



DERLEME / REVIEW

## Günlük pratikte tanıdan tedaviye amiloid kardiyomiyopati

Amyloid cardiomyopathy from diagnosis to treatment in daily practice

Asuman Biçer<sup>1</sup>, Mustafa Beğenç Taşcanov<sup>1</sup>, Zülkif Tanrıverdi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa/Turkey

*Cukurova Medical Journal 2020;45(4):1792-1802*

### Abstract

Amyloidosis is a disease caused by the accumulation of amyloid fibril in the extracellular space of organs and soft tissues. Amyloidosis classification is made according to the type of precursor protein. Although amyloid accumulation can be observed in various organs such as heart, kidney, liver, gastrointestinal and/or autonomic nervous system; the worst prognosis type of organ involvement is cardiac amyloidosis. Among many types of amyloidosis, almost all clinical cases of cardiac amyloidosis are caused by transtiretin amyloidosis (ATTR) or light chain amyloidosis (AL or primary systemic). Cardiac ATTR can be hereditary (ATTRm) or wild type (ATTRwt). The frequency of cardiac involvement and prognosis of cardiomyopathy varies between the types of amyloidosis and clinical symptoms vary depending on the organ involvement pattern. Variable clinical phenotype and often non-specific clinical features can cause delays in diagnosis and a multidisciplinary (hematology, pathology, radiology, nuclear medicine, neurology, nephrology, cardiology, rheumatology, gastroenterology) approach is required in diagnosis. The developing diagnostic methods give the clinician early diagnosis of cardiac amyloidosis. Amyloid accumulation should be demonstrated by imaging methods and tissue biopsy is necessary in patients with suspected cardiac amyloidosis. Once the precursor protein that causes amyloidosis has been identified, treatment of the underlying disease and heart failure is performed in symptomatic patients. It has been shown that prognosis can be corrected with early diagnosis and treatment approaches. In this review, it is aimed to raise awareness about cardiac amyloidosis disease, current diagnostic methods and treatment approaches that we can use in our daily practice will be discussed.

**Keywords:** Cardiac amyloidosis; cardiac imaging; restrictive cardiomyopathy.

### Öz

Amiloidoz; organ ve yumuşak dokuların hücre dışı boşluğunda amiloid fibril birikiminin neden olduğu bir hastalıktır. Öncü proteinin tipine göre amiloidoz sınıflandırması yapılır. 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. Birçok amiloidoz türleri arasında hemen hemen tüm klinik kardiyak amiloidoz vakalarına, transtiretin amiloidoz (ATTR) veya hafif zincir amiloidoz (AL veya primer sistemik) neden olur. Kardiyak ATTR; kalıtsal (ATTRm) veya doğal tip (ATTRwt) olabilir. Kardiyak tutulum sıklığı ve kardiyomiyopatinin prognozu amiloidoz tipleri arasında değişkenlik gösterir ve klinik belirtiler, organ tutulum paternine bağlı olarak değişir. 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 gerekir. Gelişen tanı yöntemleri klinisyene kardiyak amiloidozda erken tanı olanağını vermektedir. Kardiyak amiloidozdan şüphelenilen hastalarda; görüntüleme yöntemleri ve gerekirse doku biyopsisi ile amiloid birikimi gösterilmelidir. Amiloidozu sebep olan öncü protein saptandıktan sonra, alta yatan hastalığın tedavisi ve semptomatik hastalarda kalp yetmezliğine yönelik tedavi uygulanmaktadır. Erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile prognoz düzeltilebildiği gösterilmiştir. Bu derlemede, kardiyak amiloidoz hastalığı hakkında farkındalığın artırılması amaçlanmış olup, günlük pratiğimizde kullanabileceğimiz güncel tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyak amiloidoz; kardiyak görüntüleme; restriktif kardiyomiyopati.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Asuman Biçer, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa/Turkey E mail: asubicer@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 17.08.2020 Kabul tarihi/Accepted: 21.09.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 30.12.2020

## GİRİŞ

Amiloidoz; kararlı olmayan katlanması bozulmuş öncü serum proteinlerinin oluşturduğu fibrillerin, organ ve yumuşak dokuların hücre dışı boşluğunda, çözünmez amiloid fibriller olarak birikmesi sonucu ortaya çıkan klinik durum için kullanılan genel bir terimdir<sup>1</sup>. Çoğunlukla kalp, böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem ve/veya otonom sinir sistemi tutulumu gibi, çeşitli organlardaki amiloid birikimi, morbidite ve mortaliteden sorumludur. Amiloidozda prognozu en kötü olan organ tutulumu türü kardiyak amiloidozdur (KA)<sup>2,3</sup>. KA tanısı multidisipliner (hematoloji, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, nöroloji, nefroloji, kardiyoloji, romatoloji, gastroenteroloji) yaklaşım gerektirmektedir. Tüm bu branşlarda amiloidoza yönelik bütüncü yaklaşım ve tecrübe olması gerekir. Restriktif kardiyomiyopatinin (RKMP) en sık sebeplerinden olan KA, akkiz/ailesel olmayan veya ailesel/genetik nedenli olabilir<sup>3</sup>. Progresif seyreden infiltratif kardiyomiyopatiye yol açan KA, hipertansif veya hipertrofik kalp hastalığıyla da karışabilmektedir<sup>2</sup>. Kalp yetmezliği (KY), atriyoventriküler blok, aritmi, senkop, inme, embolik olaylar gibi özgül olmayan çok farklı klinik senaryolarla<sup>2</sup> hastaneye başvuru yapabilen amiloidoz hastalarının tanısında gecikilmekte ve dolayısıyla uygun tedavinin başlanmasında da gecikmeler yaşanabilmektedir. Gelişen tanı yöntemleri klinisyene KA'nın erken tanı olanağını vermektedir. KA'dan şüphelenilen hastalarda; görüntüleme yöntemleri ve gerekirse doku biyopsisi ile amiloid birikimi gösterilmelidir. Altta yatan amiloidoz tipine göre uygulanacak tedavi de değişecektir.

