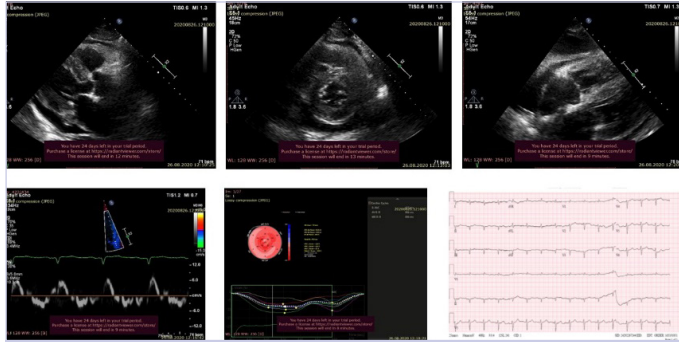


de yüksek (>300 mcg/mg) saptanan hastaya enflamatuvar barsak hastalığı ve ilişkili sekonder amiloidoz tanısıyla anti-TNF tedavisi (infliximab) başlandı. Hastanın 18 aylık takibinde rutin hemodiyaliz programında ve anti-TNF tedavisi altında intermitant diyare atakları kesilmiş, MGUS'dan multiple miyeloma 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.¹ 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.²



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

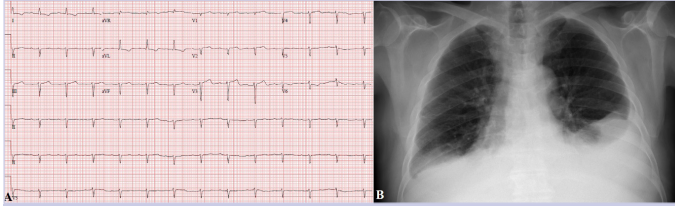
Uğur Karakulak, Lale Tokgözoğlu

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

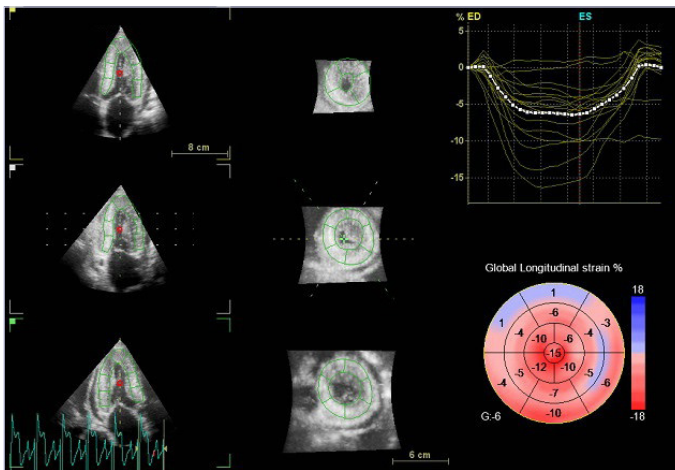
Olgu: 77 yaşında erkek hasta, hafif eforla görülen nefes darlığı ve bilateral bacaklarda şişme şikâyetleriyle kardiyoloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın, koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya kalp yetersizliği öyküsü yoktur. Göğüste miyokard iskemisini düşündürecek rahatsızlık hissi bulunmamaktadır. 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. ^{99m}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.

Tartışma: Kardiyak amiloidoz tipik olarak, kardiyak ve ekstra-kardiyak bulguların bir yıldız kümesi içinde ortaya çıkmaktadır ve semptomlar özellikle eşlik eden görüntüleme bulguları varlığında, bu hastalıktan şüphelenmeye yardımcıdır. Bu belirti ve semptomlara "kırmızı bayraklar" denir. Hastamız ekstrakardiyak kırmızı bayrak bulgularıyla değil, kardiyak kırmızı bayrak bulgularıyla başvurmuştur. Amiloidozdan şüphelenmemizi sağlayan kardiyak kırmızı bayraklar, esas olarak elektrokardiyografideki psödoinfarkt patern ve iletim bozuklukları, laboratuvar bulgularında artmış BNP ve Troponin I seviyeleri ve görüntüleme çalışmalarında görülen miyokart, perikard ve kapak bulgularından oluşmuştur.

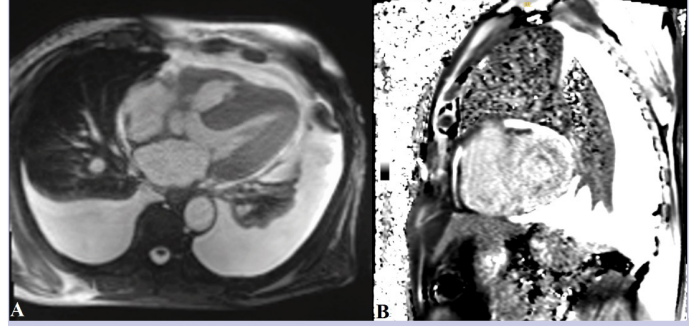
Kardiyak amiloidozdan şüphelenildiğinde, çok çeşitli araçlarla tanı algoritması başlatılmalıdır. Kardiyak amiloidozda ekokardiyografi, bu algoritmanın temel taşıdır; ancak kesin bir tanı koymak tek başına yeterli olmayabilir ve birlikte yorumlanması gereken çok sayıda test de vardır. Bu algoritma, sadece tanı koymaya değil, alt grupları tanımlamaya da olanak sağlar ve miyokardiyal tutulum özellikleri için ekokardiyografik ve manyetik rezonans görüntülemeyi, monoklonalite için hematolojik testi ve aTTR amiloidozun sintigrafik değerlendirmesini de kapsar. Hastamızda noninvaziv görüntüleme teknikleri kardiyak amiloidozu düşündürmüş, negatif sintigrafik bulgular aTTR alt tiplerini dışlamış ve pozitif hematolojik testler ve kemik iliği bulguları bizi kesin tanıya götürmüştür.



