

"Ailevi Akdeniz Ateşi"ne İkincil Amiloidoz Gelişen Olgularda Sol Ventrikül Sistolik ve Diastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi ve Kalp Tutulumunun Araştırılması

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC AND SYSTOLIC FUNCTION OF PATIENTS WITH AMYLOIDOSIS SECONDARY TO FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Dr.Nazan ÖZBARLAS, Prof.Dr.Arman BİLGİÇ, Dr.Ayşin BAKKALOĞLU

Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji ve Pediatrik Nefroloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Çalışmanın amacı Ailevi Akdeniz Ateşine ikincil amiloidoz olgularını kardiyak yönden değerlendirerek kalp tutulumu olanları erken dönemde belirlemektir. Yaşları 4-19 (ortalama 12.7) yaş, hastalık süreleri 1-10 (ortalama 5) yıl arasında değişen, amiloidoz tanısı böbrek biopsisi ile kanıtlanmış 13 olgunun klinik ve radyolojik değerlendirmelerinden sonra iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik çalışma uygulanmış, bir olguya endomiyokardiyal biopsi yapılmıştır. Dört olguda interventriküler septum ve/veya sol ventrikül arka duvarının kalınlaştığı bu olguların ikisinde "granüler parlak" görünümün bulunduğu gösterilmiştir, iki boyutlu ekokardiyogramda kardiyak amiloidozu destekleyen bulgular saptadığımız dört olgunun Doppler ekokardiyografik incelemesinde bir olguda relaksasyonun uzaması ile uyumlu, diğer bir olguda restriktif özellikte diastolik fonksiyon bozukluğu gözlenmiş, restriktif özellik bulunan olguya endomiyokardiyal biopsi uygulanarak kardiyak amiloidoz varlığı kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Kardiyak amiloidoz, Ekokardiyografi

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:272-275

Kardiyak amiloidoz, ventrikül duvarları ve septumda ekstraselüler amiloid proteini birikmesi sonucu ventrikül esnekliğinin bozulması ve diastolik fonksiyonların etkilenmesi ile karakterizedir. Ayrıca uyarı oluşturan ve iletimle ilgili olan yapıların zedelenmesi sonucu disritmiler gelişebilmekte, vasküler amiloid birikimi sonucu

Geliş Tarihi: 11.2.1993

Kabul Tarihi: 15.12.1993

Yazışma Adresi: Dr.Nazan ÖZBARLAS
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları BD,
Balcalı, ADANA

SUMMARY

The aim of this study is to make cardiac evaluation of the patients with amyloidosis secondary to Familial Mediterranean Fever and to diagnose the cardiac involvement at the early stage of the disease. Thirteen patients whose ages were ranging between 4 to 19 years old (mean: 12.7 years), duration of the illness were ranging between 1 to 10 years (mean 5 years) and the diagnosis of amyloidosis were proved with kidney biopsy, were evaluated clinically and radiologically and both 2-D and Doppler echocardiographic study were performed. In addition, endomyocardial biopsy was performed in one case. We observed that four cases had thickened interventricular septum and/or left ventricular wall and two of them characteristic retractile appearance of myocardium commonly termed "granular sparkling" was recorded. Four cases in which we observed common echocardiography findings of cardiac amyloidosis, prolonged relaxation in one patient, restrictive pattern in another one were recorded with pulsed Doppler echocardiography examination. Endomyocardial biopsy was performed to the patient with restrictive pattern and cardiac amyloidosis was proven histopathologically.

Key Words: Familial Mediterranean fever, Cardiac amyloidosis, Echocardiography

Turk J Cardiol 1993, 6:272-275

miyokardiyal iskemi bulguları ile karşılaşılabilmektedir (1-4). Hastalık ilerledikçe kalbin sistolik fonksiyonu bozulmakta, kardiyak belirtiler ortaya çıktıktan sonra prognozun iyi olmadığı bilinmektedir (1), Primer sistemik amiloidozlu hastalar sıklıkla kardiyak nedenlerle kaybedilmekte, ölümlerin %40'ına konjestif kalp yetmezliği veya disritmiler yolaçmaktadır (5). Çocuklarda primer sistemik amiloidoz çok nadir görülmekte özellikle ülkemizde bu yaş grubunda Ailevi Akdeniz Ateşine ikincil olarak gelişen amiloidozla en sık karşılaşılmaktadır. Bu amiloidoz tipinde, kalp tutulumu daha az sıklıkla gelişmekte, klinik ağırlığı böbrek tutulumu oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı; hastanemizde Pediatrik Nefroloji

