

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Primer Amiloidoz Tanılı Hastalarda Demografik ve Kardiyak
Parametrelerin Retrospektif Değerlendirilmesi**

Dr.İsmat HABİBOV
(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Timur Selçuk AKPINAR



İSTANBUL 2022

Teşekkür

4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca içinde bulunmaktan, bir üyesi olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi bana hekimlik bilgi ve becerisini üst düzeyde kazandırdı. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocasıyla, uzmanıyla, asistanıyla, hemşiresiyle, personeliyle ve sekreteriyle adeta ikinci ailem oldu.

Pandemi nedeniyle yitirdiğimiz, asistanı olma şerefine nail olduğum Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU hocamızı saygıyla anarak,

Bizleri çocuğu gibi gören, hoşgörüsüyle her an yanımızda olan değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meliha NALÇACI'ya,

Tez sürecimde her an yanımda olan, pratik ve bilimsel çözümleriyle yolumu açan, yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Timur Selçuk AKPINAR'a,

Tez sürecimde her an kapılarının açık olduğu ve tezimin çalışma haline dönüşmesinde yoğun katkıları olan Prof. Dr. Sevgi BEŞİŞİK, Doç. Dr. Samim EMET, Dr. Öğretim Üyesi Derya BAYKIZ ve Dr. Öğretim Üyesi Naci ŞENKAL'a,

Çalışmada yardımcı olan sevgili meslektaşlarım Dr. Süleyman KARAKEÇİ, Dr. Kadir Uluç ANIL ve Dr. Onur ALKAN'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını biricik hayat arkadaşım Sonakhanım GAZİYEVA'ya ve değerli aileme ithaf ediyorum.

Tüm kalbimle teşekkürlerimi
sunuyorum.

İsmat HABİBOV

İSTANBUL, 2022

İçindekiler

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar ve Semboller.....	iii
Tablolar listesi.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ	3
1. GENEL BİLGİLER.....	6
1.1 Amiloidoz tipleri	6
1.2 Amiloidozla etkilenen organ ve sistemler.....	7
1.2.1 Böbrek	7
1.2.2 Kalp.....	8
1.2.3 Sinir sistemi.....	9
1.2.4 Dalak,Karaciğer	9
1.2.5 Gastrointestinal sistem	10
1.2.6 Cilt	10
1.2.7 Solunum sistemi	11
1.2.8 Kas-İskelet sistemi	11
1.3 AL Amiloidoz	11
1.4 Amiloidozda tanı	12
1.5 Amiloidozda prognoz.....	16
1.6 Amiloidozda tedavi.....	19
2. Materyel ve metod	25
3. İstatistiksel yöntem.....	26
4. Bulgular	27
5. Tartışma.....	34
6. Sonuç.....	36
7. Kaynaklar	37

Kısaltmalar ve Semboller

AB2M: beta-2m protein ile ilişkili amiloidoz

AL: Amyloid light chain

ATTR: transtiretin amiloidozu

CR: tam yanıt

CRd: siklofosfamid, lenalidomid, deksametazon

CyBor-D: siklofosfamid, bortezomib, deksametazon

EF: ejeksiyon fraksiyonu

EMG: elektromiyografi

FLC: serbest hafif zincir

GFR: glomerular filtrasyon hızı

HATTR: herediter transtiretin gen mutasyonu

HKKN: kök hücre nakli

IG: immunoglobulinler

I-SAP: iyot ile işaretli serum amiloid P komponenti

MGUS: önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

MR: magnetik rezonans

NR: yanıt yok

NYHA: New York Kalp Derneği

PAB: pulmoner arter basıncı

PET: pozitron emisyon tomografisi

PFS: progresyonsuz sağkalım

PR: parsiyel yanıt

Pro-BNP: pro-beyin natriüretik peptit

QTc: kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TC PYC: teknesyum –pirofosfat sintigrafisi

VAD: vinkristin,adriamisin,deksemetazon

VGPR: çok iyi parsiyel yanıt

VGRP: Çok iyi kısmi yanıt

VMP: bortezomib,melfelan,prednizon

WHO: dünya sağlık örgütü

Tablolar listesi

Tablo 1: Hastalardan amiloidoz tanısı için ne zaman şüphelenmeli?.....	13
Tablo 2: Şüpheli hafif zincir amiloidozunun önerilen tanısal değerlendirilmesi	15
Tablo 3: Organ tutulumu: Etkilenen organın biyopsisi veya alternatif bir bölgede biyopsi	16
Tablo 4: AL amiloidozda prognostik faktörler	18
Tablo 5: AL amiloidozda kardiyak biomarker evrelemesi	19
Tablo 6. Örneklem grubu demografik özellikleri.....	27
Tablo 7. Hasta grubunda EKG, EKO ve laboratuvar bulguları.....	28
Tablo 8. Gruplar arası EKO ve EKG bulgularının karşılaştırılması.....	29
Tablo 9. Gruplar arası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	31
Tablo 10. Olgularda EKO ve EKG bulguları ilişkili korelasyon analizleri.	32

Grafik listesi

Grafik 1. Gruplar arası ortalama QTc dağılımı.....	30
Grafik 2. Gruplar arası ortalama ProBNP (pg/ml) dağılımı.	31
Grafik 3. Olgularda QTc ile ortalama TpTeV4 parametresi arasındaki korelasyon ilişkisi.	33
Grafik 4. Olgularda İVSd ile ortalama TpTeV3 parametresi arasındaki korelasyon ilişkisi.	33



Özet

Amaç: Kardiyak amiloloidoz, amiloid fibrillerin kalpte birikerek neden olduğu infiltratif bir hastalıktır. Klinik prognoz açısından AL amiloidozun daha kötüdür. Erken tanı çok önemli olmakla birlikte, günümüzde invaziv olmayan tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Çalışmamızın amacı kardiyak amiloidozda tarama ve tanıya yardımcı olacak parametleri araştırmaktır.

Materyel ve metod: Patolojik ve/veya radyolojik kardiyak olarak AL amiloidoz tanısı alan 35 hasta (20 kadın ve 15 erkek, yaş ortalaması $60,71 \pm 10,62$) retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, laboratuvar, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (QTc, TpTe V1-V6) ve transtorasik ekokardiyografi (EF, İVSd, SVDSç, SVSSç) verileri analiz edildi. QTc ve TpTe süreleri Cardio Calipers v3.3 uygulaması kullanılarak iki farklı deneyimli doktor tarafından hesaplandı.

Bulgular: AL Amiloidoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış QTc ve TpTeV2-V6 parametreleri saptandı ($p < 0,05$). Çalışmamızda olgularda ölçülen QTc değerleri ile TpTeV3 TpTeV4, TpTeV5 ve TpTeV6 parametreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi; yine İVSd değeri ile TpTeV2, TpTeV3, TpTeV4 ve TpTeV5 parametreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptandı.

Sonuç: İlk kez kardiyak AL amiloidoz hastalarında Tp-Te aralıklarının arttığına dair güçlü kanıtlar sunuyoruz. Bu da kardiyak morbidite ve ventriküler aritmiler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: AL Amiloidoz, Tp-Te aralığı , ventriküler aritmi

Abstract

Objective: Cardiac amyloidosis is an infiltrative disease caused by amyloid fibrils accumulating in the heart. The most severe type in terms of clinical and prognosis is related to AL amyloidosis. Although early diagnosis is highly crucial, noninvasive diagnostic methods have been developed today. The aim of our study is to investigate the parameters that will help in screening and diagnosis.

Material and method: Thirty-five patients (20 female and 15 male, mean age 60.71 ± 10.62 years) diagnosed with pathological and/or radiological cardiac AL amyloidosis were retrospectively analyzed. Demographic, laboratory, 12-lead electrocardiography (QTc, TpTe V1-V6) and transthoracic echocardiography (EF, IVSd, LVDSc, LVSSc) data of the patients were analyzed. QTc and TpTe durations were calculated by two different experienced doctors using the Cardio Calipers v3.3 application.

Results: Statistically significantly prolonged QTc and TpTeV2-V6 parameters were observed in the AL Amyloidosis group ($p < 0.05$). In our study, a positive, statistically significant correlation was found between the QTc values measured in the subjects and the TpTeV3, TpTeV4, TpTeV5 and TpTeV6 parameters; again, a positive, statistically significant correlation was found between IVSd value and TpTeV2, TpTeV3, TpTeV4 and TpTeV5 parameters.

Conclusion: For the first time; we present strong evidence of increased Tp-Te intervals in patients with cardiac AL amyloidosis. This suggests a relationship between cardiac morbidity and ventricular arrhythmias.

Keywords: AL Amyloidosis, Tp-Te interval, ventricular arrhythmia

GİRİŞ VE AMAÇ

Amiloidoz; organ ve yumuşak dokuların hücrele arası boşlukta amiloid fibril birikiminin neden olduğu bir hastalıktır. Öncü proteinin tipine göre amiloidoz sınıflandırması yapılır.

Amiloidoz alt tipleri:

- İmmunoglobulin Hafif Zincir (AL) Amiloidoz veya Primer Amiloidoz.
- Sekonder Amiloidoz
- Transtiretin Amiloidozu
- Beta-2-mikroglobulin Amiloidozu

Amiloidoz genellikle spesifik olmayan semptomlarla prezente olur. Tanıya gitmek için görüntülemeler, kan ve idrar testleri yeterli olmayabilir. Bütün bunlar amiloidoz tanısını zorlaştırır. (1)

Amiloidozdan şüphelendiren bazı bulgu ve laboratuvar özellikler mevcuttur. Diyabetik olmayan nefrotik sendromlu olguda, ekokardiyografide hipertrofinin eşlik ettiği iskemik olmayan kardiyomiyopatide, görüntüleme anormallikleri olmadan hepatomegali veya artmış alkalın fosfataz düzeylerinde, monoklonal proteinemiye eşlik eden kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati saptandığında veya monoklonal gammopati varlığı amiloidozdan şüphelenilmelidir.