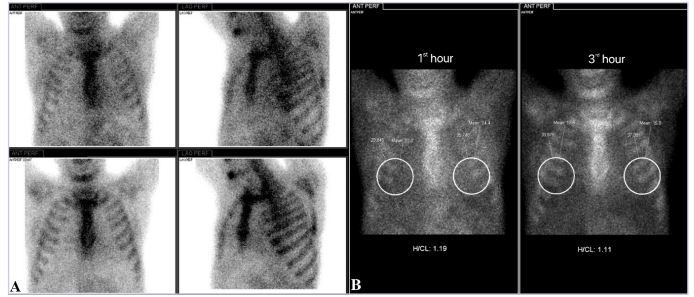
Şekil 1. 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi. (A) Sinüs ritminde birinci derece AV blok, sol anterior fasiküler blok, lateral derivasyonlarda T dalgası inversiyonu ve prekordiyal derivasyonlarda psödoinfarkt paterniyle uyumlu düşük QRS voltajı ve (B) göğüs radyografisinde normal bir kalp silüeti, ancak bilateral plevral efüzyon göstermektedir.



Şekil 2. Üç boyutlu miyokardiyal deformasyonu, apikal sparing patern ile global longitudinal strain azalması (-6%) ortaya çıkarmıştır.



Şekil 3. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (A) horizontal bir kesitte, biventriküler hipertrofi, kalınlaşmış interatriyal septum, perikardiyal ve plevral efüzyon ve (B) koronal kesitte, diffüz subendokardiyal gadolinyum tutulumu göstermektedir.



Şekil 4. ^{99m}Tc-PYP sintigrafisi, (A) miyokardiyal tutulum göstermiyor (derece 0) ve (B) H/CL oranı ilk saatte 1,19 ve üçüncü saatte 1,11.

AL Kardiyak Amiloidoz - Olgu 2

İrem Müge Akbulut Koyuncu, İrem Dinçer

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

Giriş: Amiloidozis, hatalı katlanan proteinlerin çeşitli organlarda ekstra-sellüler olarak birikmesi sonucu meydana gelen sistemik bir hastalıktır. En sık görülen ve aynı zamanda en şiddetli olan formu; AL amiloidozistir. AL amiloidoziste sıklıkla, kemik iliğinde proliferen olan bir plazma hücre klonuna bağlı olarak immünooglobulin hafif zincir sekresyonu meydana gelir. Amiloidojenik serbest hafif zincirler ise periferik organ sistemlerini infiltre ederek organ disfonksiyonuna yol açarlar.¹ AL amiloidozis tek başına bulunabileceği gibi, multipl myelom ve Waldenström makroglobulinemisi gibi diğer plazma hücre diskrazileri ile birlikte de görülebilir.² En sık etkilenen organ sistemleri sırasıyla; kalp (%75), böbrekler (%65), karaciğer (%15), yumuşak dokular (%15), periferik ve/veya otonom sinir sistemi (%10) ve gastrointestinal sistemdir (%5). Kardiyak tutulum, prognoz ve mortalitenin ana belirleyicisidir.³ Hastaların klinik prezentasyonu, tutulan organ sistemine bağlı olarak değişir. En sık etkilenen sistem olması itibarıyla hastaların büyük çoğunluğu senkop, çarpıntı, nefes darlığı, periferik ödem gibi kardiyak yakınmalar sonucu tanı alırlar. Öte yandan, bazı hastaların ise ekstra-kardiyak tutulumla dair bulguları ön plandadır.

Olgu: Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 58 yaşındaki kadın hasta, son 1,5 aydır olan şiddetli karın ağrısı sebebiyle genel cerrahi kliniğine başvurdu. Yapılan abdominal ultrasonografide; kolesistiazis izlenmesi üzerine hastaya kolesistektomi operasyonu planlandı.

