



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

***AMILOIDOZA CARDIACĂ – DE LA RECUNOAȘTERE
ȘI FENOTIPARE LA STRATIFICAREA
RISULUI ARITMIC***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RUXANDRA OANA JURCUȚ

Student – doctorant:

DR. ROBERT-DANIEL ADAM

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910
Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722
www.umfcd.ro

Lucrări științifice publicate

1. Autor principal:

1.1. Articole publicate in extenso:

1.1.1. Neculae G*, **Adam R***, Jercan A, Bădeliță S, Tjahjadi C, Draghici M, Stan C, Bax JJ, Popescu BA, Marsan NA, Coriu D, Jurcuț R. Cardiac amyloidosis is not a single disease: a multiparametric comparison between the light chain and transthyretin forms. ESC Heart Fail. 2024 May 16. doi: 10.1002/ehf2.14852. Epub ahead of print. PMID: 38757395.

Factor de impact 3.2 – Partea originală, capitolul 5;

*Autori cu contribuție egală ca prim autor

1.1.2. **Adam RD**, Coriu D, Jercan A, Bădeliță S, Popescu BA, Damy T, Jurcuț R. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. ESC Heart Fail. 2021 Aug;8(4):2380-2396. doi: 10.1002/ehf2.13443. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34089308; PMCID: PMC8318516

Factor de impact 3.2 – Partea generală, capitolul 3;

1.1.3. **Adam R**, Neculae G, Stan C, Jurcut R. Current Challenges of Cardiac Amyloidosis Awareness among Romanian Cardiologists. Diagnostics (Basel). 2021 May 6;11(5):834. doi: 10.3390/diagnostics11050834. PMID: 34066384; PMCID: PMC8148147

Factor de impact 3.992 – Partea originală – capitolul 4;

1.1.4. **Adam R**, Munteanu A, Mititelu R, Onciul S, Deleanu D, Iliescu VA, Popescu BA, Jurcut R. Severe Aortic Stenosis and ATTRwt Amyloidosis - Beware in the Aging: A Case Report and Review of the Literature. Clin Interv Aging. 2020 Oct 2;15:1863-1872. doi: 10.2147/CIA.S265103. PMID: 33061335; PMCID: PMC7537991.

Factor de impact 4.458 – Partea generală, capitolul 2.

1.2. Prezentări orale:

- 1.2.1. **Robert Adam**, Gabriela Neculae, Sorina Bădeliță, Jan Stassen, Andreea Jercan, Monica Roșca, Andreea Călin, Carmen Beladan, Roxana Enache, Marinela Serban, Daniel Coriu, Jeroen Bax, Cristian Băicuș, Nina Ajmone Marsan, Bogdan A. Popescu, Ruxandra Jurcuț, Funcția Atriului Stâng Și Riscul De Dezvoltare Al Unui Prim Episod De Fibrilație Atrială În Amiloidoza Cardiacă. Premiul al II-lea în cadrul Sesiunii Tânărului Cercetător, Congresul Național de Cardiologie, 2023;
- 1.2.2. **R Adam**, G Neculae, S Badelita, et al. Left atrial function and the risk of new-onset atrial fibrillation in cardiac amyloidosis, Presentare orală în cadrul Congresului Societății europene de cardiologie 2023;
- 1.2.3. **R Adam**, A Jercan, S Badelita, D Coriu, C Stan, M Rosca, AM Balahura, BA Popescu, R Jurcut. Amiloidoza Cardiacă nu este o singură boală. Studiu Ecocardiografic al formelor cu lanțuri ușoare și transtiretina. Premiul al III-lea în cadrul Sesiunii Tânărului Cercetător, Congresul Național de Cardiologie 2019;

1.3. Lucrări prezentate la Congrese internaționale cu rezumat publicat în reviste indexate ISI:

- 1.3.1. **Robert Adam**, Gabriela Neculae, Sorina Nicoleta Badelita, Catherina Tjahjadi, Andreea Jercan, Catalina Sabina Cremeneanu, Monica Roșca, Andreea Călin, Carmen Beladan, Marinela Șerban, Daniel Coriu, Jeroen Bax, Cristian Băicuș, Bogdan A. Popescu, Nina Ajmone Marsan, Ruxandra Jurcut, Left atrial mechanical dispersion as a novel predictor biomarker of new-onset atrial arrhythmias in cardiac amyloidosis. International Symposium on Amyloidosis 2024;
- 1.3.2. **R Adam**, A Jercan, S Badelita, D Coriu, C Stan, M Serban, C Beladan, M Rosca, AM Balahura, C Ginghina, BA Popescu, R Jurcut. Cardiac amyloidosis is not a single disease. An echocardiographic study of light chain vs. transthyretin forms. Euroecho 2019;
- 1.3.3. **R Adam**, A Jercan, S Badelita, A Fruntelata, R Ciudin, BA Popescu, C

Ginghina, M Draghici, C Stan, D Coriu, R Jurcut. Heart failure aggravated by beta blockers. Could this suggest the etiology? Heart Failure Congress 2019.

