

# BÖLÜM 36

## KARDİYAK AMİLOİDOZ

Zehra GÜVEN ÇETİN<sup>1</sup>

### AMİLODOZA GENEL BAKIŞ

Amiloidoz, proteinlerin hatalı katlanması ve metabolizması ile çeşitli dokularda birikmesi sonucu organ disfonksiyonları ve sonuçta ölüm ile seyreden bir hastalıktır. Dokularda biriken fibril yapıdaki proteinlere amiloid ismi verilir. Amiloid proteini dokularda çözülmez, oluşturduğu rigid  $\beta$ -sheet tabakalar ve dallanmayan yapısı ile proteolitik enzimlere dirençlidir; depolandığı dokularda mekanik hasara ve oksidatif strese sebep olurlar (1). 60'tan fazla amiloid proteini tanımlanmış olup bunların 30'dan fazlasının insanda hastalık yaptığı gösterilmiştir.

Güncel bilgiler ışığında dokuz farklı amiloid proteinin miyokartta birikip kardiyak hastalık yaptığı bilinmektedir (Tablo 1). Bunlardan AApoAI, AApoAII, AApoIV, A $\beta$ 2M, AFib ve AGel proteinlerine bağlı olan kardiyak amiloidozlar oldukça nadirdir(1) . Kronik sistemik inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak gelişen AA amiloidoz asıl olarak renal tutulum yapmakta olup nadiren kardiyak tutulum ve hastalığa neden olur(2,3). Esasen günlük pratikte tanı konulan kardiyak amiloidozların %98'den fazlası monoklonal amiloid light chain (AL) ve transtretin (ATTR) herediter (ATTRv) ve edinsel (ATTRwt) formlarının öncü proteinlerinin oluşturduğu amiloid fibril birikimi ile gelişen hastalıklardır(2,3). Bu yazıda en sık karşılaşılan kardiyak amiloidoz tipleri olan AL ve ATTR amiloidozlar incelenecektir.

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi mdzehragc@gmail.com

**Tablo 1. Kardiyak tutulum yapan amiloidoz tipleri (3)**

Amiloidoz tipi	Öncül protein	Kalıtım	Kalp tutulumu oranı	Sık ekstra kardiyak bulgular
AL	İmmunglobulin hafif zincir	Yok	%70	Nefropati, proteinüri, otonomik disfonksiyon, polinöropati, makroglossi, deride morarma, karaciğer tutulumu
ATTRwt	Transtretin	Yok	%100	KTS, LSS, biceps tendon rüptürü
ATTRv	Transtretin	Evet	Mutasyona bağlı olarak %30-100	Polinöropati, otonom disfonksiyon, vitroz opasiteler, gastrointestinal problemler
AA	Serum amiloid A	Hayır	%5	Nefropati (%95), proteinüri, hepatomegali, gastrointestinal problemler
Afib	Fibrinojen a	Evet	Nadir	Nefropati, proteinüri
AApoAI	Apolipoprotein AI	Evet	Nadir, mutasyona bağlı	Nefropati, proteinüri, hepatosplenomegali, adrenal yetmezlik, larengeal tutulum
AApoAII	Apolipoprotein AII	Evet	Nadir, mutasyona bağlı	Nefropati, proteinüri
AApoAIV	Apolipoprotein IV	Hayır	Bilinmiyor	Nefropati
Aβ2M	B2 mikroglobulin	Hayır	%80	Nefropati, KTS, eklem problemleri
AGel	Gelsolin	Evet	%5, çoğunlukla ileti bozuklukları	Korneal kafes distrofisi, kutis laxa, parestezi, proteinüri

AA, serum amiloid A amiloidoz; AApoAI, apolipoprotein AI amiloidoz; AApoAII, apolipoprotein AII amiloidoz; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amiloidoz; Aβ2M, β2-mikroglobulin amiloidoz; AFib, fibrinojen amiloidoz; AGel, gelsolin amiloidoz; AL, hafif-zincir amiloidoz; ATTRv, hereditör transtretin amiloidoz; ATTRwt, wild-type transtretin amiloidoz; KTS, Karpal tünel sendromu; LSS, lomber spinal stenoz.

## SİSTEMİK AL AMİLOİDOZ

AL amiloidoz en sık görülen sistemik amiloidozdur ve çoğunlukla kemik iliğinden, daha az sıklıkla anormal B lenfositlerden köken alan monoklonal immunglobulin hafif zincirlerin dokularda birikmesi ve organ hasarlarına neden olması ile seyreder ve genellikle kemik iliğindeki plazma hücre oranı <10% dır(4). En sık tutulum böbrek, kalp, karaciğer, gastrointestinal sistem ve periferik sinirlerde görülmekle birlikte tüm organ sistemlerinde tutulum görülebilir; tek bir organ tutulumu olabileceği gibi çoklu organ tutulumları da olabilir(2). Kemik iliği plazma hücrelerinden anormal miktarda monoklonal immunglobulin hafif zincir üretimi ile oluşan 'primer AL amiloidoz' ile Multiple Myelom (MM) farklı hastalıklardır; B-hücre kökenli hastalıklarına bağlı gelişen amiloidozlar 'sekonder AL amiloidoz' olarak adlandırılırlar. AL amiloidoz MM ile ilişkili görünse de her iki hastalığın kaynağı olan plazma hücrelerinin yapısında farklılıklar bulunmuştur(2). Bu farklılıkların tespiti yeni tedavilerin gelişimi için yol gösterici olmuştur.

AL amiloidozun son yıllarda prevalansında ciddi artış izlenmiş olup bu artışın nedeninin hastalık ile ilgili farkındalığın artması, klinik özelliklerinin daha iyi tanınması olduğu düşünülmektedir(4). Ortalama tanı yaşı 64'tür ve yaşa bağlı insidans artışı görülmektedir. Hastalığın dağılımı ırksal ya da coğrafi farklılıklar göstermemekle birlikte erkeklerdeki hastalık oranı daha fazladır(4).

Hastalığın prognozu tutulum bulunan organa ve bu organdaki hasara bağlıdır; en kötü prognoz beklendiği gibi kardiyak tutulumda görülür. Hastalığın ciddiyetini sınıflandırılmak ve prognozu tahmin etmek için yaygın olarak güncellenmiş Mayo Clinic derecelendirme sistemi (2012) kullanılır. Bu derecelendirme sisteminde değişkenler etkilenmiş ve etkilenmemiş serum hafif zincir miktarı (>180 mg/dl), kardiyak troponin T (cTnT) (>0,025ng/dl) ve N-terminal proBNP (>1800pg/ml) dir; her bir değişken için 1 puan verilir, 0-3 arasındaki değerler için I-IV evreleme yapılır. Tanı anında evrelere göre sağkalm oranı sırası ile 94,40,14 ve 6 aydır(4).

## TRANSTRETİN AMİLOİDOZ (ATTR)

Transtretin (TTR) esasen bir tiroksin ve renitol transport proteinidir ve büyük oranda karaciğer, koroid pleksus ve retinada üretilip plazmada ve servikal sebrospinal sıvıda bulunur. TTR plazmada tetramer oluşturarak stabilite kaza-

nır ama stabilizasyonu bozulan protein hatalı katlanmalar ile amiloid fibriller için substrat olan momoner yapısı oluşturur. TTR geninde oluşan mutasyonlar buna sebep olabileceği gibi normal protein yapısının korunup yaş ve daha tam olarak aydınlatılamamış mekanizmalar ile de amiloidoz gelişebilir. Mutasyonlar sonucu oluşan amiloidozlara herediter ya da varyant ATTR (ATTRv), protein yapısının korunduğu tipe ise doğal ya da wild-type ATTR (ATTRwt) ismi verilir(5). Her iki tip amiloidoz patofizyolojik olarak birbirine benzer özellikler gösterir fakat prezantasyon ve tedavi yöntemleri farklılık gösterdiğinden ayırımı önemlidir.

### **ATTRwt Amiloidoz**

ATTRwt, wild-type TTR kaynaklı amiloid fibrillerinin dokularda birikmesi ile oluşur. Daha önce belirtildiği gibi TTR proteini yapısal olarak normaldir ancak ilerleyen yaş ile protein stabilizasyonu bozulur ve amiloid fibrilleri olarak dokularda birikir. Tam olarak mekanizma bilinmemekle birlikte hepatik TTR ya da şaperon proteinde gelişen posttranslasyonel biyokimyasal değişikliklerin TTR instabilizasyona neden olduğu düşünülmektedir(6).

ATTRwt amiloidozda fibril proteinlerinin başlıca birikim yerleri kalp, akciğer, yağ dokusu, eklem ve ligamentler ve gastrointestinal sistemdir. Kardiyak ve eklem tutulumlarında semptomlar daha belirgin olarak ortaya çıkar. Sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, kalp yetmezliği, karpal tünel sendromu, spinal kanal darlıkları sık görülen bazı bulgulardır. Bilateral karpal tünel sendromu genellikle 50-70 yaşlarda en erken ortaya çıkan belirtidir, kardiyak semptomlar ortalama 7 yıl sonra görülmektedir(7). ATTRwt prognozu AL amiloidoza göre daha iyidir, tanı sonrası ortalama yaşam beklentisi 43-47 aydır(8).

### **ATTRv Amiloidoz**

ATTRv amiloidoz sistemik amiloidozlar içinde en sık karşılaşılan herediter otozomal dominant geçişli amiloidozdur. İndeks vaka tespit edildiğinde tüm ailenin mutant TTR geni taşıyıcılığı açısından taranması önerilir çünkü erken tanı ve tedavi şansı vardır. ATTRv amiloidoz, periferik ve otonomik sinir sistemi, santral sinir sistemi, kalp, gastrointestinal sistem, böbrek ve göz başta olmak üzere çeşitli organ tutulumları ile heterojen prezantasyona sahiptir. Hastalığın başlangıç yaşı, tutulumların yaygınlığı ve prezantasyonu varyant tipine ve coğrafi bölgeye göre değişir. Prezantasyona göre polinöropati fenotipi, kardiyomiyopati fenotipi ya da karma fenotip olarak sınıflandırılabilir(9). TTR gen mutasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgi 'genetik analiz' kısmında verilecektir.

Hastalığın ilerleyen evrelerinde solunum kaslarında paralizi, ciddi ortostatik hipotansiyon, kalp yetmezliği, fatal aritmiler, protein kaybettiren enteropati, ciddi glokom ve ekstremitelerde paralizi görülebilir(2). ‘Transthyretin Amyloid Outcome Survey’ çalışması kardiyak tutulum şiddetinin hastalık prognozunu belirlemede TTR gen mutasyonundan daha önemli olduğunu göstermiştir (10). Çok merkezli prospektif ‘Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS)’ da Val122Ile mutasyonlu ATTRv amiloidoz hastalarında hospitalizasyon ve mortalite oranları sırası ile %64 ve %73; ortalama sağkalım 26 ay olarak tespit edilmiştir(10,11). Hastalık başlangıcından itibaren yaklaşık yaşam beklentisi erken başlangıçlı Val30Met tipte endemik bölgelerde 10 yıl, geç başlangıçlı Val30Met tipte non-endemik bölgelerde 7 yıldır (12).

## **KARDİYAK AMİLOİDOZ**

Kardiyak amiloidoz miyokartta ekstrasellüler amiloid fibrillerinin birikimi ile seyreden bir hastalıktır; amiloid birikimi ventrikül duvarlarında kalınlaşma ve stiffness artışına, diastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Sistolik fonksiyon da ejeksiyon fraksiyonu normal olmasına rağmen hasar görür (13). Amiloid fibrilleri atriumlarda da sıklıkla birikir ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Kalp kapakları ve perivasküler alan diğer amiloid birikim yerleridir.