Pre-operatif değerlendirmelerde, son 2 aydır olan ve şiddeti giderek artan efor dispnesi, efor anginası ve çarpıntı yakınmaları da olduğunu ifade eden hasta kardiyoloji kliniğine konsülte edildi. Fizik muayenesinde; hepatosplenomegali ve hafif makroglossi dışında patoloji saptanmadı. İstirahat elektrokardiyografisinde (EKG) patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya efor anginası ön tanısıyla koroner anjiyografi (KAG) yapıldı ve normal koroner arterler izlendi. 24 saatlik ritm Holter monitörizasyonunda; az sayıda ventriküler ekstra-sistol ve 1 adet non-sustained ventriküler taşikardi (VT) atığı tespit edildi. Trans-toraksik ekokardiyografisinde (TTE); bi-atrial genişleme, ascenden aorta dilatasyonu (38 mm), mitral ve triküspid kapaklarda hafif kalınlaşma, hafif mitral yetersizlik, orta dereceli triküspid yetersizlik (TY), sol ventrikül sistolik miyokardında konsantrik hipertrofi, korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu, psödonormal diyastolik disfonksiyon, düşük doku Doppler velositeleri, sağ ventrikül serbest duvarında hipertrofi ve minimal perikardiyal sıvı izlendi. TY jeti üzerinden ölçülen sistolik pulmoner arter sistolik basıncı 45 mmHg olarak bulundu (Şekil 1). Hastanın troponin I değeri 0,071 ng/ml, NT-proBNP değeri ise 2425 pg/ml olarak izlendi (Tablo 1). Hastada kardiyak amiloidozisten şüphelenildi, post-operatif dönemde ileri tetkiki planlandı. Operasyon sonrası kolesistektomi materyalinin patolojik incelemesinde; kolesistektomi materyali ve lenf nodülünde lambda pozitif amiloidozis saptandı. Bunun üzerine hasta hematolojiye yönlendirildi. Hematoloji kliniğindeki tetkiklerinde; hastanın serbest lambda bda düzeyi oldukça yüksek bulundu (Tablo 1). Bunun üzerine kemik iliği biyopsisi planlandı. Biyopsi sonucunda; lambda monotipik atipik plazma hücre infiltrasyonu gösteren hipersellüler kemik iliği izlendi. Hastaya multipl myelom (MM) tanısı konarak melfalan ve otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) planlandı. Takipte remisyon meydana gelen hastanın kontrol serum ile idrar hafif zincirleri ve troponin I değeri normal aralığa, NT-proBNP değeri ise 255 pg/ml'ye geriledi. Kontrol TTE incelemelerinde; TY'nin minimal düzeye gerilediği ancak biventriküler hipertrofi derecesinin aynı kaldığı gözlemlendi. Hastanın, furosemid 1x40 mg ve spironolakton 1x25 mg tedavileri altında kardiyak açıdan asemptomatik halde takibine devam edilmektedir.

Tartışma: AL amiloidozis, en sık görülen sistemik amiloidozis türü olup kesin insidansı tam olarak bilinmemektedir. Genellikle >40 yaş bireyleri etkiler. Kardiyak tutulum sıklıkla eşlik ettiği için hastalar genellikle kalp yetersizliği semptomları ile başvurur. Daha nadir olarak ise; böbrek, karaciğer, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi ekstra-kardiyak tutulumla dair belirti ve bulgular ön plandadır. Bizim vakamız da AL amiloidoziste nadir bir ekstra-kardiyak tutulum bölgesi olan gastrointestinal sistem (GIS) tutulumuna dair bulgular sonucunda tanı almıştır.

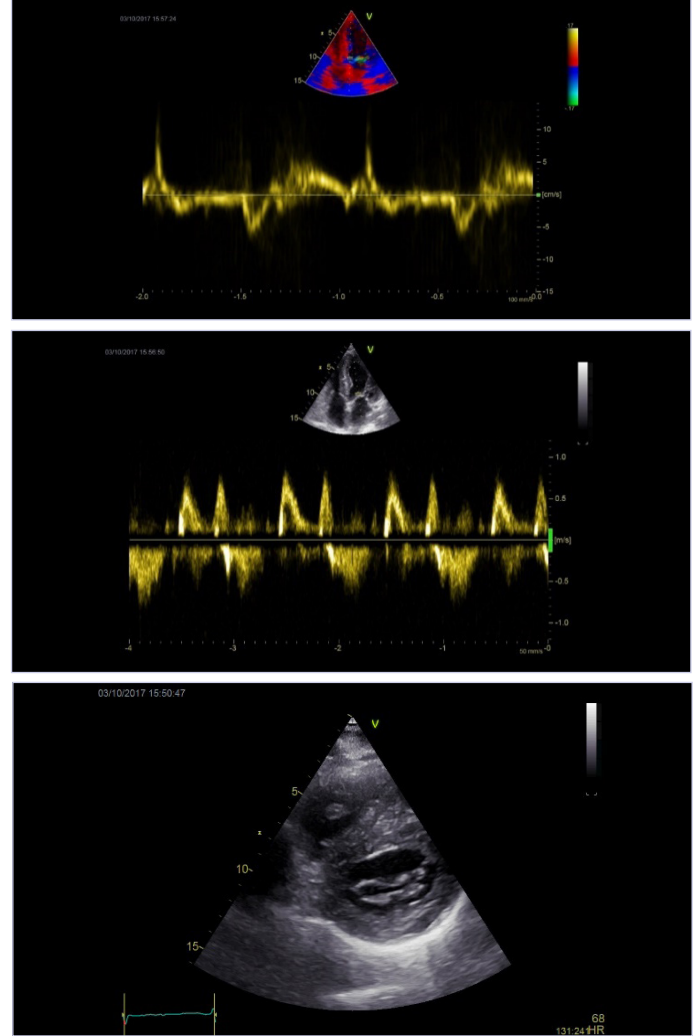
AL amiloidoziste GIS tutulumu oldukça nadirdir. En sık bildirilen semptomlar arasında; reflü, konstipasyon, abdominal ağrı ve bulantı yer almaktadır. Yapılan biyopsilerde, GIS amiloid birikimleri en sık duodenum, mide, kolorektum ve özofagusda rastlanmaktadır.⁴ Bizim vakamızda olduğu gibi safra kesesinde tutulum ise literatürdeki birkaç vaka bildirimini ile sınırlıdır.

