

CZU: 616.12-003.821-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.19>

AMILOIDOZA CARDIACĂ: PREZENTARE DE CAZ

Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Lucia MAZUR-NICORICI, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Maria CIOBANU, medic rezident cardiolog,
Valeriu DABIJA, medic cardiolog,
Marina SECUREANU, medic cardiolog.
IMSP Institutul de Cardiologie
E-mail: ciobanumaria03@gmail.com

Rezumat.

Amiloidoza cardiacă este o afecțiune rară, adesea subdiagnosticată, caracterizată prin depunerea proteinelor amiloide disfuncționale în interstițiul cardiac, ducând la insuficiență cardiacă progresivă. Amiloidoza cu lanț ușor de imunoglobuline (AL), amiloidoza transtiretină de tip sălbatic (ATTRwt) și amiloidoza transtiretină de tip ereditar/variant (ATTRv) sunt cauzele frecvente ale cardiomiopatiei amiloide. Această prezentare documentează cazul unui bărbat de 64 de ani care s-a prezentat cu simptome și semne pentru insuficiență cardiacă și tulburări de conducere. Evaluarea diagnostică inițială a suspectat amiloidoză cardiacă, iar examinările de laborator și investigațiile paraclinice au confirmat diagnosticul de amiloidoză cu lanț ușor de imunoglobuline (AL). Pacientul a continuat terapia insuficienței cardiace și tratamentul chimioterapic prescris de hematolog.

Cuvinte cheie: Amiloidoză, insuficiență cardiacă, microvoltaj, ecocardiografie, biopsie.

Summary. Cardiac AL amyloidosis: a case presentation.

Cardiac amyloidosis is a rare, often underdiagnosed condition characterized by the deposition of dysfunctional amyloid proteins in the cardiac interstitium, leading to progressive heart failure. Immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis, wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt), and hereditary/variant transthyretin amyloidosis (ATTRv) are common causes of amyloid cardiomyopathy. This presentation documents the case of a 64-year-old man who presented with symptoms and signs of heart failure and conduction disturbances. Initial diagnostic evaluation suspected cardiac amyloidosis, laboratory and imaging investigations confirmed the diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. The patient continued on heart failure therapy and chemotherapy as prescribed by hematologist.

Keywords: Amyloidosis, heart failure, microvoltage, echocardiography, biopsy.

Резюме. Сердечный AL-амилоидоз: клинический случай.

Амилоидоз сердца редкое, часто недооцененное заболевание, характеризующееся отложением дисфункциональных амилоидных белков в интерстиции сердца, что приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности. Амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL), транстиретиновый амилоидоз дикого типа (ATTRwt) и наследственный/вариантный транстиретиновый амилоидоз (ATTRv) являются распространенными причинами амилоидной кардиомиопатии. В данной презентации представлен случай 64-летнего мужчины, у которого наблюдались симптомы и признаки сердечной недостаточности и нарушения проводимости. При первичной диагностической оценке предполагался амилоидоз сердца, а лабораторные исследования и параклинические исследования подтвердили диагноз амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL). Пациент продолжил терапию сердечной недостаточности и химиотерапию, назначенную гематологом.

Ключевые слова: Амилоидоз, сердечная недостаточность, микровольтаж, эхокардиография, биопсия.

Introducere.

Amiloidoza reprezintă un grup heterogen de boli rare, caracterizate prin depozitarea extracelulară a proteinelor amiloidice sub formă de fibre insolubile în diverse țesuturi și organe, determinând disfuncția progresivă a acestora. Amiloidul este un material proteic anormal cu structură de tip beta-foi pliate, iar acumularea sa poate afecta inima, rinichii, ficatul, sistemul nervos, tractul gastrointestinal, mușchii și pielea. Cele mai frecvente forme sunt: amiloidoza cu