Öncü proteinin türü, doku dağılımı ve biriken amiloid miktarı klinik bulguları büyük ölçüde belirler. Kalp, böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem ve/veya otonom sinir sistemi gibi çeşitli organlarda amiloid birikimi izlenebilmekle birlikte, prognozu en kötü olan organ tutulumu türü kardiyak amiloidozdur. (2)

Transtiretin amiloidozu ve hafif zincir amiloidozu (AL veya primer sistemik) kardiyak tutulumuna neden olabilir. Kardiyak ATTR kalıtsal (ATTRm) veya doğal tip (ATTRwt) olabilir. Kardiyak tutulum sıklığı, organ tutulum paterni ve

kardiyomiyopatinin prognozu amiloidoz tipleri arasında değişkenlik gösterir.(3) Değişken klinik fenotip ve genellikle özgül olmayan klinik özellikler, bu hastalıkta tanıda gecikmelere neden olabilir ve tanıda multidisipliner (hematoloji, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, nöroloji, nefroloji, kardiyoloji, romatoloji, gastroenteroloji) yaklaşım gerektirir. Gelişen tanı yöntemleri klinisyene kardiyak amiloidoz dahil tüm amiloidoz vakalarında erken tanı olanağını vermektedir. Amiloidozdan şüphelenilen hastalarda; noninvaziv ve invaziv tanı yöntemleri kullanılır.

AL amiloidoz ile uyumlu klinik bulgular var ise varsa idrar ve serum immunfiksasyonu ve serbest hafif zincir değerlendirilmesi yapılır.(4) Serum immünofiksasyon bulgularında lambda hafif zincir proteinemisinin yüksek sıklığı önemi bilinmeyen monoklonal gammopati, myelom ve monoklonal gammopatisi olan hastalarda AL amiloidoz lehine ayırt edici özelliktir.(5) Negatif serum ve idrar immünofiksasyonu ve normal Ig serbest hafif zincir (κ : λ) oranı varlığında (0.26-1.65) AL amiloidoz olasılığı düşüktür ve klinik şüphe çok yüksek değilse ileri tetkik edilmemelidir.

Abdominal deri altı yağ aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi birlikte amiloidozlu hastaların % 85'inde amiloid birikimini gösterir. Ek olarak Minor tükürük bezi biyopsisi de kullanılabilir.(6)

Hastanın hafif zincir varlığında ve uyumlu bir klinik prezentasyonda, tanıyı kesinleştirmek için biyopsi gerekir. Böbrek, karaciğer ve endomiyokardiyal biyopsi gibi invaziv işlemlerin maliyeti etkin değildir; invazivdir ve biyopsi sonrası kanama riskleri yüksektir. Bu gibi durumlarda klinik olarak tutulan organın biyopsisi genellikle gereksizdir.

Hem kemik iliği, hem de abdominal cilt altı yağ biopsisi amiloid birikimi için negatifse, hala % 15'lik oran ile hastanın amiloidoz olma ihtimali vardır. Şüphe yüksekse organ biyopsisi yapılmalıdır.(7)

Amiloidoz tanısı için pozitron emisyon tomografisi (PET-BT), iyot ile işaretli serum amiloid P komponent (İ-SAP) sintigrafisi, Tc-99m işaretli pirofosfat (Tc-PYP) sintigrafisi gibi nükleer tıp yöntemleri de önemlidir. Nükleer tıp yöntemlerdeki ilerlemeler tanı için doku biyopsisine olan ihtiyacı azaltmış olsa da, ilk şüphe kritik olarak klinik öykü, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografik bulgularına bağlı olmaya devam etmektedir.(8-11) Buna istinaden literatürde elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulgularını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Kardiyak amiloidozda QRS voltajı ve sol ventriküler (LV) duvar kalınlığı arasındaki paradoksal ilişki göz önüne alınarak kütle/voltaj oranının sadece QRS voltaj değerlendirilmesinden daha değerli olduğu saptanmıştır. (12, 13)

Ventriküler taşiaritmilerin tranmural repolarizasyon süresi ile ilişkisi bilinmektedir. T dalga tepe ve T dalga uç noktası arasındaki sürenin tranmural repolarizasyon dispersiyonunu QTc süresine göre daha net ifade eder.(14, 15) Tp-Te süresindeki uzamanın ventriküler taşiaritmiler ile ilişkisi bulunmuştur. (16, 17) Sarkoidoz hastalarını kapsayan retrospektif çalışmada Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmiler ile ilişkili bulunmuştur.(18)

Amiloidoz evresinin prognozla ilişkisi ve negatif korelasyonu olduğundan erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile prognozun düzeltilebileceği gösterilmiştir.(3)

Çalışmamızda AL amiloidoz tanılı hastalarda EKO ve EKG parametrelerini değerlendirerek hastalığın erken tanısına katkıda bulunacak yeni parametreleri bulmayı hedefledik. Kardiyak tutulum ile EKO parametreleri, QTc ve T dalga süreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Amiloidoz tipleri

Amiloidoz, çeşitli moleküllerin düşük molekül ağırlıklı alt birimlerinden oluşan protein fibrillerin hücre dışında birikmesi ile karakterize bir grup hastalıktır. Organ ve dokulardaki amiloid fibrillerin hücre dışı birikimi, organın fonksiyon kaybıyla sonuçlanır. Patogenezinde aynı zamanda bu amiloid fibrillerin doğrudan sitotoksik etki ettiğine dair de kanıtlar bulunmaktadır. (1)

Amiloid birikimi lokalize (belirli bir organ ve ya doku ile sınırlı) veya sistemik (vücuttaki çeşitli organ ve dokularda) olabilir. Geçmişte primer olarak bilinen AL (immünoglobulin hafif zinciri) amiloidoz, sistemik amiloidozun en yaygın türüdür. (4)

AL amiloidoz multipl myelom ile yakın ilişkilidir. Normal kemik iliginde kappa hafif zincir daha fazla sentezlenmesine rağmen , AL amiloidozda klonal plazma hücreleri 3:1 oranında lambda hafif zincirini kappadan daha fazla sentezlerler.(4)

AA (eski adıyla sekonder) amiloidoz, inflamatuvar protein serumu amiloid A'dan türetilir. AA amiloidoz, romatizmal hastalıklar, ailesel Akdeniz ateşi, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı, tüberküloz veya ampiyem gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkar. (19)

Kalıtsal amiloidoz, anormal bir genin neden olduğu nadir bir amiloidoz türüdür. Kalıtsal amiloidozise neden olabilecek birkaç anormal gen vardır. Bunlardan en yaygını transtiretin (TTR) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ATTR'dir. Amiloidin vahşi tip (normal) transtiretinden türetildiği yaşa bağlı amiloidoz, yaşlı erkeklerin kalplerini etkileyen ve ATTRwt amiloidozu olarak adlandırılan yavaş ilerleyen bir hastalıktır.(3)

Amiloid birikintileri bazen sistemik bir hastalık kanıtı olmaksızın izole olarak ortaya çıkabilir; izole mesane veya trakeal amiloidoz bu tür sunumların en yaygın olanlarıdır.(20)

Diyalizle ilişkili beta2-mikroglobulin amiloidozu, mekanik filtrasyon yoluyla kanda biriken atıkları gidermek için uzun süreli böbrek diyalizi yaşayan bireylerde ortaya çıkabilecek bir sistemik amiloidoz türüdür. ABM2 (beta-2m proteini ile ilişkili amiloid) olarak da bilinen bu amiloidoz formu, normal fonksiyonlu böbrekte temizlenen bir tür amiloid proteini olan beta2-mikroglobulinin birikimi ile ilişkilidir. Diyalizle ilişkili beta2-mikroglobulin amiloidozu uzun dönem diyalize giren hastalarda görülür. Böbrek fonksiyonu normal veya hafif derecede azalmış olan veya böbrek transplantı olan hastaları etkilemez. (21)

1.2 Amiloidozla etkilenen organ ve sistemler

Amiloidoz genellikle çeşitli klinik tablolarla sonuçlanan bir sistemik hastalıktır. Bu nedenle, bir hasta birçok uzmana, en yaygın olarak da nefrolog, kardiyolog veya nöroloğa başvurabilir. Tedavideki son gelişmeler, hastanın tam olarak fayda görmesi için erken ve kesin tanıyı kritik hale getirmiştir. Çoğu hastada birden fazla organ tutulumu vardır ve bu nedenle aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin birlikte bulunması, amiloidoz şüphesini arttırmalıdır:

1.2.1 Böbrek

Böbrek AL ve AA amiloidozda en sık tutulan organdır, ancak nadiren hATTR amiloidozunda da rol oynar. Proteinüri böbrek tutulumunun olağan bulgusudur ve genellikle nefrotik sendromla sonuçlanır. Daha az olarak; amiloid, böbrek hastalığının ilk işareti olarak biyokimyasal analizlerde azotemiye neden olur. Kalp yetmezliği olmaksızın ödem, hiperkolesterolemi varlığı gibi nefrotik sendromun diğer komponentleri de prezentasyonda görülebilir. Böbrekler soluk ve sert hale gelir, ancak amiloidozda büyük böbrekler de yaygın olarak görülür.(22)

1.2.2 Kalp

Ekstraselüler alanda amiloid birikimi ile gelişen restriktif kardiyomiyopatidir. Amiloidoz sıklıkla kalbi tutar. Kalp tutulumu AL ve ATTRm amiloidozunda yaygın olarak görülür ve ATTRwt amiloidozunun en yaygın fenotipidir. Kalbin amiloid infiltrasyonu ventriküler duvar kalınlaşması ve kalp yetmezliğinin gelişmesi ile sonuçlanır. Kalın ventrikül duvarlarında hızla ilerleyen konjestif kalp yetmezliği, AL kardiyak amiloidozun klasik bir prezentasyonudur. Kalp her zaman senil amiloidozda, sıklıkla TTR amiloidozunda etkilenir ancak neredeyse hiçbir zaman ikincil amiloidozda tutulmaz.(3)

Kalp tutulumunun yaygın semptomlarına: Kardiyomegali, aritmiler, düşük voltaj ve konjestif kalp yetmezliği, amiloidozun en sık görülen kardiyak komplikasyonlarıdır. Nodüler amiloid fibril birikintileri perikard ve endokard tabakalarında bulunabilir.