### **Semptom ve Bulgular**

Kardiyak amiloidozlu hastaların başvurusu genellikle pulmoner konjesyon semptomları belirgin sol kalp yetmezliği tablosuyla olur. Büyük çoğunluğunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olup hastalığın ilerleyen evrelerinde sistolik fonksiyon da bozulabilir. Ödem, asit, hepatomegali gibi sağ kalp yetmezliği bulguları da başvuru şikayetleri olabilir. Kardiyak ve ekstra kardiyak bulgular amiloid tipine göre benzerlikler ve farklılıklar gösterir. Bunları ayrı başlıklar altında inceleyelim.

### ***AL Amiloidoz***

AL amiloidoza bağlı kalp yetmezliği tipik olarak daha dirençli olup bazı hastalarda yüksek doz diüretikler ile bile konjesyonu kontrol altına almada yetersiz kalır(2). Nefrotik sendrom AL amiloidozun önemli bir komplikasyonu olup hipoalbuminemi ve plazma onkotik basıncında düşüşe neden olur ve diüretiklerin yanıtını azaltır. Plevral tutulum, kalp yetmezliğinden ayrı olarak plevral efüzyona neden olur. Atriumlarda amiloid birikimine bağlı olarak atriyal aritmiler özellikle atriyal fibrilasyon AL amiloidozda sık karşılaşılan klinik

tablolar olup atrium duvarlarındaki hasar aynı zamanda atriyal trombus oluşmasına da zemin hazırlar. Yine kalpteki küçük arteriollerin etrafında biriken amiloid fibrilleri hastalarda anginadan myokart infarktüsüne kadar değişen derecelerde iskemik semptomlara neden olabilir(14). Amiloid birikimi kardiyak ileti sisteminde hasara yol açarak değişken dereceli atrio-ventriküler (AV) bloklara neden olabilir.

Ekstra kardiyak belirtilerden en çok bilineni makroglossidir ve hastaların %10-20'sinde görülür. Damar duvarlarında amiloid birikimi damarları daha frajil hale getirir ve kanamaya meyil oluşturarak hastalarda purpura görülmesine neden olur. Rakun göz ya da panda göz olarak adlandırılan periorbital purpura AL amiloidoz için karakteristik bir bulgudur(5). Gastrointestinal sistemde amiloid birikimi malabsorbsiyon sendromlarına, kronik ishale sonuç olarak da kilo kaybı ve genel halsizliğine neden olur. Dalak ve karaciğerde amiloid birikimi ile hepatosplenomegali görülür. Periferik nöropati duyu anormallikleri, karıncalanma ve kas güçsüzlüğü ile kendini gösterir. Otonom nöropati ortostatik hipotansiyon ve senkopa neden olabilir.

### ***ATTR Amiloidoz***

ATTRwt amiloidoz genellikle ileri yaşta erkeklerde görülür. Çoğu hastada prezantasyon korunmuş EF'li kalp yetmezliği (HFpEF), sağ kalp yetmezliği ya da ileti bozuklukları ile olur. ATTRwt amiloidozlu hastaların yaklaşık %35'inin daha önce hipertrofik kardiyomyopati ya da hipertansif kalp hastalığı gibi yanlış tanılar aldığı gösterilmiştir (15).

ATTRwt amiloidozlu hastaların yaklaşık yarısında karpal tünel sendromu görülür ve karpal tünel sendromu ATTRwt amiloidoz için karakteristik bir bulgudur (20). Karpal tünel sendromu başlangıcı ile ATTRwt amiloidoz tanısı arasındaki süre yaklaşık 7 yıldır(7). ATTRwt amiloidoza eşlik eden diğer klinik durumlar spinal kanal stenozu (%14-22), kubital tünel sendromu, rotator kuf yırtığı, biceps tendon rüptürüdür.

ATTRv amiloidoz, periferik nöropati, ortostatik hipotansiyon, terleme bozuklukları gibi otonomik semptomlar, karpal tünel sendromu, kardiyak ileti bozuklukları, kalp yetmezliği, sindirim sistemi bozuklukları ve göz semptomları ile karşımıza çıkabilir(16). Otonomik disfonksiyon semptomları arasında ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, disüri, bulantı-kusma, ishal,

konstipasyon, dishidrozis, kuru göz, ağız kuruluğu sayılabilir. Amiloid birikimi bazen bilateral karpal tünel sendromuna yol açabilir. Nadiren meninksler ve serebral kan damarları etrafında amiloid birikimi serebral kanama ve bilinç bozuklukları gibi santral sinir sistemi semptomlarına yol açabilir(2).

## **KARDİYAK AMİLOİDOZ TANISI**

Kardiyak amiloidoz, son yıllarda güncel verilerin artması, tanı yöntemlerinin gelişmesi daha da önemlisi sahada farkındalığın artması ile daha sık tanı konan ve güncel pratikte popülaritesi artan bir hastalıktır. Önceden de belirtildiği gibi tanıda en kritik aşama klinik olarak şüphe duymaktır. Unutulmaması gereken önemli nokta, amiloidozun sistemik bir hastalık olduğu ve daha önce belirtildiği gibi birçok organ tutulumu ve bu organların hasarlanması ile çeşitli semptomlara yol açabileceği, hastaların karşımıza farklı farklı klinik tablolar ile çıkabileceğidir. Bu nedenle uluslararası kardiyoloji dernekleri çeşitli kılavuzlar hazırlamış ve tanı algoritmaları geliştirmiştir. Özetleyecek olursak kardiyak amiloidoz tanısı iki kritik aşamadan oluşur. Birincisi 'şüphe aşaması'; ikincisi ise 'kesin tanı aşaması'dır (3).

## **KARDİYAK AMİLOİDOZ ŞÜPHESİ**

Kardiyak amiloidoz tanısı koyarken kardiyak bulguların yanı sıra ekstra kardiyak bulguları tanımak işimizi kolaylaştıracaktır. Bu nedenle bu semptom ve bulgular uluslararası literatürde 'ikaz işaretleri (red flags)' olarak tanımlanmıştır. Daha önce ayrıntılı olarak bahsedilen bulgulardan en önemlileri proteinüri, makroglossi, deri morlukları ve karpal tünel sendromudur (Tablo 2). Kardiyak amiloidoz için en çok şüphe uyandıran bulgu ekokardiyografi ya da kardiyak MRI ile ventrikül hipertrofinin gösterilmesidir. Kardiyak açıdan diğer ikaz işaretlerinden bazıları ise kalp yetmezliği derecesi ile orantılı olmayan yüksek NT-proBNP seviyeleri, görünüşte normal ventrikül ve kapak yapısına rağmen açıklanamayan sağ kalp yetmezliği, ileri yaşta hastada düşük akım/düşük gradiyent ciddi aort darlığı, idiopatik perikardiyal efüzyondur. Israrlı troponin yüksekliği, EKG'de düşük voltaj ya da erken ileti sistemi bozuklukları yine kardiyak amiloidoz için uyarıcı bulgulardır(3) (Tablo 3).

Tablo 2. Ekstra kardiyak İkaz İşaretleri		
	İkaz İşareti	Sıklıkla görüldüğü amiloidoz tipi
Klinik	Polinöropati	ATTRv, AL, AA, AGel
	Disotonomi	ATTR, AL
	Deride morarma	AL
	Deride renk değişikliği	AApoAI
	Kutis Laxa	AGel
	Makroglossi	AL
	Sağırılık	ATTRwt
	Bilateral karpal tünel sendromu	ATTRv, ATTRwt
	Biceps tendon rüptürü	ATTRwt
	Lumbar spinal stenoz	ATTRwt
	Vitröz birikimler	ATTRv
	Korneal kafes distrofisi	AGel
	Aile hikayesi	ATTRv, AApoAI, AApoAII
Laboratuvar	Böbrek yetmezliği Proteinüri	AL, AA, AApoAI, AApoAII, AApo-AIV, Ab2M, AFib AL, AA, AApoAI, AApoAII, AFib

AA, serum amiloid A amiloidoz; AApoAI, apolipoprotein AI amiloidoz; AApoAII, apolipoprotein AII amiloidoz; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amiloidoz; Ab2M, b2- mikroglobulin amiloidoz; AFib, fibrinojen amiloidoz; AGel, gelsolin amiloidoz; AL, hafif-zincir amiloidoz; ATTRv, kalıtsal transtretin amiloidoz; ATTRwt, vahşi tip ranstretin amiloidoz;

Tablo 3. Kardiyak İkaz İşaretleri		
	İkaz işareti	Sık görüldüğü amiloidoz tipi
Klinik	Daha önce hipertansif olan hastanın hipotansif veya normotansif olması	ATTR, AL
EKG	Psödoinfarkt paterni	Hepsi
	Düşük QRS voltajı	Hepsi
	AV ileti bozuklukları	Hepsi
Laboratuvar	Kalp yetmezliği derecesi ile orantısız yüksek NT-pro BNP	Hepsi
	Israrlı yüksek Troponin seviyesi	ATTR, AL
Ekokardiyografi	Miyokarda granüler parlama	Hepsi
	Sağ ventrikül duvar kalınlığında artış	Hepsi
	Kapak kalınlıklarında artış	Hepsi
	Perikardiyal efüzyon	Hepsi
	Global longitudinal strainde azalma	Hepsi
CMR	Subendokardiyal geç gadolinyum tutulumu	Hepsi
	Artmış native T1 değerleri	Hepsi
	Ekstrasellüler hacimde artış	Hepsi
	Anormal gadolinyum kinetiği	Hepsi

AV, atriyo-ventriküler; CMR, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme; EKG, elektrokardiyogram; LV, sol ventrikül; NT-proBNP, N-terminal pro- B-tip natriüretik peptid



Kardiyak amiloidoz tanısında şüpheden kesin tanıya giderken kullandığımız tanısal araçları tek tek inceleyelim.

### **Elektrokardiyogram (EKG)**

EKG diğer kardiyak hastalıklarda olduğu gibi kardiyak amiloidozda da tanısal değerlendirme ve tedavi planlamada vazgeçilmez bir yöntemdir. Miyokartta ve ileti sisteminde amiloid birikimi EKG'de düşük QRS voltajı, psödoinfarkt paterni, ileti bozuklukları ve atriyal fibrilasyon gibi anormal bulgulara sebep olabilir. Bu bulguların görülme sıklığı amiloidoz tipine ve hastalığın seviyesine göre farklılık gösterebilir ancak EKG bulgularından hiçbiri kardiyak amiloidozda spesifik değildir. Hastalığın erken evrelerinde EKG tamamen normal olabilir(2).

Düşük voltaj: Sol ventrikül hipertrofisine rağmen düşük QRS voltajı kardiyak amiloidoz için klasik EKG bulgusudur ve AL amiloidozda daha sık görülür (%23-64). ATTRwt tip kardiyak amiloidozda görülme sıklığı %13-40 iken, AL tip kardiyak amiloidozda %23-38'dir (17). Ancak EKG de düşük voltaj olmaması kardiyak amiloidozu dışlamaz. Düşük voltaj yaygın olarak QRS amplitüdlerinin ekstremite derivasyonlarında  $<0,5$  mV, göğüs derivasyonlarında  $<1,0$  mV olması olarak tanımlanır. Sokolow İndeksi'de bu amaçla kullanılabilir ve SV1+RV5 ya da SV1+RV6  $<1,5$  mV olması düşük voltaj olarak değerlendirilir. Sokolow indeksinin duvar kalınlığına bölümü ile elde edilen voltaj/kitle oranında azalma da yapılan çalışmalarda tanıya yararlı bir parametre olarak gösterilmiştir (17).