KA, günlük klinik pratikte kolayca gözden kaçabilen, farkındalığın artırılması gereken, yeni gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle erken tanısı ve bazı durumlarda tedavisi mümkün olabilen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile prognozun düzeltilebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, hastalık hakkında farkındalık arttıkça; hastaların gereksiz tetkik ve tedavilere boğulmasının ve zaman kaybının önüne de geçilebilecektir. Bu derlemede, KA hastalığı hakkında farkındalığın artırılması amaçlanmış olup, kılavuzlarda yer alan ve günlük klinik pratikte kullanılması önerilen güncel tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

## SINIFLANDIRMA

Amiloidozun sınıflandırılması öncü proteinin tipine dayanır. Pek çok amiloidoz türü arasında hemen

hemen tüm klinik KA vakalarına (>% 95) transtiretine bağlı amiloidoz (ATTR) veya hafif zincir (AL) amiloidoz neden olmaktadır<sup>4,6</sup>.

## Transtiretin amiloidoz

ATTR, karaciğerde sentezlenmiş protein olan transtiretin (TTR, prealbumin) birikiminden kaynaklanır. Ağırlıklı olarak erkeklerde izlenen doğal tip ATTR'nin (ATTRwt -wild type-; daha önce senil sistemik amiloidoz) prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve neredeyse tüm etkilenen hastalar 60 yaşın üzerindedir<sup>7</sup>. Çalışmalar; ATTRwt'nin kalp yetmezliğinin atlanan bir nedeni olduğunu, prevalansının; korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) kliniği ile başvurmuş bir kohortta % 13 ve transkateter aort kapak implantasyonu gerektiren ciddi aort darlığı olan olan bir kohortta ise % 16 olduğunu göstermektedir<sup>8,9</sup>. Kalıtsal ATTR (mutant TTR amiloidozu, ATTRm); TTR'nin kararlılığını bozan genetik bir mutasyondan kaynaklanır ve daha nadir görülür. Farklı başlangıç yaşları (30 ila 70 yıl arasında) ve farklı kardiyomiyopati riskleri taşıyan tanımlanmış 120'den fazla amiloidojenik TTR mutasyonu vardır.

## Hafif zincir amiloidoz

AL veya primer amiloidoz, plazma hücre diskrazisi nedeniyle immünooglobulin hafif zincirlerinin birikmesinden kaynaklanan, nadir görülen ve amiloidoz tipleri içinde en kötü prognoza sahip amiloid tipidir<sup>10</sup>. AL amiloidozu; karaciğer, böbrekler, otonom ve periferik sinir sistemlerini, akciğer ve kalbi yaygın olarak etkileyen sistemik bir hastalıktır. Kalp tutulumu 40 yaş üstü çoğu hastada (% 50-70) bulunur, hatalı katlanmış hafif zincirlerin miyositlere direkt toksik etki yapması söz konusudur ve kalp tutulumu, prognozuna ana belirleyicisidir<sup>11,12</sup>. Özellikle AL tip için patognomonik olan bulgu, periorbital purpura ve makroglossidir<sup>10,13</sup>.

## Diğer amiloidoz tipleri

Amiloid kardiyomiyopatisine nadiren neden olan diğer amiloidoz türleri arasında serum amiloid A amiloidoz (AA) ve apolipoprotein A-1 (ApoA-1) amiloidoz bulunur<sup>10</sup>.

## TANI

KA'dan şüphelenmek tanısal süreçte ilk önemli adımdır. Sistemik AL amiloidozu, ATTR ile ilişkili

periferik nöropati veya ATTR mutasyon taşıyıcılığı varsa, amiloidoz ve KY'ye özgü semptom veya bulguların varlığında, KA olasılığı akla gelmeli ve bu hastalar KA açısından tetkik edilmelidir. Ekokardiyografi, nükleer teknikler ve KMR dahil tüm görüntüleme yöntemleri faydalı ve ilave bilgi sağlamaktadır. Kalp dışı tutulumların belirlenmesinde de görüntüleme yöntemleri son derece kıymetlidir. ATTR'de nükleer görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır.

#### **KA'nın tanısal değerlendirilmesi (Şekil 1), 4 basamaktan oluşmaktadır:**

1. Klinik bulgularla amiloidozdan şüphe etmek,
2. Görüntüleme yöntemleri ve gerekirse doku biyopsisi ile amiloid birikimini göstermek,
3. Amiloidoza sebep olan öncü proteini saptamak,
4. Organ tutulumunu değerlendirmek.

KA'dan şüphelenilen hastanın ilk tanısal değerlendirmesi; kalp ve kalp dışı semptom ve bulguların saptanması, laboratuvar testleri, elektrokardiyogram (EKG) ve transtorasik ekokardiyografik (TTE) değerlendirmelerin de dahil olduğu klinik muayeneyi içerir.

#### **Kalp tutulumu klinik bulguları**

KA'daki KY, amiloid tortularının fiziksel infiltrasyonundan kaynaklanan azalmış miyokard kompliyansı ile tahrip edilmiş ve sıkıştırılmış miyokardiyal hücrelerin kombinasyonundan kaynaklanır. Amiloidojenik hafif zincirler miyokardiyal hücreler için toksik olabilir ve benzer derecelerde kardiyak tutulumu olan TTR amiloidozlu hastalarla kıyaslandığında; AL amiloidozlu hastalar daha kötü klinik semptomlar ve daha kötü prognoz gösterebilir<sup>14,15</sup>.

Hastalığın ileri evrelerinde; diğer birçok kalp hastalığında olandan farklı olarak, sol ventrikülde (SV) kompensatuar genişleme olmadan SV fonksiyonlarında azalma izlenir. İlâveten, atriyumun infiltrasyonu atriyal kasılmayı ciddi şekilde azaltarak ventriküler doluşu daha da azaltabilir. Bu kombinasyon, atım volümünün ve kardiyak outputun azalmasına ve intrakardiyak basınçların belirgin yükselmesine neden olur. KA tipik olarak; alt ekstremitelerde ödeme, yüksek juguler venöz basınç, hepatik konjesyon, asit ve dispne gibi baskın olarak sağ ventrikül (SğV) yetmezliği ile RKMP'nin neden olduğu semptom ve bulgularla kendini gösterir; düşük kardiyak output semptom ve bulguları, ilerlemiş hastalığın özellikleridir. Anjina nadirdir, ancak

mikrovasküler disfonksiyon sık görülen bir bulgudur<sup>2</sup>. KA'lı hastalarda ayrıca yaygın kullanılan bazı kardiyovasküler ilaçlara - digoksin, ACE inhibitörü (ACE-I), angiotensin reseptör blokleri (ARB), beta bloker, kalsiyum kanal blokleri vb - karşı intolerans görülmektedir<sup>2</sup>.