Amiloid proteinin atrium infiltrasyonunun neden olduğu elektromekanik disosiasyon, atrial fibrilasyon, sinus ritminde bile olsa apikal trombüs ve tromboembolik olaylarda artırıcı sebep olabilir. (23-25)

Elektrokardiyografide düşük voltaj ile ekokardiyografide artmış duvar kalınlık artışı kardiyak amiloidoz için klasik bulgudur.(26) Kardiyak AL amiloidozda düşük voltaj sıklığı %60 iken, ATTR ‘de bu %20’dir (27, 28) Düşük voltaj spesifik ve prognostiktir, ancak erken tanımlama için yararlı değildir. Düşük voltaj-kütle oranı, infiltratif kardiyomiyopatinin ayırt edici özelliğidir ve daha duyarlıdır. (29)

Toplam QRS Skoru/Sol ventrikül duvar kalınlığının değerlendirildiği bir çalışmada, bu oran 92,5 mV/cm sınır değeri olarak belirlenmiş ve kardiyak amiloidoz tanısı için %100 duyarlılığa ve %83 spesifikliğe sahip sonuçlar vermiştir. (13)

Geçirilmiş miyokard infarktı yokluğunda görülen patolojik Q dalgası kardiyak amiloidoz hastalarının % 70'inde mevcuttur.(30)

1.2.3 Sinir sistemi

Renal veya kardiyak tutulumdan daha az yaygın olmasına rağmen, nöropati amiloidozda önemli bir sorun olabilir. Bazen, AL amiloidozunun baskın özelliği olarak ortaya çıkar. Kalıtsal amiloidozun spesifik mutasyonlarında (özellikle başlangıçta ailesel amiloid polinöropatisi olarak bilinen V30M), hastalığın birincil özelliğidir. (31)

Nöropatik ağrı zaman zaman önemli olsa da, nöropati genellikle ağrısız ve sensorimotor özelliktedir. Bu semptomlar : ayaklarda bacaklara ve sonrasında üst ekstremitelere ilerleyen uyuşma ve karıncalanma hisleri olan duyuşal nöropati; ayaklarda başlayan ve yukarı doğru hareket kaybı ile motor nöropati. Karpal tünel sendromu, median sinir sıkışmasına neden olan yumuşak doku infiltrasyonu nedeniyle yaygın olarak görülür.

hATTR amiloidozda, periferik nöropatiye sıklıkla diyare, hipohidroz, postural hipotansiyon ve erkeklerde erektil disfonksiyon gibi otonom nöropatiler eşlik edebilir. Postöral hipotansiyon derin olabilir ve tekrarlayan senkop ataklarına neden olabilir. Sistemik amiloidoz, merkezi sinir sistemini içermez ve Alzheimer hastalığı ile ilgisi yoktur.(31)

1.2.4 Dalak,Karaciğer

Amiloidoz karaciğer ve dalağı etkileyebilir. Dalakta amiloid tutulumu spontan rüptür riskini artırır. AL amiloidozunda belli oranda karaciğer tutulumu yaygındır. AA amiloidozunda da bu oran yaygındır, ancak hATTR amiloidozunda görülmez. (32)

Çoğu hastada karaciğer tutulumu asemptomatiktir. Hepatosplenomegali en dikkat çeken bulgudur. Genel olarak, amiloidle infiltre karaciğer çok sert palpe edilir. Özellikle alkalin fosfataz olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinde

anormallik erken dönemde saptanır. Kolestatik paternde karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. Genellikle, karaciğerin sentez fonksiyonu hastalığın son evrelerine kadar önemli ölçüde etkilenmez. Hiperbilirubinemi kötü prognozla ilişkilidir. Karaciğer amiloidozu nadiren izole görülür ve genellikle başka organ tutulumuyla birlikte dir.(32)

1.2.5 Gastrointestinal sistem

Amiloidoz gastrointestinal sistemi de etkileyebilir. Gastrointestinal sistemdeki amiloid birikimi, özofagusta, ince ve kalın barsaklarda motilite bozukluğuna neden olabilir. Malabsorpsiyon, ülserasyon, kanama, azalmış gastrik motilite, psodoobstrüksiyon, ishal de görülebilir. Tat kaybı ve amiloid infiltrasyonundan dilin (makroglossia) genişlemesi nedeniyle katı yiyecekleri yemede zorluk, kilo kaybına neden olabilir veya kilo kaybı sistemik hastalığın spesifik olmayan bir tezahürü olabilir. Otonom nöropatisi olan hastalarda, mide boşalması bozulur ve bu da erken tokluk hissi ile sonuçlanır.(33)

1.2.6 Cilt

Deri sıklıkla primer amiloidozda tutulur. Dermatolojik tutulum neredeyse tamamen AL amiloidozu ile sınırlıdır ve yumuşak doku, deri ve vasküler anormalliklerden oluşur. Periorbital purpura kapiller fragilitenin bir sonucudur ve öksürük, hapşırma veya ıkınma sonrası ortaya çıkabilir. Purpurik lezyonlar, göz kapaklarını ovalama gibi basit eylemlerden sonra ortaya çıkabilir.(34)

Yumuşak doku infiltrasyonu makroglossiye ve ses kısıklığına neden olabilir, ancak vokal kordlar genelde normal olarak visualize edilir. Rastlanan cilt lezyonları bazen sadece mikroskopik olarak saptanır. Yüzde ve boyunda balmumu görünümlü papüler lezyonlar görülebilir. Ayrıca aksiller, anal ve inguinal bölgede de ortaya çıkabilirler. Etkilenebilecek diğer alanlar kulak kanalı veya dil gibi mukoza bölgeleridir. Endurasyon, purpura, alopesi, glossit ve kuru ağız (kserostomi) de mevcut olabilir.(34)

1.2.7 Solunum sistemi

Amiloidoz ile ilişkili solunum sistemi problemleri genellikle paralel kardiyak semptomlardır. Lokalize amiloidoz formunda, amiloid birikintileri; paranasal sinüslerde, trakea ve bronş ağacında obstrüksiyona sebep olabilir. Plevral efüzyon, amiloidoz nedeniyle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda oldukça yaygındır, ancak kalp yetmezliği evresiyle orantısız büyük tekrarlayan plevral efüzyonlar plevral amiloidozu düşündürür.(35)

1.2.8 Kas-İskelet sistemi

Eklem sinovyal membranlarında amiloid birikmesine bağlı olarak amiloidozda eklem anormallikleri (artropati) ortaya çıkar. AL amiloidozunda ve bazen diyalizle ilişkili amiloidozda ortaya çıkabilir. Tutuluma eklem kıkırdağı veya sinovyal membran ve eklem sıvısı da dahil olabilir. Semptomlar romatoid artritinkilere benzerdir. Kas dokusundaki amiloid birikintileri kas güçsüzlüğüne ve kas değişikliklerine (psödomiyopati) neden olabilir. (34)

Amiloidoz belirtileri kanama bozuklukları ile de ortaya çıkabilir. Bunlar, ciltteki kan damarlarında belirli pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği veya küçük amiloid depolarının birikiminden kaynaklanabilir.

Diyalizle ilişkili beta2-mikroglobulin amiloidozu genellikle kemikleri ve eklemleri etkiler.(21)

1.3 AL Amiloidoz

İmmünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu, sağlam bir molekül veya bir fragman olarak κ veya λ tipi bir monoklonal hafif zincir üreten klonal kemik iliği plazma hücreleri popülasyonu ile karakterizedir.(36) Serbest hafif zincirlerin (FLC'ler) serum seviyelerindeki artış, uzun yıllar boyunca AL amiloidoz gelişiminden önce gelir. Bu çözünmeyen protein depoları, dokularda birikir ve organ işlevini bozar. Dolaşan çözünür hafif zincirler de dokular için doğrudan toksik olabilir. Kıvrımlı tabaka konfigürasyonu, polarize ışık altında bakıldığında

Kongo kırmızısı ile pozitif boyanmadan sorumludur; Bu boyama AL amiloidoz tanısı için gereklidir.(37)

İsveç'te, AL tanısı sonrası ortalama sağkalım üç yıldır. Milyonda 8 insidansının olduğu tahmin edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin % 0,8'inden sorumludur. (38)

1.4 Amiloidozda tanı

Amiloidozun teşhisi özellikle zordur, çünkü bu bozukluk için tek bir görüntüleme, kan veya idrar testi yetmez. Sunulan semptomlar genellikle daha yaygın bozuklukların semptomlarını taklit eder.

Diyabetik olmayan nefrotik sendromlu herhangi bir hastada AL amiloidoz tanısından şüphelenilmelidir; ekokardiyografide “hipertrofi” ile iskemik olmayan kardiyomiyopati; karaciğerde görüntüleme anormallikleri olmadan hepatomegali veya artmış alkalın fosfataz değeri; bir monoklonal protein ile kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati; veya açıklanamayan yorgunluğu, ödemi, kilo kaybı veya parestezisi olan bir hastada bir monoklonal gammopati varlığı da bunlara örnektir. Tablo1.

Monoklonal gammopatisi olan bir hastada proteinüri varlığı, taşma nefropatisi olan bir multipl miyelom ile karıştırılabilir. Sinir sistemi tutulumlu amiloidozlar bazen yanlış olarak kronik bir enflamatuvar demiyelinizan polinöropati tedavisi; plazma değişimi ve immünoglobulin (Ig) infüzyonları alırlar.(31)

Tablo 1: Hastalardan amiloidoz tanısı için ne zaman şüphelenmeli?