lanțuri ușoare de imunoglobuline (AL), amiloidoza AA (asociată cu inflamații cronice), amiloidoza ATTR (transtiretinei, ereditară sau senilă) și amiloidoza Aβ2M (la pacienți în dializă prelungită) [1,2]. Afectarea cardiacă este una dintre cele mai frecvente și severe manifestări ale amiloidozei sistemice, fiind caracterizată printr-o cardiomiopatie restrictivă progresivă, cu remodelare diastolică, funcție sistolică conservată și un prognostic rezervat, asociat frecvent cu mortalitate crescută [3,4,5]. Simptomatologia este

de obicei nespecifică, incluzând dispnee de efort, fatigabilitate, edeme periferice și scădere ponderală [6]. Diagnosticul amiloidozei este adesea întârziat, necesitând un nivel înalt de suspiciune clinică, iar confirmarea se bazează pe biopsie tisulară cu colorație roșu Congo și birefringență verde la lumină polarizată, electroforeza proteinelor serice și urinare, imunofixare, dozarea lanțurilor libere kappa/lambda, investigații imagistice (RM cardiacă, scintigrafie cu pirofosfat de Tc99m pentru ATTR) și evaluare genetică în formele ereditare [6,7]. Managementul terapeutic variază în funcție de tipul de amiloidoză. În amiloidoza AL, tratamentul de primă linie include chimioterapie cu inhibitori de proteazom (bortezomib), corticosteroizi și agenți alchilanți (ciclofosfamidă, melfalan), iar în cazuri selecționate transplantul autolog de celule stem hematopoietice. În ATTR ereditară se utilizează patisiran, inotersen (terapie genică) sau stabilizatori ai transtiretinei (tafamidis, diflunisal), iar în forma senilă este recomandat tafamidis. Tratarea complicațiilor, în special insuficiența cardiacă, rămâne un pilon esențial al îngrijirii [4,8]. Prognosticul variază considerabil în funcție de forma de amiloidoză, gradul de afectare de organ și timpul până la diagnostic. În AL netratată, supraviețuirea medie este de circa 6 luni la pacienții cu afectare cardiacă severă. La aplicarea tratamentului precoce durata vieții poate crește semnificativ. În ATTR wild-type, pacienții pot supraviețui ani de zile de la debut, deși calitatea vieții poate fi afectată [3,6]. În Moldova, cazurile de amiloidoză sistemică sunt rar raportate, în mare parte din cauza subdiagnosticării și lipsei de acces la metode mai performante de investigație. Studiile și datele locale sunt extrem de limitate, ceea ce subliniază necesitatea educației medicale, dezvoltării infrastructurii diagnostice accesibile pentru examinarea acestei categorii de pacienți [9].

Prezentăm un pacient în vârstă de 64 de ani, pensionar, care a fost internat în Clinica Cardiologie cu dispnee la eforturi mici, ortopnee, sincope, disconfort precordial, slăbiciune generală, edeme periferice moderate, pierdere în greutate de aproximativ 20 kg în ultimele 2 luni, episodic tuse uscată, insomnie.

Pacientul remarcă de mai mulți ani slăbiciune generală și dispnee la efort fizic moderat. În iulie 2024 pentru prima dată s-a adresat la cardiolog pentru dispnee la efort fizic mic, apariția edemelor gambiene și disconfort precordial. În rezultatul examinărilor s-a presupus diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică (posibil amiloidoză cardiacă) complicată cu insuficiență cardiacă. S-au prescris diuretice, beta-blocante cu recomandarea de a continua investigații suplimentare. Având o ușoară ameliorare

în dinamică pacientul a ignorat alte examinări, iar în septembrie 2024, a fost spitalizat într-o secție de boli interne pentru o exacerbare pronunțată a insuficienței cardiace. S-a administrat tratamentul cu diuretice, IEC și b-blocante. Fiind depistată și pleurezie bilaterală a fost efectuată puncția pleurală cu evacuarea lichidului din ambele părți. Externat cu ameliorare, dar în decembrie 2024, urmează altă reinternare pentru exacerbarea insuficienței cardiace, apariția stărilor sincopale, acumularea lichidului în cavitățile pleurale, care au necesitat toracocenteze repetate. Evaluarea imagistică prin tomografie computerizată toracică a stabilit revărsate pleurale bilaterale, infiltrate pulmonare cu aspect „sticlă mată”, îngroșarea septurilor interlobulare, sugestive pentru edem pulmonar interstițial, fără semne de proces neoplazic sau limfadenopatie mediastinală. Fiind utilizate doze mai mari de diuretice s-a reușit obținerea compensării insuficienței cardiace, fiind externat în stare stabilă pentru continuarea tratamentului în ambulator.