bölümünde izlenmekte olan Ailevi Akdeniz Ateşine ikincil amiloidoz olgularını kardiyak yönden değerlendirmek, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını inceleyerek kalp tutulumu olanları erken dönemde belirlemektedir.

MATERYEL VE METOD

Hasta Seçimi

Ailevi Akdeniz Ateşine ikincil amiloidozu bulunan ve tanısı böbrek biopsisi ile kanıtlanmış olan 13 olgu çalışmaya alınmıştır. Nefrolojik değerlendirmeler, Pediatric Nefroloji bölümünde kaydedilen izlem kartlarında yapılmıştır. Hastalık sürelerinin belirlenmesinde başlangıç tarihi olarak proteinürinin saptandığı tarih gözönüne alınmıştır.

Kardiyak Değerlendirme

Olguların efor kapasiteleri NYHA (New York Heart Association) sınıflamasına göre derecelendirilmiştir (6). Fizik incelemeden sonra elektrokardiyografik bulgular değerlendirilmiş telekardiyogramda kardiyotorasik oran ölçülmüştür. Çalışma için, olguların hipervolemik durumda olmadıkları bir zaman seçilmiştir.

Ekokardiyografik Çalışma

M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi çalışmaları Toshiba SSH-160A ekokardiyograf ve 3.75, 5 ve 2.5 mHz transduserler kullanılarak uygulanmış, EKG ve fonokardiyogram kayıtları alınmış, tüm ölçümler en az 3 kardiyak siklusa ayrı ayrı yapılarak ortalama değerleri hesaplanmıştır. M-mode ekokardiyogramda, parasternal uzun eksen projeksiyonunda sol ventrikül diastol ve sistol sonu çapı, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçülmüş, ekokardiyograf tarafından hesaplanan ejeksiyon ve kısalma fraksiyonu değerleri kaydedilmiş, iki boyutlu ekokardiyografi ile kalb içi anatomik yapılar incelenmiş, "Continuous-wave" Doppler ekokardiyografik çalışmada atrio-

ventriküler ve semilunar kapak darlıkları veya yetmezlikleri araştırılmıştır.

"Pulsed" Doppler ekokardiyografik çalışma, apikal dört boşluk pozisyonunda "sample volum" akıma paralel olacak şekilde mitral kapağa yerleştirilerek uygulanmış, elde edilen diyastolik mitral akım örneğinde şu ölçümler yapılmıştır.

Pik erken diyastolik akım velositesi (E), pik geç diyastolik akım velositesi (A), erken diyastolik akım velositesinin azalma süresi (dT), izovolumik relaksasyon zamanı (A2D) ve E/A oranı.

BULGULAR

Olguların klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları Tablo 1'de belirtilmiştir. Yaşları 4-19 (ortalama 12.7) yaş, hastalık süreleri 1-10 (ortalama 5) yıl arasında değişmektedir. Klinik değerlendirmede bir olgunun (Olgu no: 12) istirahat sırasında nefes darlığı ve çarpıntı yakınmalarının bulunduğu, diğer olguların efor kapasitelerinin iyi olduğu (NYHA I ve II) belirlenmiştir. Hastaların hiçbirinde disritmi saptanmamış, 12. olgunun EKG'ında V4, V5 ve V6 derivasyonlarında ST segmenti çöküklüğü gözlenmiştir. Üç olgunun telekardiyogramında (olgu no. 6,9,12) kardiyotorasik oran artmıştır.

