastasının retrospektif olarak tarandığı bir çalışmada AF insidansı %69 olarak tespit edilmiştir.² AF riskini belirleyen faktörler ileri yaş, ATTR-KA'nın ileri evrede olması ve yüksek sol atriyal volüm indeksi olarak belirlenmiştir. Hastalarda sinüs ritminin sağlanması, tafamidis kullanımı daha iyi bir yaşam ile ilişkili bulunurken, ileri ATTR-KA evresi ve ileri NYHA fonksiyonel sınıfı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.²

Sonuç: AF sık görülmesine rağmen bu hastalarda beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri ve digoksinin zor tolere edilmesi, hastaların hız kontrolü yapılmasını zorlaştırır, klinik kötüleşme daha fazla olur ve aritmi tedavisi zorlaşır. Hız kontrolü yapılacaksa, aşırı kalp hızı düşürülmesinden kaçınılmalı, digoksin kullanıldığı durumda intoksikasyon riskine dikkat edilmelidir. Hız kontrolü sorunu olduğu için hastayı sinüs ritminde tutmak öncelikli önerilmektedir. Önerilen antiaritmik amiodaronundur. Kardiyoversiyon yapılacaksa antikoagülasyona bakılmadan intrakardiyak pıhtıyı ekarte etmek için mutlaka transözofageal ekokardiyografi önerilmektedir.⁴ Kateter ablasyonun ATTR-KA hastalarında mortaliteyi azalttığı ve erken dönemde yapıldığında daha etkili olduğu bulunmuştur.⁵

Miyokardiyal amiloid infiltrasyonu, her iki atriyumda da kontraktileti azaltır, kan stazı, endotel disfonksiyonu ve pıhtı oluşumuna neden olur. Sinüs ritmindeki KA hastalarında bile kardiyembolik stroke riski artmıştır. KA ve AF birlikteliği ile stroke ve sistemik emboli riski daha da artar. Bu nedenle CHA2DS2-VASc skoruna bakılmadan tüm hastalarda antikoagülasyon önerilir.⁶ Kardiyak amiloidozda gelişen ciddi diyastolik disfonksiyon nedeniyle AF genelde zor tolere edilir ve sık hospitalizasyona ve yüksek mortaliteye neden olur.⁷



Şekil 1. (A) Atriyal fibrilasyon elektrokardiyografisi. (B) Sol ventrikül hipertrofini gösteren sol ventrikül parasternal uzun aks görüntü (LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum). (C) Strain ekokardiyografi, azalmış global longitudinal strain. (D) Hastanın PYP'li kemik sintigrafisinde grade 2 kardiyak tulumu.

Tablo 1. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar

AF, ATTR-KA hastalarında sık görülen bir aritmidir.
Hız kontrolü yapılacaksa digoksin ve kalsiyum kanal blokerleri kullanırken dikkatli olunmalıdır.
Ritim kontrolü erken dönemde uygulandığında daha etkilidir.
AF ile stroke riski yüksek olduğu için tüm hastalara antikoagülasyon önerilir.

Kaynaklar

1. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006075. [Crossref]
2. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. *J Am Coll Cardiol EP*. 2020;6:1118-27. [Crossref]
3. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1128-37. [Crossref]
4. Aimo A, Rapezzi C, Vergaro G, et al. Management of complications of cardiac amyloidosis: 10 questions and answers. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(9): 1000-1005. [Crossref]
5. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace*. 2020;22(2): 259-264. [Crossref]
6. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2020;6(4):351-61. [Crossref]
7. Jamal S, Kichloo A, Bailey B, et al. Clinical outcomes and disease burden in amyloidosis patients with and without atrial fibrillation—insight from the National Inpatient Sample Database. *J Innov Cardiac Rhythm Manage*. 2021;12(6):4542-4549. [Crossref]

Transtiretin tip kardiyak amiloidoz/AV blok

Selda Murat¹, Yüksel Çavuşoğlu¹, İlnur Ak Sivriköz², Sinem Kocagil³, Halit Emre Yalvaç¹, Eren Gündüz⁴, Hava Üsküdar Teke⁴