KA'lı hastalar sıklıkla senkop veya presenkop ile başvurabilirler<sup>16</sup>. Senkop sıklıkla bradiaritmiler veya ileri atriyoventriküler bloktan veya nadiren ventriküler aritmiden kaynaklanır. Amiloid kardiyomiyopatisinde; aşırı diürez veya otonom nöropatinin neden olduğu postüral veya eforla gelişen hipotansiyon da senkopun nedenleri arasında yer alır<sup>2</sup>. Amiloid kardiyomiyopatisi olan hastalar, kardiyak tromboembolizm riski altındadır. Ventriküler duvarlarında olduğu gibi atrial duvarlarda da amiloid birikintileri oluşur; bu nedenle amiloidozda, sinüs ritmi sırasında dahi, atriyal disfonksiyon gelişebileceği için atrial trombus riski artar<sup>17,18</sup>. ATTRwt ve aort darlığı gelişen hastalar benzer demografik özelliklere sahiptir ve bazı hastalarda hem ATTRwt, hem de aort darlığı vardır<sup>9,19-21</sup>. RKMP'ye neden olmuş ATTR'nin, düşük gradyanlı düşük akımlı aort darlığına katkıda bulunan bir neden olabileceği öne sürülmüştür<sup>9</sup>.

#### **Laboratuvar test anormallikleri**

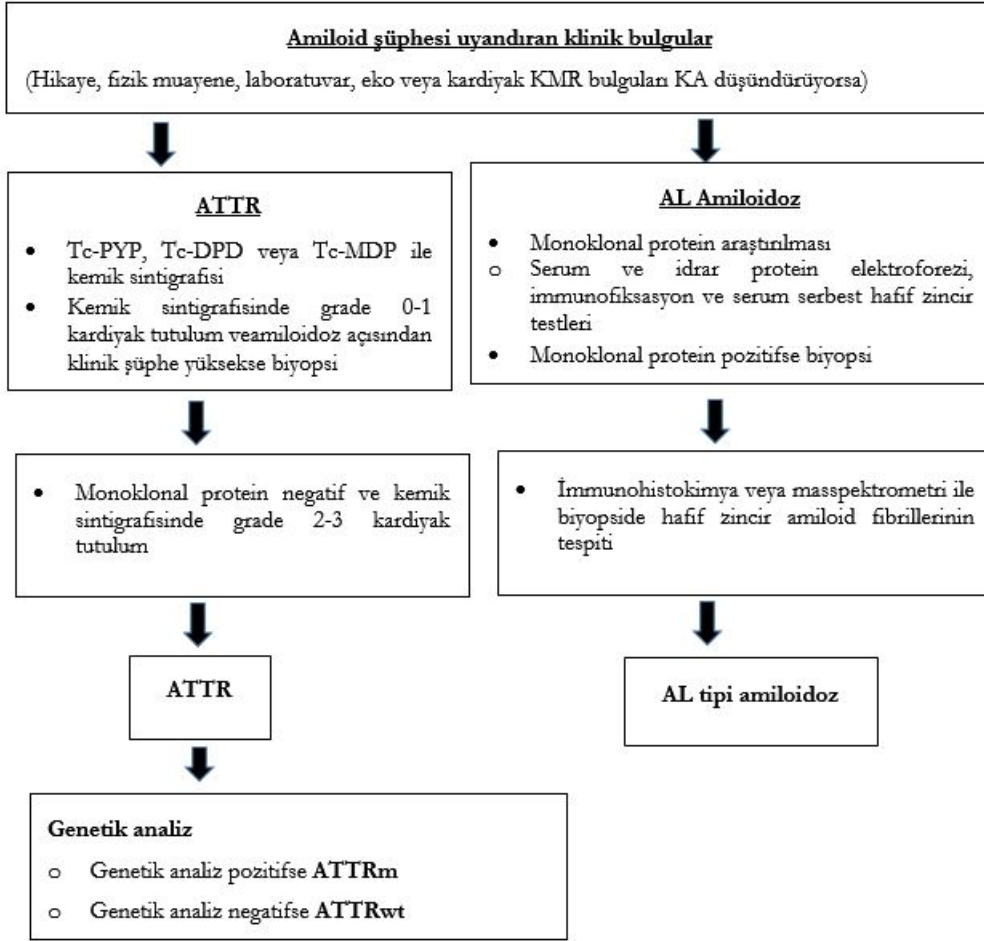
Böbrek hastalığı olanlarda serum BUN ve kreatinin yüksekliğinin de eşlik edebileceği hipoalbuminemi, proteinüri ve hiperkolesterolemi, konjestif hepatopati hastalarda ise karaciğer biyokimyasal anormalliklerini (örn. serum bilirubin, alkalen fosfataz, ürik asit yüksekliği) içerir. Natriüretik peptidler, Troponin T ve I seviyeleri KA'lı hastalarda yaygın olarak yükselir<sup>2</sup>; genellikle ATTR hastalarında hafif olmakla birlikte, AL amiloidozlu hastalarda (hafif zincirlerin kardiyotoksik etkisine bağlı olarak) daha yüksek seviyeler görülür. Asemptomatik hastalarda yüksek troponin T ve natriüretik peptid seviyeleri erken hastalık belirteçleri olabilir<sup>2</sup>.

#### **Elektrokardiyografi**

EKG'de KA'nın ayırt edici özelliği, artmış SV duvar kalınlığı ile QRS voltajı arasındaki uyumsuzluktur. Bununla birlikte, KA'nın bu özelliği düşük duyarlılığa sahiptir ve düşük voltaj prevalansı etyolojiye göre anlamlı derecede değişmektedir, AL amiloidozlu hastalarda (%60) TTR amiloidozlu hastalara (%20) kıyasla daha siktir<sup>22,23</sup>. Bu nedenle, düşük QRS voltajının olmaması, özellikle ATTRwt hastalarında KA'yı dışlamaz<sup>2</sup>.