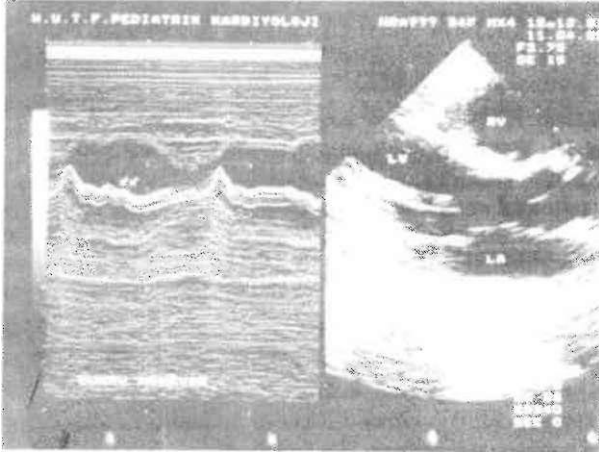
Ekokardiyografik ölçümler sonucu iki olguda (olgu no: 9 ve 12) sistolik disfonksiyon saptanmış, bu olgularda ejeksiyon fraksiyonu %55 ve %44, kısalma fraksiyonu %29 ve %22 olarak kaydedilmiştir. Dört olguda (olgu no: 1,6,12,13) sol ventrikül arka duvarı ve interventriküler septumun kalınlaştığı gözlenmiştir. Bu olguların ikisinde (olgu no: 1 ve 12) interventriküler septum ve papiller kaslarda parıltı şeklinde ekodens odaklar olduğu saptanmıştır (Şekil 1). Hastaların hiçbirinde atrioventriküler ve semilunar kapaklara ait darlık veya yetmezlik bulgusu kaydedilmemiştir.

"Pulsed" Doppler ekokardiyografi ile diyastolik mitral akım örneğinde yapılan ölçümler sonucu 6 nolu ol-

Tablo 1. Ailevi akdeniz ateşine ikincil amiloidozlu olguların klinik değerlendirmesi ve ekokardiyografik ölçümleri

Olgu No.	Yaş Cins (yıl)	Hastalık Süresi (yıl)	NYHA	C/T1 Oran	SVDSÇ2 (mm)	SVDSÇ3 (mm)	EF4 (%)	KF5 (%)	İVS6 (mm)	SVAD7 (mm)	E (m/sn)	A (m/sn)	E/A	dT (msn)	AZ D (msn)
1	19, E	10	II°	0.50	51	32	67	37	10	10	50	33	1.51	122	53
2	9, K	3	I°	0.52	33	19	75	42	8	8	45	26	1.73	102	48
3	11, K	7	I°	0.50	39	25	67	36	7	7	38	25	1.52	112	44
4	13, E	5	II°	0.50	44	28	66	36	8	9	58	36	1.61	98	47
5	11, K	3	I°	0.50	38	24	68	37	6	6	39	28	1.39	140	43
6	18, E	7	II°	0.61	55	35	65	36	12	9	38	36	1.05	188	58
7	15, K	7	I°	0.50	39	24	70	38	9	9	41	25	1.64	102	44
a	14, E	3	II°	0.48	36	24	63	33	8	8	39	25	1.56	140	46
9	15, E	6	II°	0.56	45	32	55	29	9	9	28	22	1.27	176	48
10	10, K	1	I°	0.50	33	23	60	30	6	6	47	31	1.51	122	47
11	4, E	1	II°	0.50	36	21	74	42	6	6	41	30	1.37	132	47
12	16, E	10	IV°	0.62	36	28	44	22	13	13	66	26	2.92	80	40
13	10, K	3	II°	0.50	36	21	74	42	10	9	53	38	1.39	126	48

1: Kardiyotorasik oran, 2: Sol ventrikül diastol sonu çapı, 3: Sol ventrikül sistol sonu çapı, 4: Ejeksiyon fraksiyonu, 5: Kısalma fraksiyonu, 6: İnterventriküler septum kalınlığı, 7: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı



Şekil 1. 1 Nolu olgunun iki boyutlu ekokardiyogramında inter-ventriküler septumda ve papiller kaslarda parıltılı görünüm izlenmektedir. (LA: sol atrium, LV:sol ventrikül, \leftarrow: papiller kaslardaki ekodens alanlar.

guda E/A oranının küçüldüğü, izovolumik relaksasyon zamanının uzun olduğu, 12 nolu olguda ise E/A oranının büyüdüğü ve izovolumik relaksasyon zamanının kısaldığı belirlenmiştir. Bu hastaya endomiyokardiyal biyopsi uygulanmış, histopatolojik incelemede kapiller duvarda ve intertisiyumda amiloid birikimi gösterilmiş, üç ay sonra dekompanse kalp yetmezliği tablosu ile eksitus olmuştur. Tablo 2'de olgularımızda saptanan, kardiyak amiloidoz varlığını destekleyen ekokardiyografik bulgular görülmektedir.