- Nefrotik düzeyde proteinüri
- Kardiyomiyopati nedenli yorgunluk ve miyopati
- Sensorimotor periferik nöropati
- Görüntüleme anormalliği olmayan hepatomegali

*Eğer idrar ve serum immünfiksasyon, elektroforez, serbest kappa lambda düzeyleri, kemik iliği, cilt altı yağ dokusu aspirasyonu veya gerekli organ biyopsisi pozitif ise

AL amiloidoz ile uyumlu klinik varsa tetkiki zamanı ilk olarak idrar ve serum immünfiksasyonu ve FLC değerlendirilmesi yapılır.(4) Serum immünofiksasyon bulgularında lambda hafif zincir proteinemisinin yüksek sıklığı MGUS, myelom ve amiloidoz monoklonal gammopatisi olan hastalarda AL amiloidoz lehine ayırt edici özelliktir.(5) Negatif serum ve idrar immünofiksasyonu ve normal Ig FLC ($\kappa:\lambda$) oranı varlığında (0.26-1.65) AL amiloidoz olasılığı düşüktür ve klinik şüphe çok yüksek değilse ileri tetkik edilmemelidir. (39)

Hastanın hafif zincir anormalliği ve uyumlu bir klinik prezentasyonu varlığında, tanıyı kesinleştirmek için biyopsi gerekir. Böbrek, karaciğer biyopsisi ve endomiyokardiyal biyopsi gibi invaziv işlemler maliyet etkin değildir; invazivdir ve biyopsi sonrası kanama riskleri yüksektir. Bu gibi durumlarda klinik olarak tutulan organın biyopsisi genellikle gereksizdir. (7, 40)

Abdominal deri altı yağ aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi birlikte amiloidozlu hastaların % 85'inde amiloid birikimini gösterir.(41, 42) Ek olarak Minor tükürük bezi biyopsisi de kullanılabilir.(6) Hem kemik iliği, hem de abdominal cilt altı yağ biopsisi amiloid birikimi için negatifse, hala % 15'lik oran ile hastanın amiloidoz olma ihtimali vardır. Şüphe yüksekse organ biyopsisi yapılmalıdır.(7)

Klinik olmaksızın kemik iliği örneğinde kongo kırmızısı pozitifliği saptanan hastaların sadece % 2.7’de amiloidoz gelişme ihtimali vardır. Bu nedenle, MGUS veya myelomda kemik iliğinin rutin kongo kırmızısı ile boyanması yapılmaz. (43)

Amiloid birikintileri tanımlandığında, amiloidozun lokal veya sistemik olup olmadığını belirlemek önemlidir. Lokalize amiloidoz için tipik bölgeler arasında deri, larinks, bağırsak veya böbrek pelvisini, üreteri, mesaneyi ve üretrayı içerebilen idrar yolu bulunur.(34, 44-47) Amiloid tespit edilen pulmoner nodüller sıklıkla hafif zincirlerden veya transtiretinden oluşan lokalize birikimlerdir.(35) Kolonda veya midede, özellikle bir polipte veya bir ülserin kenarında bulunan depozitler dejeneratif amiloidi temsil edebilir.(20)

Lokalize amiloidozu sistemikten ayırmanın bir yolu da 18-FDG PET/BT görüntülemesidir ki lokalize amiloidozda dev hücrelerin belirgin FDG tutulumu sistemik amiloidozla kıyasla daha fazladır. Böylece 18-FDG PET/BT sistemik amiloidoz (amiloid bölgesinde artmış FDG alımı yok) ve lokalize amiloidoz (amioid bölgesinde inert edilmiş FDG alımı) arasındaki farklılaşmayı saptayarak tanıya yardımcı ola bilir. Tanı dışında bu bulgunun tedavi değerlendirme ve takibinde yaygın klinik kullanımı vardır.

İyot ile işaretli serum amiloid P komponent (İ-SAP) sintigrafisi de bu ayrımın yapılmasında bazı merkezlerce kullanılmaktadır. Nükleer tıbbın tanıda bir diğer katkısı da kardiyak amiloidoz tanısı için kullanılan pirofosfat sintigrafisidir. (48)

Tablo 2: Şüpheli hafif zincir amiloidozunun önerilen tanısal değerlendirilmesi

- Amiloid depolarının hafif zincir kökenli olduğunu doğrulama
- Serum and idrar elektroferez ve immunfiksasyon ve
- İmmunoglobulin serbest hafif zincir testleri
- Kantitatif immunoglobulin testi
- Kemik iliği aspirasyon, biyopsisi ve Kongo kırmızısı ile boyanma analizi
- Tam kan sayımı,alkalen fosfataz ve kreatinin testleri
- Ekokardiyografi
- Troponin testi
- NT-proBNP testi
- Bilirubin, prothrombin zamanı ve faktör X düzeyi

Tablo 3: Organ tutulumu: Etkilenen organın biyopsisi veya alternatif bir bölgede biyopsi

Böbrek	24-saatlik idrarda protein >0.5 g/gün
Kalp	başka kardiyak neden yokken Eko'da >12 mm septum duvar kalınlığı
Karaciğer	Total karaciğer boyutu >15 cm (KC yetersizliği yokken) veya alkalen fosfataz NÜS >1.5 kat
Sinir	Periferal: simetrik alt ekstremité sensorimotor bozukluk Otonomik: mide boşalmasında uzama, psödoobstruksiyon, erektil disfonksiyon ortostatik hipotansiyon
Gastrointestinal trakt:	Semptomlarla direk biyopsi doğrulaması
Akciğer	Semptomlarla direk biyopsi doğrulaması Intertisyel radyografik pattern
Yumşak doku	genişlemiş dil, klinik artropati Karpal tunel sendromu

* Histolojik tanısını doğrulamak için alternatif yerler mevcuttur:

1.5 Amiloidozda prognoz

Amiloidozda prognozun esas belirleyicisi, kardiyak tutulumun kapsamıdır. Kardiyak tutulumun doğru tanımı son otuz yılda gelişmiştir. Başlangıçta kardiyak tutulum kardiyomegali ile kalp yetersizliği ve göğüs grafisinde plevral efüzyonlar anlamına geliyordu.(49) Duvar kalınlaşması, granüler parlak görünüm, diyastolik gevşeme anormallikleri, kapak kalınlaşması ile sağ ventrikül disfonksiyonu ve anormal ekokardiyografik bulguların prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (50)

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin kardiyak amiloidoz tanısı ve prognozu için giderek daha fazla kullanıldığı gösterilmiştir. Geç gadolinyum tutulumun görüntülemesi, amiloidoz teşhisi için oldukça hassas ve spesifiktir.(51) Kalbin Tc PYP veya DPD ile radyonüklid görüntülenmesinin, TTR kardiyak amiloidozdan ayırt edilmesinde yararlı olduğu bulunmuştur.(48)

Serum troponin T ve I , NT - proBNP değerleri yüksekliği mortalitenin güçlü bir prognostik göstergeleridir. Kardiyak biyobelirteçlerin değeri geleneksel olarak tedavi edilen ve hematopoietik kök hücre nakli (HKKN) olan hastalarda değerlendirilmiştir.(52) Birkaç çalışma, ileri evre kalp hastalığı olan hastaların HKKN'den dışlanması gerektiğini göstermiştir.(53) HKKN'den önce yüksek saptanan troponin T seviyesi erken mortalite öngörmektedir ve nakil için bir dışlama kriteri olabilir.(54) İleri kalp yetmezliği olan hastalar (NT - proBNP> 8500 pg / L) standart ajanların klinik çalışmaları için zayıf aday olarak değerlendirilir.(55) Analizler sonucu troponin T düzeyleri 77 ng/L altında (medyan sağkalım 10.6 aydır) ve NT - proBNP düzeylerinin 200 pg/ml altında saptanması tedavi alan hastalarda uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur .(1, 56)

Tanı anında %10 veya daha fazla plazma hücresi saptanmasının AL amiloidoz hastalarında erken ölüm ile ilişkili bulunmuştur.(57) Tanıdaki Ig FLC seviyesi, tutulan organ sayısı ve serum ürik asit seviyesi prognozla ilişkilendirilmiştir.(2, 37, 58)

Amiloidozun evresi prognozda önemlidir. Evre I hastalıkta medyan sağkalım elde edilememiştir; evre II-IV için medyan sağkalım sırasıyla 96.5, 58.2 ve 22.2 ay saptanmıştır.(59). T(11;14) translokasyonu, 1q mutasyonu , 14q ve 1p delesyonunun olumsuz bir prognostik etkisi olduğu görülmektedir.(60) T(11;14) ayrıca bortezomib tabanlı tedavilere daha düşük bir yanıt oranı öngörmektedir (61)

Renal amiloidozda proteinürideki %75'lik bir azalma belirgin şekilde artmış sağkalım ile ilişkilidir.(62, 63)

Tablo 4: AL amiloidozda prognostik faktörler

Kötü Prognostik Faktörler	İyi Prognostik Faktörler
Kardiyak Faktörler - Senkop - Sistolik kan basıncı <100 mmHg - Yüksek kardiyak biomarker - Kötü NYHA sınıflandırma skoru - Klinik kalp yetmezliği - Plevral effüzyon - Azalmış ejeksiyon fraksiyonu - Ventriküler aritmiler - İntraventriküler duvar kalınlığı >15mm	- İzole renal tutulum - İzole periferik non-otonomik nöropati
Plazma hücre klonunun ölçümleri - dFLC > 180mg/L - Kemik iliği plazmasitozu - Yüksek plazma hücresi siklin D1 ekspresyonu - Sitogenetik anomalileri	
Diğer Faktörler - Karaciğer tutulumu - Renal tutulum (Kre CL < 50ml/dk) - Otonomik nöropati - Ürat düzeyinin artması - Beta-2 mikroglobulin artışı - Kötü performans statüsü - İki'den fazla organ tutulumu	

* NYHA - New York Kalp Cemiyeti'nin konjestif kalp yetersizliği sınıflaması

Tablo 5: AL amiloidozda kardiyak biomarker evrelemesi

Biomarkerlar		Eşik Değer
Troponin	Troponin T	<0.035 mcg/L
	Troponin I	<0.1 mcg/L
	High sensitif troponin	<77 ng/L
Beyin Natriüretik Peptid	NT-ProBNP	<332 ng/L
	BNP	<100 ng/L
Evreleme	Tanım	Median Sağkalım (ay)
Evre 1	Troponin ve BNP eşik değerinin altında	26.4
Evre 2	Troponin veya BNP eşik değerinin üstünde	10.5
Evre 3	Troponin ve BNP eşik değerinin üzerinde	3.5

1.6 Amiloidozda tedavi

AL amiloidoz tedavisinin üç amacı vardır: 1-Monoklonal protein üretimini en kısa sürede azaltmak. 2- Ajanların toksik etkilerini dikkate alarak terapiyi bireyselleştirmek. 3-Yaşam kalitesini iyileştirmek, morbidite ve mortaliteyi en aza indiren organa yönelik destekleyici bakım yapmak.

Genel olarak, multipl miyelomda etkili olan herhangi bir kemoterapi şemasının AL amiloidozda etkili olması beklenilir. Oral melfalan ve prednisolon kullanan geleneksel yaklaşımlar ortalama sağkalım yararı sağlar ve melfalan - deksametazon kombinasyonunun yerine geçmiştir. Yüksek doz melfalan ile birlikte otolog kök hücre transplantasyonu uzun süreli genel sağkalım ile plazma hücresi klonunun daha hızlı kontrol sağladığı görülmektedir. Lenalidomid, talidomid ve bortezomib dahil miyelomda standart tedaviler olan proteazom inhibitörleri ve immünomodülatör ajanlar , hem başlangıç hem de relaps / refrakter olan hastalarda iyi sonuçlar göstermiştir.

