

# Kardiyak Amiloidoz: Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Aylin SUNGUR<sup>1</sup>

## Giriş

Kardiyak amiloidozis (KA), kalpte yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi ve bazı öncü proteinlerin direkt toksik etkisi ile oluşan restriktif bir kardiyomiyopatidir. Hastalığın seyrini, organ tutulumlarını ve tedaviyi tamamen öncü protein belirler. Kalbi en çok etkileyen ana amiloid tipleri: immunoglobulin hafif zincir (AL) ve transtretin (ATTR)'dir. ATTR, transtretin DNA'sındaki mutasyona bağlı oluşan kalıtsal form olan ATTRv ve mutasyon bulunmayan doğal form olan ATTRwt olmak üzere ikiye ayrılır.<sup>(1)</sup>

## Tanıda Temel Yaklaşımlar

**Klinik tablo:** KA'lı hastalar, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, periferik ödem, hepatomegali, asit, juguler venöz basınç artışı gibi restriktif kardiyomiyopati bulguları ile gelirler.<sup>(2)</sup> Bu hastalarda aritmi, göğüs ağrısı ve inme de görülebilir. AL tip KA, 40-70 arası yaşlarda erkeklerde biraz daha fazla görülen sistemik bir hastalıktır. Hastalar genellikle birçok organı etkileyen non-spesifik şikayetlerle başvururlar. Kardiyak bulgular yanında nefrotik sendrom, karaciğer tutulumu, otonom nöropati, periferik sinir tutulumu, gastrointestinal sistem bulguları da görülebilir. Makroglossi ve periorbital purpura AL amiloidozis için patognomoniktir. ATTRv-KA mutasyonun çeşidine göre hastalarda nörolojik veya kardiyolojik bulgular baskın

olabilir. Aile öyküsü sorgulanmalıdır. ATTRwt-KA 60 yaş üstünde özellikle erkeklerde aritmilerin ve kalp yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Hastaların %87'si kalp yetmezliği, %65'i atriyal fibrilasyon (AF) gibi aritmilerle başvurur. Karpal tünel sendromu (genellikle bilateral), biseps tendon rüptürü, uyuşukluk, baş dönmesi, senkop ve lumbal spinal stenoz da görülebilir.<sup>(2,3)</sup>

**Elektrokardiyografi:** Ekstremitte derivasyonlarında düşük voltaj, göğüs derivasyonlarında psödoenfarkt paterni, sol ventrikül (SV) duvar kalınlığı ile orantısız QRS voltajı, P dalga anormallikleri, AF, atriyoventriküler blok, intraventriküler ileti defektleri ve dal blokları görülebilecek bulgularıdır.<sup>(1-3)</sup>

**Serum ve İdrar Analizi:** Tanıda, prognostik değerlendirmede, AL-KA evrelemesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan serum biyobelirteçleri; troponin ve NT-proBNP'dir. Serum ve idrar immünofiksasyon testleri ve serum immünoglobülin serbest hafif zincir testi, AL-KA tanısında gereklidir. Serum serbest hafif zincir analizinde lambda ve kappa hafif zincir konsantrasyonları arasındaki fark AL-KA evrelemesinde ve tedavinin belirlenmesinde kullanılan diğer bir parametredir.<sup>(4)</sup>

**Ekokardiyografi:** Karakteristik bulgular biatriyal dilatasyon, artmış sol ve sağ ventrikül duvar kalınlığı, normal veya küçük SV kavitesi-dir. Sol atriyumda, sol atriyal apendikte staz ve

<sup>1</sup> Kardiyoloji Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, aylin\_sungur@yahoo.com

durumlarda düşük doz beta blokör ya da digoksin kullanılabilir. Sinüs ritminin sağlanması oldukça önemlidir ve idamesinde amiodaron kullanılabilir. AF hastaları risk skorlarından bağımsız olarak antikoagüle edilmelidir. Pacemaker endikasyonları genel popülasyon gibidir. Bu hastalarda ani kardiyak ölüm elektromekanik disosiasyona bağlı olduğundan primer korumada intrakardiyak defibrilatör (ICD) tedavisinin sağ kalım faydası gösterilememiştir. ICD, ani kardiyak ölümden kurtulanlarda ve/veya dökümanente sürekli VT/VF tespit edilenlerde ve yaşam beklentisi >1 yıl olanlarda sekonder korumada kullanılabilir.<sup>(3)</sup>