AL amiloidoziste prognoz ve mortalitenin esas belirleyicisi, eşlik eden kardiyak tutulumdur. Tutulumun erken dönemlerinde dahi belirgin troponin ve nT-proBNP yüksekliği izlenebilir. AL amiloidozis hastalarında kardiyak tutulum eşlik ettiği zaman median sağ kalım 8 aya kadar düşmektedir.

Yüksek doz melfalan ve OKHN tedavisi, AL amiloidoziste hastaların yalnızca %20-%25'inde uygulanabilen agresif bir tedavi modalitesidir. Hematolojik olarak tam yanıt alınan hastalarda sağ kalım 20 yılı geçebilmektedir. Bizim hastamız da eşlik eden kardiyak tutulum olmasına karşın, hematolojik olarak tam yanıt alınması sayesinde uzun süreli sağ kalıma sahip olması açısından oldukça önemlidir.

Sonuç olarak günümüzde gelişmiş tanı ve tedavi olanaklarına rağmen AL amiloidozis halen sıklıkla atlanmakta ve kür sağlamada güçlük çekilen bir hastalıktır. Hastalar, en sık kardiyak tutulumla bağlı semptom-

larla başvurmalarına rağmen ekstra-kardiyak tutulumlara bağlı atipik prezentasyonlar da klinik pratikte karşımıza çıkabilmektedir. Erken tanı sağ kalım açısından oldukça önemli olduğu için bu atipik prezentasyonlar gözden kaçırılmamalı ve klinik şüphe yüksek tutulmalıdır.



Şekil 1. TTE bulguları (A) konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, (B) psödonormal tip diyastolik disfonksiyon, (C) düşük doku doppler velositeleri.

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Bulguları

| | Değer | Referans aralık |
|------------------------|-------|-----------------|
| Albumin | 3.3 | 3.5-5.2 g/dl |
| Total protein | 6.7 | 6.6-8.7 g/dl |
| Kreatinin | 0.75 | 0.5-0.9 mg/dl |
| Alfa-1 globulin | 6.1 | 2.9-4.9% |
| Alfa-2 globulin | 13.7 | 7.1-11.8% |
| Beta globulin | 13.3 | 8.4-13.1% |
| Beta-2 mikroglobulin | 4 | 1.09-2.53 mg/l |
| Gama globulin | 15.9 | 11.1-18.8% |
| Serbest lambda (serum) | 623 | 5.71-26.3 mg/l |
| Serbest kappa (serum) | 14.7 | 3.3-19.4 mg/l |
| IgM | 0.369 | 0.4-2.3 g/l |
| IgG | 11.82 | 7-16% |
| IgA | 0.98 | 0.7-4% |
| Troponin I | 0.071 | <0.06 ng/ml |
| NT-proBNP | 2425 | <125 pg/ml |

Kaynaklar

1. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021;18;11(5):97. [Crossref]
2. Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(11):1195-1211. [Crossref]
3. Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e241-e250. [Crossref]
4. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica.* 2013;98(1):141-146. [Crossref]
5. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(2):e000364. [Crossref]
6. Gustine JN, Staron A, Szalat RE, et al. Predictors of hematologic response and survival with stem cell transplantation in AL amyloidosis: A 25-year longitudinal study. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1189-1199. [Crossref]

Tanısal zor durumlar: AL-TTR birlikte mi?

Ertan Andaç Al¹, Halenur Sarıbaş¹, İrem Dilara Can¹, Elmas Kaplan¹, Elif Özdemir², Omaç Tüfekçioğlu³

¹Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: Bu vaka sunumunda, kalıtsal transteritin amiloidoz mutasyonu taşıyan bir hastada, klinik olarak kardiyak amiloidoz etiolojisinde monoklonal immünooglobulin hafif zincir birikimi saptanması ve baş edini mi özetlenmektedir.