Amiloidoz tedavisi için kemoterapi 1972 yılında melfalan ve prednizon olarak başladı. (64)Medyan sağkalım 12-18 aydı.(65) Kemoterapide saptanan FLC'nin normalleştirilmesi amaçlanmıştır.(66) Tedavi, HKKN'nin uygulanmasına kadar değişmeden kaldı. Amiloidoz tedavisinde HKKN kullanımının temeli, klonal plazma hücre popülasyonları tarafından üretilen amiloidojenik hafif zincirin hızla ortadan kaldırabilmesine dayanmaktadır.(22) %65'e kadar organ yanıt oranları bildirilmiştir.(67)

Prospektif randomize bir çalışma, HKKN ile tedavi edilen hastalar için bir sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığını ve bir meta analiz de amiloidoz için HKKN'nin yerini araştırmıştır.(53, 68) Transplantasyonu melfalan deksametazon rejimi ile karşılaştıran bir çalışmada HKKN sadece kemoterapiye göre üstün bulunmuştur.(69)

Nakil ile ilişkili mortalite oranı 2009'dan bu yana % 2.5'e düşmüştür.(70) İleri konjestif kalp yetmezliğinin başlamasından önce teşhis edilen kardiyak amiloidozlu hastalar için HKKN ile iyi sonuçlar bildirilmiştir.(71, 72)

HKKN sonrası 10 yıllık sağkalım %25 ve tedaviye tam yanıt veren hastalar için 10 yıllık sağkalım oranı %53'tür.(73) Mayo klinikte bulunan tüm hastaların on yıllık sağkalım oranı %43 olarak saptanmış.(74)

Amiloidoz hastalarının bir kısmı nakil için uygun olmuyor. Bununla birlikte, bortezomib'e yanıt, başlangıçta transplant - uygun olmayan hastaların bir çoğunu HKKN geçirebilecek kapasiteye getirebilmesi saptanmıştır.(75)

Tedaviye yanıt değerlendirilmesinde hematolojik ve organ kriterleri dikkate alınır. Hematolojik kriterler bunlardır:

- Tam Yanıt (CR) : Negatif SPEP/IFE, UPEP/IFE, normal FLC oranı
- Çok İyi Parsiyel Yanıt (VGPR): dFLC < 40 mg/L
- Parsiyel Yanıt (PR): dFLC ' de %50'den fazla azalma
- Yanıt Yok (NR): dFLC'de %50'den az azalma

Organ yanıt kriterline:

- Kalp: NT-proBNP yanıtı (NT-proBNP’de %30 dan fazla azalma) veya NYHA sınıf yanıtı (NYHA sınıflaması 3-4 olan hastalarda en az 2 sınıf azalma)
- Böbrek: 24-saatlik idrar protein kaçağında >%50 azalma, kreatinin/kreatinin klirensinde bazal değere göre %25’den fazla kötüleşme olmaması
- Karaciğer: Anormal ALP düzeyinde > %50 azalma, Radyografik olarak karaciğer boyutunda 2 cm azalma
- Periferik Sinir Sistemi: Elektromiyogram sinir iletim hızındaki iyileşme

1.6.1 Amiloidozun geleneksel tedavisi

Melfalan ve prednizonun iki randomize faz III çalışmada kolşisine üstün tedavi olduğu gösterilmiştir.(76-78) HKKN için uygun olmayan 46 hastanın melfalan ve deksametazon ile tedavi sonrası organ yanıtı, hastaların % 48’inde görülmüştür. 6. yılda sağkalım yaklaşık % 50 olarak bulunmuştur.(79, 80)

İleri kardiyak amiloid tutulumu olan hastalarda, erken ölüm yaygındır. İmplant edilebilir kalp defibrilatörleri ile kardiyak ölüm önlenemeyebilir.(81)

1.6.2 Amiloidoz tedavisinde 6 yeni ajan

1.6.2.1 Talidomid

Yüksek doz talidomid içeren rejimlerde semptomatik bradikardi, periferik ödem, döküntü ve bilişsel yan etkiler saptanmış. Daha düşük doz talidomid içeren rejimlerde kombine rejimlerde kabul edilebilir toksisiteye ve yüksek yanıt oranlarına ulaşılmıştır. AL amiloidoz hastalarında talidomid ile yapılan bir çalışmada, hastaların % 48’inde hematolojik yanıt rapor edilirken, %19’unda tam hematolojik yanıt saptanmış. Aynı zamanda tedaviyle ilişkili toksisite yüksek , ilacın tolere edilebilirliği ise düşük saptanmış.(82) Kardiyak amiloidoz tanılı 22 hastada talidomid, oral melfalan ve deksametazonlu kemoterapi sonrası 8 hematolojik ve 4 organ yanıtı elde edilmiş.(80) Talidomid, siklofosfamid ve

deksametazonlu rejimde progresyonsuz medyan sağkalım 36ay olarak saptanmış.(83)

1.6.2.2 Lenalidomid

Lenalidomid, AL amiloidoz tedavisinde deksametazon ile birlikte kemoterapi rejimlerinde kullanılır. Major yan etkileri, sitopeni, döküntü, yorgunluk ve kramplarını içerir.(84)

Lenalidomid (10 mg), melfalan (4 gün boyunca 0.18 mg / kg) ve deksametazon (haftada 40 mg) çalışmasında, evre II veya III kardiyak amiloidozu olan 25 hastanın 22'sinde, 1 yıllık sağkalım oranı %58, organ yanıtı ise %8 olarak saptanmış.(85)

Amiloidoz hastalarında, amiloidozu böbreği tutmamış olan hastalarda bile lenalidomid böbrek fonksiyonlarını sıklıkla kötüleştirebilir. (86)

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda NT - proBNP düzeylerinde yükselme riski daha yüksektir. Bu genellikle hastanın klinik kötüleşmesi ile ilişkilidir. Lenalidomid kardiyak tutulumu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır.(87) Bortezomib veya melfalan tedavi başarısızlıklarından sonra Lenalidomid kurtarma tedavisiyle % 41'lik bir hematolojik yanıt oranı elde edildiği bildirilmiştir. (88)

1.6.2.3 Pomalidomid

Üçüncü nesil bir immünomodülatör ajandır . 29 hafif zincir amiloidoz hastalarını içeren çalışmada bir talidomid türevi olan pomalidomid değerlendirilmiş. Tüm hastaların %38 hematolojik yanıt ve 7 hastada organ yanıtı alınmış. (89)

1.6.2.4 Bortezomib

Çalışmalar, bortezomib'in AL amiloidozunda en etkin ajan olduğunu değerlendiren bir proteozom inhibitörüdür.

Bortezomib'in AL amiloidozunda kardiyak fonksiyonu başarılı bir şekilde iyileştirdiği bildirilmiştir.(90) HKKN'den sonra yanıt değerini arttırmak için bortezomib ve deksametazon kombinasyonu kullanılmış bir çalışmada 19 hasta nakil sonrası bortezomib ve deksametazon almış ve %67'sinde tam organ yanıtı saptanmış. (91) 33 ulusal merkezden elde edilen veriler, deksametazonlu veya deksametazon olmadan bortezomib alan 94 hastayı rapor eden başka bir çalışmada birleştirilerek ortak değerlendirilmiştir.(92) Hastaların %71'inde hematolojik, % 29'unda ise kalp yanıtı saptanmıştır.

Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon ile birleştirilmiştir bir rejim (CyBorD) tedavi edilmemiş veya relaps / refrakter hastalığı olan hastalarda etkisi gösterilmiştir. HKKN için uygun olmayan hastalarda da ön tedavi strajesi olarak kullanıla biliyor. 17 hasta içeren (10 hasta tedavi naif) bir çalışmada %94'lük bir yanıt oranına ulaşılmış, %71'inde tam yanıt elde edilmiştir. Tedavi sonrası 3 hasta nakil için uygun hale gelmiştir.(93) 43 hastadan oluşan ikinci bir kohortta % 81'lik bir hematolojik yanıt oranı elde edilmiş ve bunların % 42'si tam yanıt olarak kaydedilmiştir.(94)

Yeni teşhis edilen AL amiloidoz hastalarında Bortezomib melfalan - prednizon (VMP) tedavi rejimi ile hematolojik yanıt oranı %84, nöropatide %44 yanıt bildirilmiştir.(95)

1.6.2.5 Daratumumab

Daratumumab ; etkili tedavi yanıtının alındığı,AL amiloidoz tedavisi için ideal bir ajan olan oldukça etkili bir anti-plazma hücre tedavisidir. Stanford Üniversitesi'nde, 12 aylık bir süre içinde daratumumab ile tedavi edilen tüm AL amiloidozlu hastaların retrospektif incelemesi yapılmış. (96) Hastaların sırasıyla % 72 ve % 68'inde kalp ve böbrek tutulumu saptanmış. Daratumumab standart programda 8 hafta boyunca haftada 16 mg / kg'lık bir dozda intravenöz olarak uygulanmış, ardından 8 hafta boyunca her iki haftada bir ve daha sonra her 4

haftada bir uygulanmış. Hematolojik yanıt oranı % 6 ve bunun % 36'sı tam yanıt (CR) olarak elde edilmiş.

Mayo Kliniğinde relaps veya refrakter AL amiloidozu olan 41 hastada (20 monoterapi ve 21 kombinasyon tedavisi alan) Daratumumab tabanlı tedaviler uygulanmış. Ortalama 7.5 aylık takipten sonra 30 hastada hematolojik yanıt oranı %80 olarak bulunmuş. 8 (%33) hastada kardiyak, 6 (%32) hastada böbrek yanıtı görülmüş.