**AL-KA spesifik tedaviler:** Plazma hücre klonunu ortadan kaldırmaya yönelik kemoterapi ve/veya otolog kök hücre transplantasyonunu (OKHT) içerir. Tanı konulunca hastalar OKHT açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye bağlı mortalite ve ileri evre hastalık nedeniyle kısıtlı bir gruba uygulanabilmektedir. Kemoterapide en çok kullanılan ajanlar kortikosteroidler (Deksametazon, prednizon), alkileyici ajanlar (Melfalan, siklofosfamid), immünmodülatör ajanlar (Talidomide, lenalidomid), proteazom inhibitörleri (Bortezomib) ve daratumumabdır (Anti-plazma hücre antikoru). Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon kombinasyonu kardiyak tutulumu olan hastalarda yüksek hematolojik yanıt yakalamıştır ve genellikle OKHT için uygun olmayan hastalarda ilk tercihtir. Kardiyak transplant, ekstrakardiyak tutulumu az hastalarda, ardından plazma hücre popülasyonu sıkı kontrol altında tutularak yapılabilir.<sup>(4)</sup>

**ATTR-KA spesifik tedaviler:** Tedavi, TTR'nin karaciğerde yapımını azaltmaya/ortadan kaldırmaya (Organ transplantasyonu, TTR gen susturucuları: patisiran, inotersen), proteini stabilize etmeye (Tafamidis, diflunisal, AG10, tolcapone) ve depolanmış olan amiloid fibrillerini yıkmaya (Doksisisiklin+taurodeoksikolik asit, yeşil çay, anti serum amiloid komponent P, PRX004) yöneliktir. Seçilmiş ATTRv-KA hastalarında (Özellikle en sık görülen V30M mutasyonunda) erken dönemde karaciğer transplantasyonu düşünülebilir. Eğer bu hastalarda ciddi kardiyak tutulum varsa kombine karaciğer ve kalp transplantasyonu yapılabilir. Kardiyak tutulum belirgin olan ATTR amiloidozis hastalarında (<70 yaş ATTRwt ve

V122I mutasyonunda) izole kalp nakli düşünülebilir. Patisiran ve inotersenin çalışmalarında bazı kardiyak parametrelerde iyileşme görülse de KA hastalarındaki etkileri net değildir. Tafamidis'in faz 3 çalışmasında, tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler kaynaklı hastane yatışlarını azalttığı, fonksiyonel kapasitedeki düşüşü geciktirdiği gösterildi. Alt grup analizinde bu bulgunun NYHA sınıf III hastalar hariç (artmış hastane yatışı) TTR genotipinden, bazal NYHA sınıfından ve tafamidis dozundan bağımsız olarak devam ettiği görülmüştür. Bu sonuç erken tanı ve tedavi gerekliliği olarak yorumlanmıştır. Diflunisalin KA'da faydalı bir etkisi bildirilmemiştir. AG10'un faz 2 çalışması, ATTR tip KA'lı hastalarda etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>(6)</sup>

## Sonuç

KA; sanılandan daha sık görülen, gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle sağ kalım ve hayat kalitesi-nin arttırılabildiği bir hastalıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak amiloidoz, tanı, tedavi

## KAYNAKÇA

1. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. Curr Opin Cardiol. 2018;33:571-9.
2. Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keysto early diagnosis of cardiac amyloidosis: redflags from clinical, laboratory and imaging findings. Eur J Prev Cardiol 2019 Oct4:2047487319877708.
3. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an up date on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends Cardiovasc Med. 2018;28:10-21.
4. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2018;93:1169-80.
5. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. J Card Fail 2019;25(11):e1-e39.
6. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1128-39.