Psödoinfarkt patern: Prekordial derivasyonlarda R progresyon bozukluğu ya da Q dalgası görülmesi anteroseptal bölgenin elektriksel olarak inaktif olduğunu gösterir ve altta yatan koroner arter hastalığı yok ise psödoinfarkt patern olarak adlandırılır. Görülme sıklığı AL tipte %15-69, ATTRwt tipte %18-71 ve ATTRv tipte %18-69 olmak üzere her üç tipte de en sık karşılaşılan EKG bulgusudur (17,18)

İleti bozuklukları: İleti sisteminde amiloid birikimi sonucu AV bloklar, dal blokları ya da intraventriküler ileti bozuklukları görülebilir. AL tip kardiyak amiloidozda AV blok %15-26, ATTRwt'de %11-33, ATTRv'de %25-45 (15,17,18) oranında görülürken; sağ dal bloğu AL tipte %3-19, ATTR'de %12-16; sol dal bloğu ise AL tipte %4-6, ATTR'de %7-40 oranında görülür (15,19). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada EKG'de QRS genişliğinin  $>120$ ms olması ile  $^{99m}$ Tc-PYP sintigrafisinde pozitif tutulum olması arasında yakın ilişki gös-

terilmiştir ve bu da EKG’de ileti bozukluklarının kardiyak amiloidoz tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. İleti bozuklukları tanının yanı sıra prognoz ve hastalığın progresyonu hakkında da bilgi vermektedir.

Atriyal Fibrilasyon (AF): AF kardiyak amiloidoza spesifik olmamakla birlikte en sık ATTRwt’de görülür (%27-67). AL tipte %6-32, ATTRv’de ise %5-17 oranlarında karşımıza çıkar (17–19). Yapılan çalışmalar AF’ nin sağ kalım üzerine etkisinden çok kalp yetmezliği olayları ile ilişkisini ortaya koymuştur (20). Daha önce de belirtildiği gibi kardiyak amiloidozda atrium duvarında amiloid birikimi AF’ye neden olabilir. Bir diğer mekanizma da diğer kardiyak patolojilerde karşılaştığımız gibi sol ventrikül diastolik disfonksiyonu nedeniyle sol atrium basıncının artmasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda amiloid birikiminin atiumlarla sınırlı olduğu ‘izole atriyal amiloidoz (IAA)’ ismi verilen patolojinde AF sebeplerinden olabileceği düşünülmüştür (21). Röcken ve ark yaptığı çalışmada kardiyak cerrahiye giden hastaların yaklaşık %16’sında sağ atriyal appendikste amiloid birikimi gösterilmiş ve bu birikimin ‘atriyal natriüretik peptid (ANP)’ kaynaklı olduğu gösterilmiştir(21). ANP salınımı atriumların gerilmesi sonucunda olabileceği gibi AF sonucu da olabilir. AF’nin oluşumunda elektriksel, yapısal ve otonomik atriyal remodelling süreçleri rol oynamaktadır. Bu süreçler atriumun elektrofizyolojik yapısını etkiler ve AF için zemin hazırlar. Röcken ve ark. yaptığı çalışmada amiloid fibrillerinin atriyal iletimde gecikmeye neden olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada AF’li hastalardaki amiloid oranının sinüs ritmindeki hastalardan daha fazla olduğu tespit edilmiş(21).

Ventriküler aritmiler, uzun QT: Nadiren de olsa ventriküler taşikardi ve fibrilasyon hastalığın ilk prezantasyonu olabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ani kardiyak ölüm ve non-sustained ventriküler taşikardi görülse de bunların klinik önemi ve implantable kardiyoverter- defibrillatör (ICD) implantasyonunun yararı ile ilgili yeterli veri yoktur (2). Kardiyak amiloidozlu hastalarda uzamış QT sık karşılaşılan bir EKG bulgusudur (15,17,18).

### **Kan Analizi ve Biyobelirteçler**

Kardiyak amiloidoz tanısı koyduracak direkt bir laboratuvar tetkiki yoktur. Kinik olarak AL amiloidoz şüphesi olan tüm hastalara, serum ve idrar protein elektroforezi (immünfiksasyon ile) ve serum serbest hafif zincir ölçümü yapılmalıdır. Her üçü birlikte yapıldığında AL amiloidoz tanısı için sensitivite %99’a ulaşmaktadır. Kullanılan yöntemler iyi seçilmelidir; örneğin protein

elektroforezi duyarlılığı arttırmak için mutlaka immünfiksasyon ile yapılmalıdır. Düşük seviyede monoklonal protein ya da hafif artmış serbest hafif zincir oranı gibi durumlarda ayırıcı tanı doğru yapılmalıdır. Kronik böbrek hastalığında, glomerüler filtrasyon hızı düştükçe serbest hafif zincirlerin renal klirensinin azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır ve gerekirse hematoloji kliniği ile konsülte edilmelidir(3).

AL amiloidozun aksine ATTR amiloidoz tanısında kullanılabilecek direk bir laboratuvar tetkiki yoktur. Bununla birlikte bazı biyobelirteçler kadiyak amiloidoz tanısında ve hastalığın takibinde kullanılmaktadır.

**Troponin:** Israrlı şekilde yüksek kardiyak troponin seviyesi kardiyak amiloidoz açısından bir ikaz işareti olarak kabul edilir. Bilindiği gibi hafif seviyede troponin yüksekliği çeşitli non-iskemik kardiyomyopatilerde görülebilir ve miyokardiyal hasarı işaret eder fakat kardiyak amiloidozlarda tespit edilen troponin seviyeleri diğer kardiyomyopatilere nazaran daha yüksektir(22)

Kardiyak amiloidozlu hastalarda troponin yüksekliğine dair birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunların başlıcaları miyokardiyal iskemi, duvar geriliminde artış, inflamatuvar sitokinlere veya oksidatif strese bağlı direk miyosit hasarı, nörohumoral aktivasyon ve mikrovasküler disfonksiyondur. Amiloidozda mikrovasküler disfonksiyonun sebebi muhtemelen interstisyel ve perivasküler amiloid birikimi, ventrikül doluş basınçlarında artış ve AL amiloidozda immunglobulinlere bağlı endotel hasarıdır. Ayrıca hafif zincirlerin ekstrasellüler birikimden bağımsız olarak miyokarta direkt toksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu tespit AL kardiyak amiloidozlarda ATTR kardiyak amiloidozlara göre troponin seviyelerinin neden daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin genellikle devamlı olduğunu açıklamaktadır(23).

**Natriüretik Peptidler:** THAOS çalışması natriüretik peptidlerin kardiyak amiloidoz tanısında kullanılabileceğini göstermiştir(10). Bu çalışmada ATTRv tip kardiyak amiloidozda Val122Ile ve geç başlangıçlı Val30Met gibi kardiyak baskın fenotipe neden olan mutasyonlarda, baskın nörolojik fenotipe neden olan geç başlangıçlı Val30Met mutasyonu gibi mutasyonlara göre daha yüksek seviyelerde natriüretik peptid seviyeleri izlenmiştir. Nörolojik fenotip baskın olan bireylerde bile değişen derecelerde natriüretik peptid yüksekliği izlenmiş olup bu durum subklinik miyokardiyal tutulum olarak değerlendirilmiştir. Yine bu çalışmada ATTRwt tip kardiyak amiloidozlarda ATTRv tipe göre daha yüksek natriüretik seviyeleri tespit edilmiştir(24).

AL kardiyak amiloidozda ATTR'ye göre daha yüksek NT-proBNP seviyeleri tespit edilmiştir. Bunun sebebi amiloidojenik serbest hafif zincirlerin direkt olarak NT-proBNP ekspresyonunu arttıran p38 MAP (mitogen activated kinase) yolağını etkilemesidir. Hemodinamik ve klinik olarak benzer seviyelerde olsa bile AL amiloidozda NT-proBNP seviyeleri ATTR amiloidozdan daha yüksektir(25).

**Retinol Binding Protein 4 (RBP4):** RBP4 retinol için plazma transport proteini ve TTR stabilizasyonuna yardımcı olur. Ayrıca hatalı katlanmayı, aggregasyonu ve amiloid fibrillerinin oluşumunu engeller. Val122 ile mutasyonu taşıyan ATTRv amiloidozlu hastalarda RBP4 seviyeleri non-amiloid kalp yetmezliği hastalarına oranla belirgin şekilde düşük tespit edilmiş ve RBP4 seviyesinin kardiyak amiloidoz taramasında kullanılabileceğini düşündürmüştür fakat rutin kullanıma girmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (26).

### **Ekokardiyografi**

Kardiyak amiloidoz şüphesi olan her hastaya ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Yaygın kullanımı, kolay ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle kardiyak amiloidoz şüphesi olan hastalarda uzun yıllardır ilk görüntüleme yöntemi olarak ekokardiyografi kullanılmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü tek başına kardiyak amiloidoz tanısı koymak için yeterli olmasa da kalp fonksiyonları, hastalığın durumu ve takibi açısından değerli bilgiler verir.

Kardiyak amiloidoz amiloid fibrillerinin özellikle ventrikül duvarlarında birikimi sonucu gelişir ve bu birikim ekokardiyografik incelemenin temelini oluşturan değişikliklere yol açar. Temel bulgular açıklanamayan simetrik sol ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı  $>12$  mm); septum/posterior duvar kalınlık oranı  $<1,3$ , rölatif sol ventrikül duvar kalınlığı (interventriküler septum+ posterior duvar/sol ventrikül end-diastolik çap)  $>0,6$ ; azalmış-normal sol ventrikül kavitesidir. Atrium boyutlarında artış sık izlenir ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu ve doluş basınçlarındaki artışı gösterir. Papiller kaslarda, AV kapaklarda kalınlaşma ve fonksiyonel yetmezlikler, sol atrium ve atriyal appendikste staz ve trombüs izlenebilir. İnteratriyal septumda amiloid birikimine bağlı kalınlaşma ve sağ ventrikül duvar kalınlığındaki artış, plevral ve perikardiyal efüzyon diğer amiloidoz bulgularıdır. Kardiyak tutulumun yoğun olduğu hastalarda duvarlarda karakteristik 'granular sparkling' bulgusu adı verilen hiperekojen parıltılı odaklar ayırt edilebilir(27). Miyokart ekojenitesinde artış kardiyak amiloidozlu hastaların hemen hepsinde görülse de hipertrofik

kardiyomiyopati, son dönem böbrek yetmezliği, Pompe hastalığı, hemakromatoz gibi hastalıklarda da görülür ve kardiyak amiloidoz için spesifik değildir.

Ekokardiyografi ventrikül diastolik fonksiyonu ve doluş basınçlarını göstermede önemli bir yöntemdir. Kardiyak amiloidozun erken dönemlerinde bozulmuş relaksasyon yani E/A oranında azalma, izovolümetrik relaksasyon zamanında uzama ve erken diastolik deselerasyon görülür. Doku doppler inceleme ile E' dalga amplitüdünde azalma görülebilir. Hastalık ilerledikçe sol atriyal basıncın artması ile diastolik fonksiyonda psödonormal patern ve daha ileri aşamalarda ventrikül doluşunda restriktif patern izlenir. Ayrıca mitral ve triküspit annüler hızlar belirgin azalmıştır (28).

Diastolik fonksiyonda progresif bozulma eninde sonunda başlangıçta korunmuş olan ejeksiyon fraksiyonunu etkiler(28). Benzer bulgular ejeksiyon fraksiyonundan daha iyi prognostik göstergeler olan stroke volüm endeksi ve miyokardiyal kontraksiyon fraksiyonu gibi parametrelerde de izlenir(29,30). Stroke volüm endeksi kolay hesaplanabilen ve AL kardiyak amiloidozda biyobelirteç evrelemesinden bağımsız prognostik öneme sahip olduğu gösterilen bir ölçümdür ve kardiyak amiloidoz değerlendirmesinde gerekli bir parametredir. Miyokardiyal kontraksiyon fraksiyonu, stroke volümün miyokardiyal volüme oranıdır ve ventrikül boyutu ve geometrisinden bağımsız olarak miyokartın volümetrik kısılmasını gösterir ve sol ventrikül longitudinal strain ile yakından ilişkilidir (29).