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

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Transtiretin kardiyak amiloidoz, katlanması bozulan endojen proteinlerin amiloid fibriller şeklinde kalpte hücre dışı birikimi ile ortaya çıkan infiltratif ve restriktif bir kardiyomiyopatidir. Sıklıkla kalp yetersizliği klinik semptom ve bulguları ile karşımıza çıkmakla birlikte, nadiren ileti sistemi hastalıkları ile de başvurular görülebilir. Bu olgu sunumunda, senkop nedeni ile başvuran, atriyoventriküler tam blok saptanan ve kalp yetersizliği kliniği bulunan bir olguda, nadir bir etiyolojik neden olarak doğal (wild type) transtiretine bağlı kardiyak amiloidoz tanı ve tedavi yaklaşımı sunulmaktadır.

Giriş: Transtiretin kardiyak amiloidoz (TTR-KA), infiltratif ve restriktif bir kardiyomiyopatidir.¹⁻⁵ Klinik pratikte en sık karşımıza çıkan KA tipleri, immunglobulin hafif zincir amiloidozu (AL-KA), mutant (herediter) transtiretin amiloidoz (mTTR-KA) ve doğal (wild type) TTR amiloidozdur (wtTTR-KA). TTR-KA'nın infiltratif seyreden doğası nedeni ile bu olgularda aritmiler karşımıza çıkabilmektedir.¹⁻⁷ En sık karşılaşılan ritim bozukluğu atriyal fibrilasyondur.^{1-3,8,9} Ayrıca TTR-KA tanısı olan olguların bir kısmında amiloid fibrillerinin ileti sistemine infiltrasyonu sonucu kalıcı kalp pili (KPM) implantasyonu gerektiren atriyoventriküler (AV) bloklar ortaya çıkabilmektedir. Bu yazıda AV tam blok nedeni ile refere edilen, etiyolojik araştırma sonucunda wtTTR-KA saptanan ve gönüllü olur formunu imzalayarak onamı alınan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu: Seksen iki yaşında erkek hasta son 3 aydır olan nefes darlığı, bacaklarda şişlik, halsizlik şikâyetleri ile birlikte son birkaç gündür yeni başlayan baş dönmesi nedeni ile kardiyoloji po-

likliniğine başvurdu. Hastanın hikâyesinden 3 yıl önce anterior miyokard enfarktüsü nedeni ile sol ön inen artere stent takıldığı öğrenildi. Aynı zamanda uzun yıllardır hipertansiyon (HT) nedeni ile anti-hipertansif tedavi aldığı ancak son zamanlarda kan basıncı düşük seyrettiği için anti-hipertansif ilacını bıraktığını ifade ediyordu. Diyabet, hiperlipidemi ve sigara öyküsü yoktu. Asetilsalisilik asit 1x100 mg, atorvastatin 1x20 mg ve pantoprazol 1x40 mg kullanıyordu. Fizik muayenede kan basıncı (KB) 95/60 mmHg, kalp hızı 40 vuru/dak idi. Hastanın fonksiyonel kapasitesi NYHA III idi. Her iki akciğer bazalinde kreptan raller vardı. Bilateral boyun venöz dolgunluğu mevcuttu. Bilateral pretibial ödem tespit edildi. Elektrokardiyografi (EKG) de ritim AV tam blok, kalp hızı 40 atım/dk, QRS süresi 80 msn idi. Ekstremitelerinde derivasyonlarında düşük voltaj dikkati çekiyordu (Şekil 1). Laboratuvar sonuçlarında sodyum 140 mEq/L, potasyum 4,1 mEq/L, kreatinin 1,07 mg/dL, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 65,2 mL/dk, NT-proBNP 3421 pg/mL, hemogloblin 13,1 gr/dL, yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin-T 0,054 ng/mL bulundu.