ATTRwt hastalarının % 30'unda SV hipertrofisi (SVH) veya sol dal bloğu için voltaj kriterleri ve % 70'inde psödoenfarktüs paternleri vardır; QRS süresinde uzama, sinüs düğümünü ve His-Purkinje sistemlerini etkileyen iletim anormallikleri de yaygındır<sup>24</sup>. Bu nedenle, SVH olan yaşlı bir hastada

atriyoventriküler blok varlığı, KA'nın derhal değerlendirilmesini gerektirir. Ayrıca atriyal fibrilasyon da hastalarda (bir seride % 15) yaygındır, en yüksek prevalans ATTRwt hastalarında (% 40) izlenirken, ATTRm (% 11) ve AL (% 9) hastalarında ise daha düşük prevalans saptanmıştır<sup>25</sup>.



**Şekil 1. Kardiyak amiloidoz tanısında algoritma (Çavuşoğlu ve ark)<sup>2</sup>.**

ATTR; transtiretin tipi amiloidoz, AL; hafif zincir, KMR; kardiyak magnetik rezonans görüntüleme, Tc-DPD; 99mTc 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit, Tc-MDP; 99mTc-hidroksimetilen difosfonat, Tc-PYP; 99mTc-pirofosfat, ATTRm; mutant transtiretin amiloidozu, ATTRwt, doğal tip transtiretin amiloidozu.

### Ekokardiyografi

KA şüphesi olan hastalar için ilk kardiyak görüntüleme testidir. Ekokardiyografik bulgular spesifik olmamakla birlikte, bazı bulgular destekleyen klinik ortamda KA'yı oldukça düşündürmektedir. Ventrikül duvarlarının infiltrasyonu, dilate olmamış

küçük ventriküllerde hipertrofi görünümü oluşturur<sup>3</sup>. Karakteristik bulgular arasında; kapakların ve interatriyal septumun kalınlaşması ve miyokardın benekli görünümü yer alır<sup>2</sup>. Atriyum neredeyse her zaman genişler. AL ve ATTR arasında bazı yapısal ve fonksiyonel farklılıklar vardır. SV ve SgV küdesinde

daha fazla artma ve sistolik fonksiyonlarında daha fazla azalma, ATTR'de daha fazla izlenir<sup>26</sup>. SVH tipik olarak AL amiloidozunda simetrik, ancak ATTR'de baskın olarak asimetrik septal hipertrofi (sigmoid septum vakaların % 70'inde, ters septal kurvatür % 30'da) izlenir<sup>27</sup>. SV çıkış yolu darlığı nadirdir. SV ejeksiyon fraksiyonu son evreye kadar normal olabilir, ancak atım volum indeksi KA'da sistolik fonksiyonun daha iyi bir belirteçidir ve infiltrasyonun çok erken aşamalarında bile her zaman azalır<sup>28</sup>. Radyal eksenlerden çok longitudinal sistolik duvar hareket hızlarında azalma da erken hastalık belirteçidir. İlâveten, sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir parametre olan global longitudinal strainde azalma, KA'nın en erken klinik göstergelerinden biridir. Apikal segmentin relatif olarak korunması (apikal longitudinal strain/ortalama mid ve bazal segment >1) ise KA için karakteristik bir bulgudur (duyarlılık %93, özgüllük %82)<sup>29,30</sup>. SV ve SgV'de hemen her zaman bozulmuş relaksasyonla başlayıp, restriktif doluş paternine ilerleyen diyastolik disfonksiyon izlenir<sup>28</sup>. Triküspit kapak regürjant jetinin tepe hızından tahmin edilen pulmoner arter sistolik basıncı, orta pulmoner hipertansiyonu (40 ila 50 mmHg tahmini pulmoner arter basıncı) gösterebilir. Bu neredeyse belirgin şekilde yükselmiş LV diyastolik basınca ikincildir.

KY olsun veya olmasın açıklanamayan SVH (SV duvar kalınlığı  $\geq 12$  mm ve dilate olmamış SV), perikardiyal efüzyon, interatriyal septumda kalınlaşma (ekokardiyografik "drop-out" bölgesinin kaybolması, >6 mm), valvüler kalınlaşma, hipertrofik sol ventrikül miyokardında ultrason kazanç ayarlarının azaltılmasına rağmen tipik granüler görümünün eşlik etmesi, doku Doppler incelemede E'nin ilerleyici ve ciddi azalışı, apikal korunmanın eşlik ettiği bozulmuş SV longitudinal strain ve/veya mitral anuler S'  $\leq 6$  m/s veya özellikleri KA ile uyumlu aort darlığı (düşük debi-düşük gradyanlı yaşlı olgular)<sup>2</sup> gibi ekokardiyografik bulguların varlığında KA'dan şüphelenilerek ileri değerlendirme yapmak gerekir.

### Magnetik rezonans görüntüleme

KA şüphesi olan hastalara kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (KMR) önerilmektedir. KMR, SVH gelişmeden önce erken KA'yı tespit edebilir, ancak kardiyak AL'yi TTR amiloidozundan ayırt edemez<sup>27,31,32</sup>. SVH gelişmeden önce hastalığı tespit edebileceği için; AL amiloidozu, ATTR ile ilişkili periferik nöropati veya ATTR mutasyon taşıyıcılığı durumunda KMR ile değerlendirme yapılabilir. SVH'i

saptanan hastalarda, KMR bulguları KA ile uyumlu değilse, KA olası değildir ve diğer SVH nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Geç gadolinyum tutulum (LGE) paterni amiloidoz için karakteristiktir, miyokardiyal infiltrasyonun derecesine bağlı olarak LGE erken dönemde subendokardiyal, geç dönemde transmural olabilir<sup>3</sup>. LGE'yi endomiyokardiyal biyopsi ve / veya ekokardiyografi ve diğer klinik özellikler ile karşılaştıran çalışmaların incelemesinde, LGE'nin KA için duyarlılığı % 85 ve özgüllük % 92 saptanmıştır<sup>33</sup>. Septumda SgV - SV subendokardiyal LGE beyaz çizgileri ile ortada siyah mid-miyokardiyal bölge, "zebra benzeri" görünümü ortaya çıkartmaktadır<sup>2,3,34</sup>.