TARTIŞMA

Miyokard hücreleri arasında intertisiyel dokuda veya nadiren damarsal yapılarda amiloid proteini birikmesi sonucu gelişen kardiyak amiloidoz, geniş bir klinik spektrum göstermek, noninvasiv tanı yöntemleri olarak sintigrafi ve ekokardiyografi kullanılmaktadır. Teknisyum 99 m ile işaretli metilen difosfonat ile yapılan radyonüklit çalışma, diğer organ tutulumları için duyarlı bir tarama testi olmakla birlikte kardiyak tutulum için ekokardiyografik incelemenin daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (7).

Tablo 2. Olgularımızda saptanan, kardiyak amiloidozu destekleyen ekokardiyografik bulgular

Ekokardiyografik Bulgu	Olgu No
Granüler parıltı görünümü	1,12
iVS kalınlaşması	1,6,12,13
SVAD kalınlaşması	1,12,13
Solventrikül diastolik disfonksiyonu	
-Relaksasyon bozukluğu	6
-Restriktif tip bozukluk	12
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	9,12

Kardiyak amiloidozlu hastaların iki boyutlu ve M-mode ekokardiyografik incelemelerinde ventrikül duvarlarının kalınlaştığı, atriumların dilate, sol ventrikül kavitesinin normal ya da küçük olduğu rapor edilmiştir. Tipik görünüm, miyokard içindeki granüler parıltılardır (1,8,9). Çalışmamızda 4 olgunun interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarlarının kalınlaştığı bunların ikisinde ise tipik granüler parıltılı görünümün bulunduğu saptanmıştır. Bu olguların birinde interventriküler septum kalınlaşmasının daha belirgin olduğu kaydedilmiştir. Literatürde, asimetric septal kalınlaşmaya neden olarak obstruktif hipertrofik kardiyomiyopatiyi taklit eden primer kardiyak amiloidoz olguları bulunabileceği vurgulanmıştır (8). Amiloid proteininin birikmesine bağlı ventriküler esnekliğin azalması ile gelişen diastolik doluş bozukluğu Doppler ekokardiyografi ile belirlenebilmekte, ayrıca amiloid infiltrasyonun derecesine göre farklı akım örnekleri elde edilmektedir. (2,5,10). Kardiyak amiloidozun erken 'döneminde relaksasyon bozukluğu ön planda olup mitral akım örneğinde erken diastolik akım velositesinin azaldığı geç diastolik akım velositesinin arttığı, izovolumik relaksasyon süresinin uzadığı saptanmıştır. Geç dönemde ise, restriktif özellikte Doppler akım örnekleri elde edilmiş, erken diastolik akım velositesinin arttığı gösterilmiştir (2). Erken dönemdeki hastaların izlemi sonucu, semptomların aıtması ile birlikte restriktif örneğin ortaya çıktığı kaydedilmiştir (10). Klein ve arkadaşları (5) bu bulgularla uyumlu olarak, restriktif özellikle diastolik mitral akım örneği olanların yaşam süresinin daha kısa olduğunu göstermişler, kalp transplantasyonu endikasyonları arasında sol ventrikül diastolik doluş örneğinin de parametre olarak yer alması gerektiğini savunmuşlardır. Çalışmamızda bir olguda (olgu no: 6) relaksasyonun uzaması ile uyumlu, diğer bir olgu (olgu: 12) restriktif özellikle diastolik mitral akım örnekleri elde edilmiştir. Bu olgulardan birincisinde hastalık süresi 7 yıl, diğerinde ise 10 yıldır. Onikind olguda iki boyutlu ekokardiyografi ile tipik granüler parıltı görünümü de saptanmıştır. Restriktif özellikle diastolik disfonksiyonu olan bu olgu, çalışmadan üç ay sonra kalp yetmezliği tablosu ile kaybedilmiştir. Ekokardiyografik incelemede granüler parıltı saptadığımız diğer olgunun (olgu no: 1) Doppler çalışmasında E/A oranında artma veya azalma bulunmamıştır. On yıldır renal amiloidozu olan bu olguda interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarının kalınlaşması ile birlikte granüler parıltı şeklinde tipik bir görünüm bulunmasına rağmen diastolik disfonksiyon saptanmaması, "psödonormalizasyon" ile açıklanabilir. Anormal relaksasyondan restriksiyon fazına doğru geçiş sırasında "psödonormal" diastolik doluş örneği elde edilmesi şu şekilde olmaktadır: Sol atrial basınç arttıkça, relaksasyon bozukluğunda azalmış olan erken diastolik akım velositesi artmakta ve E/A oranı normal olarak kaydedilmektedir (2,5).