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) de sol ventrikül (SV) diyastol sonu çapı 45 mm, sağ ventrikül diyastol sonu çapı 48 mm, sağ atriyum 46 mm, sol atriyum çapı 44 mm, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50, septum 16 mm, sol ventrikül posterior duvar 15 mm ve sağ ventrikül hipertrofik görünümde idi (Şekil 2A). Triküspit jet akım hızı 3,1 m/s ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 51 mmHg, orta derecede mitral ve triküspit yetmezliği vardı. Kalp kapakları ve interatriyal septum kalındı, biatriyal dilatasyonu vardı ve granuler sparkling dikkati çekiyordu (Şekil 2B). Sol ventrikül peak global longitudinal strain (GLS) % -8 ve apikal sparing (korunmuş apikal bölge) oranı (rölatif apikal LS = ortalama apikal LS/ortalama basal LS+ mid LS) 1,2 idi. (Şekil 2C). Rölatif apikal LS oranı ≥ 1 olması nedeni ile apikal korunma paterni mevcuttu. Mitral inflow E: 51 cm/s, E/A oranı 0,5 (Şekil 2D), septal e' 5 cm/s, ortalama E/e' 10,2, sol atriyal volum indeksi (LAVi) 46 mL/m² saptandı. Perikardiyal mayi yoktu. SV apikal, lateral ve anterior duvarın apeks ve mid bölgesi daha önce geçirilen miyokard enfarktüsüne bağlı hipokinetik olarak değerlendirildi. Grade 2 diyastolik disfonksiyonu ve SV hipertrofisi (SVH) olan ve nedeni açıklanamayan AV tam blok saptanan hastada KPM implantasyonu ile birlikte etiyolojik neden olarak KA taramasının gerekli olduğu düşünüldü (Tablo 1).

Serum ve idrar immunofiksasyon protein elektroforezi ve serum hafif zincir testleri (kappa, lambda) normal bulunan olguda hematoloji bölümünce AL-KA dışlandı. KPM implantasyonu sonrası stabil hale geldikten sonra Teknesyum (Tc-99m) işaretli pirofosfat (PYP) kemik sintigrafisi ile beraber yapılan SPECT görüntüleme; 3. saat planar görüntülerde grade 3 kardiyak tutulum ve 1. saat planar görüntülerde kalp/karşı akciğer tutulum oranı 2,6 saptandı (Şekil 3A-3B). SPECT görüntülerde diffüz miyokardiyal tutulum teyit edildi (Şekil 3C). KEF-KY kliniği, TTE bulguları ve PYP sintigrafide grade 3 kardiyak tutulum bulguları ile TTR-KA tanısı kondu. mTTR/wtTTR-KA ayrımı için yapılan tam TTR gen yeni nesil DNA dizi analizinde TTR gen mutasyonu saptanmayan hastada mTTR-KA dışlandı. Tanısal sürecin sonunda hastaya wtTTR-KA tanısı kondu. Hastanın medikal tedavisine konjesyon durumunda düşük doz kullanılmak üzere furosemid ve spironolaktone eklendi. TTR-KA spesifik tedavisine yönelik bakanlık onayı ile 80 mg/gün tafamidis başlandı.

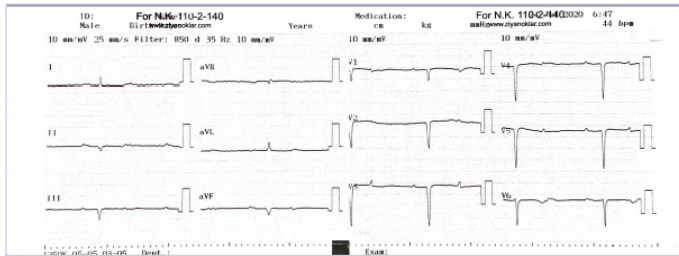
Tartışma: KA olgularında KY kliniğinin yanında amiloid fibrillerin AV ileti sistemine infiltrasyonu sonucu gelişen ileti sistemi hastalıkları morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu ne-

denle; KA tanısı sürecinde EKG değerlendirmesi gereklidir.^{3-5,10-14} Amiloid fibrillerin hücre dışı infiltrasyonuna bağlı olarak oluşan elektriksel sessiz alanlar nedeni ile EKG'de düşük voltaj görülebilir. SV duvar kalınlığı ile orantısız QRS voltajı, KA için daha duyarlı bir bulgudur ve KA'yı düşündürülecek önemli red flag'lerden biridir.¹ İleti sistemi hastalıkları ise infra-hisian intraventriküler ileti gecikmesi ve dal bloğundan, AV tam bloğa kadar birçok farklı spektrumda ortaya çıkabilir.¹⁵ Bizim olgumuzda görülen en dikkat çekici özellik SV duvar kalınlığı ile orantısız düşük QRS voltajının yanında AV tam blok gelişmiş olması idi.