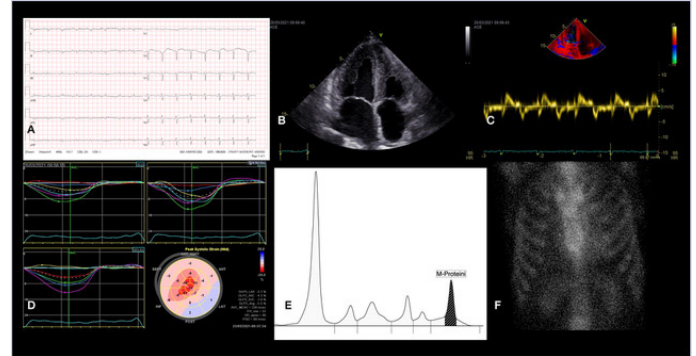
Giriş: Kardiyak amiloidozun, yaygın kalp hastalıklarının veya sendromlarının bir nedeni olarak yeterince değerlendirilmediği bilinmektedir. Kardiyak görüntüleme, tanı stratejileri ve tedavisindeki gelişmeler, tanınmasını ve tedavisini geliştirmiştir. Çok sayıda proteinin amiloid olarak miyokartta biriktiği bilinmektedir, ancak kardiyak amiloidoz en sık kalıtsal transteritin (ATTRm), edinilmiş transteritin (ATTRw) veya monoklonal immünooglobulin hafif zincirlerin (AL) birikimden kaynaklanmaktadır.¹ Multiple miyelom AL kardiyak amiloidoz nedenidir ve proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve monoklonal antikolar gibi yeni tedavi stratejilerindeki ilerlemelere rağmen tedavisi güç olan ikinci en yaygın hematolojik malignitedir.²

Olgu: Mart 2021'de 39 yaşında kadın hasta son 3 aydır ilerleyici nefes darlığı, alt ekstremitelerde ödem, erken yorulma ve kilo kaybı nedeniyle kalp yetersizliği ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilmiş. Özgeçmişinde annesinin 2 yıldır ATTRm nöropatisi ile takip edildiği ve tafamidis kullandığı öğrenildi. Annesinin tanı almasından sonra yapılan aile taramasında da hastamızın TTR(NM_000371.4); c.148G>A (p.Val50Met) heterozigot mutasyonuna sahip olduğu öğrenildi. Fizik incelemesinde; alt ekstremitelerinde bilateral +/- ödem olduğu ve kardiyak oskültasyonda 1/6 sistolik üfürüm ve S4 saptandı. EKG'de voltajın düşük olduğu ve V1-5'de R dalgasında ileri derecede azalma, R dalgalarının minyatürize olduğu ve yalancı infarkt görünümü oluşturduğu izlendi. Ekokardiyografi yüksek olasılıklı kardiyak amiloidozu düşündürüyordu. Laboratuvarında H-Troponin-I 140 ng/L (N<45), NT-pro BNP 11,670 ng/L (N<125), serum serbest *Kappa* hafif zincir 19 mg/L (6,7-

22,4), serum serbest *Lambda* hafif zincir 304 mg/L (8,3-27), serum serbest *Lambda/Kappa* hafif zincir oranı 15,83 olarak hesaplandı. Serum protein elektroforez de patolojik *M-protein* bandı ve serum immüno-fiksasyon *IgG Lambda* monoklonal protein görüldü. Kardiyak amiloidaza yönelik Tc-99m işaretli PYP kemik sintigrafisinde 1. ve 3. saatte kardiyak tutulum olmadı (derece 0). Hematoloji kliniği plazma hücre diskrazisi için kemik iliği biyopsisi ile *Multiple Miyelom* tanısı koydu. Sağ alt ekstremitede uyluk bölgesinde bulunan 3 cm boyutunda yağlı plak görünümündeki cilt lezyonundan yapılan biyopside *IgG Lambda* tipi birikim izlendi. Uygun medikal tedavi başlandı ve yaklaşık 6 aylık tedavi sonrasında hastaya kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Multiple miyelom kliniği tam geriledi ve kalp yetersizliği bulguları geriledi. Hastaya klasik kalp yetersizliği idame tedavisi verilerek ileriki dönemde olası kalp nakli ihtiyacı ve aritmik komplikasyon için yakın takibe alındı.

Tartışma: AL ve ATTR kardiyak amiloidozun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hem invaziv hem de non-invaziv tanı kriterleri kardiyak amiloidoz tanısı için kullanılmaktadır. İnvaziv tanı kriterleri (endomiokardiyal biyopsi) tüm kardiyak amiloidoz formları için geçerliken, invaziv olmayan kriterler yalnızca ATTR için yaygın kullanılmaktadır. Hastamızın annesinde ATTRm amiloidozunun nörolojik tutulumu olması nedeniyle yapılan aile taramasında hastamızda da insidental olarak TTR (NM_000371.4); c.148G>A (p.Val50Met) heterozigot mutasyonu saptanmıştı. Bu mutasyon Franklin veri tabanında patolojik olarak tanımlanmıştır.³

Kardiyak amiloidozda tanı için esas klinik şüphedir. Gerek ESC gerekse de AHA/ACC/HFSA kılavuzlarında PYP tutulumu olmayan ancak yüksek olasılıklı kardiyak amiloidoz düşünülen hastalarda hematolojik parametrelerin AL amiloidoz düşündürmesi durumunda kardiyak ve/veya ekstra kardiyak biyopsi ile de desteklenmesi önerilir. Bu nedenle vakada görülen şüpheli bölgeler (cilt lezyonları) veya daha alışıktığımız (rektal veya gingival) bölgelerden ve son olasılık olarak da endomiokardiyal biyopsi önerilir.^{1,4} Bu vaka bize ATTR patojenik mutasyonu taşıyan hastalarda da kardiyak amiloidoz düşünülmesi halinde mutlak monoklonal immünooglobulin hafif zincir birikiminin ekarte edilmesi gereklidir.