Bilinen AL amiloidozu var ve KMR bulguları KA'nın mevcut olduğunu düşündürüyorsa, yüksek özgüllük ve duyarlılıkla KA tanısı doğrulanmış olur<sup>2,35-38</sup>. Kemik sintigrafisi, sistemik AL amiloidozu olan hastalarda çok yararlı değildir, çünkü kardiyak AL amiloidozunda hastaların yaklaşık yarısında ya hiç tutulum yoktur ya da sadece grade 1 tutulum vardır<sup>39</sup>. AL amiloidozundan şüpheleniliyor, KMR bulguları KA ile uyumluysa; değerlendirme monoklonal protein testini içerir ve monoklonal protein saptamak için üç testin tümünün gerçekleştirilmesi gerekir:

1. serum kappa / lambda serbest hafif zincir oranı analizi,
2. serum proteini immünofiksasyonu ve
3. idrar proteini immünofiksasyonu.

### Biyopsi

AL amiloidozundan şüphelenilen hastalarda yapılan testlerde; monoklonal protein tanımlanır, hematoloji tarafından ileri değerlendirmenin yapılması önerilir. Doku biyopsisi gereklidir, genellikle **kemik iliği biyopsisi** yapılır. Kemik iliği biyopsisi tanısız değilse, diğer dokulardan (rektum, karın yağ dokusu, ağız içi gibi) biyopsi yapmak gerekir. KA ve tiplene tanısı için olguların çoğunda; kalp dışı organlardan elde edilen biyopsi ve KA ile uyumlu KMR yeterlidir. Doku örnekleri amiloid tipini belirlemek için gereklidir. Monoklonal proteinin varlığı AL'yi düşündürse de, doku biyopsisi önemlidir; çünkü diğer olası nedenler arasında, önemi belirlenmemiş olan monoklonal gammopati (MGUS) ATTR veya MGUS ile başka amiloidoz tipleri de (örn. AApoA1 veya AA) bulunabilir<sup>40</sup>.

### Kemik sintigrafisi

ATTR ile ilişkili polinöropati, ATTR mutasyon taşıyıcılığı durumu veya ATTR amiloidozu için tipik

semptom ve bulguları olan KY hastalarında kardiyak infiltrasyonu değerlendirmek için kemik sintigrafisi veya KMR yapılabilir<sup>2,3</sup>.

AL amiloidozundan şüphelenilen hastalarda yapılan üç testten hiçbirinde monoklonal protein tanımlanmazsa; <sup>99m</sup>Tc-pirofosfat [PYP], <sup>99m</sup>Tc 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit [DPD] veya <sup>99m</sup>Tc-hidroksimetilen difosfonat [HMDP] ile kemik sintigrafisi yapılarak, kalp tutulumunun varlığı ve dağılımı saptanır<sup>3</sup>.

Grade 0 sintigrafisi, TTR tipi KA'nın olmadığını gösterir. Kemik sintigrafisinde grade 1 tutulum çeşitli KA tiplerinde görüldüğünden, amiloidozun doğrulanması ve tipin tanımlanması için endomiyokardiyal biyopsi endikedir. Plazma hücre diskrazisine dair kanıt olmayan hastadaki grade 2 veya 3 sintigrafisi, ATTR kalp hastalığı için oldukça spesifiktir, bu nedenle doku biyopsisi gerekli değildir<sup>36</sup>. ATTR'li hastalarda, ATTRm veya ATTRwt varlığını belirlemek için genetik test yapılır<sup>2</sup>.

Sonuç olarak; monoklonal protein yokluğunda (yani, serbest hafif zincir oranı, serum ve idrar immünoefiksasyon sonuçları normal olan) grade 2 veya 3 pozitif kemik sintigrafisinin varlığı kardiyak ATTR için tanısaldır<sup>2</sup> ve bu nedenle doku biyopsisi gerekmez. Daha önce sistemik AL amiloidozu doğrulanmış bir hastada KA ile uyumlu KMR bulgularının varlığı da kardiyak AL amiloidozu için tanısaldır, bu nedenle endomiyokardiyal biyopsi endike değildir. AL amiloidozundan şüphelenilen hastalarda, değerlendirme tipik olarak; monoklonal protein araştırılmasını, kemik iliği biyopsisi veya diğer doku biyopsilerini (örn. yağ yastığı aspiratı, endomiyokardiyal) içerir<sup>2</sup>.

Özetle; sistemik AL amiloidozu, ATTR ile ilişkili periferik nöropati veya ATTR mutasyon taşıyıcılığı gibi KA riski yüksek olan durumlarda, AL ve/veya TTR amiloidozun tipik semptom veya bulgularının olduğu KY hastalarında (örn.; hipertrofik ventrikülü veya açıklanamayan KY olan yaşlı bir yetişkinde bilateral karpal tünel sendromu öyküsü varlığı), sağ KY bulguları olan hastalarda, yaygın kullanılan kardiyovasküler ilaçlara intoleransı olan hastalarda, BNP düzeylerinin yüksek, sistolik kan basıncının düşük izlendiği ve/veya ortostatik hipotansiyon semptomları tarifleyen ileri yaş erkeklerde, KA düşündürülen EKG veya ekokardiyografi bulguları olan hastalarda KA'dan şüphelenilerek ileri değerlendirme (KMR, kemik sintigrafisi, biyopsi veya genetik test) yapılmalıdır<sup>2,3,9</sup>.

## AYIRICI TANI

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), hipertansiyon, KEFKY ve Anderson Fabry hastalığı gibi SVH'ın izlenebileceği diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekir<sup>3</sup>. Ekokardiyografide, bozulmuş longitudinal strain ile birlikte nispeten apikal korunmanın bulunması KA için hassas ve spesifik bir bulgudur. HKMP'den farklı olarak KA'da; orta düzeyde, konsantrik ve granüler görünümde bir SVH vardır. SV çıkışı yolu darlığı nadirdir, sıklıkla interatriyal septum hipertrofik, perikardiyal effüzyon ve apikal korunmanın izlendiği sistolik fonksiyonlarda hafif azalma mevcuttur. KA'lı hastaların tipik olarak ileri evrelere kadar SV EF'si korunmuştur, düşükse diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Tablo 1'de yer alan bazı KEFKY'nin alternatif nedenlerinin<sup>41</sup>; kalp kapak hastalığı, sağ KY ve perikardiyal hastalıklar dahil çoğu, ekokardiyografi ile tanımlanabilir<sup>41,42</sup>.