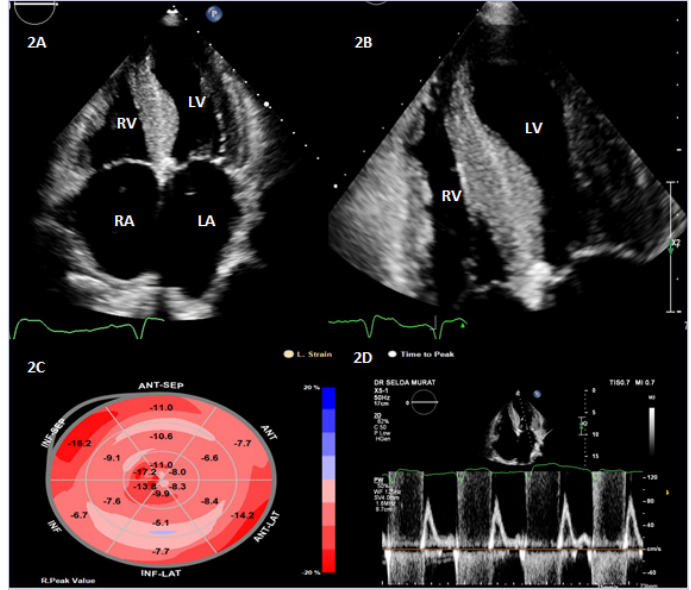
TTE'de en önemli bulgular; ventriküler miyokard, interatriyal septum ve kapaklarda kalınlaşma ile biatriyal dilatasyondur. Kalın duvarda amiloid birikimine özgü "sparkling" görünümü saptanabilir. Diastolik disfonksiyon, erken bulgular arasında yer alır. Azalmış GLS ile birlikte apikal GLS'nin korunmuş olması KA için spesifik ve KA'yı diğer hipertrofi nedenlerinden ayırır.¹⁻⁵ Bizim olgumuzda GLS'de azalma (GLS < %-15) mevcuttu ayrıca rölatif apikal LS oranı ≥ 1 idi. KEF-KY'li olgularda KA red flag sıklığını araştıran ve yakın zamanda yayınlanan çalışmamızın sonuçları her 10 hastanın 2'sinde EKG red flag ve 10 hastanın 4'ünde ekokardiyografik red flag olduğunu göstermiştir.¹² Bizim olgumuzda TTE'de KA düşündürülen ön plandaki bulgular, diastolik disfonksiyon ile birlikte konsantrik SVH, biatriyal dilatasyon, granüler sparkling paterninin varlığı, GLS de azalma, kalp kapaklarında kalınlaşma ve sağ ventriküler hipertrofi idi. KA'dan şüphe duyulan bir hastada BNP/NTpro-BNP ve/veya kardiyak troponin yüksekliği tanıyı destekler. Olgumuzda laboratuvar bulguları da tanıyı desteklemekteydi.¹⁻⁵

Kemik ajanları ile yapılan sintigrafi kardiyak tutulumu, TTE ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) göre hem daha erken hem de daha yüksek bir tanısı doğrulukla ortaya koyar.^{4,16} Olgumuzda Tc-99m PYP sintigrafisinde grade 3 kardiyak tutulum ve kalp/karşı akciğer tutulum oranının 2,6 bulunması ve eşzamanlı protein elektroforezi, serum/idrar immunofiksasyon elektroforezi ile hafif zincir testlerinin normal olması AL-KA'yı dışlayarak TTR-KA tanısını koydurdu. Genetik analizde TTR gen mutasyonu olmaması ise mTTR-KA tanısını dışlayarak wtTTR-KA tanısını doğruladı.