Son zamanlarda doku doppler inceleme ve speckle tracking ekokardiyografinin yaygın kullanıma girmesi ile strain ölçümleri ventrikül sistolik fonksiyonunun kantitatif olarak değerlendirilmesi açısından önemli bir araç haline gelmiştir. Azalmış longitudinal kısılma, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ve radyal kısılma kardiyak amiloidoz için karakteristik paterndir ve sol ventrikül hipertrofisi ile seyreden diğer hastalıklardan ayırır. Hastalığın erken evrelerinde bile radyal kalınlaşma ve sirkumferansiyal kısılma normal iken genellikle longitudinal sistolik fonksiyon bozulmuştur (31). Hem AL hem de ATTR kardiyak amiloidozlarda tipik olarak bazal segmentlerin etklendiği apikal segmentlerin ise nispeten korunduğu longitudinal strain paterni görülür(31,32). Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül hipertrofisi ile seyreden diğer hastalıklarda tipik olarak longitudinal strain hipertrofinin maksimum olduğu bölgelerde daha belirgin azalmıştır (32). Global longitudinal strainde azalma hem AL hem de ATTR kardiyak amiloidoz için anlam-

lı prognostik değer taşır (31). Daha önce de belirtildiği gibi sağ ventrikül de amiloid birikiminden etkilenebilir ve bu durumda triküspit kapağın annüler planda sistolik yer değiştirmesinde, doppler sistolik velositede ve longitudinal strainde azalma izlenir (31). Ekokardiyografi ile kardiyak MRI gibi doku karakterizasyonu tam olarak yapılamadığından bulgular ancak klinik olarak yüksek şüphe varlığında kardiyak amiloidoz tanısı koydurur. Bununla beraber ekokardiyografik bulgularla kardiyak amiloidoz düşündüren hastalarda ileri tetkik gereklidir. Ekokardiyografik ikaz işaretleri ile birlikte anormal kardiyak biyobelirteçler ve EKG bulguları tanıyı destekler. Özellikle EKG'de QRS voltajının ekokardiyografik sol ventrikül duvar kalınlığına oranı kardiyak amiloidoz tanısı koymada oldukça kullanışlıdır (33).

### **Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Kardiyak amiloidozu sol ventrikül hipertrofisi ile seyreden diğer hastalıklarda ayırt etmesi ve sistemik amiloidozu olan hastalarda kardiyak tutulumu erken tespit etmesi oldukça değerlidir. Kapsamlı bir kardiyak MRI görüntüleme ile sol/sağ ventrikül ve atriumların fonksiyonel ve morfolojik değerlendirilmesi, T1/T2 ağırlıklı görüntüleme, T1/T2 mapping, geç gadolinyum tutulumu (LGE) ve ekstraselüler hacim (ECV) hesaplamalarını içermelidir.

Sine manyetik rezonans kardiyak morfoloji ve fonksiyonların değerlendirildiği temel sekanstır. Ekokardiyografi gibi en bilinen kardiyak amiloidoz bulgusu ventrikül hipertrofisidir. ATTR amiloidozlarda hipertrofi derecesi AL amiloidoza göre daha fazladır fakat konsantrik hipertrofisi AL amiloidozda daha sık görülür. Sağ ventrikül duvar kalınlığında artış ve interatriyal septumda kalınlaşma sık görülen bulgulardır. Özellikle interatriyal septum kalınlığının  $\geq 6$  mm olması spesifik bir bulgu olarak kabul edilir (34).

LGE kardiyak amiloidoz tanısı için önemli bir teknik olup duyarlılığı ve özgüllüğü %85-90 olarak tespit edilmiştir (35). Kardiyak amiloidozda tipik sol ventrikülde global subendokardiyal LGE paterni izlenir (36). Ayrıca atriumlarda LGE olması kardiyak amiloidozu diğer hipertrofik kardiyomyopatilerden ayırt edici bir bulgudur ve sağ ventrikülde de LGE izlenebilir. LGE amiloid birikiminin yanı sıra mikroanjiopatiye bağlı subendokardiyal iskemik değişiklikleri gösterir. Hastalık progresyonunu göstermede de LGE kullanılır ve hastalık ilerledikçe tipik subendokardiyal tutulum transmural hale gelir. ATTR amiloidozlarda AL amiloidoza göre LGE paternleri daha belirgindir ve daha çok transmural dağılım ve sağ ventrikül tutulumu gösterir (13).

Kontrastsız T1 mapping hem intraselüler hem de ekstraselüler sinyallerin birleşimi olup kontrast kullanımı ile ECV izole edilebilir ve kantitatif ölçülebilir. Kontrast öncesi T1 mapping, native T1; kontrast sonrası ise ECV olarak isimlendirilir. Miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı, interstisyel ekspansiyon ve fibroze bağlı miyokardiyal ödemi göstermede önemli bir parametredir ve native T1 mapping ile hesaplanır ve hem AL hem de ATTR amiloidozda arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (37) Native T1'in amiloidozlarda erken kardiyak tutulumu tespit etmek için kullanılması tavsiye edilmektedir (37). Amiloid birikimi ekstraselüler alanın giderek artmasına sebep olduğundan ECV ölçümü hastalığın şiddetini ve amiloid birikiminin derecesini göstermede önemli bir teknik olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile hastalığın erken dönemlerinde LGE ve diğer tanı yöntemlerinden önce ECV'de artış olduğu gösterilmiş ve erken tanı için değerli bir bulgu olduğu ortaya çıkarılmıştır (38). ECV hem AL hem de ATTR amiloidoz için prognostik bir gösterge iken artmış native T1 mapping yalnızca AL amiloidoz için prognostik bir gösterge dir (34).

T2 mapping farklı boyutta bir doku karakterizasyonu ile miyokardiyal ödem görüntülenmesi ve ölçümü için kullanılır. Perfüzyon teknikleri ise koroner mikrovasküler fonksiyonu gösterir (39).

Kardiyak MRI, AL ve ATTR ayırımı açısından pek çok ipucu verse de kesin olarak bu ayırımı yapmada yetersizdir.

### **Radyonüklid Görüntüleme**

Kardiyak amiloidoz tanısında sintigrafi giderek artan bir öneme sahiptir; AL ve ATTR ayırımını yapabilir. Daha da önemlisi 99mTc işaretli fosfonat bileşikleriyle yapılan sintigrafi girişimsel yöntemlere gerek kalmadan ATTR amiloidoz tanısı konulabilir (40). 99mTc-pirofosfat (PYP), 99mTc-3, 3-difosfonat (DPD) ve 99m Tc-hidroksimetilen difosfonat (HMDF) aslen kemik sintigrafisi için geliştirilmiş ve kalsiyum afinitesi olan ajanlardır ve yakın zamanda yapılan çalışmalarda ATTR kardiyak amiloidozu tespit etmede oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (40,41). Bu gelişmeler kardiyak amiloidoz tanı algoritmalarının özellikle ATTR açısından yeniden değerlendirilmesine sebep olmuştur. Bu ajanlar ile amiloidoz ya da geçirilmiş miyokard infarktüsü yok ise kalp dokusunda uptake görülmemektedir ve bu özellik sintigrafinin sol ventrikül hipertrofisi ile seyreden diğer hastalıklardan ayırt edilmesi açısından önemini göstermektedir (41).

Perugini ve ark. geliştirdiği semi kantitatif görsel yöntemde enjeksiyon sonrası 3. saatte alınan planar görüntülerde kalp dokusu ve kemik (kaburga kemikleri) uptake açısından karşılaştırılır. Kardiyak uptake yok ise 0; kemikten az ise 1; kemik ile eşit oranda ise 2; kemikten fazla ise 3 olarak sınıflandırılır (39,42).

Klinik ya da ekokardiyografik/kardiyak MRI bulgular ile kardiyak amiloidoz şüphesi olan hastalar öncelikle monoklonal protein açısından tetkik edilmeli ve 99mTC PYP/DPD/HMDP ile kardiyak sintigrafi yapılmalıdır. 99mTC PYP/DPD/HMDP ile kardiyak sintigrafi de evre 2-3 kardiyak uptake olması, monoklonal gammopati yokluğunda biyopsiye ihtiyaç olmadan ATTR amiloidoz tanısı koymaya yeterlidir. Perugini ve ark.'nın çalışmasında ATTR hastasının tümünde Tc99m-DPD ile evre >2 kardiyak uptake görülürken, AL hastasının hiçbirinde kardiyak uptake saptanmamıştır. Bu çalışmada ATTR tanısı koymada ATTR ve AL amiloidoz ayırımında Tc-99m-DPD sintigrafisinin doğruluğu %100 olarak tespit edilmiştir(42). Daha sonra yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca evre 1 kardiyak uptake'i olan hastaların diğer amiloid alt gruplarına (AL, Amiloid A, ApoA1) bağlı kardiyak amiloidoz olabileceği sonucuna varılmıştır (43).

99mTC PYP/DPD/HMDP sintigrafisi, ekokardiyografi veya kardiyak MRI'da amiloidoz ile uyumlu bulgular ortaya çıkmadan önce bile miyokardiyal infiltrasyon tespit edilebilir ve hastalığın erken teşhis imkânı sunar (41).

Castano ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında, Tc-99m-PYP kardiyak sintigrafi ATTR amiloidozlu hastaların AL kardiyak amiloidozlu hastalar ve amiloid dışı HFpEF olan hastalardan ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamıştır. ATTR kardiyak amiloidozlu hastalarda kalp/kontralateral uptake oranı  $\geq 1,6$  olması kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada Tc-99m-DPD ile yoğun kardiyak tutulumun (kalp/tüm vücut oranı  $>7,5$ ) ATTR'de tek başına veya sol ventrikül duvar kalınlığı ( $>12$  mm) ile birlikte prognostik bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (41).

123I-meta-iodobenzilguanidine (mIBG) miyokardiyal sempatik sinir fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan ve norepinerine benzeyen bir ajan olup miyokardiyal uptake'i kardiyak sempatik innervasyonu gösterir. Otonom disfonksiyon en sık ATTRv tip kardiyak amiloidozda görülür. ATTRwt amiloidozda otonom disfonksiyon ve polinöropati oranı yaklaşık %9'dur. AL amiloidozda ise daha nadir olup tedavi komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir



(19). Otonom disfonksiyon kardiyak amiloidoz için spesifik bir bulgu değildir. mIBG sintigrafisi ile amiloid subgrupları birbirinden ya da diğer kardiyomi-yopati nedenlerden ayırt edilemez fakat TTR gen mutasyonu taşıyıcılarında mIBG sintigrafisi ile kardiyak denervasyon difosfonat sintigrafisi ile amiloid birikiminin tespitinden daha önce gösterilebilir (44).