Şekil 1. (A) Düşük voltaj, R dalgaları minyatürize ve anteroseptal bölgede yalancı infarkt görünümü. (B) Ekokardiyografide sol ve sağ ventrikül duvarları hipertrofik, intraatrial septum ve kapaklarda kalınlaşma. (C) Doku Doppler çalışmasında sistolik ve diyastolik doku hızlarında belirgin azalma. (D) Sol ventrikül longitudinal strain çalışmasında belirgin strain azalması ve Bull's Eye haritalamada bazal segmentlerde belirgin strain kaybı. (E) Serum protein elektroforezinde belirgin M-bandi. (F) Tc-99m işaretli PYP kemik sintigrafisinde 1. saatte kardiyak tutulum izlenmedi.

Kaynaklar

1. 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):512-26. [Crossref]
2. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat.* 2021;44(12):672-81. [Crossref]
3. <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr18-29172937-G-A>
4. 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. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. [Crossref]

Tanısal zor durumlar - MGUS

Ayça Türer Cabbar, Muzaffer Değertekin

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

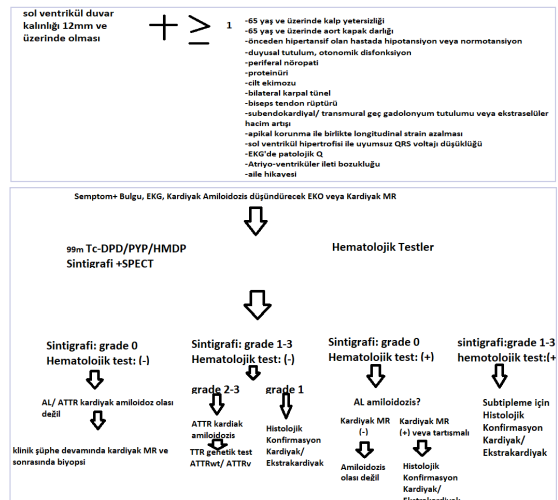
Giriş: Kardiyak amiloidoz (KA) tanısı konan hastalarda, amiloid alt tipinin doğru tanımlanması terapötik ve prognostik yaklaşım açısından önemlidir. KA'da monoklonal gamopati (MG) birlikteliği yanlış tanı riski taşımaktadır. Bu tür vakalar immunglobulin hafif zincir kardiyomyopatisi (AL-KA) veya transtiretin amiloid kardiyomyopatisine (TTR-KA) ve eşlik eden bir MG formu olabilir.¹ Burada sunulan olguda iki tanının ayırıcı tanısı ve ilişkili zorluklar ele alınmıştır.

Olgu: Nonspesifik şikâyetler nedeniyle kliniğimize 2014 ve 2018 yıllarında başvuran hastaya yapılan ekokardiyografiler (EKO) normal sınırlarda saptanmıştı. 65 yaşında kadın hasta, 2021'de baş dönmesi şikâyeti ile tekrar başvurdu. Presenkop veya senkop şikâyeti eşlik etmiyordu. Bilinen hipertansiyonu, aort kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, diyabet mellitusu, malignitesi, kronik böbrek yetersizliği, bağ dokusu hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı yoktu. Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf I'di. Fizik muayenesi normal sınırlardaydı ve kan basıncı ölçümünde ortostatik hipotansiyonu yoktu. Elektrokardiyografi (EKG) sinüs ritminde olup düşük voltaj bulguları mevcuttu (Şekil 2A). EKO'da inter-ventriküler septum 14 mm, posterior duvar 15 mm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %65, miyokartta granüler patern, Grade I diyastolik disfonksiyonu, hafif düzeyde perikardial efüzyon saptandı (Şekil 2C-D). EKO ve EKG bulguları ile KA öntanısı ile yapılan strain değerlendirmede apikal-sparing patern saptanmadı (Şekil 2B). Amiloidoze bağlı kardiyak ve ekstrakardiyak semptom ve bulgular (red flags)¹ değerlendirildiğinde, iki taraflı karpal tünel tanısı aldığı öğrenildi. Algoritmada (Şekil 1A) sol ventrikül hipertrofisine eşlik eden bir veya daha fazla bulgu saptandığı için kan tetkikleri istendi. NT-proBNP 364 pg/mL: yüksek, troponin normal sınırlarda saptandı. 99mTc-PYP ile kemik sintigrafisinde kemik tutulumu Grade I düzeyinde izlendi (Şekil 2E). Hematolojik incelemede serum protein elektroforezinde anormal bant artışı olarak gama globülin bölgesinde paraprotein bandı izlendi. Serum immünüfiksasyon elektroforezinde monoklonal protein