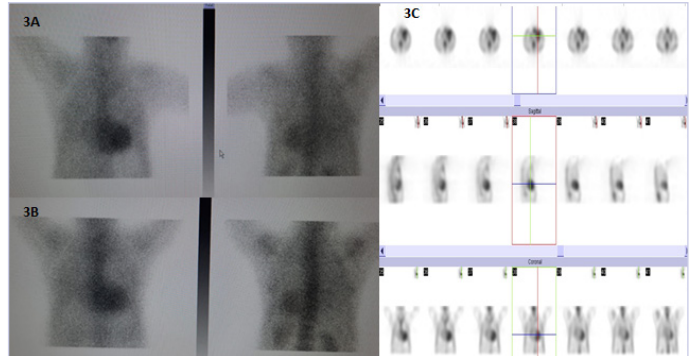
KA tedavisi; ortaya çıkan kardiyak komplikasyonların tedavisi ve altta yatan amiloidozun tedavisi olmak üzere iki basamaklıdır. Hastamızda öncelikle ritmin AV tam blok olması nedeni ile KPM implante edildi. Konjesyonu olması nedeni ile düşük doz furosemid ve spironolakton mevcut tedavisine ilave edildi. KA spesifik tedavisine yönelik olarak FDA ve EMA onaylı tafamidis kurumsal onay dahilinde temin edilerek 80 mg/gün dozunda başlandı.



Şekil 1. Hastanın başvuru sırasındaki yüzeyel elektrokardiyografisi.



Şekil 2. Hastanın transtorasik ekokardiyografi bulguları. (A) Apikal 4 boşluk görüntüde konsantrik sol ventriküler hipertrofi, biatriyal dilatasyon dikkati çekmektedir. (B) Sol ventrikül septumunda granüler sparkling ve sağ ventriküler hipertrofi görülmekte. (C) Sol ventrikül global longitudinal strain bull's eye görüntü. (D) Mitral inflow akımında E>>A .



Şekil 3. Teknesyum (Tc-99m) işaretli pirofosfat (PYP) kemik sintigrafisi. (A) Hastanın 1. saat planar görüntüsü. (B) 3. saat planar görüntü. (C) 3. saat SPECT görüntüsü.

Tablo 1. Hastada KA Düşündürülen Kardiyak ve Ekstra Kardiyak Bulgular	
Red flag grupları	Red flaglar
Kardiyak klinik	Önceden hipertansiyonu olduğu bilinen hastada hipotansiyon görülmesi Nedeni açıklanamayan AV tam bloğa bağlı senkop
EKG	Sol ventrikül kalınlığı ile QRS voltajı arasında uyumsuzluk Atriyoventriküler ileti sistemi hastalıkları
Laboratuvar	Kalıcı ılımlı troponin yüksekliği Natriüretik peptidlerde yükselme
EKO	Sol ve sağ ventrikül duvar kalınlığında artış Granüler sparkling Global longitudinal strain de azalma

Tablo 2. Tanısal Zor Durumlar ve Öğrenilecek Noktalar
İleri yaş olgularda nedeni açıklanamayan AV tam blok KA'nın bir bulgusu olabilir.
EKG'de ileti anormalliklerine düşük voltajın eşlik etmesi KA şüphesini kuvvetlendirir.
Nedeni açıklanamayan senkoplu ileri yaş olgularda KA ön tanılar arasında yer almaktadır.
Önceden HT olduğu bilinen hastada hipotansiyon görülmesi KA'yı akla getirmelidir.
TTR-KA şüphesi olanlarda eş zamanlı kardiyak sintigrafi ve AL-KA'nın dışlanması en önemli tanısal basamağı oluşturur.

Kaynaklar

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):512-526. [Crossref]
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. [Crossref]
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421. [Crossref]
- Çavuşoğlu Y, Özpelt E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(Suppl 2):1-34. [Crossref]
- Murat S, Çavuşoğlu Y, Ak Sivriköz İ. Wild type transthyretin cardiac amyloidosis as a rare and overlooked underlying etiology in a patient with heart failure with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2021;49(7):579-584. [Crossref]
- Alreshq R, Tugal D, Siddiqi O, Ruberg F. Conduction abnormalities and role of cardiac pacing in cardiac amyloidosis: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(12):2092-2099. [Crossref]
- López-Sainz Á, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid.* 2019;26(3):156-163. [Crossref]
- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid.* 2015;22(3):147. [Crossref]
- Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):703-21. [Crossref]
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-2594. [Crossref]
- Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161-172. [Crossref]
- Murat S, Cavusoglu Y, Yalvac HE, Sivriköz IA, Kocagil S. Assessment of clinical characteristics of cardiac amyloidosis as a potential underlying etiology in patients diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiol Pol.* 2022;80(6):672-678. [Crossref]
- Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1089-93. [Crossref]
- Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(3):271-80. [Crossref]
- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1895-1904. [Crossref]
- Sivriköz IA, Çavuşoğlu Y. Transtiretin kardiyak amiloidozda kardiyak sintigrafi odaklı tanısal süreç - Cardiac scintigraphy-centered diagnostic process in transthyretin cardiac amyloidosis. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48:514-21. [Crossref]