KMR'de, hem AL hem de TTR KA tipleri için yüksek duyarlılığa sahip özelliklerin ve literatürde yer alan tipik, yaygın global veya segmental subendokardiyal LGE gibi spesifik bulguların araştırılması gerekir. HKMP veya Fabry hastalığı olan hastalarda LGE sıklıkla görülmesine rağmen, bu durumlardaki LGE paterni KA'da görülenlerden farklıdır<sup>3</sup>. Ayrıca ATTR'de, diğer SVH yapan nedenlerden farklı olarak kemik sintigrafisinde tutulum izlenmektedir<sup>3</sup>.

## TEDAVİ

Amiloid fibrillerini oluşturan öncül proteinlerin azaltılmasının KA prognozunu iyileştirilmesinde temel rolü vardır. Bunun için AL amiloidozda serbest hafif zincir proteinleri azaltan kemoterapi kombinasyonları, TTR amiloidozda ise farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren antifibriller tedavilerin kullanılabilmesi düşünülmektedir<sup>2</sup>.

Semptomatik KA tedavisi iki yönlüdür:

1. KY ve bulgulara yönelik tedavi
2. Altta yatan hastalığın tedavisi<sup>2</sup>

KY tedavisine genellikle ATTR olan hastalar, AL amiloidozlu hastalara göre daha iyi yanıt verir. Bununla birlikte, AL amiloidozunda altta yatan hastalığın tedavisi için çok daha fazla terapötik seçenek vardır ve eğer plazma hücresi diskrazisi kontrol edilebilirse, KY'nin serum biyobelirteçlerinde genellikle nispeten daha hızlı bir azalma izlenir<sup>26</sup>.

**Tablo 1. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ve kalp yetmezliği nedenleri (Ponikowski P ve ark41)**

Korunmuş EF ve kalp yetmezliği
Hipertansiyon, diabetes mellitus, yaşlanma, koroner arter hastalığı, uyku bozuklukları, obezite ve kronik böbrek hastalığı gibi katkıda bulunan durumlar
Korunmuş EF'nin izlendiği kardiyomyopatiler
Restriktif kardiyomyopati (amiloidoz nedenler arasında)
Hipertrofik kardiyomyopati
Noncompaction kardiyomyopati
Kapak hastalıkları
Kapak darlık ve yetmezlikleri
Sağ kalp yetmezliği
Perikardiyal hastalıklar
Kalp veya büyük damarlarda obstruktif lezyonlar
Atriyal mixoma, pulmoner ven stenozu
Yüksek kardiyak outputlu kalp yetmezliği

EF; ejeksiyon fraksiyonu

### KY ve bulgulara yönelik tedavi

Kıvrım diüretikleri, KY tedavisinin temelini oluşturur. Ödem şiddetli ise, hastaneye yatış ve intravenöz diüretiklerin başlanması, aşırı diürez azotemiye yol açabileceğinden, kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gereklidir. Loop diüretikleriyle birlikte aldosteron antagonisti tedavisi (örn. spironolakton) de genellikle iyi tolere edilir<sup>2</sup>. Beta blokerler genellikle sistolik KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmasına rağmen, KA nedeniyle KY gelişmiş hastalarda kanıtlanmış bir faydası olmadığı gibi, bu hastalarda kardiyak output kalp hızına bağlı olabileceği için, KY kliniğini kötüleştirirler<sup>2</sup>.

Amiloid fibriller digoksine bağlanır ve bu etkileşim dijital toksisiteye karşı saptanan artan duyarlılığı açıklayabilir. Digoksinin amiloid kardiyomyopatisine bağlı KY tedavisinde bir rolü olmamasına rağmen, özellikle hipotansiyon beta bloker kullanımını imkansız hale getirdiğinde, atriyal fibrilasyon ve hızlı ventriküler yanıtı olan hastalarda digoksinin dikkatli kullanımı bazen değerli olabilir. Kalp atış hızını yavaşlatmak için kullanılan ve diyastolik KY'de (örn. hipertansif kalp hastalığı veya HKMP'de) ventriküler gevşemeyi artıran verapamil veya diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri, KA'da etkisizdir. Hatta bu ilaçlar kontrendikedir, çünkü negatif inotropik etkileri muhtemelen amiloid fibrillere anormal bağlanma nedeniyle derin olabilir ve düşük atım hacmine ve kardiyak debiye kompensatuar olarak artacak kalp hızı yanıtını baskılayabilirler<sup>43-45</sup>.

Amiloidli bir hastada atriyal fibrilasyon gelişirse trombüs riski çok yüksek olduğu için antikoagülasyon endikedir ve skora bakılmaksızın tüm hastalar çok

yüksek risk altında kabul edilmelidir. Atriyal yetmezlik, sinüs ritmi varlığında bile amiloidozda çok yaygındır ve özellikle AL tipi amiloidoz atriyal trombüs oluşumu ile ilişkilidir<sup>46</sup>. Sinüs ritmi olan hastalarda antikoagülasyonun rolü belirsiz olsa da; özellikle AL tipi varsa, transmmitral A dalgası veya sol atriyal apendiks hızlarında azalma saptanan hastalarda antikoagülasyon düşünülebilir<sup>46</sup>.

Amiloid kardiyomyopatisi olan hastalar, kalp pili tedavisi için potansiyel gereksinimi olan iletim sistemi hastalığı riski altındadır; kalp pili için genel endikasyonlar uygulanmalıdır<sup>2</sup>. Mevcut sınırlı klinik veriler, KA'sı olan hastalarda ani kardiyak ölümün primer önlenmesi için implante edilen kardiyak defibrilatörlerin (ICD) kullanımını desteklememektedir. Hayati tehdit eden ventriküler aritmi nedeniyle ani kardiyak ölüm hikayesi olan KA'lı hastalarda ICD implantasyonu uygundur. Bununla birlikte, bu durumlarda bile, primer terminal olay olarak veya uygun bir ICD şokunu takiben elektromekanik ayrışma meydana gelebileceğinden, diğer kalp hastalığı formlarından daha az etkili koruma sağlar<sup>47</sup>.