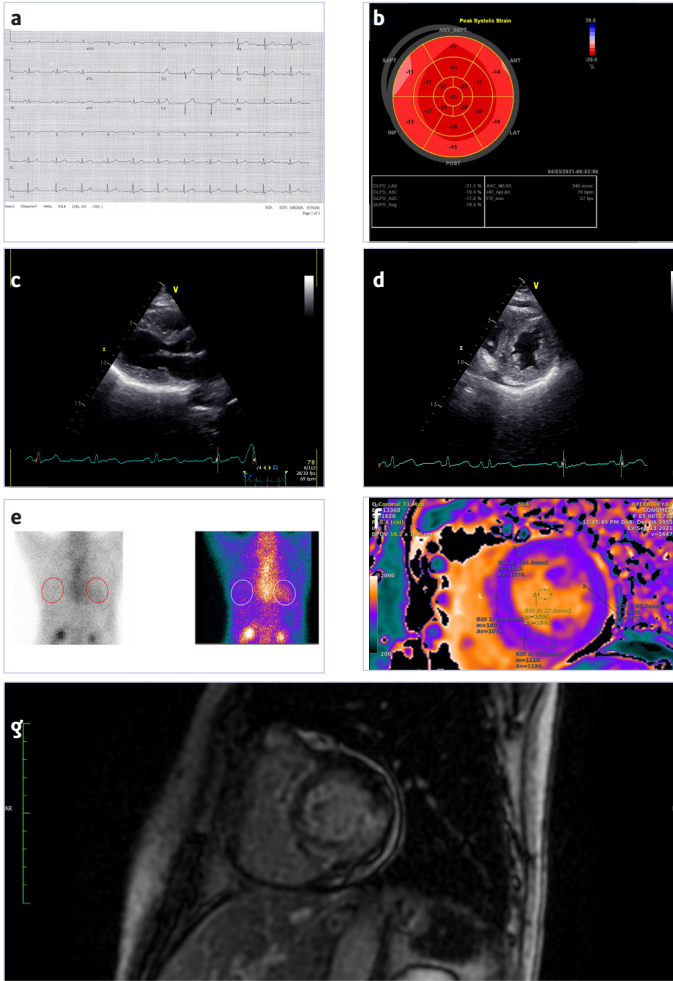
saptandı. Serum serbest hafif zincir analizinde kappa düzeyi 16 mg/L, lambda düzeyi 70,2 mg/L, kappa/lambda oranı: 0,228 olarak saptandı. Sonuçlar monoklonal gammopati lehine değerlendirildi. Algoritmaya göre (Şekil 1B) histolojik confirmasyon için hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopside plazma hücre oranı %3 olarak saptandı, atipik hücreye rastlanmadı ve amiloidozis lehine bulgu izlenmedi. Sonuçlar hematoloji tarafından önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) olarak değerlendirildi ve takip kararı alınarak tedavi başlanmadı. EKO, EKG ve kemik sintigrafisi sonuçlarının KA işaret etmesi nedeni ile kardiyak biyopsi önerildi fakat hasta kabul etmedi ve kardiyak MR ile değerlendirme yapılmasına karar verildi. Sol ventrikül, sağ ventrikül, sağ atriyum duvarları kalın; T1 haritalamada inferior duvarda belirgin olmak üzere bütün segmentlerin T1 değerleri yüksek; miyokartta subepikardiyal ve yer yer transmural yaygın heterojen geç kontrast tutulumu; ekstraselüler hacim artmış olarak saptandı. Bulgular kardiyak amiloidozis ile uyumluydu. MGUS tanısının doğruluğunu netleştirmek için ikinci kez hematoloji görüşü alındı ve sonuçta karın yağı biyopsisi yapıldı. Kongo-Red ile boyamada amiloid birikimi saptandı. Tanısı AL amiloidozis olarak güncellendi ve uygun kemoterapi sonrasında kemik iliği nakli gerçekleştirildi.

Tanısal zor durumlar ve öğrenilecek noktalar

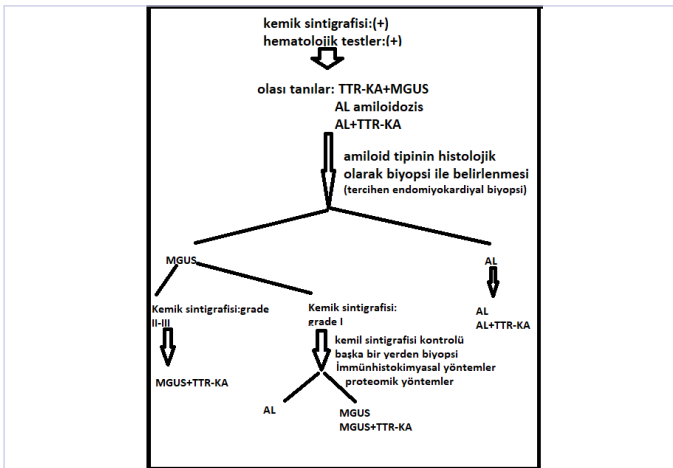
Hematolojik testler ve kemik sintigrafisi (+) saptanması durumunda izole AL veya ATTR-KA ve eşlik eden bir MG formu olabilir. Grade I tutulumda AL tanısının daha olası olabileceği, Grade II-III tutulumda TTR-KA ve eşlik eden bir MG formunun olabileceği akılda tutulmalıdır. MGUS tanısı için dokularda amiloid birikiminin olmaması gerekir.² Sintigrafideki tutulumun yanlış (+) olabileceği de akılda tutularak, tutulum derecesiyle uyumlu tanılara yönelik tetkiklere öncelik verilebilir. Bizim vakamızda, önerilen algoritma takip edilmiş olup doku tanısında kemik iliğine ek olarak karın yağı biyopsisi yapıldı ve hematoloji ile ortak değerlendirme sonrasında AL amiloidozis tanısı konuldu. Tanısı zor olan bu grupta amiloid birikimlerini sınıflandırmada, immünohistokimyasal ve proteomik yöntemlerin kullanılması da düşünülebilir (Şekil 3).³⁻⁴