În luna martie 2025 pentru o repetată exacerbare a insuficienței cardiace refractară la tratamentul standard pacientul se internează la Clinica de cardiologie.

Stare generală de gravitate medie. Conștiință clară, poziție pasivă. Constituție normostenică (IMC 24 kg/m²). Tegumentele sunt palide cu edeme gambiene bilaterale moderate. Auscultativ respirație veziculară diminuată bazal bilateral, frecvența respirațiilor 28 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate. Frecvența cardiacă 57 b/min. TA 100/65 mmHg (bilateral, D=S). Abdomenul ușor mărit în volum cu semne de ascită, difuz sensibil. Ficatul palpabil +3 cm sub rebordul costal drept, splina palpabilă. Traseul ECG arată microvoltaj, ritm sinus cu bloc AV avansat cu frecvența 50/min, aspect QS din V1-V4 (*Figura 1*).

Se constată o anemie ușoară (Hb- 109 g/L, er- 3,8*10¹²/L), creșterea markerului cardiac NT-proBNP până 12828 pg/mL, reducerea ratei filtrării glomerulare – 31,6 ml/min (creatinina – 221.67 μmol/L, ureea – 31 mmol/L). Radiografia cutiei toracice relevă revărsat pleural moderat bazal pe stânga, congestie venoasă pulmonară moderată, cardiomegalie, plămânii fără modificări infiltrative (*Figura 2*).

Ecocardiografia transtoracică a evidențiat un patern restrictiv cu hipertrofie concentrică marcată biventriculară (SIV = 19 mm, PPVS = 19 mm, perete VD = 12 mm) și a septului interatrial (8 mm), dilatare biatrială, funcție sistolică VS conservată (FE = 52%), dar cu disfuncție diastolică severă (E/A = 4,01, E/e' = 20,25). Miocardul prezintă aspect strălucitor „granular” tipic, iar valvele sunt îngroșate