Kardiyak amiloidozun kesin tanısı için endomiyokardiyal biyopsi gereklidir (3). Pellikka ve arkadaşları (3), kardiyak tutulum düşünülen 30 amiloidozlu hastada

yaptıkları çalışmada olguların tümünde endomiyokardiyal biyopsi ile kardiyak amiloidoz varlığını gösterirken, ekstrakardiyak alınan 65 biyopsi spesimeninin sadece %55'inde amüoid bulunmasına dikkati çekmişlerdir. Çalışmamızda, restriktif tipte diyastolik disfonksiyon saptadığımız 12. olguya transvenöz yolla endomiyokardiyal biyopsi uygulanmış ve kardiyak amiloidoz tanısı histopatolojik inceleme ile desteklenmiştir.

Otopsi çalışmalarında, kalp tutulumunun, primer amiloidozda %90, sekonder amiloidozda %54 oranında olduğu rapor edilmiştir (11). Sekonder amiloidozda kalp tutulumu hastalığın daha geç döneminde geliştiği için çocukluk yaş grubunda daha nadir görülmektedir. Çalışmamızda kardiyak amiloidozu destekleyen ekokardiyografik bulgular saptadığımız 4 olgunun en küçüğü 15 yaşında olup, diğerleri 16, 18 ve 19 yaşlarındadır. Üç ay sonra kaybedilen bir olgu dışında diğerleri Perdiatrik Kardiyoloji bölümünde izleme alınmıştır.

Sonuç olarak, ülkemizde sık görülen Ailevi Akdeniz Ateşi'ne ikincil amiloidozlu olgularda sistolik fonksiyon bozukluğu oluşmadan ve klinik bulgular ortaya çıkmadan kardiyak tutulumun belirlenmesi için çocukluk yaşlarından başlayarak hastaların iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme ile izlenmeleri gerektiği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wilmschurst PT, Katritsis D. Restrictive Cardiomyopathy. *Br Heart J* 1990; 63:323-4.
2. Klein AL, Hatle LK, Burstow DT, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-26.
3. Pelikka PA, Holmes DR, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik J, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med* 1988; 148:6626.
4. Shirani J, Bonin MA, Gould N, Silver MA. Left ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction and cardiac amyloid *Clin Cardiol* 1990; 13:729-31.
5. Klein AL, Hatle LK, Talierto CP, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study *Circulation* 1991; 83:808-16b
6. Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of cardiovascular medicine.* Tokyo WB Saunders Company 1991:11.
7. Janssen S, Piers DA, Rijswijk MH, Meijer S, Mandema E. Soft-tissue uptake of 99 m Tc-diphosphonate and 99 m Tc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:663-70.
8. Pesti CF, Waller BF, Armstrong WF. Cardiac amyloidosis mimicking the echocardiographic appearance of obstructive hypertrophic myopathy. *Chest* 1988; 93:881-3.
9. Gökçe Ç, Gökçe Ö, Arısoy EM ve ark. Kalpte amiloid birikimi, *Türk Kardiyol Dem. Arş.* 1991; 19:313-20.
10. Klein AL, Hatle LK, Talierto CP, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1135-41.
11. Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* 1968; 44:955-68.