Son zamanlarda klinik araştırmalarda amiloid bağlayıcı ajanlarla yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) hem AL hem de ATTR kardiyak amiloi-dozlarda amiloid birikimini göstermede kullanılmaya başlanmıştır. C11Pitts-burgh bileşik-B (PiB), F-18-florbetaben, F-18-florbetapir kullanılan ajanlardır ve aslen Alzheimer hastalığında beyinde biriken B-amiloid plakları görüntüle-mek için geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu ajanların hem ATTR hem de AL kardiyak amiloidozlu hastalarda kontrollere göre kardiyak uptake'in belir-gin arttığı gösterilmiştir (45). Amiloid bağlayıcı ajanlar ile PET görüntüleme çalışmalarıyla kardiyak amiloidoz tanı ve takibi için umut verici sonuçlar elde edilmiş olsa da bu konuda daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

### ***Biyopsi***

Sistemik amiloidozda semptom gösteren organ ve dokulardan alınan biyop-siler ile patolojik olarak amiloid gösterilme oranı oldukça yüksektir. Kalp, böbrek ve sinir gibi biyopsi işleminin zor olduğu bölgelere alternatif olarak abdominal yağ dokusu, deri, gastrointestinal sistem ve dudak gibi işlemin daha kolay olduğu bölgelerden de alınan biyopsiler ile amiloid birikimini gösterile-bilir. Amiloid birikimi dokuda gösterildikten sonra kesin tanı için amiloid ön-cül protein immünohistokimya ve mass spektrometre ile tiplendirilir. Kardiyak amiloidoz tanısında endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ile amiloid birikiminin gösterilme oranı neredeyse %100'dür ve altın standart olarak kabul edilmek-tedir. EMB deneyimli merkezlerde yapıldığında komplikasyon riski yaklaşık %1 olan nispeten kolay bir girişimsel işlemdir (46). Doku örnekleri genellikle sağ ventrikül septumundan alınır. Amiloid fibrilleri Kongo Kırmızısı ile bo-yanır ve ışık mikroskopu ile görülebilir. Kongo kırmızısına bağlanan fibriller polarize filtreler ile yeşil renkte çift kırılım gösterir ve bu görüntü 'yeşil elma' görüntüsü olarak isimlendirilir (1).

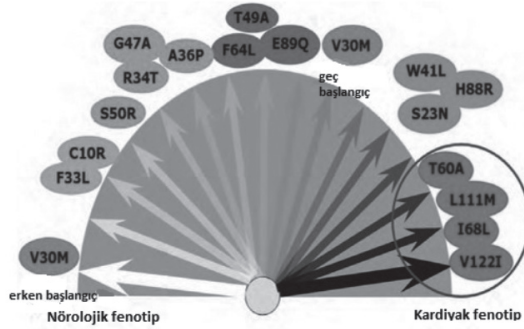
Dokuda Kongo kırmızısı ile boyanan amiloid fibrilleri gösterildikten sonra immünohistokimyasal analiz yapılmalıdır. Bu yöntem, amiloid veya öncü pro-teinlerini tanıyan antikorlarla yapılan işaretlemedir (49).

Özet olarak abdominal yağ dokusu biyopsisi en basit yöntemdir ve tarama testi olarak kullanılmaya uygundur. Klinik olarak kardiyak amiloidoz şüphesi var ise monoklonal protein tespiti için yapılan hematolojik tetkikler ve <sup>99m</sup>Tc sintigrafisi ile birlikte karın yağ dokusu biyopsisi yapılması gereken tetkiklerdir. Ancak karın yağ dokusundan yapılan biyopsi materyali öncül protein tiplendirmesi için yeterli değildir. Tiplendirme için dudak tükürük bezi, gastrik/duodenal ya da deri biyopsileri yapılabilir. Tarama için yapılan biyopsilerin duyarlılığının %100 olması gerekli değildir. Klinik şüphe varlığında biyopsinin negatif gelmesi durumunda tekrar biyopsi veya hedeflenmiş dokudan biyopsi yapılmalıdır. ATTRwt amiloidoz için durum daha farklıdır çünkü kalp dışı bölgelerden yapılan biyopsilerin amiloid birikimini gösterme oranı düşüktür. Bu nedenle farklı bölgelerden birden çok örnek alınması gerekebilir (2). Dokuda amiloid birikimi gösterildikten sonra immünohistokimyasal analiz ve mass spektrometre ile tiplendirme yapılmalıdır.

### **Genetik analiz**

Kardiyak amiloidozlu hastalarda genetik analiz ATTRwt ve ATTRv ayırımı için gereklidir. Ayrıca aile hikayesi olan bireylerde presemptomatik tanı için de kullanılabilir. Herediter ATTR'e neden olan TTR geniyle ilgili 150'dan fazla gen mutasyonu tespit edilmiştir. Erken yaşta klinik bulgular gösteren ve belli coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda görülme eğilimi gösteren mutasyonlar otozomal dominant geçiş gösterir (47). Tüm dünyada en sık görülen TTR mutasyonları Val30Met, Val122Ile ve Glu89Gln'dir. Val30Met dünyada en sık karşılaşılan TTR mutasyonudur ve en sık Portekiz, İspanya, Fransa, Japonya, İsveç, Güney Amerika ve Afrika'nın bazı non endemik bölgelerinde görülür(10). Val122Ile batı Afrika'da ortaya çıkmıştır ve Afrikan-Amerikalıların yaklaşık %3-4'ünde görülür ve geç başlangıçlı kardiyak amiloidoz ile ilişkilidir. Leu111Met ve Ile68Leu mutasyonları en çok Danimarka ve İtalya'da görülür ve nispeten erken başlangıçlı kardiyak amiloidoza neden olurlar. Thr60Ala mutasyonu da erken başlangıçlı kardiyomiyopati ile ilişkili diğer bir mutasyondur. Hastalığın klinik seyrinde de heterojenite bulunmaktadır. Polinöropati ile seyreden nöropatik fenotip, kardiyak tutulum ile seyreden kardiyak fenotip ya da her ikisinin birlikte olduğu karma fenotip tanımlanmıştır, TTR gen mutasyonlarının bazıları ve ilişkili oldukları fenotipler şekil 1'de gösterilmiştir. ATTRwt daha çok kardiyak fenotip ile prezante olur, ATTRv tipte ise fenotip TTR gen mutasyonuna bağlıdır. Val122Ile ve Leu111Met tipik olarak kardiyak

fenotipe neden olmakla birlikte THAOS çalışmasında Val122 ile mutasyonu olan hastaların yaklaşık %60'unda sensöriyel nöropati tespit edilmiştir (10). Val30Met mutasyonu taşıyan bireylerde erken başlangıçlı hastalık daha çok nöropatik fenotipte iken geç başlangıçlı hastalıkta kardiyak fenotip baskındır (48). Glu89Gln mutasyonunda karma fenotip görülür. Hastalık penetransında değişkenlik coğrafi bölgelere göre de farklılık gösterir. Dikkate değer oranda aile hikayesi olmayan geç başlangıçlı ATTRv tip amiloidozlar bildirilmiştir. Bu nedenle sporadik yaşlı hastalarda bile ATTRwt ve ATTRv tip ayırımı yapmak için genetik analiz gereklidir (49).



Şekil 1. Transtretin gen mutasyonları ve mutasyonlara bağlı baskın fenotipler(48)

ATTRv amiloidoz erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilir bir hastalıktır bu nedenle risk altındaki aile bireylerinin bu konuda aydınlatılması halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi TTR gen mutasyonları otozomal dominant geçiş gösterir ve her hasta %50 ihtimalle çocuğuna bu hastalığı geçirir. Uzlaş raporlarında asemptomatik taşıyıcıları tespit etmek için presemptomatik genetik analiz önerilmektedir (2).

## AORT DARLIĞI

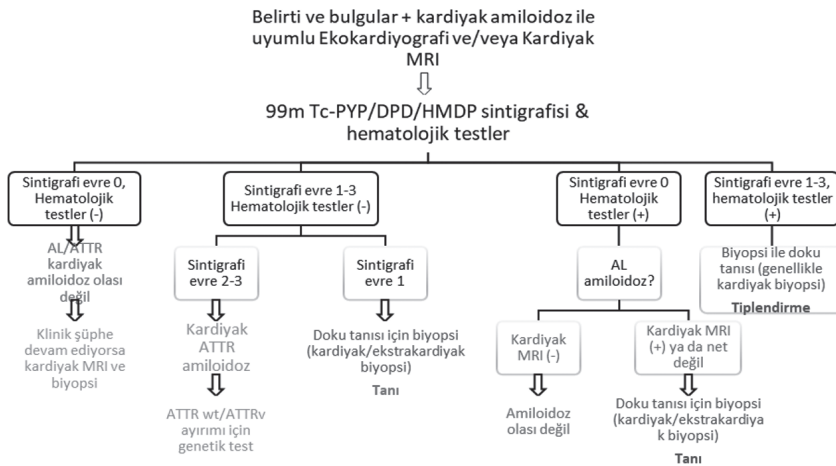
Kardiyak amiloidoz ve aort darlığı birlikteliği son zamanlarda dikkati çeken bir konudur. Yapılan bir çalışmada aort darlığı nedeniyle cerrahiye giden >65 yaş hastaların yaklaşık %6'sında kardiyak amiloid birikimi tespit edilmiştir (51). Başka bir çalışmada ise TAVI yapılan hastaların %16'sında sintigrafi ile kardiyak amiloidoz saptanmıştır (50,51). Bu çalışmada amiloidoz tespit edilen hastaların çoğunda düşük akım düşük gradient aort darlığı ve EKG'lerinde sağ

dal bloğu ve geniş QRS süresi izlenmiştir. ATTR kardiyak amiloidozla birlikte ciddi aort darlığı birlikteliğinde işlem riski yüksektir. Yapılan çalışmalarda başarılı işlem sonrasında bile semptomlarda minimal düzelme rapor edilmiştir ve bu hastalarda prognoz kötüdür(52). Aort darlığı ATTR amiloidoz gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olur ve kardiyak amiloidoz şüphesini geri planda bırakır fakat daha önce bahsedilen ikaz işaretleri varlığı ve kardiyak MRI ile amiloidoz ihtimali değerlendirilebilir. Aort darlığı ve amiloidoz ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Aort darlığına bağlı kapak dejenerasyonu, inflamasyona bağlı aterosklerotik değişiklikler ve shear stres amiloid birikimine de yol açarak muhtemelen aort darlığının ilerlemesine neden olabilir. Diğer taraftan da aort darlığına bağlı kardiyak yüklenme sol ventrikül remodelling'ine neden olup amiloid birikimine ve kardiyak amiloidoz gelişmesine yol açabilir (53).

## KARDİYAK AMİLOİDOZ TANI ALGORİTMASI

Klinik olarak kardiyak amiloidoz şüphesi oluştuğunda bir an önce kesin tanıya ulaşılmalıdır. Hastaların erken tedaviye başlamaları özellikle AL tip için önemlidir. Yukarıda da ayrıntılı olarak belirtildiği gibi ayırıcı tanı esasen 99mTc DPD, PYP, HMDP sintigrafileri ile birlikte serum ve idrar protein elektrofezi ve immünfiksasyonu ve serum serbest hafif zincir analizine dayanmaktadır.

Bu tetkiklerin sonuçlarına göre farklı klinik senaryolar ortaya çıkar, bu senaryolara göre atılması gereken adımlar şekil 2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.



Şekil 2. Kardiyak amiloidoz tanı algoritması(3)

Özetleyecek olursak kardiyak amiloidozun kesin tanısı biyopsi ardından tiplendirme ve genetik analiz ile konur. Son yıllardaki gelişmeler ışığında ATTR tanısı yalnızca sintigrafi ve monoklonal protein yokluğu ile konulabilmektedir.

## PROGNOZ VE TAKİP

Kardiyak amiloidozda prognozu değerlendirmek için birçok skorlama sistemleri geliştirilmiş olup hem prognostik skorlama sistemleri hem de evreleme skorlamaları çok parametrelili biyobelirteçler baz alınarak yapılmıştır (54–56). Bu skorlama sistemleri hastaların başvuru sırasındaki durumuna göre yapılır. Takiplerdeki değişimleri değerlendiren ve bunların prognoz üzerindeki etkisini gösteren skorlama yöntemleri henüz klinik kullanıma girmemiştir. Benzer şekilde hastalık progresyonunu değerlendirmede yol gösterecek yeterli veri yoktur. Tablo 4’te prognostik önemi olan görüntüleme bulguları gösterilmiştir.