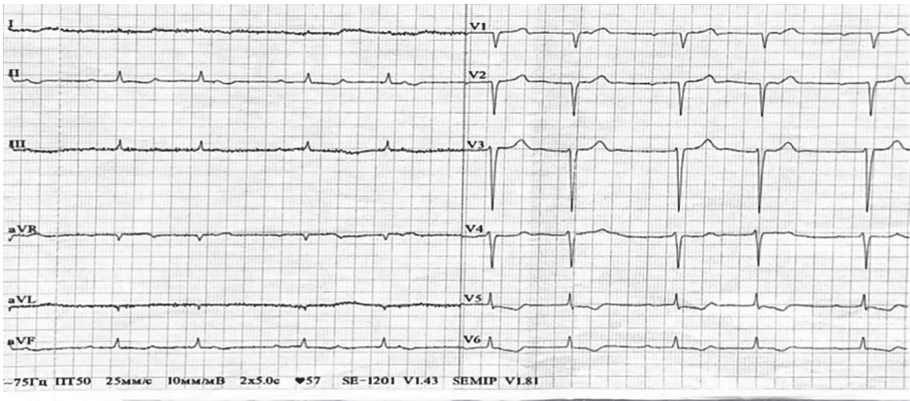


Figura 1. Electrocardiograma

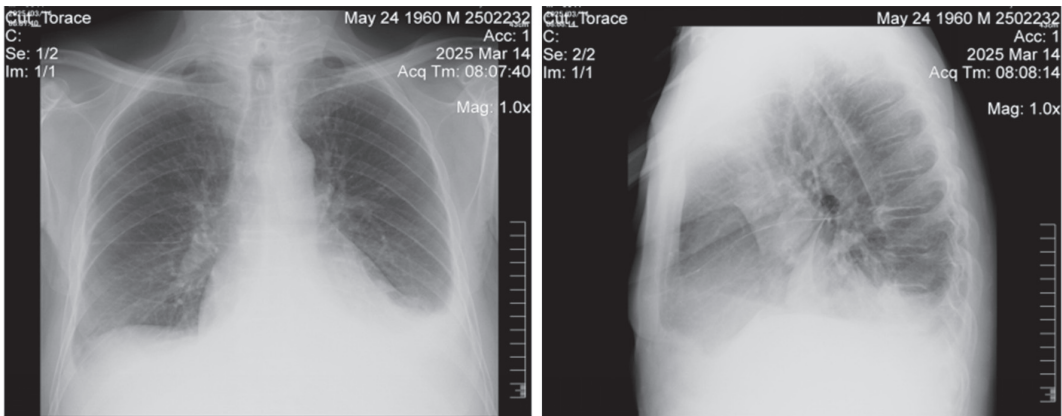


Figura 2. Radiografia toracică

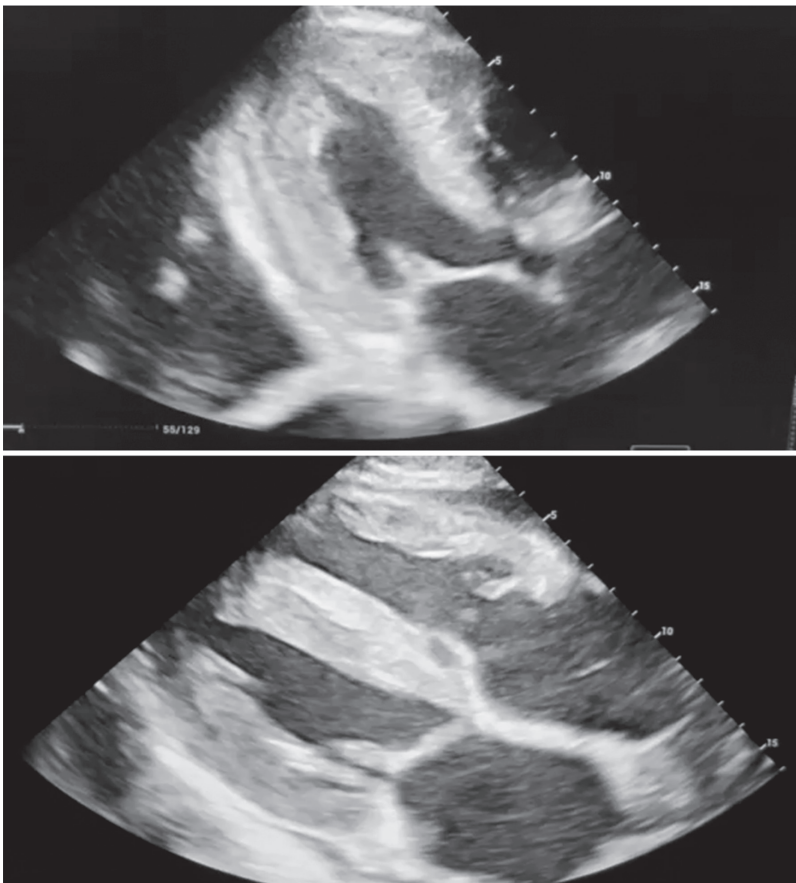


Figura 3. Ecocardiografia

cu regurgități de grad II. Se evidențiază revărsat pericardic moderat, revărsate pleurale bilaterale și semne de hipertensiune pulmonară (PSAP = 40 mmHg). Datele ecocardiografice sunt sugestive pentru amiloidoză cardiacă (*Figura 3*).

La examenul **ecografic al organelor** interne se determină ascită neînsemnată, semne de stază venoasă în ficat, schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, litiază biliară veziculară, splenomegalie, deformarea și fibrozarea ambilor rinichi, chisturi renale pe stânga. Cantitatea de lichid acumulat în cavitățile pleurale dreaptă și stângă, determinată prin ultrasonografie, a variat respectiv între 800 ml și 2300 ml. Prin toracocenteze repetate a fost înlăturat circa 1000 ml și 2000 ml de lichid galben, transparent.

