

F. KARDİYAK AMİLOİDOZ

Elif ÖZDEMİR¹
Fatma Arzu GÖRTAN²

Giriş

Amiloidoz, amiloid adı verilen fibril yapıdaki protein veya protein fragmanlarının doku ve organlarda birikimine bağlı olarak gelişen ve biriktiği organda fonksiyon kaybına neden olan multisistemik bir hastalıktır. Kardiyak amiloidoz ise amiloid fibrillerinin miyokardiyal ekstraselüler matrikste birikimi ile gelişen restriktif kardiyomiyopati ve sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize bir klinik tablo olup kalp yetmezliğinin tanısı atlanabilen sebeplerinden biridir (1).

Sınıflama

Bilinen 30'dan fazla amiloidojenik prekürsör olduğu halde kardiyak amiloidoz tablolarının yaklaşık %95'ini oluşturan amiloidoz alt tipleri, dokuda biriken amiloidin prekürsör proteinin adı ile isimlendirilen transtiretin amiloidoz (ATTR) ve hafif zincir amiloidozu (AL)'dur (2).

1. ATTR Amiloidoz

Transtiretin (TTR, diğer ismi prealbümin) isimli karaciğer tarafından üretilen ve tiroit hormonları ile retinol (vitamin A) transportunda görev yapan tetramerik proteinin yanlış katlanarak birikmesi sonucu oluşur. ATTR'nin de 2 alt tipi vardır;

a. Wild Tip ATTR Amiloidoz (wtATTR)

Senil sistemik amiloidoz olarak da bilinen, yanlış katlanmış, wild tip adı verilen transtiretin proteininin dokularda birikmesiyle oluşan alt tiptir.

b. Herediter ATTR Amiloidoz (hATTR)

Transtiretin genindeki mutasyon nedeniyle transtiretin proteininin tetramerik yapısının instabilitesi ve yanlış katlanması ile depolanması nedeniyle oluşan alt tiptir. Otozomal dominant geçişli olup 120'den fazla farklı mutasyon bilinmektedir (3).

2. AL Amiloidoz

Primer sistemik amiloidoz olarak da bilinen hafif zincir amiloidoz tipinde, plazma hücre diskrazilerinde oluşan immünoglobülin hafif zincir fragmanlarının birikimleri söz konusudur.

Epidemiyoloji

Geçmişte nadir ve tedavi edilemeyen bir hastalık olarak tanımlanan kardiyak amiloidozun epidemiyolojisi, son yıllarda hastalığın teşhis ve tedavi stratejilerindeki önemli gelişmelerden dolayı radikal olarak değişiklik göstermiştir (4). Tüm kardiyak amiloidoz hastalarının %60-65'i erkektir (5).

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD., Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, ecingi@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-9142-8752

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, fagortan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8991-0075

Kardiyak amiloidozda sintigrafik bulguların prognozla ilişkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Kardiyak ATTR amiloidoz tanısında kemik sintigrafisinin tanısai değerini ve sağkalımla ilişkisini inceleyen çok merkezli bir çalışmada Tc-99m PYP ile kemik sintigrafisinin ATTR amiloidoz kardiyak tutulumunu %91 duyarlılık ve %92 özgüllük ile ATTR dışı kardiyak amiloidoz ve amiloidoz dışındaki kalp yetersizliği nedenlerinden ayırdığı bildirilmiştir (44). Aynı çalışmada Kaplan-Meier analizinde 5 yılı aşkın takip süresinde K/KL oranının 1,6 ve üstünde olan hastalarda, 1,6'dan düşük olan hastalara göre sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir. Kardiyak amiloidoz tanısında Tc-99m DPD'nin kullanıldığı bir diğer çalışmada ise yazarlar Tc-99m DPD tutulumunun major kardiyak olaylar için prognostik öngörüsünü değerlendirmişlerdir. Kalp/tüm vücut retansiyon oranının >7,5 ve sol ventrikül duvar kalınlığının 12 mm'den fazla olmasının kardiyak olaysız sağkalım için negatif belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (10).

Tedavi

Kardiyak amiloidozda klinik tabloya göre kalp yetmezliği veya aritmiyi tedavi etmeye yönelik medikasyonların yanısıra alt tiplere spesifik tedavi ajanları kullanılmaktadır. AL kardiyak amiloidozda hafif zincir üretimini baskılamak hedeflenmekte ve ilk basamak tedavide alkileyici ajanlar (örn. melphalan) ve proteozom inhibitörü bortezomib yer almaktadır (1). ATTR amiloidozda tedavide transtiretin tetramer stabilizatörleri (Tafamidis), transtiretin sentez inhibitörleri (Patisiran) ve amiloid birikimlerinin temizlenmesini hedefleyen ajanlar kullanılabilmektedir (45).