**Tablo 4. TTR amiloidozda prognostik önemi olan görüntüleme bulguları(57)**

Ekokardiyografi	99mTc-PYP sintigrafi	Kardiyak MRI
<ul style="list-style-type: none"><li>• LVEF</li><li>• MCF</li><li>• GLS</li><li>Korunmuş apeks</li><li>• SVI</li></ul>	H/CL oranı $\geq 1.6$	<ul style="list-style-type: none"><li>• TAPSE</li><li>• İndeks ejeksiyon volümü</li><li>• Geç gadolinyum tutulumu</li><li>• Ekstrasellüler hacim</li><li>• Native T1</li></ul>

*LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MCF: miyokardiyal kontraksiyon fraksiyonu (MCF = SV/LVhacmi); GLS: global longitudinal strain; SVI: stroke volüm indeksi H/CL: kalp/kontralateral akciğer oranı; TAPSE: Triküspit kapağın annuler planda yer değiştirmesi.*

Kardiyak amiloidozlu hastaların optimal takibi için oluşturulmuş bir plan olmamakla birlikte genel klinik uygulamada 6 aylık periyotlarla klinik değerlendirme, EKG, kan tetkikleri (NT-pro BNP, troponin); yıllık ekokardiyografik inceleme ve EKG holter önerilmektedir.

## TEDAVİ

Kardiyak amiloidoz tedavisinin diğer kardiyomiyopatilerde olduğu gibi iki temel hedefi vardır. Birincisi semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesi, diğeri ise hastalığın progresyonunun önlenmesi yani amiloid biri-

kimin durdurulması ya da geciktirilmesidir. Kardiyak amiloidozlu hastalarda tedavi, komplikasyonların ve ko-morbiditelerin tedavisi ve amiloidoza spesifik tedavi olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Komplikasyon ve ko-morbiditelerin tedavisi kalp yetmezliği, aritmi, ileti bozuklukları ve aort darlığının tedavisi ile tromboembolinin önlenmesini içerir. Amiloid spesifik tedavi ise ATTR için TTR stabilizasyonu, TTR supresyonu ve TTR rezopsiyonu ve AL amiloidoz için serbest hafif zincirleri hedef alan kemoterapiden oluşmaktadır.

Kardiyak amiloidozlu hastalar randomize kontrollü kalp yetmezliği çalışmalarına genellikle alınmadığından tedavi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konudaki öneriler uzlaşma raporlarına ve küçük çalışmalara dayanmaktadır. Tedavinin temelini konjesyonu azaltmak için kullanılan loop diüretikler oluşturmaktadır. Bu hastalarda optimal volüm dengesini sağlamak oldukça zordur. Küçük ve kompliansı azalmış, stroke volümü sınırlı ventrikül kolayca dekompansemana neden olur. Bunun yanı sıra hafif bir overdiürez de zaten sınırdaki olan stroke volümü düşürür ve hayati organlarda hipoperfüzyona neden olabilir. Barsak ödemi nedeniyle biyoyararlanımı daha yüksek olan bumetanid ve torasemid furosemide tercih edilmelidir. Hastanın klinik bulgularına göre yakın böbrek fonksiyonu ve elektrolit takibi ile mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) tedaviye eklenebilir. Tolvaptan da intravasküler sıvı miktarını değiştirmeden fazla sıvıyı atması ve eşlik eden hiponatremiyi de düzeltmesi amacıyla kullanılabilir (58) Hastalar sıvı dengelerini kontrol etmeleri, sodyum alımını kısıtlamaları, günlük kilo ve tansiyon takibi yapmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Kalp yetmezliği tedavi kılavuzlarında hem korunmuş hem de azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kardiyak amiloidozlu hastalar için spesifik bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Anjiyotensin reseptör – neprilisin inhibitörleri (ARNI), anjiyotensin reseptör inhibitörleri (ARB), anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEI), MRA ve sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri kardiyak amiloidozlu hasta popülasyonunda çalışılmamıştır. Bu ajanlar bu hastalarda tolere edilemeyebilir hatta otonomik disfonksiyon, hipotansiyon ve renal disfonksiyon nedeniyle kontrendike olduğu durumlar olabilir. Katekolaminler ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi pozitif inotropik ajanlar düşük perfüzyon durumlarında kullanılabilir. Midodrin gibi vazokonstriktörler ve basınçlı kompresyon çorapları ciddi otonomik disfonksiyon durumlarında kullanılabilir.

Kardiyak amiloidozlu hastalarda bradikardiden kaçınılması gerekir. Çünkü bu hastalar sınırlı stroke volüme sahip olmaları nedeniyle yeterli kardiyak outputu sağlamak için yüksek kalp hızına ihtiyaç duyarlar (59).

Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ve atriyal amiloid birikimi nedeniyle kardiyak amiloidozlu hastalarda atriyal aritmilere özellikle de atriyal fibrilasyona sık rastlanır. AF'li hastaların prognozu olmayanlara göre daha kötüdür (20). Yapılan çalışmalarda AF'li kardiyak amiloidoz hastalarının yaklaşık üçte birinde sol atriyal trombüs tespit edilmiştir. Özellikle AL amiloidozlu hastalarda sinüs ritminde bile intrakardiyak trombüs izlenebilmektedir. Bu yüzden AF'si olan kardiyak amiloidozlu hastalar CHADS-VASc skoruna bakılmaksızın antikoagüle edilmelidir. Antikoagülan tedavide vitamin K antagonistleri ve yeni jenerasyon oral antikoagülanlar kullanılabilirler. Bu hasta grubunda sol atriyal appendiks kapama işlemi ile ilgili veri henüz yoktur. Kardiyak amiloidozlu AF hastalarında hız ya da ritm kontrolünün üstün olduğuna dair herhangi bir veri yoktur fakat ritm kontrolü gerektiğinde kullanılması önerilen ajan amiodarone'dur. AF'si olan kardiyak amiloidozlu hastalarda sıkı kalp hızı kontrolü önerilmez. Bundan dolayı hız kontrolü için kullanılan ajanların dozları dikkatle ayarlanmalı ve yakından takip edilmelidir. Hız kontrolü için digoksin, günlük rutin dozlarda bile miyokarda bağlanma potansiyeli ve toksisite riski nedeniyle önerilmemektedir. Benzer şekilde non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri de amiloid fibrillerine bağlanıp ciddi bloklara ve kardiyojenik şoka sebep olabileceğinden hız kontrolü için kullanımı önerilmemektedir. Atriyal fibrilasyon ablasyonunun seçilmiş hastalarda özellikle hastalığın erken döneminde uygulandığında mortalite üzerindeki olumlu sonuçlarını gösteren veriler bulunmaktadır fakat bu veriler küçük çaplı retrospektif gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (60).

Yüksek dereceli AV bloğu olan hastalara semptomu olsun olmasın kalıcı pacemaker implantasyonu yapılmalıdır (61). Ayrıca Vincent ve ark yaptığı çalışmada birinci derece AV bloğu olup Wenckbach hızı <100 bpm, AH interval >70 ms, HV intervali >55 ms ve dal bloğu olan hastaların ortalama 45 ay içinde kalıcı pacemaker ihtiyacı olacağı gösterilmiştir fakat bu hastalara proflaktik pacemaker implantasyonu yapılmasına dair yeterli kanıt yoktur (62).

Ventriküler aritmiler kardiyak amiloidozlarda özellikle de AL tipte sık görülür. Yapılan çalışmalarda AL kardiyak amiloidozlu hastaların yaklaşık yarısında en sık non-sustained ventriküler taşikardi olmak üzere kompleks ventriküler aritmi tespit edilmiştir (63). Bu veriler bu hastalarda ICD ihtiyacını gündeme getirmiştir. Primer korumada ICD implantasyonunun kardiyak amiloidozlu hastalarda sağ kalıma katkısının olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (64). Bu hastalarda ani kardiyak ölüm sebebinin ventriküler aritmiden

çok elektromekanik disosiyasyon olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın kendi prognozunun kötü ve sağ kalım beklentisinin düşük olduğu da göz önüne alındığında bu hastalar ICD implantasyonu için uygun aday olmaktan uzaktırlar. Elbette güncel kılavuzlara göre düzeltilebilir bir sebebi olmayan ani kardiyak ölümden kurtulmuş veya stabil olmayan ventriküler taşikardili yaşam beklentisi bir yıldan uzun olan hastalara ICD implantasyonu önerilmektedir (61).

İleri evre kalp yetmezliği olan amiloidoz hastalarında mekanik destek cihazları kullanılabilir. Hipertrofik, küçük sol ventrikül ve genellikle sağ ventrikül tutulumu da olduğundan bu hastalarda sol ventrikül asist cihazları için uygun değildir. Total yapay kalp teknik olarak daha uygun görünmektedir ve küçük bir çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiştir (65).

Böbrek tutulumuna bakılmaksızın kalp-böbrek nakli seçilmiş hastalarda düşünülmelidir. Başlangıç kemoterapisi, kalp nakli ve sonrasında otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT) ile AL amiloidozlu hastalarda olumlu klinik sonuçlar elde edilmiştir(66). Nörolojik tutulumu olan ATTRv hastalarında hastalık progresyonunu önlemek amacıyla kalp-karaciğer nakli yapılmakta idi fakat bu tedavi yerini yeni gen susturucu tedavilere bırakmıştır.

### **AL Amiloidoz Tedavisi**

AL amiloidozda tedavide ana hedef amiloid birikimine neden olan serbest hafif zincirleri azaltmaktır. Aşırı serbest hafif zincir üreten plazma hücre klonunu ortadan kaldırmak için multiple myelom tedavisinden uyarlanan kemoterapi protokolleri ve ASCT kullanılmaktadır. Tedavinin hematologlar tarafından düzenlenmesi gerekir. İkinci tedavi hedefi ise amiloid birikiminin neden olduğu organ hasarlarını düzeltmektir. Kardiyak tutulum tedavideki ana prognostik faktördür, sağ kalımı belirler ve kemoterapötiklerin kardiyo-toksik etkisi tedavinin sürdürülebilirliğini belirler. Tedavi başarısı hematolojik ve organ spesifik yanıt olmak üzere iki kategoride değerlendirilir. Hematolojik yanıt için serbest hafif zincir seviyesindeki değişime, organ spesifik yanıt ise kardiyak ve renal belirteçlerdeki değişime bakılır. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül fonksiyonunda hızlı iyileşme veya hipertrofiye hemen gerileme beklenmez. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için strain ölçümleri, T1 mapping ve ECV ölçümleri ile kardiyak MRI kullanmak hassas değişimleri göstermek için daha uygun olur (67).