Pentru confirmarea diagnosticului și identificarea prezenței depozitelor tisulare de amiloid s-a efectuat biopsie tisulară din mucoasa bucală (partea internă a obrazului). În fragmentul examinat tapetat cu epiteliu scuamos au fost găsite depozite de amiloid în țesutul conjunctiv subepitelial și în peretele vaselor sangvine. Investigația histochimică cu Roșu de congo la amiloid a fost pozitivă, confirmând astfel diagnosticul de amiloidoză.

Examinarea prin coronaroangiografie nu a evidențiat leziuni stenozante semnificative ale arterelor coronare epicardice.

Având în vedere prezența blocului atrioventricular de grad avansat, asociat cu episoade sincopale, a fost implantat un stimulator cardiac bicameral Entikos 4 DR MR Biotronik. (*Figura 4,5*).

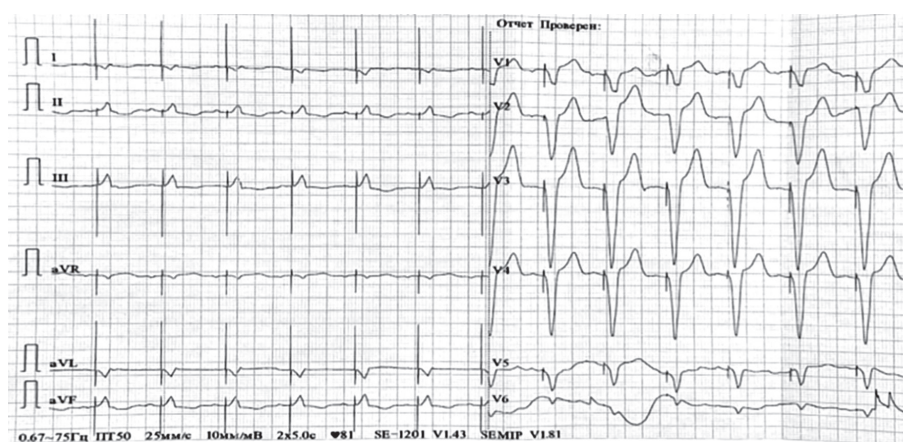


Figura 4. Electrocardiograma - lucru efectiv al electrocardiostimulatorului

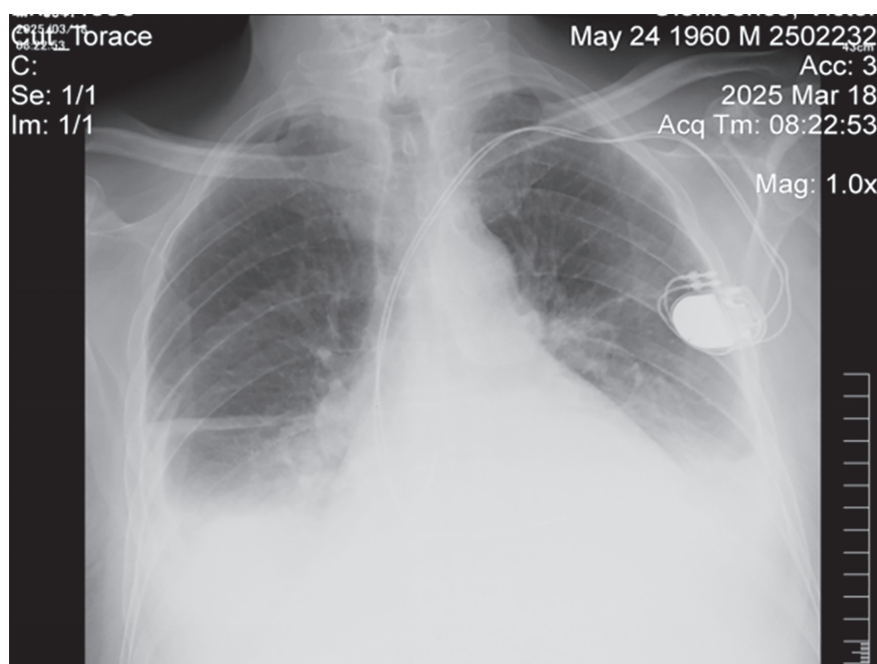


Figura 5. Radiografia cutiei toracice

(Prezența de pacemaker pe stânga. Revărsat pleural moderat bilateral, cu extinderea periscizurală pe dreapta. Congestie venoasă pulmonară pronunțată. Cardiomegalie. Plămânii fără modificări infiltrative sau nodulare.)

Examinarea prin **scintigrafie cardiacă cu trasare osoasă** este un test distinctiv pentru identificarea amiloidozei ATTR, având o sensibilitate și specificitate ridicată. Rezultatele acestei investigații au fost negative pentru captarea cardiacă, excluzând astfel amiloidoza ATTR. Totuși, s-au observat modificări nespecifice la nivelul coloanei vertebrale și o retenție de produs radiofarmaceutic fosfatic la nivel renal, sugerând o posibilă nefropatie.

Conform algoritmului de examinare a pacienților cu suspiciune de amiloidoză cardiacă, următorul pas este efectuarea analizei serice a **raportului lanțului ușor liber kappa/lamda**.

Rezultatele acestui test efectuat pacientului nostru au arătat un raport kappa/lamda (K/L) crescut semnificativ – 8,73 (*intervalul de referință 0,26-1,65*), având niveluri mari ale lanțurilor ușoare kappa -845 mg/l și lambda – 96.8 mg/l (*intervalul de referință, respectiv <19,4 mg/l și <26,3 mg/l*). Aceste date indică o producție excesivă de lanțuri ușoare kappa și susține diagnosticul de amiloidoză AL.