Sonuç

Güncel kılavuzlarda tanısai algoritmalarda kalp yetmezliği, senkop veya bradiaritmili hastalarda ekokardiyografi ve kardiyak MR görüntüleme bulguları kardiyak amiloidoz düşündürmekte ise Tc-99m ile işaretli DPD, HMDP veya PYP ile kemik

sintigrafisi yapılmasını önermektedir. Sintigrafide grade 2-3 tutulum olması ve serum ve idrar immünofiksasyon ve serum hafif zincir analizlerinde monoklonal hastalığın dışlanması durumunda ATTR amiloidozun kardiyak tutulumu belirlenmektedir. Kemik sintigrafisi ajanları ile görüntüleme ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunu belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, ucuz ve invaziv olmayan bir tanısai yöntem olup aynı zamanda prognostik öngörü avantajına sahiptir.

Kaynaklar

1. Siddiqi OK and Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-219.
3. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(2):92-105.
4. Marco C, Vianello PF, Porcari A, et al. Cardiac amyloidosis: A changing epidemiology with open challenges. *Vessel Plus*. 2022;6: p. "–"–".
5. Gertz MA, Lacy MQ and Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(6):1211-33, ix.
6. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
7. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):p. e000098.
8. Pomerance A, Senile cardiac amyloidosis. *Br Heart J*. 1965;27(5):711-8.
9. Wechalekar AD, Gillmore JD and Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-2654.
10. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-8.
11. Gagliardi C, Perfetto F, Lorenzini M, et al. Phenotypic profile of Ile68Leu transthyretin amyloidosis: an underdiagnosed cause of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1417-1425.
12. Mankad AK and Shah KB. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Current Cardiology Reports*. 2017;19:1-11.
13. Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):486-92.
14. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-2466.

15. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213.
16. Dubrey SW, Hawkins PN and Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84.
17. Stables RH and Ormerod OJ. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart*. 1996;75(4):426.
18. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420-6.
19. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490-7.
20. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(4):358-67.
21. Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41.
22. Cavusoglu Y, Ozpelit E, Celik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(Suppl 2):1-34.
23. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-93.
24. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7.
25. Huang J, Zhao S, Chen Z, et al. Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(5):522-6.
26. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12.
27. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1090-1121.
28. Falk RH, Quarta CC and Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):552-62.
29. Knowles TP, Vendruscolo M and Dobson CM. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(6):384-96.
30. Flodrova P, Flodr P, Pika T, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology*. 2018;50(3):261-268.
31. Bokhari S, Shahzad R, Castano A, et al. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):175-84.
32. Masri A, Bukhari S, Eisele YS, et al. Molecular Imaging of Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Med*. 2020;61(7):965-970.
33. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
34. Özdemir E, Canbaz Tosun F, G. DA, et al. Kardiyak Transtiretin Amiloidozu Değerlendirilmesinde Sintigrafik Görüntüleme Kılavuzu. *Nucl Med Semin*. 2020;6(2):190-198.
35. Dorbala S, Bokhari S, Glaudemans A, et al. Cardiac Amyloidosis. ASNC and EANM Practice Points. 99mTc-tetium-3,3-diphosphono-1,2-propanol carboxylic acid (DPD) and 99mTechnetium hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. 2019.
36. S. D, S. B, E. M, et al. ASNC Practice Points, 99mTechnetium-Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. 2021.
37. Yang JC, Fox J, Chen C, et al. Cardiac ATTR amyloid nuclear imaging-not all bone scintigraphy radionuclide tracers are created equal. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(5):1879-1884.
38. 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. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-2123.
39. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201.
40. Asif T, Gomez J, Singh V, et al. Comparison of planar with tomographic pyrophosphate scintigraphy for transthyretin cardiac amyloidosis: Perils and pitfalls. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):104-111.
41. Masri A, Bukhari S, Ahmad S, et al. Efficient 1-Hour Technetium-99 m Pyrophosphate Imaging Protocol for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2): e010249.
42. Regis C, Harel F, Martineau P, et al. Tc-99m-pyrophosphate scintigraphy for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis: Comparison of quantitative and semi-quantitative approaches. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(5):1808-1815.
43. Sperry BW, Burgett E, Bybee KA, et al. Technetium pyrophosphate nuclear scintigraphy for cardiac amyloidosis: Imaging at 1 vs 3 hours and planar vs SPECT/CT. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(5):1802-1807.
44. 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 Cardiol*. 2016;1(8):880-889.
45. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmao BM, et al. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(5):36.