AL amiloidozlu hastalarda sağkalım organ tutulumunun derecesine göre değişir ve KY olan hastalarda ortalama sağkalım dört ila altı ay kadar kısadır. Bununla birlikte, daha erken tanı, dikkatli hasta seçimi ve halihazırda mevcut kemoterapötik rejimlerin kullanımı ile sağkalım önemli ölçüde uzatılabilir<sup>2,26</sup>.

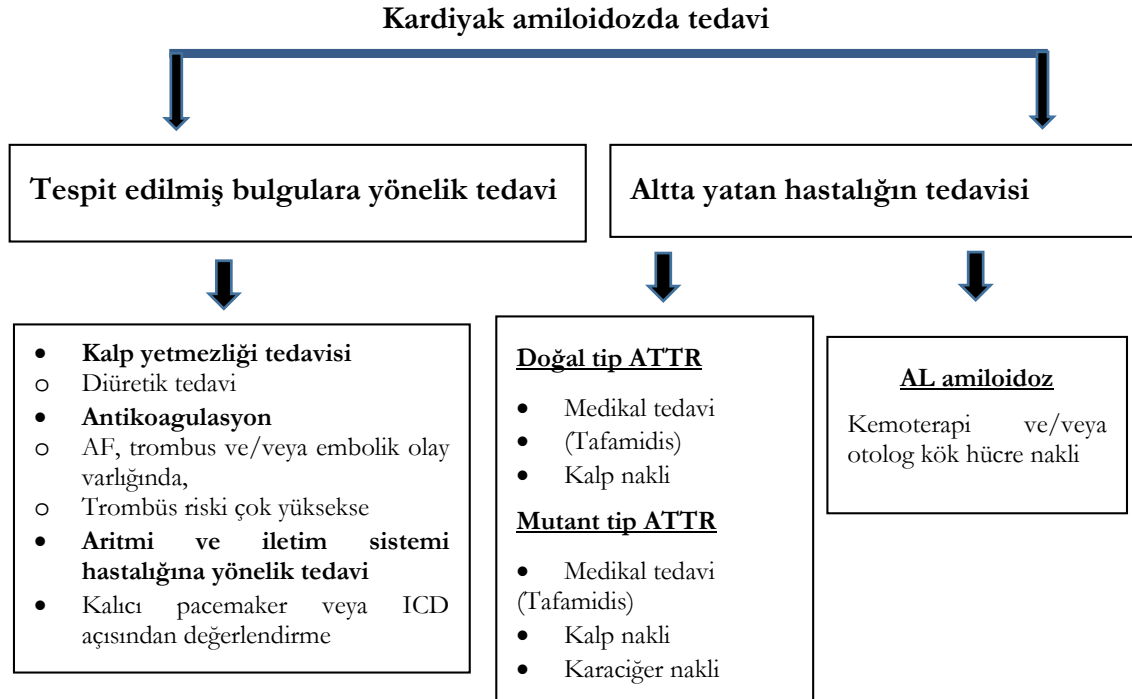
### Altta yatan hastalığın tedavisi

AL amiloidoz için spesifik terapi; AL amiloid oluşumundan sorumlu altta yatan plazma hücre

klonunu ortadan kaldırmak amacıyla kemoterapi ve / veya otolog kök hücre nakli uygulanmasını içerir<sup>2</sup>. Tedavinin amacı, hafif zincir seviyelerinde  $\geq$  % 90 azalma sağlamaktır. Kardiyak AL amiloidozlu hastaların büyük çoğunluğunda kalp dışı organlarda da amiloidoz vardır ve bu nedenle kalp nakli için uygun aday değillerdir<sup>48</sup>.

TTR amiloidozunun spesifik tedavisi, NYHA fonksiyonel sınıf I ila III'e sahip ATTR kardiyomiyopatisi olan hastalar için nonsteroid anti-inflamatuar özellikleri taşımayan bir benzoksazol

türevi olan tafamidis tedavisini içerir. Tafamidis, TTR tetrameri üzerindeki tiroksin bağlanma bölgelerine bağlanarak dolaşımdaki tetramerleri kararlı hale getirmektedir<sup>2</sup>. Randomize bir çalışma; tafamidis tedavisinin kardiyovasküler nedenli yatışların yanı sıra mortaliteyi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesindeki düşüşleri azalttığını bulmuştur<sup>49</sup>. Amiloid kardiyomiyopatisi için FDA onaylı tafamidis formülasyonları; tafamidis meglumin (Vyndaqel) veya alternatif olarak günlük 61 mg tafamidisdir (Vyndamax).



**Şekil 2. Kardiyak amiloidoz tedavi algoritması**

AF; atriyal fibrilasyon, ICD; implante edilen kardiyak defibrilatör, ATTR; transtiretin tipi amiloidoz, AL; hafif zincir

Doğal tip ATTR'li hastalar genellikle kalpte izole amiloidoz olması nedeniyle kalp nakli için daha uygun adaylar gibi görünse de, çoğu hasta ileri yaşları nedeniyle dışlanmaktadır. Daha genç yaşta başvuran doğal tip ATTR'li bazı hastalarda başarılı kalp nakli gerçekleştirilmiştir<sup>50</sup>. Mutant TTR kaynaklı KA'sı olan hastalar ise genellikle doğal tip ATTR saptanan hastalardan daha gençtir ve amiloid nöropatisi yok veya hafifse kalp nakli için aday olabilirler. ATTRm kardiyomiyopatisi teşhisi konan hastalar karaciğer transplantasyonu için de değerlendirmeye tabi tutulmalıdır, çünkü ATTRm'li seçilmiş hastalarda bu

tedavi küratif olabilir. TTR mutasyonu olan bir hastanın amiloid pozitif bir biyopsiye sahip olduğu tespit edildiğinde, karaciğer nakli için mümkün olduğunca erken zamanda değerlendirmeye alınması gerekir. Bununla birlikte, mutant TTR karaciğerde üretildiğinden, nakledilen kalpte nüksü önlemek için veya önemli KY ile amiloid kardiyomiyopati mevcutsa izole karaciğer nakli kontrendike olup, kombine karaciğer ve kalp nakli yapılmalıdır<sup>51,52</sup>.