Tam bir hematolojik yanıt alınan hastalarda böbrek nakli başarılı olabilir (42 ayda %80 greft sağkalımı). AL'de renal transplantasyon mümkündür. Amiloid öncü protein üretimi azaldığında ortalama 8.9 yıllık greft sağkalımı bildirilmiştir. (97)

Kardiyak transplantasyon teorik olarak mümkündür ancak daha sonraki amiloid birikmesini önlemek için plazma hücre popülasyonunun sıkı kontrolü gereklidir. Dokuz AL amiloidoz hastasının tümü, greftte sadece bir amiloid nüksü saptanması ile yaşamaktadır.(98)

2. Materyel ve metod

Patolojik ve/veya radyolojik kardiyak olarak AL amiloidoz tanısı alan 35 hasta (20 kadın ve 15 erkek, yaş ortalaması $60,71 \pm 10,62$) retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, laboratuvar, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (QTc, TpTe V1-V6) ve transtorasik ekokardiyografi (EF, İVSd, SVDSç, SVSSç) verileri analiz edildi. QTc ve TpTe süreleri Cardio Calipers v3.3 uygulaması kullanılarak iki deneyimli doktor tarafından hesaplandı.



3. İstatistiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Kikare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Spearman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. Bulgular

Çalışmamıza Primer Amiloidoz tanısı almış 35 hasta grubu ve 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $59,39 \pm 9,70$ (Dağılım aralığı=40-88 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; hasta grubunun yaş ortalaması $60,71 \pm 10,62$, kontrol grubunun ise yaş ortalaması $58,06 \pm 8,70$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla çalışma grubunun yaş ortalamasının, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,257$). Bununla beraber toplam örneklem grubumuzun 42'si kadın (%60), 28 tanesi (%40) erkektir. Primer Amiloidoz tanılı hastaların 20'si kadın (%57,1), 15 tanesi (%42,9) erkektir; gruplar arasında ise cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,625$) (Tablo 6).

Tablo 6. Örneklem grubu demografik özellikleri.

Klinik Değişken		Total n (%)	Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	42 (%60)	20 (%57,1)	22 (%62,8)	0,625
	Erkek	28 (%40)	15 (%42,9)	13 (%37,2)	
Yaş	(Ort $\pm$ SS)	$59,39 \pm 9,70$	$60,71 \pm 10,62$	$58,06 \pm 8,70$	0,257

*= $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Primer Amiloidoz tanısı almış hasta grubunun klinik ve laboratuvar karakteristikleri tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta grubunda EKG, EKO ve laboratuvar bulguları.

	Medyan±SS	Minimum Değer	Maximum Değer
QTc (ms)	440,00±30,11	392	515
TpTeV1 (ms)	77,00±16,81	40	120
TpTeV2 (ms)	90,00±15,84	53	120
TpTeV3 (ms)	90,00±15,10	65	130
TpTeV4 (ms)	95,00±13,77	65	121
TpTeV5 (ms)	87,00±12,79	65	110
TpTeV6 (ms)	85,00±15,45	50	105
LVEF (%)	60,00±8,60	42	71
SVDSC (cm)	4,30±0,56	3,20	5,30
SVSSC (cm)	2,80±0,50	2,00	4,20
İVSd (cm)	1,70±0,20	1,30	2,20
Glukoz (mg/dL)	102,00±33,00	72,00	229,00
Kreatinin (mg/dl)	1,30±1,58	0,40	7,00
Sodyum (mmol/L)	140,00±3,81	129,00	146,00
Potasyum (mmol/L)	4,20±0,52	3,30	5,30
Albümin (g/dl)	3,48±1,17	2,12	9,20
Kalsiyum (mg/dl)	9,30±1,04	3,70	10,00
Fosfor (mg/dl)	3,80±0,78	2,00	6,10
ProBNP (pg/ml)	6405,0±9300,4	97,00	35000,00

*= p<0.05 statistically significant.

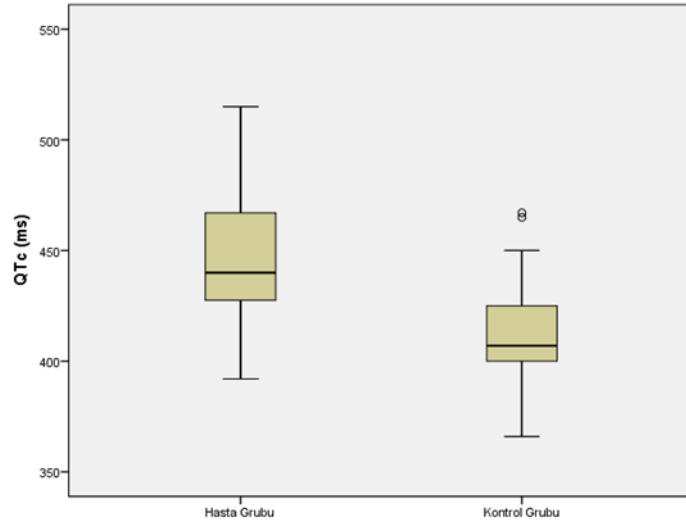
Çalışmamızda Primer Amiloidoz tanısı almış hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalı (QTc) ve TpTeV2-V6 parametreleri gözlenmiştir (p<0,05) (Grafik 1) (Tablo 8). Ekokardiyografi verileri değerlendirildiğinde ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF) ve Sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) saptanmıştır (Sırasıyla p-değerleri=0,011 ve 0,012). Bunlara ek olarak hasta grubunda İnterventriküler

Septum Diyastolik Kalınlığının (IVSd) istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (p=0,000) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası EKO ve EKG bulgularının karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (Ort±SS)	Kontrol grubu (Ort±SS)	P-değeri
QTc (ms)	447,91±30,11	412,60±22,26	0,000*
TpTeV1 (ms)	79,48±16,81	71,62±9,33	0,051
TpTeV2 (ms)	87,24±15,84	77,12±9,09	0,002*
TpTeV3 (ms)	91,70±15,10	77,43±9,27	0,000*
TpTeV4 (ms)	91,97±13,77	77,63±8,91	0,000*
TpTeV5 (ms)	87,89±12,79	77,20±8,75	0,000*
TpTeV6 (ms)	81,42±15,45	75,50±8,40	0,060*
LVEF (%)	58,87±8,60	65,11±3,66	0,011*
SVDSC (cm)	4,21±0,56	4,54±0,35	0,012*
SVSSC (cm)	2,91±0,50	2,88±0,32	0,856
İVSd (cm)	1,66±0,20	1,04±0,07	0,000*

*= p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



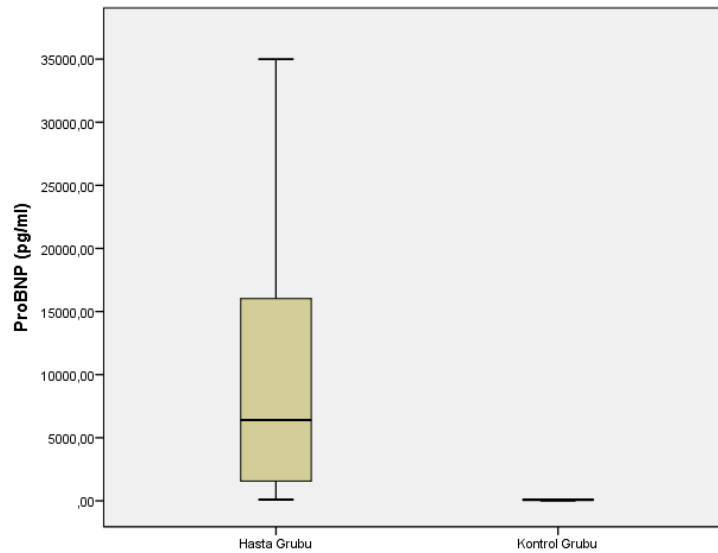
Grafik 1. Gruplar arası ortalama QTc dağılımı.

Çalışmamızda gruplar arası laboratuvar verileri incelendiğinde; hasta grubunda ortalama glukoz, kreatinin, kalsiyum değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ve ortalama sodyum, albumin değerinin ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 9). Bununla beraber hasta grubunda ortalama ProBNP değerinin ($9316,38\pm9300,48$), kontrol grubuna kıyasla ($79,85\pm31,38$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Grafik 2) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (Ort±SS)	Kontrol grubu (Ort±SS)	P-değeri
Glukoz (mg/dL)	111,45±33,00	95,25±16,61	0,016*
Kreatinin (mg/dl)	1,94±1,58	1,00±1,16	0,000*
Sodyum (mmol/L)	139,65±3,81	141,59±1,86	0,043*
Potasyum (mmol/L)	4,17±0,52	4,37±0,26	0,070
Albümin (g/dl)	3,62±1,17	4,35±0,25	0,000*
Kalsiyum (mg/dl)	9,13±1,04	9,08±0,28	0,048*
Fosfor (mg/dl)	3,82±0,78	3,48±0,51	0,075
ProBNP (pg/ml)	9316,38±9300,48	79,85±31,38	0,000*

*= $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 2. Gruplar arası ortalama ProBNP (pg/ml) dağılımı.

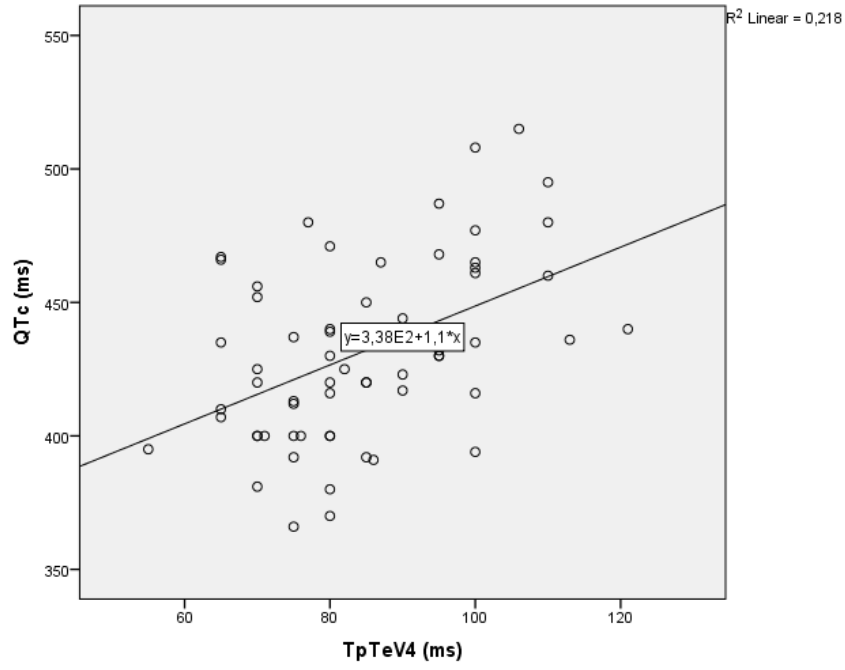
Çalışmamızda olgularda ölçülen QTc değerleri ile TpTeV3 TpTeV4, TpTeV5 ve TpTeV6 parametreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak

anlamlı korelasyon ilişkisi; yine İVSd değeri ile TpTeV2, TpTeV3, TpTeV4 ve TpTeV5 parametreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Grafik 3-4) (Tablo 10).