AL tedavi rejimini tedavi öncesi yapılan risk sınıflaması belirler. Buna göre <70 yaş, fiziksel durumu iyi, belirgin organ tutulumu olmayan, NYHA



1-2 hastalar düşük risk grubundadır ve başlangıç tedavisi olarak genelde yüksek doz melphalan ardından ASCT uygulanır. Kemik iliğinde plazma hücre yoğunluğu > %10 ise veya ASCT hemen yapılamayacak ise hastalara bir alkilleyici ajan (siklofosfamid ya da melphalan), deksametazon ve proteozom inhibitörü bortezomib (CyBorD ya da BMD)'den oluşan indüksiyon tedavisi verilir. Bu tedavi rejiminin 5 yıllık remisyon ve total sağ kalım oranı %85 olarak bildirilmiştir ((68). Başlangıçta ASCT yapılamayan orta riskli hastalara CyBorD/BMD kemoterapisi başlanıp takiplerde reversible sebepler düzeltilir ise ASCT için tekrar değerlendirilir. Yakın zamanda daha önce refrakter ya da relaps durumlarında kullanılan anti-CD 38 Ig-G monoklonal antikor olan 'daratumumab' standard başlangıç tedavisine ek olarak kullanılmış ve AND-ROMEDA çalışmasının sonuçlarına göre tek başına standard kemoterapiye göre çok daha hızlı ve etkili hematolojik ve organ spesifik yanıt alınmıştır (69). Daratumumab AL amiloidoz tedavisi için FDA onayı almış ilk ajandır. Yüksek riskli hastalar genellikle standard kemoterapiyi tolere edemez, bu hastalara tedaviler azaltılmış dozlarda ya da kademeli olarak verilir. Bu hasta grubunda daratumumab'ın etkinliği araştıran çalışmalar ise devam etmektedir. Başlangıç tedavisine yanıt alınamayan ya da relaps olan hastalarda eğer daha önce kullanılmamış ise daratumumab kullanılabilir. Diğer seçenek ise immunmodulator tedavi ile birlikte deksametazon kullanmaktır. Lenalidomide, pomalidomide ve thalidomide etkinliği gösterilmiş immunmodulator ajanlardır. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) isimli bir antioksidan olan ve en çok yeşil çayda bulunan maddenin amiloid fibrillerini stabilize ettiği küçük bir çalışmada gösterilmiştir, takip edilen çalışmalarda belirgin fayda gösterilmese de iyi tolere edildiğinden ve herhangi bir toksisitesi olmadığından destek tedavisi olarak kullanılmaktadır(70). Benzer şekilde destek tedavisinde kullanılan başka bir ajan da antibiyotik olarak kullanılan doksisiklidir. Doksisiklin dokularda AL amiloid fibrillerinin birikimini önlediğini gösteren bir hayvan çalışması olup bu konuda geniş kapsamlı randomize klinik çalışmaların sonuçları beklenmektedir (71).

### **ATTR Amiloidoz Tedavisi**

Yakın zamana kadar ATTR amiloidoz tedavisi sadece semptomların ve komplikasyonların tedavisini hedef almakta idi fakat yeni ve deneysel spesifik tedaviler her iki tip ATTR amiloidoz için amiloidoz oluşum sürecinin çeşitli basamaklarına yönelik geliştirilen ajanlar hastalık progresyonu önlemek, oluşmuş

hasarları onarmak sonuçta morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Güncel ATTR tedavisi karaciğerde TTR üretimini engelleyen gen susturucuları, TTR tetramer dissosiyasyonunu engelleyen TTR stabilizatörleri, anti TTR antikolar ve TTR agregasyon inhibitörleri ve amiloid fibril degradasyonu sağlayan ajanlar olarak sınıflandırılırlar.

**TTR gen susturucuları:** Patisiran ve inotersen ATTRv tipte polinöropati tedavisi için FDA onayı almış iki TTR gen susturucu ajan olup yapılan subgrup analizleri sonrası kardiyak amiloidoz tedavisinde kullanılmaları için araştırmalar başlamıştır. Patisiran bir 'small interfering RNA' (küçük araya giren RNA) molekülüdür ve RNA tetikli sessizleştirme kompleksi oluşturarak TTR mRNA'sının parçalanmasına neden olur sonuçta TTR sentezini engeller. Her üç haftada bir intravenöz olarak uygulanır. APOLLO çalışmasında %56'sında eş zamanlı kardiyak tutulum olan 225 ATTRv polinöropati hastasının 18 aylık takibinde patisiran ile polinöropati progresyonun azalmasının yanısıra kardiyak amiloidoz subgrup analizinde NT-pro BNP seviyelerinde azalma ve sol ventrikül global longitudinal strain, end diastolik volüm, kardiyak output ve sol ventrikül duvar kalınlığı gibi ekokardiyografik parametrelerde iyileşme, fonksiyonel kapasitede düzelleme, hastaneye yatış ve mortalitede azalma tespit edilmiştir (72). Bu sonuçlar sonrası ATTRv ve ATTRwt kardiyak amiloidozlu hastalarda primer sonlanım noktası 6 dakika yürüme testi performansı sekonder sonlanım noktası mortalite olan APOLLO-B çalışması başlatılmış olup bu çalışmanın sonuçları beklenmektedir.

İnotersen, TTR mRNA'ya bağlanarak degrade eden ve TTR sentezini engelleyen bir antisense oligonükleotiddir (ASO). Haftada bir kez subkutan enjeksiyon ile uygulanır. NEURO-TTR çalışmasında %61'inde eş zamanlı kardiyak tutulum olan 172 ATTRv polinöropati hastasında inotersenin etkisi araştırılmış ve APOLLO çalışmasında elde edilen sonuçlara benzer şekilde nöropati progresyonunda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme tespit edilmiştir. Fakat APOLLO çalışmasının aksine kardiyak amiloidoz subgrubunda yapılan analizde anlamlı ekokardiyografik iyileşme izlenmemiştir (73). Nörolojik tutulumu olmayan hem ATTRv hem de ATTRwt kardiyak amiloidozlu, NYHA 1-3 olan 33 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmanın ara analizlerine göre ise inotersen ile 2 ve 3 yıllık takiplerde sol ventrikül kitlesinde azalma ve 6 dakika yürüme testi performansında iyileşme izlenmiştir (74). İnotersen subkutan kullanım kolaylığı nedeniyle patisirandan daha avantajlı görünse ve çalışmalarda her iki ajanla benzer nörolojik iyileşme izlense de inotersen ile trombo-

sitopeni ve glomerülonefrit gibi daha fazla advers olay tespit edilmiştir. Birinci jenerasyon siRNA olan revusiran ile yapılan ENDEAVOUR çalışmasının ilk 6 ayda tedavi grubunda plaseboya göre belirgin mortalite farkı olması (%14 vs %3) nedeniyle erken sonlandırıldığını hatırlatmak gerekir ki revusiran kolundaki ölümlerin birçoğu kalp nedeniyle gerçekleşmiştir. ATTR kardiyak amiloidozlu hastalarda yeni geliştirilen siRNA vutrisran ile yapılan HELIOS-B ve yeni ASO molekülü eplontersen ile yapılan CARDIO-TTR çalışmaları devam etmektedir. Gen sustrucu tedavi kategorisinde çok yeni ve heyecan veren bir teknik olan CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats and associated Cas9 endonuclease) sistemi ile 6 hastada bir çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu yeni teknoloji bir genom düzenleme aracıdır ve TTR genini knock-out edebilir. Tek seferlik ve etkisi uzun süre devam eden, pilot çalışmada TTR sentezinde %84'lük azalma ile başarılı sonuçlar elde edilen ve düşük yan etki profiline sahip olan bu teknoloji gelecek için umut vaat etmektedir (75).

**TTR stabilize edici ajanlar:** Bir non-steroid antiinflammatuar (NSAID) ajan olan diflunisal'ın in vitro TTR stabilize edici etkisi gösterilmiştir fakat kardiyak amiloidozda klinik etkisi çoğunluğu ATTRv hastalarında yapılan küçük, non-randomize tek kollu çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre ekokardiyografik parametrelerde ve kardiyak biyomarkerlarda iyileşme bildirilse de büyük çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Genel olarak diflunisal iyi tolere edilen güvenli bir ilaçtır fakat trombositopeni ve glomerüler filtrasyon hızı  $<40$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> olan hastalarda kontrendikedir (76-78). Tafamidis bir NSAID özelliği taşımayan bir diflunisal analogudur ve in vitro TTR stabilize edici özelliği gösterilmiştir. ATTR-ACT (Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial) çalışmasında alınan olumlu sonuçlar sonrası her iki tip ATTR kardiyak amiloidozda kullanım için FDA onayı alan ilk ajandır. Bu çalışmaya 441 ATTR kardiyak amiloidoz (106 ATTRv ve 335 ATTRwt) hastası randomize edilmiştir ve 30 aylık takip sonunda tüm sebeplere bağlı mortalitede (29.5% vs 42.9%, HR 0.70; CI 0.51-0.96) ve kardiyovasküler sebeplere bağlı hospitalizasyonda (RR 0.68; CI 0.56-0.81) anlamlı azalma tespit edilmiştir(79). Sekonder sonlanımlara bakıldığında ise NT-proBNP seviyelerinde tafamidis grubunda plaseboya göre daha az yükselme, 6 dakika yürüme testi performansında ve Kansas City kardiyomi-yopati anketi skorlarında daha az kötüleşme izlenmiştir. Strain değerlerinde tafamidis kolunda daha az kötüleşme izlenmesinin dışında ekokardiyografik

parametrelerde değişiklik saptanmamıştır. NYHA 3 olan hastalarda hospitalizasyon daha fazla izlenmiş olsa da bu fark sağ kalımın uzamasına bağlanmıştır. Tafamidis Avrupa Kardiyoloji Derneği 2021 kalp yetmezliği kılavuzu ve Amerikan Kalp Cemiyeti 2022 kalp yetmezliği kılavuzlarında ATTR kardiyak amiloidoz tedavisinde klas 1 endikasyon ile önerilmektedir(80,81). Bu sonuçlara göre tafamidis ATTR kardiyak amiloidoz için en etkin tedavi olacak gibi görünmektedir fakat maliyet yüksekliği kullanımını kısıtlamaktadır. Acoramidis yeni bir TTR stabilizatörü ajandır ve TTR'e tafamidisten daha güçlü bağlanır, faz 3 randomize kontrollü çalışması ATTRIBUTE-CM halen devam etmektedir.

**Aggregasyon inhibitörleri:** Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in vitro ve hayvan deneylerinde amiloid fibril formasyonunu azalttığı ve mevcut fibrillerin degradasyonu sağladığı gösterilen bir ajandır fakat klinik çalışmaları yetersiz olup yalnızca 14 hastalık bir çalışmada 12 hastada interventriküler septum kalınlığında azalma tespit edilmiştir (83).

**Amiloid fibril degradasyonu sağlayan ajanlar:** Dokularda hali hazırda birikmiş olan amiloid fibrillerinin parçalanmasını ve temizlenmesini hedef alan bu tedavi stratejisinde kullanılan ajanlar doksisisiklin ve tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) veya ursodeoxycholic acid (UDCA) olup prelinik çalışmalarda etkili oldukları gösterilmiştir(82). Bu kombinasyon tedavisi yalnızca üç tek kollu prospektif çalışmada incelenmiş olup ılımlı sonuçlar alınmıştır fakat doksisisiklin yan etkileri nedeniyle tedaviye tolerans düşüktür(83–85). Yine de diğer tedavilere göre düşük maliyetli olması ve devam eden faz 3 çalışmasının sonuçlarının olumlu gelmesi halinde düşünülebilir bir tedavi seçeneği olacaktır.

**Anti TTR antikorlar:** Prothena (PRX004) intravenöz olarak uygulanan bir insan anti-TTR monoklonal antikorudur ve prelinik çalışmalarda amiloid fibrillerinin antikor aracılı fagositoz ile temizlenmesini sağladığı ve amiloid fibril oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Faz1 çalışması pandemi nedeniyle erken sonlandırılmış olsa da 9 aylık takipte ılımlı sonuçlar alınmıştır(86). Başka bir rekombinant anti TTR monoklonal antikor olan NI006'in prelinik çalışmalarda her iki tip ATTR'a affinitesi olduğu gösterilmiştir ve faz 1 çalışması devam etmektedir. Anti serum amiloid P komponent antikor GSK2315698 ile kardiyak tutulumu olmayan hastalarda yapılan faz1 çalışmasında amiloid fibrillerin eliminasyonu açısından umut verici sonuçlar alınmasına rağmen faz 2 çalışması yarar/risk oranının değişmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (87).