Özetle; KA'lı hastalarda KY tedavisi, genellikle diyastolik veya sistolik KY hastalarında önerilen



tedaviden farklıdır. Kıvrım diüretikleri KA tedavisinin temelini oluşturur. Beta-blokerler ve ACE inhibitörleri diğer sistolik KY'deki etkinliklerine zıt olarak zararlı olabilir. Benzer şekilde, diastolik KY tedavisinde yararlı olabilecek kalsiyum kanal blokerleri amiloid kardiyomyopatisinde kontrendikedir. Atriyal fibrilasyon, intrakardiyak trombus veya embolik olayı olan amiloid kardiyomyopatisi olan hastalarda antikoagülasyon önerilir. Ayrıca sinüs ritminde bile atriyal kontraktıl disfonksiyon kanıtı olan hastalarda antikoagülasyonun düşünülebileceği belirtilmektedir. AL amiloidozlu hastalarda ana tedavi seçeneği kemoterapidir<sup>2</sup>. Otolog hematopoietik kök hücre nakli ile yüksek doz melfalan dahil olmak üzere çeşitli rejimler kullanılmaktadır. Bortezomib bazı rejimler, ileri kalp hastalığı olan hastalarda bile (New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıf III veya IV) ilk basamak tedavi haline gelmektedir. NYHA fonksiyonel sınıf I ila III olan ATTR kardiyomyopatisi olan hastalar için tafamidis ile tedavi önerilmektedir. Ek olarak, ailesel ATTR kardiyomyopatisi teşhisi konan hastalar karaciğer transplantasyonu için değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (Şekil 2).

## SONUÇ

RKMP nadir görülen, ayırıcı tanısı zor ve prognozu diğer kardiyomyopatilerle kıyaslandığında kötü olan bir kalp hastalığıdır. RKMP'nin en sık sebeplerinden olan KA'nın, görüntüleme yöntemleri ve tedavi seçeneklerindeki gelişmelerle erken tanısı ve dolayısıyla tedaviye erken başlanabilmesi mümkün olabilmektedir. Erken başlanan uygun tedavi ile de prognoz düzeltilebileceği bilinmektedir. Tanıda bir çok görüntüleme modalitesinden yararlanılmaktadır. KA hastalarının, multimodalite görüntüleme sağlayabilen ve ayrıca ilgili tüm branşların dahil olduğu multidisipliner ekip yaklaşımının yapılabileceği uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilerek takip ve tedavilerinin yapılması daha uygun gözükmektedir.

Günümüzde özellikle KA medikal tedavisiyle ilgili çok sayıda çalışma devam etmektedir. Tedavide yeni kullanılmaya başlanan ilaçların uzun dönem mortalite, morbidite, majör kardiyak sonuçları ve görüntüleme kardiyak bulgular üzerine etkilerini gösteren daha fazla veriye ihtiyaç var gözükmektedir. Ayrıca gelecekte ailevi tarama açısından yol gösterici olabilecek genetik çalışmalara, erken tanıda yardımcı olabilecek spesifik laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirildiği veya farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombine olarak

kullanılmalarının etkilerinin ne olacağı ve kimlere, nasıl uygulanabilecekleri gibi konuları açıklığa kavuşturacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: AB; Veri toplama: AB, MBT, ZT; Veri analizi ve yorumlama: AB, MBT, ZT; Yazı taslağı: AB, MBT, ZT; İçeriğin eleştirilip incelenmesi: AB, MBT, ZT; Son onay ve sorumluluk: AB, MBT, ZT; Teknik ve malzeme desteği: ZT; Süpervizyon: MBT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Desteğe:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : AB; Data acquisition: AB, MBT, ZT; Data analysis and interpretation: AB, MBT, ZT; Drafting manuscript: AB, MBT, ZT; Critical revision of manuscript: AB, MBT, ZT; Final approval and accountability: AB, MBT, ZT; Technical or material support: ZT; Supervision: MBT; Securing funding (if available): n/a.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Fontana M, Corovic A, Scully P, Moon JC. Myocardial amyloidosis: the exemplar interstitial disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2345-56.
2. Cavusoglu Y, Ozpelit E, Celik A, Ikitimur B, Kayıkcıoğlu M, Tokgozlu L et al. [Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47:1-34.
3. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B 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;18:1090-121.
4. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1323-41.
5. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451-66.
6. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJM et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. *International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines*. *Amyloid*. 2016;23:209-213.
7. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286-300.
8. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-94.

9. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2879-87.
10. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387:2641-54.
11. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583-96.
12. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
13. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97:75-84.
14. Liao R, Jain M, Teller P, Connors LH, Ngoy S, Skinner M et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*. 2001;104:1594-97.
15. Shi J, Guan J, Jiang B, Monte FD, Ward JE, Connors LH et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:4188-93.
16. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997; 80:1242-45.
17. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1733-34.
18. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:589-97.
19. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2872-91.
20. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005066.
21. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marzocchini C et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:325-27.
22. 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;114:1089-93.
23. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18:271-80.
24. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, Moral FJHD, Milandri A et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895-1904.
25. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015;22:147-55.
26. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357-77.
27. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:466-77.
28. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Naharro AM et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:823-33.
29. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1442-48.
30. Phelan D, Thavendiranathan P, Popovic Z, Collier P, Griffin B, Thomas JD et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:888-95.
31. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2019;6:1041-51.
32. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1368-83.
33. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:129.
34. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac

- amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:155-64.
35. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1022-30.
  36. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1369-77.
  37. Ruberg FL, Appelbaum E, Davidoff R, Ozonoff A, Kissinger KV, Harrigan C et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2009;103:544-49.
  38. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:155-64.
  39. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-12.
  40. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-91.
  41. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
  42. Elliot PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79.
  43. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax*. 1982;37:711-12.
  44. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, Falk RH, Cohen AS, Kyle RA. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol*. 1985;55:1646.
  45. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104:618-20.
  46. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119:2490-97.
  47. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:793-98.
  48. 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;15:650-58.
  49. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.
  50. Fuchs U, Zittermann A, Suhr O, Holmgren G, Tenderich G, Minami K et al. Heart transplantation in a 68-year-old patient with senile systemic amyloidosis. *Am J Transplant*. 2005;5:1159-62.
  51. Careddu L, Zanfi C, Pantaleo A, Loforte A, Ercolani G, Cescon M et al. Combined heart-liver transplantation: a single-center experience. *Transpl Int*. 2015;28:828-34.
  52. Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, McGregor CG, Charlton MR, Frantz RP et al. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation*. 2009;88:219-25.