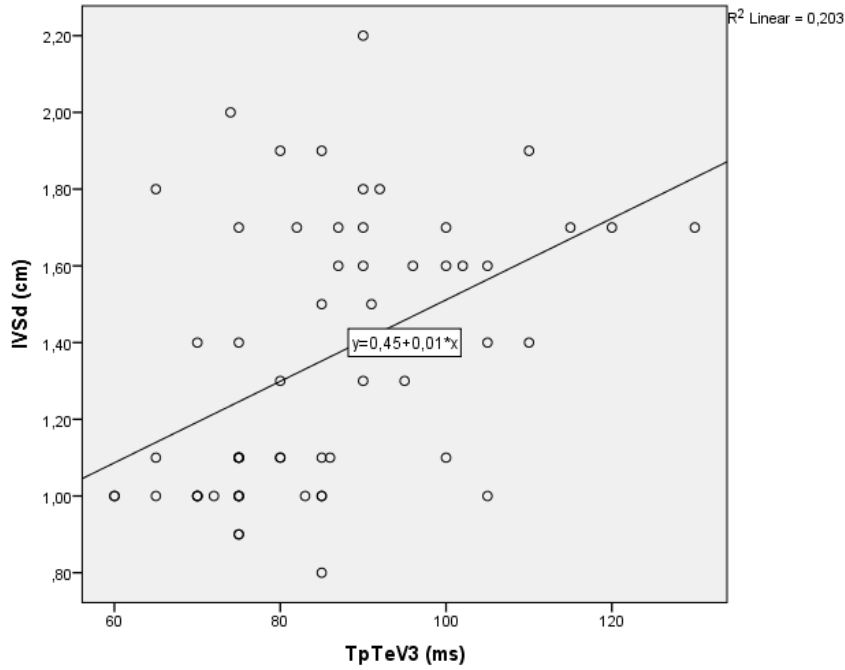
Tablo 10. Olgularda EKO ve EKG bulguları ilişkili korelasyon analizleri.

	QTc (ms)		LVEF (%)		İVSd (cm)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TpTeV1 (ms)	0,133	0,338	- 0,043	0,764	0,259	0,066
TpTeV2 (ms)	0,205	0,094	- 0,188	0,136	0,298	0,017*
TpTeV3 (ms)	0,391	0,000*	- 0,023	0,854	0,479	0,000*
TpTeV4 (ms)	0,486	0,000*	- 0,008	0,952	0,583	0,000*
TpTeV5 (ms)	0,462	0,000*	0,026	0,845	0,538	0,000*
TpTeV6 (ms)	0,304	0,014*	0,108	0,403	0,244	0,056

*= $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 3. Olgularda QTc ile ortalama TpTeV4 parametresi arasındaki korelasyon ilişkisi.



Grafik 4. Olgularda İVSd ile ortalama TpTeV3 parametresi arasındaki korelasyon ilişkisi.

5. Tartışma

AL amiloidozunda ani ölüm sebeplerinden biri ventriküler aritmilerdir. (99) Dubery ve ark. AL amiloidozlu 195 hastanın 24 saatlik Holter kayıtlarını inceleyerek ,hastaların %27'sinde sürekli olmayan ventriküler taşikardi saptandı.(100) İmplant edilmiş loop monitörleri ile yapılan başka bir çalışmada, kardiyak amiloidoz tanılı ölümü olan 20 hastada ani kardiyak ölüm öncesi bradikardi rapor edildi. Sadece birinde şiddetli bradikardi sonrası sürekli olmayan VT atağı saptanmış. (101)

Araştırmalara göre, elektrokardiyogramda T dalgasının tepe noktası ve sonu arasındaki aralık, yani Tp–Te aralığı, repolarizasyonun toplam (transmural, apikobazal ve global) dispersiyon indeksini temsil ediyor. (14, 15) Bu süre malign ventriküler aritmilere karşılık gelebilir. Artan Tp–Te aralığı, kardiyovasküler mortalite ve ventriküler taşiaritmileri tahmin etmek için faydalı bir parametre olarak değerlendiren çalışmalar vardır.(16, 17) Eriksen ve ark. çalışmasında koroner anjiyografi yapılan ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz toplam 1384 hasta (sırasıyla 525 ve 859) işlem sonrası ortalama bir yıl boyunca takip edilmiş. Takip boyunca 109 hasta (%7.9) ölmüş. Ölüm nedenleri kardiyak aritmi, aritmik olmayan kardiyak nedenler ve diğer nedenlere bağlı (sırasıyla 25,45,39 hasta) gelişmiş. Her iki hasta grubunda uzamış TpTe mortalitenin , özellikle ölümcül kardiyak aritmilerin en güçlü belirleyicisi olarak saptandı.(102)

Emet.S ve ark. kardiyak tutulum kanıtlanmamış sarkoidoz hastalarını kapsayan retrospektif çalışmada Tp-Te süreleri değerlendirilmiş. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sarkoidoz grubunda tüm prekordiyal derivasyonlarda uzun TpTe süreleri saptanmış.Bu da Kanıtlanmış kardiyak tutulum olmaksızın TpTe süreleri ile ölümcül kardiyak aritmiler arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. (18)

Çalışmamızda Primer Amiloidoz tanısı almış hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış TpTeV2-V6 parametreleri gözlendi. Primer Amiloidoz ile ilgili bu konuda daha önce yapılan çalışma yoktur.

Çalışmamızda hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış QTc intervali bulundu. Aynı zamanda QTc değerleri ile TpTeV3 TpTeV4, TpTeV5 ve TpTeV6 parametreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptandı. Benzer çalışmalarda da QTc intervali AL Amiloidoz grubunda yüksek saptanmıştır.

Boldrini ve ark. yaptığı 66'sı kardiyak amiloidoz tutulumu olan toplam 128 hastayı içeren çalışmada, kardiyak amiloidoz olan grupta QTc 456 ± 37 ms ($p<0.001$) saptanmış. (103) Başka bir çalışmada, 30 kardiyak amiloidoz tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. QTc 447 ± 27 ($p<0.001$) olarak saptanmış. (104) Darae Kim ve ark. mortalite değerlendirilmesi üzerine yaptığı çalışmada kardiyak AL amiloidoz hastaları değerlendirilmiş. QTc 466.7 ± 37.5 olarak saptanmış. Çalışmaya göre çok değişkenli analizlerde uzamış QTc (≥ 483 ms) süresi genel mortalite ile ilişkili bağımsız parametre olarak bulunmuş. (105)

Stefano Perlini ve ark.yaptığı 264'ü kardiyak Al amiloidoz olan 375 hastanın olduğunu bir çalışmada ,kardiyak tutulumlu grupta LVEF(%) 58 (51–65), IVS(mm) 15.2 (13.7–16.7) olarak saptandı.(106) Benzer bir çalışmada IVS(mm) 15.0 [13.6–16.5] ($p<0.01$) , LVEF (%) 59 [51–64] ($p=ns$) olarak bulunmuş.(103) Başka bir çalışmada kardiyak AL amiloidoz hastalarında LVEF(%) 55.1 ± 9.5 olarak saptanmış. (105)

Çalışmamızda, Ekokardiyografi verileri değerlendirildiğinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF) ve İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlığın (IVSd) istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı belirlendi. Yine İVSd değeri ile TpTeV2, TpTeV3, TpTeV4 ve TpTeV5 parametreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptandı.

6. Sonuç

Çalışmamızda AL Amiloidoz hasta gurubunda uzamış QTc ve TpTeV2-V6 parametrelerinin saptandığı ilk çalışmadır. Saptanan parametrelerin ölümcül aritmileri ön görmede kıymetli olabileceğini düşündürüyor. Yapılacak prospektif çalışmalar ile mevcut parametrelerin mortalite açısından prediktif değeri saptanabilir.



7. Kaynaklar

1. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
2. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*. 2010;116(24):5126-9.
3. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmao BM, Melo MDT, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(5):36.
4. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1924-33.
5. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, Becker N, Jauch A, Goldschmidt H, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood*. 2017;130(5):632-42.
6. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(2):279-85.
7. Kieninger B, Eriksson M, Kandolf R, Schnabel PA, Schönland S, Kristen AV, et al. Amyloid in endomyocardial biopsies. *Virchows Arch*. 2010;456(5):523-32.
8. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-8.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
10. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol*. 2016;214:477-81.

11. Sperry BW, Tang WHW. Amyloid heart disease: genetics translated into disease-modifying therapy. *Heart*. 2017;103(11):812-7.
12. Hoigné P, Attenhofer Jost CH, Duru F, Oechslin EN, Seifert B, Widmer U, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):413-22.
13. Sharma S, Labib SB, Shah SP. Electrocardiogram Criteria to Diagnose Cardiac Amyloidosis in Men With a Bundle Branch Block. *Am J Cardiol*. 2021;146:89-94.
14. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. 2007;4(8):1114-6; author reply 6-9.
15. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):575-80.
16. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K, Franz M, Huber K, et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J Electrocardiol*. 2011;44(3):301-8.
17. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornes Barzaga F, Dorantes Sanchez M, Dorticos Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828-34.
18. Emet S, Onur ST, Sokucu SN, Aydin S, Dalar L, Cetinkaya E, et al. A new electrocardiographic parameter associated with sudden cardiac death in pulmonary sarcoidosis. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):559-68.
19. Westermark GT, Fandrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:321-44.
20. Biewend ML, Menke DM, Calamia KT. The spectrum of localized amyloidosis: a case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid*. 2006;13(3):135-42.
21. Mizuno H, Hoshino J, So M, Kogure Y, Fujii T, Ubara Y, et al. Dialysis-related amyloidosis associated with a novel beta2-microglobulin variant. *Amyloid*. 2021;28(1):42-9.

22. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, Bergethon P, Sarnacki D, Finn K, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood*. 1996;88(7):2801-6.
23. Stables RH, Ormerod OJ. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart*. 1996;75(4):426.
24. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490-7.
25. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420-6.
26. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-93.
27. Cappelli F, Vignini E, Martone R, Perlini S, Mussinelli R, Sabena A, et al. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006619.
28. Ohara T, Murata H, Yodogawa K, Yasutake M. Long-Term Electrocardiographic Follow-Up of a Patient with Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *J Nippon Med Sch*. 2022;89(1):119-25.
29. Eötvös CA, Lazar RD, Zehan IG, Lévy-Hail EB, Pastiu G, Pop M, et al. Cardiac Amyloidosis with Discordant QRS Voltage between Frontal and Precordial Leads. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7).
30. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao D, Cui Q, Fang Q. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(2):157-62.
31. Pinto MV, Pinto LF, Dias M, Rosa RS, Mundayat R, Pedrosa RC, et al. Late-onset hereditary ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy: Characterization of Brazilian subjects from the THAOS registry. *J Neurol Sci*. 2019;403:1-6.
32. Dias E, Cardoso H, Marques M, Liberal R, Lopes S, Pereira P, et al. Hepatic amyloidosis: a prevalence study and clinical characterization of a rare and severe disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022.

33. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):776-87.
34. Dahdah MJ, Kurban M, Kibbi AG, Ghosn S. Primary localized cutaneous amyloidosis: a sign of immune dysregulation? *Int J Dermatol*. 2009;48(4):419-21.
35. Roden AC, Aubry MC, Zhang K, Brady JO, Levin D, Dogan A, et al. Nodular senile pulmonary amyloidosis: a unique case confirmed by immunohistochemistry, mass spectrometry, and genetic study. *Hum Pathol*. 2010;41(7):1040-5.
36. Cheng AS, Banning AP, Mitchell AR, Neubauer S, Selvanayagam JB. Cardiac changes in systemic amyloidosis: visualisation by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2006;113(1):E21-3.
37. Gertz MA, Zeldenrust SR. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(2):91-8.
38. Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012;12:974.
39. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Saraï G, Lavatelli F, et al. Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. *Clinical Chemistry*. 2009;55(3):499-504.
40. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, Rudolph B, Eriksson M, Röcken C. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1198-205.
41. Petruzzello F, Zeppa P, Catalano L, Cozzolino I, Gargiulo G, Musto P, et al. Amyloid in bone marrow smears of patients affected by multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2010;89(5):469-74.
42. van G, II, Hazenberg BP, Bijzet J, Haagsma EB, Vellenga E, Posthumus MD, et al. Amyloid load in fat tissue reflects disease severity and predicts survival in amyloidosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(3):296-301.
43. Chakraborty R, Gertz MA, Dispenzieri A, Gonsalves WL, Zeldenrust SR, Russell SJ, et al. Natural history of amyloidosis isolated to fat and bone marrow aspirate. *Br J Haematol*. 2017;179(1):170-2.
44. Gallivan GJ, Gallivan HK. Laryngeal amyloidosis causing hoarseness and airway obstruction. *J Voice*. 2010;24(2):235-9.

45. Kagawa M, Fujino Y, Muguruma N, Murayama N, Okamoto K, Kitamura S, et al. Localized amyloidosis of the stomach mimicking a superficial gastric cancer. *Clin J Gastroenterol*. 2016;9(3):109-13.
46. Antonini F, Goteri G, Macarri G. Bleeding localized amyloidosis of the colon. *Dig Liver Dis*. 2014;46(10):e13.
47. Javed A, Canales BK, MacLennan GT. Bladder amyloidosis. *J Urol*. 2010;183(6):2388-9.
48. Harb SC, Haq M, Flood K, Guerrieri A, Passerelli W, Jaber WA, et al. National patterns in imaging utilization for diagnosis of cardiac amyloidosis: A focus on Tc99m-pyrophosphate scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(3):1094-7.
49. Desai HV, Aronow WS, Peterson SJ, Frishman WH. Cardiac amyloidosis: approaches to diagnosis and management. *Cardiol Rev*. 2010;18(1):1-11.
50. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):333-42.
51. Suesse S, Bluemel M, Pragst F. Effect of the analyzed hair length on fatty acid ethyl ester (FAEE) concentrations in hair--is there congruence of cut-offs for 0-3 and 0-6 cm hair segments? *Forensic Sci Int*. 2015;249:1-5.
52. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(6):1881-7.
53. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1083-93.
54. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, Hayman S, Kumar S, Buadi F, et al. Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):36-41.
55. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007;109(2):465-70.
56. Palladini G, Merlini G. Uniform risk-stratification and response criteria are paving the way to evidence-based treatment of AL amyloidosis. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(7):633, 7-8.

57. Chee CE, Lacy MQ, Dogan A, Zeldenrust SR, Gertz MA. Pitfalls in the diagnosis of primary amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(3):177-80.
58. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Leung N, Zeldenrust SR, et al. Serum uric acid: novel prognostic factor in primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):297-303.
59. Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood*. 2012;119(5):1117-22.
60. Granzow M, Hegenbart U, Hinderhofer K, Hose D, Seckinger A, Bochtler T, et al. Novel recurrent chromosomal aberrations detected in clonal plasma cells of light chain amyloidosis patients show potential adverse prognostic effect: first results from a genome-wide copy number array analysis. *Haematologica*. 2017;102(7):1281-90.
61. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1371-8.
62. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK, Lacy MQ, Zeldenrust S, et al. Immunoparesis in newly diagnosed AL amyloidosis is a marker for response and survival. *Leukemia*. 2017;31(1):92-9.
63. Leung N, Glavey SV, Kumar S, Dispenzieri A, Buadi FK, Dingli D, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? *Haematologica*. 2013;98(6):988-92.
64. Jones NF, Hilton PJ, Tighe JR, Hobbs JR. Treatment of "primary" renal amyloidosis with melphalan. *Lancet*. 1972;2(7778):616-9.
65. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(4):271-99.
66. Tandon N, Sidana S, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Impact of involved free light chain (FLC) levels in patients achieving normal FLC ratio after initial therapy in light chain amyloidosis (AL). *Am J Hematol*. 2018;93(1):17-22.

67. Dispenzieri A, Merlini G, Comenzo RL. Amyloidosis: 2008 BMT Tandem Meetings (February 13-17, San Diego). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 Suppl 1):6-11.
68. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, Kharfan-Dabaja MA, Djulbegovic B. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(8):893-902.
69. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Buadi FK, Dingli D, Hayman SR, et al. Stem cell transplantation compared with melphalan plus dexamethasone in the treatment of immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Cancer*. 2016;122(14):2197-205.
70. Mehta J, Dispenzieri A, Gertz MA. High-dose chemotherapy with autotransplantation in AL amyloidosis: a flawed meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1):138-40; author reply 40-1.
71. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D, Leung N, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):557-61.
72. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, Warsame RM, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1323-9.
73. Sancherawala V, Skinner M, Quillen K, Finn KT, Doros G, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110(10):3561-3.
74. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer*. 2012;118(24):6105-9.
75. Cornell RF, Zhong X, Arce-Lara C, Atallah E, Blust L, Drobyski WR, et al. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):914-7.
76. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1202-7.

77. Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, Berk JL, Dember LM, et al. Low-dose continuous oral melphalan for the treatment of primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol*. 2002;117(4):886-9.
78. Skinner M, Anderson J, Simms R, Falk R, Wang M, Libbey C, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med*. 1996;100(3):290-8.
79. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103(8):2936-8.
80. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, Nuvolone M, Albertini R, Bosoni T, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2009;88(4):347-50.
81. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):793-8.
82. Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, Geyer SM, Witzig TE, Fonseca R, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2003;10(4):257-61.
83. Liu B, Wang Y, Bai M, Wang D, Zhao J, Zhang M, et al. Cyclophosphamide + Thalidomide + Dexamethasone Versus Melphalan + Dexamethasone for the Treatment of Amyloid Light-chain Amyloidosis With Kidney Involvement: A Retrospective Study in Chinese Patients. *Clin Ther*. 2019;41(6):1186-98.
84. Sviggum HP, Davis MD, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. *Arch Dermatol*. 2006;142(10):1298-302.
85. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, Witteles R, Arai S, Lafayette R, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica*. 2013;98(10):1593-9.
86. Specter R, Santhorawala V, Seldin DC, Shelton A, Fennessey S, Finn KT, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):881-6.

87. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Lacy MQ, Hayman S, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol*. 2010;85(10):757-9.
88. Palladini G, Russo P, Foli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2012;91(1):89-92.
89. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012;119(23):5397-404.
90. Tamaki H, Naito Y, Lee-Kawabata M, Taniguchi Y, Hao H, Hirota S, et al. Sustained improvement in cardiac function with persistent amyloid deposition in a patient with multiple myeloma-associated cardiac amyloidosis treated with bortezomib. *Int J Hematol*. 2010;92(4):655-8.
91. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, Maurer M, Liu J, Flombaum C, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2013;27(4):823-8.
92. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1031-7.
93. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119(19):4391-4.
94. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119(19):4387-90.
95. Kastiris E, Gavriatopoulou M, Roussou M, Fotiou D, Ziogas DC, Migkou M, et al. Addition of cyclophosphamide and higher doses of dexamethasone do not improve outcomes of patients with AL amyloidosis treated with bortezomib. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e570.

96. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017;130(7):900-2.
97. Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, Gibbs SD, Wechalekar AD, Venner CP, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis-importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am J Transplant*. 2013;13(2):433-41.
98. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant*. 2015;15(3):650-8.
99. John RM. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018;9(3):3051-7.
100. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57.
101. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1098-105.
102. Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):85-94.
103. Boldrini M, Salinaro F, Mussinelli R, Raimondi A, Alogna A, Musca F, et al. Prevalence and prognostic value of conduction disturbances at the time of diagnosis of cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(4):327-35.
104. Parthenakis FI, Vardas PE, Ralidis L, Dritsas A, Nihoyannopoulos P. QT interval in cardiac amyloidosis. *Clin Cardiol*. 1996;19(1):51-4.
105. Kim D, Lee GY, Choi JO, Kim K, Kim SJ, Jeon ES. Associations of Electrocardiographic Parameters with Left Ventricular Longitudinal Strain and Prognosis in Cardiac Light Chain Amyloidosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):7746.
106. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, Perfetto F, Bergesio F, Alogna A, et al. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2156-61.