Astfel, în baza datelor clinice, paraclinice și histologice a fost diagnosticată **amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) complicată cu afectarea cordului cu insuficiență cardiacă progresivă și afectarea căilor de conducere, afectarea plămânilor cu pleurizii recidivante și rinichilor cu insuficiență renală cronică**.

Scopul principal al tratamentului după stabilirea diagnosticului a fost optimizarea funcției cardiace și gestionarea simptomelor. S-a continuat titrarea diureticilor în funcție de echilibrul hidroelectrolitic. S-a prescris dapagliflozină în doză de 10 mg/zi. Deși la moment nu există studii randomizate pe amiloidoză cardiacă, iar pacienții cu boli de depozitare au fost excluși din majoritatea studiilor cu inhibitorii SGLT2, totuși această clasă de medicamente poate fi utilă în amiloidoză cardiacă complicată cu insuficiență cardiacă. Argumentele în favoarea utilizării SGLT2 sunt beneficiile dovedite în insuficiența cardiacă. Dapagliflozina a demonstrat reducerea riscului de decompensare cardiacă și îmbunătățirea prognosticului în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă și fracție de ejecție păstrată (studiile DAPA-HF și DELIVER) [10,11]. Amiloidoza cardiacă (în special ATTR și AL) frecvent se asociază cu insuficiență cardiacă diastolică sau mixtă, iar mecanismele de acțiune a dapagliflozinei (reducerea volumului intravascular, ameliorarea rigidității miocardice) ar putea fi benefice. Sunt importante și efectele cardioprotectoare independente de glicemie cum ar fi reducerea inflamației și stresului oxidativ, care pot juca un rol în progresia amiloidozei. Inhibitorii SGLT2 reduc hipertrofia

ventriculară stângă în studii pe animale, ceea ce ar putea fi relevant în amiloidoză (depunerile de amiloid contribuie la hipertrofie și fibroză). Există și alt aspect important legat de afectarea renală frecventă în amiloidoză, cea ce s-a observat și la pacientul nostru. Dapagliflozina are beneficii renale prin reducerea proteinuriei, încetinirea progresiei nefropatiei, deși se impune o monitorizare atentă a hipotensiunii sau hipovolemiei. Desigur că trebuie luat în calcul efectul de scădere a volumului intravascular ce poate agrava hipotensiunea (frecventă în amiloidoză datorită neuropatiei autonome). Pacientul nostru a suportat dapagliflozina bine nefiind observate reacții adverse. Stimularea cardiacă permanentă a permis suplimentarea tratamentului cu beta-blocante.