Şekil 1. (A) Kardiyak amiloidoz elemesi. (B) Kardiyak amiloidoz diyagnostik algoritması.



Şekil 2. (A) EKG. (B) EKO-STRAIN. (C) EKO-2D-uzun eksen. (D) EKO-2D-kısa eksen pencere. Sağ ok, perikardiyal efüzyon. (E) PYP Sintigrafisi: Görsel Değerlendirme: Grade 1, Kalp Sayımı: 19 692, Kontrateral Sayım: 14 997, kalp/kontrateral sayım: Sayısal Değerlendirme oranı: 1,31; (F) CMR T1 haritalama: Bütün segmentlerin T1 haritalamada artmış T1 değerleri mevcut. (G) Özellikle inferior duvarda belirgin. CMR-LGE, sarı ok 11. segment short aksis midkaviter inferolateral transmural LGE.



Şekil 3. Kemik sintigrafisinde tutulum olması ve hematolojik testlerin MG açısından (+) olması durumunda izlenebilecek algoritma.

Kaynaklar

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. [Crossref]
2. Sezgin MG, Bektaş H. Multipl Myelom Hastalarında Güncel Tedavi Önerileri ve Semptom Yönetimi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*.38(1):49-59. [Crossref]
3. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114(24):4957-9. [Crossref]
4. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48. [Crossref]

Hereditör Tip TTR Kardiyak Amiloidozda Farklı Hasta Profilleri ve Genetik Analiz

Hereditör TTR amiloidozda nörolojik ve kardiyak bulguların birlikteliği

Ebru Özpelit

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Olgu: 56 yaşında erkek hasta son 2 yıldır tekrarlayan presenkop ve senkop atakları ile başvurdu. İki yıllık süreçte, farklı birimlerde yapılan değerlendirmelerde net bir sonuç alınamayan, ancak son yapılan 24 saatlik Holter EKG analizinde 6 atımlık nonsustained VT atağı saptanan hastaya ICD implantasyonu önerilmişti. Son 1-2 aydır şikâyetlerine nefes darlığı ve bacak ödemi eklenmişti. Hazımsızlık, şişkinlik, ishal episodları olan hastada belirgin kilo kaybı mevcuttu. Ellerde ve ayaklarda yanma ve uyuşma tarifliyordu. Soy geçmişinde, babasının 58 yaşında kalp yetersizliği nedeniyle öldüğü biliniyordu. Senkop ataklarına yönelik yapılan değerlendirmede, atakların daha çok ortostatik hipotansiyon zemininde geliştiği düşünüldü. Oturarak ölçülen kan basıncı 105/60 mmHg olan hastanın, ayakta kan basıncı 80/40 mmHg olarak saptandı. Fizik muayenesinde başka belirgin bir patolojik bulgu saptanmadı. Elektrokardiyografisinde, 60/dak hızında sinüs ritmi ve ekstremitelerinde hipovoltaj bulgusu dışında özellik yoktu (Şekil 1A). Transtorasik ekokardiyografisinde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi (IVS: 1,8 cm, arka duvar: 1,5 cm), EF %55, sağ ventrikül hipertrofisi (serbest duvar: 9 mm) saptandı, belirgin kapak patolojisi saptanmadı. Miyokartta granüler paterni olan hastada hafif biatriyal dilatasyon olmakla birlikte, sol ventrikül dolusu restriktif paternde değildi. Strain EKO'da, bazal segmentlerde longitudinal strain değerlerinin azaldığı ancak apeksin normal olduğu gözlemlendi (Şekil 1B-C-D-E). Holter EKG'de, maksimum kalp hızı: 74/dak, minimum: 47/dak SDNN: 44, SDANN index 41 olarak saptandı, VT-AF atağı saptanmadı. Kan tahlillerinde BNP: 398 pg/L, troponin I: 55 ng/mL saptandı. El ve ayaklarda uyuşukluk ve yanma tarifleyen hastanın yapılan EMG'si eldiven-çorap tarzında sensorimotor polinöropati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Mevcut EKO ve EKG bulguları ile hastada kardiyak amiloidoz düşünüldü ve bu yönde ileri tetkik sürecine geçildi. AL amiloidoza yönelik serum ve idrar protein elektroforezi-immunofiksasyon-immunoglobulin serbest hafif zincir testleri istendi. Bu testlerin sonucunun normal gelmesi ile AL amiloidoz tanısından uzaklaşıldı. Hastanın başvurduğu dönemde PYP/DPD/HMDP kemik sintigrafisi olanağı olma-