

# İleri Evre Hafif Zincir Kardiyak Amiloidoz Hastalarında Prognostik Mortalite Faktörleri: Prospektif Kohort Çalışması

Dr. Ezgi Çamlı Babayiğit

## İleri Evre Hafif Zincir Kardiyak Amiloidoz Hastalarında Prognostik Mortalite Faktörleri: Prospektif Kohort Çalışması Prognostic Mortality Factors in Advanced Light Chain Cardiac Amyloidosis: A Prospective Cohort Study

Zaroui A. et al, ESC Heart Failure 2024; 11: 1707–1719 DOI: 10.1002/ehf2.14671

Dr. Ezgi Çamlı Babayiğit  
Eskişehir Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Hafif zincir amiloidoz (AL) hastalarında prognozu belirlemek zordur. Bu olgularda prognoz özellikle kardiyak tutulum ve tümör yükü ile ilişkilidir. Kalp yetersizliği semptomları ortaya çıktığında, kardiyak amiloidoz hızla ilerler. AL hastalarında yaşam süresi, kardiyak tutulumun ciddiyetine bağlı olarak birkaç haftadan 10 yıla kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir.

AL hastalarında prognoz ve tedavi yanıtı valide edilmiş evreleme sistemleriyle değerlendirilir. Bu evreleme sistemlerinde genellikle yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) ve N-terminal-pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP); böbrek tutulumu ve tümör yükünü tespit etmek için ise serum serbest hafif zincir seviyeleri (FLC) ölçülür. En sık kullanılan evreleme sistemlerinden biri olan Mayo Klinik 2004 evreleme sisteminde; NT-proBNP için eşik değeri 332 ng/L, hs-cTn için ise eşik değeri 50 ng/L (hs-cTnT > 0,035 µg/L veya hs-cTnI > 0,1 µg/L eşiklerini içerir) olarak kabul edilmektedir. Bir diğeri ise Avrupa evreleme sistemi olup yüksek riskli evre III hastaları IIIa ve IIIb olarak ayırmaktadır. Mayo Klinik 2012 ise tümör yükü belirteçlerinden FLC'yi de içeren Mayo Klinik 2004'ün yenilenmiş bir formudur.

Mevcut çalışmanın amacı, mortalite öngördürücülerini ve bunların eşik değerlerini belirlemek, ileri evre kardiyak amiloidozlu hastalar için uyarlanmış bir mortaliteyi belirleyen risk sınıflandırması oluşturmak ve bu yeni risk sınıflandırması modelini mevcut skorlama sistemleri ile karşılaştırmaktır.

Gözlemsel, prospektif olarak yapılan bu çalışmaya hafif zincir kardiyak amiloidoz (AL-KA) tanısı olan 233 hasta dahil edilmişti. İlk klinik değerlendirmede, hastalar Mayo 2004, 2012 ve Avrupa evreleme sistemlerine göre sınıflandırılıp ölüm veya kalp nakline kadar prospektif olarak takip edildi. Amiloidin kardiyak tutulumu, şu kriterlerden bir veya birkaçının varlığı ile tanımlandı: kardiyak biyobelirteçlerde artış, ekokardiyografi veya kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde sol ventrikül hipertrofisi (interventriküler septum kalınlığının >12 mm olması, hipertansiyon ve kapak tutulumu olmaması halinde) ve/veya endomiyokardiyal biyopsi ile amiloid fibril birikiminin kanıtlanması.

Hastaların ortalama yaşı 67 olup; %60'ı erkek hastalardan oluşuyordu. Kullanılan evreleme sistemine göre kardiyak tutulum şiddeti farklılık göstermekte idi: Mayo 2004 evreleme sistemine göre hastaların %77'si Evre III, Mayo 2012 evreleme sistemine göre %40.2'si Evre III ve %40'ı Evre IV idi, Avrupa evreleme sistemine göre ise %46.7'si Evre IIIa ve %30.2'si Evre IIIb olarak belirlendi. Hastaların kemoterapi rejimleri benzerdi.