Totodată având în vedere confirmarea diagnosticului de amiloidoză tip AL, pacientul a fost îndrumat la un hematolog pentru un tratament chimioterapeutic specific.

Raționamentul prezentării acestui caz clinic propune spre discuție câteva obiective de bază: identificarea precoce a manifestărilor multisistemice ale amiloidozei AL, confirmarea diagnosticului prin metode specifice și inițierea tratamentului cât mai rapid pentru prevenirea progresiei afectării organice ireversibile. În pofida multiplelor spitalizări a pacientului prezentat nu s-au luat în calcul suspiciunea expusă de cardiolog la prima adresare, nu au fost utilizate alte metode de investigație pentru stabilirea cauzei sindromului de insuficiență cardiacă asociată cu tulburări de conducere, afectarea plămânilor și rinichilor.

În ultimii ani, interesul pentru diagnosticul precoce al amiloidozei AL a crescut semnificativ, având în vedere evoluția rapidă și potențial fatală a bolii în absența tratamentului. În cazul prezentat, diagnosticul a fost stabilit în urma unui complex de investigații clinice, paraclinice și histologice, inclusiv dozarea lanțurilor ușoare serice libere și confirmarea histopatologică prin biopsie pozitivă cu Roșu de Congo. Prezența lanțurilor ușoare lambda monoclonale, disfuncția renală progresivă, afectarea cardiacă restrictivă și acumularea lichidului pleural și pericardic au fost elemente sugestive pentru amiloidoza sistemică AL.

Managementul acestei patologii presupune abordarea unei terapii hematologice specifice pentru suprimarea clonei plasmocitare producătoare de lanțuri ușoare patologice, concomitent cu tratament simptomatic pentru insuficiența cardiacă. În conformitate cu ghidurile actuale (European Hematology Association și European Society for Medical Oncology), strategia terapeutică include chimioterapie de tip CyBorD (ciclofosfamidă,

bortezomib, dexametazonă), cu scopul de a obține un răspuns hematologic complet, element esențial în prevenirea progresiei disfuncției de organ.

Bibliografie.

1. Merlini G., Bellotti V. *Molecular mechanisms of amyloidosis*. N. Engl. J. Med., 2003; 349(6):583–96.
2. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. *Systemic amyloidosis*. Lancet, 2016; 387(10038):2641–54.
3. Maleszewski J.J. *Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing*. Cardiovasc. Pathol., 2015; 24(6):343–50.
4. Kristen A.V., aus dem Siepen F., Bauer R., et al. *Cardiac amyloidosis: an underestimated cause of heart failure*. Herz, 2020; 45(5):503–12.
5. González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., et al. *Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J., 2015; 36(38):2585–94.
6. Falk R.H., Alexander K.M., Liao R., Dorbala S. *AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy*. J. Am. Coll. Cardiol., 2016; 68(12):1323–41.
7. Maurer M.S., Elliott P., Merlini G., et al. *Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial)*. Circ. Heart Fail., 2017; 10(6):e003815.
8. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. *Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Trends Cardiovasc. Med., 2018; 28(1):10–21.
9. Gutu B., Covtun A., Caipac A., Răzlog T., Agachi S., Pascal R., Rotaru L. Features of amyloidosis in young people. Clinical case. *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Ed. 1, 20–22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova: 2021. p. 107. ISBN 978-9975-82-223-7.
10. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. N. Engl. J. Med., 2019; 381(21):1995–2008.
11. Solomon S.D., de Boer R.A., DeMets D., et al. *Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction*. N. Engl. J. Med., 2022; 387(12):1089–1098.