## SONUÇ

Amiloidoz multisistemik, progresif bir hastalıktır ve prognozu genel olarak kötüdür. Organ tutulumları içinde en kötü prognoza sahip olan kardiyak amiloidozdur. Aynı zamanda kardiyak amiloidozun prognozu diğer kardiyomyopatlardan daha kötüdür. Bu nedenle klinik pratikte ayırıcı tanıda daha sık aklımıza gelmeli, belirti ve bulguları ile kardiyak amiloidoz şüphesi olan hastalara tanıya yönelik tetkikler yapılmalıdır. Yeni gelişmeler ve tedaviler kardiyak amiloidoz tedavisinde umut vaat edicidir. Devam etmekte olan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları da güncel tedavilere yön verecektir.

## KAYNAKLAR

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2020;27(4): 217–222. doi:10.1080/13506129.2020.1835263
2. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Circulation Journal*. 2020;84(9): 1610–1671. doi:10.1253/circj.CJ-20-0110
3. 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. *European Heart Journal*. 2021;42(16): 1554–1568. doi:10.1093/eurheartj/ehab072
4. Baker KR. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2022;18(2): 27–35. doi:10.14797/mdcvj.1070
5. Merlini G, Bellotti V. *Molecular Mechanisms of Amyloidosis*. [Online] n engl j med. 2003. www.nejm.org
6. Buxbaum JN, Tagoe C, Gallo G, et al. Why are some amyloidoses systemic? Does hepatic “chaperoning at a distance” prevent cardiac deposition in a transgenic model of human senile systemic (transthyretin) amyloidosis? *The FASEB Journal*. 2012;26(6): 2283–2293. doi:10.1096/fj.11-189571
7. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2016;23(1): 58–63. doi:10.3109/13506129.2015.1135792
8. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10): 1014–1020. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033
9. Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*. 2016/02/25. S. Karger AG; 2016;2(1): 10–19. doi:10.1159/000444206
10. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(2): 161–172. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.596
11. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *American Heart Journal*. 2012;164(2): 222–228. e1. doi:https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015

12. Chandrashekar P, Alhuneafat L, Mannello M, et al. Prevalence and Outcomes of p.Val142I-le TTR Amyloidosis Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD ; 2021;14(5). doi:10.1161/CIRCGEN.121.003356
13. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21): 1546. doi:10.1136/heartjnl-2012-301924
14. Tsai SB, Seldin DC, Wu H, et al. Myocardial infarction with “clean coronaries” caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2011;18(3): 160–164. doi:10.3109/13506129.2011.571319
15. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *European Heart Journal*. 2017;38(24): 1895–1904. doi:10.1093/eurheartj/ehx043
16. Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, et al. First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2018;25(1): 8–10. doi:10.1080/13506129.2017.1409706
17. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Low QRS Voltage Among the Three Main Types of Cardiac Amyloidosis. *American Journal of Cardiology*. Elsevier; 2014;114(7): 1089–1093. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.026
18. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. American Heart Association; 2009;120(13): 1203–1212. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
19. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. doi:10.1161/JAHA.113.000098
20. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2019;26(3): 128–138. doi:10.1080/13506129.2019.1620724
21. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial Amyloidosis. *Circulation*. American Heart Association; 2002;106(16): 2091–2097. doi:10.1161/01.CIR.0000034511.06350.DF
22. Esther González-López, Maria Gallego-Delgado, Gonzalo Guzzo-Merello, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. doi:10.1093/eurheartj/ehv328
23. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC heart failure*. 2017/09/04. John Wiley and Sons Inc.; 2018;5(1): 27–35. doi:10.1002/ehf2.12203
24. Kristen A v, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis-Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) Thibaud Damy 6 , on behalf of the THAOS investigators. 2017; doi:10.1371/journal.pone.0173086
25. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17(11). [https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2016/11000/Different\\_NT\\_proBNP\\_circulating\\_levels\\_for.6.aspx](https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2016/11000/Different_NT_proBNP_circulating_levels_for.6.aspx)
26. Arvanitis M, Simon S, Chan G, et al. Retinol binding protein 4 (RBP4) concentration identifies V122I transthyretin cardiac amyloidosis. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2017;24(sup1): 120–121. doi:10.1080/13506129.2017.1295371
27. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A v., et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; E7–E22. doi:10.1161/CIR.0000000000000792

28. Austin BA, Duffy B, Tan C, et al. Comparison of Functional Status, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameters to Mortality in Endomyocardial-Biopsy Proven Cardiac Amyloidosis. *American Journal of Cardiology*. Elsevier; 2009;103(10): 1429–1433. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.361
29. Tendler A, Helmke S, Teruya S, et al. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2015;22(1): 61–66. doi:10.3109/13506129.2014.994202
30. Tsang W, Lang RM. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Amyloid. *Current Cardiology Reports*. 2010;12(3): 272–276. doi:10.1007/s11886-010-0108-7
31. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related Versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. American Heart Association; 2014;129(18): 1840–1849. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006242
32. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19): 1442. doi:10.1136/heartjnl-2012-302353
33. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KPWJ. Amyloid cardiomyopathy: Characterization by a distinctive voltage/mass relation. *American Journal of Cardiology*. Elsevier; 1982;49(1): 9–13. doi:10.1016/0002-9149(82)90270-3
34. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannyersad SM, et al. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier; 2013;6(4): 488–497. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.013
35. Fontana M, Bannyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 Mapping in Transthyretin Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier; 2014;7(2): 157–165. doi:10.1016/j.jcmg.2013.10.008
36. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, et al. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier; 2018;11(1): 152–154. doi:10.1016/j.jcmg.2017.02.012
37. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19: 75. doi:10.1186/s12968-017-0389-8
38. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(4): 466–477. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053
39. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Journal of Cardiac Failure*. Elsevier Inc.; 2019;25(11): e1–e39. doi:10.1016/j.cardfail.2019.08.001
40. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. American Heart Association; 2016;133(24): 2404–2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
41. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiology*. 2016;1(8): 880–889. doi:10.1001/jamacardio.2016.2839
42. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier; 2005;46(6): 1076–1084. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073

43. Hutt DE, Quigley A-M, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propionidocarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(11): 1289–1298. doi:10.1093/ehjci/jeu107
44. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(7): 1108–1118. doi:10.1007/s00259-018-3963-x
45. Lee SP, Lee ES, Choi H, et al. 11C-Pittsburgh B PET Imaging in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier; 2015;8(1): 50–59. doi:10.1016/J.JCMG.2014.09.018
46. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative Evaluation of Left and Right Ventricular Endomyocardial Biopsy. *Circulation*. American Heart Association; 2010;122(9): 900–909. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167
47. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *Journal of Neurology*. 2018;265(1): 134–140. doi:10.1007/s00415-017-8640-7
48. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: An Italian perspective. *European Heart Journal*. 2013;34(7). doi:10.1093/eurheartj/ehs123
49. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29. [https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2016/02001/Sixty\\_years\\_of\\_transthyretin\\_familial\\_amyloid.2.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2016/02001/Sixty_years_of_transthyretin_familial_amyloid.2.aspx)
50. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. American Heart Association; 2016;9(8): e005066. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005066
51. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. doi:10.1093/eurheartj/ehx513
52. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. doi:10.1186/s12968-017-0415-x
53. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *European Heart Journal*. 2016;37(47): 3525–3531. doi:10.1093/eurheartj/ehw033
54. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. doi:10.1093/eurheartj/ehx740
55. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier; 2016;68(10): 1014–1020. doi:10.1016/J.JACC.2016.06.033
56. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30: 989–995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
57. Simões M v., Fernandes F, Marcondes-Braga FG, et al. Position statement on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2021;117(3): 561–598. doi:10.36660/abc.20210718
58. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment Results From the K-STAR Study. *Circulation Journal*. 2018;82(1): 159–167. doi:10.1253/circj.CJ-17-0179



59. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(2): 155–162. doi:10.1007/s10741-014-9464-5
60. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *EP Europace*. 2020;22(2): 259–264. doi:10.1093/europace/euz314
61. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. Elsevier; 2019;16(11): e301–e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007
62. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. Elsevier; 2012;9(7): 1069–1075. doi:10.1016/j.hrthm.2012.02.033
63. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, et al. Frequencies and Types of Arrhythmias in Patients With Systemic Light-Chain Amyloidosis With Cardiac Involvement Undergoing Stem Cell Transplantation on Telemetry Monitoring. *American Journal of Cardiology*. Elsevier; 2009;104(7): 990–994. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.040
64. Kristen A v, Dengler TJ, Heegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. Elsevier; 2008;5(2): 235–240. doi:10.1016/j.hrthm.2007.10.016
65. Kittleson MM, Cole RM, Patel J, et al. Mechanical circulatory support for cardiac amyloidosis. *Clinical Transplantation*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019;33(10): e13663. doi:https://doi.org/10.1111/ctr.13663
66. Trachtenberg BH, Kamble RT, Rice L, et al. Delayed autologous stem cell transplantation following cardiac transplantation experience in patients with cardiac amyloidosis. *American Journal of Transplantation*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019;19(10): 2900–2909. doi:https://doi.org/10.1111/ajt.15487
67. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020;136(23): 2620–2627. doi:10.1182/blood.2020006913
68. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *Journal of Clinical Oncology*. Wolters Kluwer; 2018;36(13): 1323–1329. doi:10.1200/JCO.2017.76.9554
69. Kastiritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2021;385(1): 46–58. doi:10.1056/NEJMoa2028631
70. Meshitsuka S, Shingaki S, Hotta M, et al. Phase 2 trial of daily, oral epigallocatechin gallate in patients with light-chain amyloidosis. *International Journal of Hematology*. 2017;105(3): 295–308. doi:10.1007/s12185-016-2112-1
71. Ward JE, Ren R, Toraldo G, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood*. 2011;118(25): 6610–6617. doi:10.1182/blood-2011-04-351643
72. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. American Heart Association; 2019;139(4): 431–443. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831
73. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2018;379(1): 22–31. doi:10.1056/NEJMoa1716793
74. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, et al. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2020;27(1): 52–58. doi:10.1080/13506129.2019.1685487
75. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthy-

- retin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2021;385(6): 493–502. doi:10.1056/NEJMoa2107454
76. Wixner J, Westermark P, Ihse E, et al. The Swedish open-label diflunisal trial (DFNS01) on hereditary transthyretin amyloidosis and the impact of amyloid fibril composition. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2019;26(sup1): 39–40. doi:10.1080/13506129.2019.1593133
77. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2015;22(2): 79–83. doi:10.3109/13506129.2014.997872
78. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, et al. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated With Improved Survival in Patients With TTR Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure*. American Heart Association; 2018;11(4): e004769. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004769
79. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2018;379(11): 1007–1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689
80. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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. *European Heart Journal*. 2021;42(36): 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
81. 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*. American Heart Association; 2022;145(18): e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
82. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, et al. Synergy of combined Doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *Journal of Translational Medicine*. 2010;8(1): 74. doi:10.1186/1479-5876-8-74
83. Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Howlett JG, et al. Clinical Experience With the Use of Doxycycline and Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of Cardiac Failure*. Elsevier; 2019;25(3): 147–153. doi:10.1016/j.cardfail.2019.01.006
84. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2012;19(sup1): 34–36. doi:10.3109/13506129.2012.678508
85. Wixner J, Pilebro B, Lundgren H-E, et al. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2017;24(sup1): 78–79. doi:10.1080/13506129.2016.1269739
86. Michalon A, Hagenbuch A, Huy C, et al. A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells. *Nature Communications*. 2021;12(1): 3142. doi:10.1038/s41467-021-23274-x
87. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2015;373(12): 1106–1114. doi:10.1056/NEJMoa1504942