Tek değişkenli analizde NT-proBNP, hsTnT ve kardiyak debi (KD) mortaliteyi önemli ölçüde öngörürken; konjuge bilirubin (KB) ve KD, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde mortalitenin bağımsız öngörücülerini olarak bulundu. Ayrıca, koşullu olasılık ağaç analizine göre mortalite için eşik değerler önem sırasına göre şöyle idi: hsTnT (107 ng/L) normal aralığın 7.6 katı, NT-proBNP (3867 ng/L) normal aralığın 19 katı ve KB için 4 µmol/L normal aralığın 1.5 katı. Serum kreatinin, FLC veya global longitudinal strainin hiçbirisi mortaliteyi öngörmedi. Toplam popülasyonun üçte birinden fazlasında KB > 4 µmol/L idi. Bunların %75'inde NYHA evre III-IV kalp yetersizliği vardı ve KB ≤ 4 µmol/L olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek hsTnT, NT-proBNP ve CRP seviyesine ve daha düşük kardiyak fonksiyona sahipti. Ayrıca Pearson korelasyonu, artmış KB'nin azalmış kardiyak debi ile ilişkili olduğunu ortaya koydu ( $r = -0.283$ ,  $P = 0.0001$ ). Ancak, KB ile hsTnT, NT-proBNP veya kardiyak debi arasında veya FLC ile kardiyak veya hepatik biyolojik belirteçler veya kardiyak debi arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi.

Hastaların medyan genel sağkalımı 8 aydı (95% CI [2–24]). Takip süresince; 126 (%53.2) hasta hayatını kaybetti ve 9 (%3.8) hasta kalp nakli oldu ve ölüme kadar geçen medyan süre 3 aydı. Çok değişkenli Cox analizine göre, 2004 Mayo Evre III 'teki hastalar Evre I ve II'ye kıyasla daha yüksek mortalite oranına sahipti (HR:2,55 [1,56–4,15]  $P < 0,001$ ). Avrupa evreleme sistemi evre IIIb 'deki hastaların ölüm riski (HR: 5,12 [3,02–8,69]  $P < 0,001$ ); IIIa'dakilere (HR:1,75 [1,04–2,94]  $P = 0,04$ ) kıyasla üç kat daha yüksekti. 2012 Mayo sınıflandırmasına göre ise evre IV hastalarda evre III'e göre ölüm riski 1,5 kat daha yüksekti.

Çalışmada AL-KA'lı hastalarda, KB > 4 µmol/L'nin kalp yetersizliği, mortalite ve düşük kalp debisi için bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konduktan sonra yeni bir risk sınıflandırma stratejisi geliştirildi. Bu yeni evreleme sistemi; Mondor amiloidoz kardiyak evrelemesi (MACS) idi. Bu yeni evreleme sistemi ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde; Evre 1: hsTnT ≤ 107 ng/L ve NT-proBNP ≤ 3867 ng/L (n = 77; %33) olanlar, Evre 2: hsTnT ≤ 107 ng/L ve NT-proBNP > 3867 ng/L (n = 72; %30) olanlar ve

hsTnT değeri 107 ng/L'nin üzerindeyse KB'e bakılması önerildi. Evre 3:  $KB \leq 4 \mu\text{mol/L}$  (n = 41; %17,5) olanlar ve Evre 4:  $KB > 4 \mu\text{mol/L}$  (n = 43; %18,5) olanlar olarak belirlendi.

MACS evreleme modeli, Avrupa veya Mayo klinik evreleme sistemleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite riski belirlemiştir (Evre 2'de HR: 2,59 [1,53–4,37], P = 0,001 ve Evre 3'te HR: 4,48 [2,53–7,91] P = 0,001 ve Evre 4'te HR: 8,46 [4,98–14,36], P = 0,001) idi.

Çalışmacılar bu çalışmanın KB'nin AL-KA'da bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildiren ilk çalışma olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca  $KB > 4 \mu\text{mol/L}$ , yüksek riskli AL-KA hastalarını belirlemiş ve troponin, NT-proBNP ile pozitif ve KD ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada troponin ve NT-proBNP biyobelirteçleri için daha yüksek eşik değerler belirlenmiştir.

Konjuge bilirubini de içeren Mondor prognostik evreleme sistemi, ciddi kardiyak amiloidozlu hastalar için prognostik sınıflamayı önemli ölçüde iyileştirebilir.