Sintigrafi Deneyimleri Sintigrafide çelişkili sonuçlar

Selda Murat¹, Yüksel Çavuşoğlu¹, İlknur Ak Sivriköz², Sinem Kocagil³, Halit Emre Yalvac¹, Eren Gündüz⁴, Hava Üsküdar Teke⁴, Nevin Aydın⁵

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

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Kardiyak amiloidozda tanısal yaklaşımın en önemli basamağını 'klinik şüphe' oluşturmakla birlikte elektrokardiyografi, serum biyobelirteçleri, ekokardiyografi, nükleer görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, genetik inceleme ve histopatolojik değerlendirme içeren bütünsel bir yaklaşım ile değerlendirme gerekir. Teknesyum (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan sintigrafik görüntüleme, transtiretin kardiyak amiloidozun tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip non-invaziv bir tanısal yöntemdir. Sintigrafide başlıca kantitatif ve semi-kantitatif vizüel değerlendirme kullanılarak kardiyak transtiretin amiloidoz tutulumu ile ilgili değerlendirme yapılır. Bu yazıda; kardiyak amiloidoz ön tanısı ile yapılan Tc-99m pirofosfat sintigrafisinde çelişkili (diskordan) sonuçlar saptanan bir olguda kardiyak amiloidoz tanı süreci ile ilgili yaklaşımlar ele alınmaktadır.

Giriş: Kardiyak amiloidoz (KA) tanısı 'klinik şüphe' ile başlar ve sonrasında elektrokardiyografi (EKG), serum biyobelirteçleri, ekokardiyografi (EKO), nükleer görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI), genetik inceleme ve histopatolojik değerlendirmeyi içeren bütünsel bir yaklaşım gerektirir. Klinik pratikte en sık karşımıza çıkan KA tipleri, immunglobulin hafif zincir amiloidozu (AL-KA), mutant (herediter) transtiretin (TTR) amiloidoz (mTTR-KA) ve doğal (wild type) TTR amiloidozdur (wtTTR-KA).¹⁻⁵ Teknesyum (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan kardiyak sintigrafinin TTR-KA tanısındaki değeri ortaya konmuştur. Sintigrafik yorum ve değerlendirme aşamalı olarak yapılır; öncelikle kan havuzu temizlendikten sonra 1. saat (kan havuzu devam ediyorsa 2. saat) ve 3. saat planar ve SPECT veya SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri görsel olarak değerlendirilir. Miyokardiyal tutulum görsel olarak tespit edildikten sonra tutulum yoğunluğu iki yöntemle değerlendirilir:

- Kantitatif değerlendirme (kan havuzu temizlenmiş ise 1. saat görüntülerden)
- Semi-kantitatif vizüel değerlendirme (genellikle 3. saat görüntülerden)

Kantitatif değerlendirme için anterior planar görüntülerde kalp gölgesi içine eliptik veya dairesel ilgi alanı (ROI) çizilir. Benzer dairesel ROI toraksta simetrik olarak karşı akciğer alanına konur. Böylece kalp ve kontralateral akciğer dokusunun kantitatif tutulum oranlaması yapılır ve kalp/akciğer oranı hesaplanır. 1. saatte alınan görüntülerde kalp/akciğer oranının $\geq 1,5$ olması TTR-KA lehine yorumlanır. Semi-kantitatif vizüel değerlendirme de ise; kalp tutulumu Grade 0'dan Grade III'e kadar derecelendirilir. Grade 0 da hiç kardiyak tutulum yoktur. Grade I'de, kostal kemik tutulumdan daha hafif miyokardiyal tutulum vardır. Grade II'de, kostal kemik tutulum ile aynı düzeyde miyokardiyal tutulum vardır. Grade III'de tutulum kemik tutulumundan daha yükündür.^{1,4-7} Grade II ve III tutulum TTR-KA lehine yorumlanır.