2. Coautor:

2.1. Articole publicate in extenso:

2.1.1. Jan Stassen, Catherina Tjahjadi, **Robert Adam** et al. Left Ventricular Myocardial Work to Differentiate Cardiac Amyloidosis From Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2023 Feb;36(2):252-254. doi: 10.1016/j.echo.2022.08.015. Epub 2022 Sep 13

Factor de impact 5.4;

2.1.2. Claudiu Stan, Raluca Mititelu, **Robert Adam** et al. Awareness of Nuclear Medicine Physicians in Romania Regarding the Diagnostic of Cardiac Amyloidosis—A Survey-Based Study. Diagnostics (Basel). 2022 Feb 21;12(2):556. doi: 10.3390/diagnostics12020556

Factor de impact 3.6;

2.1.3. Ruxandra Jurcuț, Sebastian Onciul, **Robert Adam** et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Aug 1;21(8):833-844. doi: 10.1093/ehjci/jeaa063

Factor de impact 6.875.

2.2. Lucrări prezentate la Congrese internaționale cu rezumat publicat în reviste indexate ISI:

2.2.1. Sorina Nicoleta Badelita, Andreea Jercan, Larisa Emilia Zidaru, Ruxandra Jurcut, **Robert Adam**, Mirela Ramona Draghici, Popescu Monica, Daniel Coriu, DRD vs D-VCD in patients with newly diagnosed AL amyloidosis. International Symposium on Amyloidosis 2024;

2.2.2. Sorina Nicoleta Badelita, Andreea Jercan, Larisa Emilia Zidaru, Mirela Ramona Draghici, Daniela Neagu, Ruxandra Jurcut, **Robert Adam**,

Claudiu-Adrian Stan, Daniel Coriu, Clinical phenotype of Romanian patients with transthyretin-type hereditary amyloidosis due to Val 107 mutation. International Symposium on Amyloidosis 2024;

- 2.2.3. G. Neculae, **R. Adam**, R. Beyer, C. Berbescu, S. Onciul, S. Bădeliță, C. Stan, M. Drăghici, A. Jercan, D. Coriu, R. Jurcuț, Novel transthyretin variant linked to cardiac amyloidosis in the Romanian population. JESFC 2024;
- 2.2.4. G Neculae, **R Adam**, S Badelita, S Onciul, A Jercan, D Neagu, M Draghici, D Coriu, B A Popescu, R Jurcut, Cardiac MRI as a possible alternative to echocardiography for therapeutic response monitoring in ATTR cardiomyopathy: a multiparametric evaluation in patisiran treated patients, EACVI Congress 2023;
- 2.2.5. G. Neculae, **R. Adam**, A. Jercan, S. Badelita, M. Draghici, C. Stan, M. Rosca, C. Beladan, D. Coriu, B.A. Popescu, R. Jurcut. Cardiac amyloidosis is not a single disease: a multiparametric comparison between the light chain and transthyretin forms. ESC Congress 2022;
- 2.2.6. Catherina Tjahjadi, **Robert Adam**, Philippe Debonnaire, Mathias Claeys, Maarten Desmet, Kensuke Hirasawa, Bogdan Alexandru Popescu, Ruxandra Jurcut, Victoria Delgado, Jeroen Bax, Nina Marsan. Constructive work and longitudinal strain-derived apical sparing pattern differentiate cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy. The American College of Cardiology's (ACC) 70th Annual Scientific Session&Expo, 2021;

Cuprins

Lucrări științifice publicate

Abrevieri

Introducere

I. Partea generală

1. Introducere

2. Diagnosticul bolii

1. Aspecte clinice

2. Abordarea diagnostică

1. Investigații cardiace

2. Abordarea diagnostică în amiloidoza

3. Abordarea diagnostică în amiloidoza ATTR

4. Stadializarea Bolii

3. Managementul bolii

1. Tratamentul specific al AL

2. Tratamentul specific al ATTR

3. Tratamentul suportiv al afectării cardiace

II. Contribuții personale

4. Provocări actuale legate de conștientizarea amiloidozei cardiace în rândul cardiologilor din România

1. Introducere

2. Material și metode

3. Rezultate

4. Discuții

5. Limitările studiului

6. Concluzii

- 5. Amiloidoza cardiacă nu este o singură boală: comparație multiparametrică între forma cu lanțuri ușoare și cea cu transtiretină**
 - 1. Introducere**
 - 2. Material și metode**
 - 3. Rezultate**
 - 4. Discuții**
 - 5. Limitările studiului**
 - 6. Concluzii**
- 6. Dispersia mecanică a atriului stâng ca un nou biomarker predictor al aritmiilor atriale nou apărute în amiloidoza cardiacă**
 - 1. Introducere**
 - 2. Material și metode**
 - 3. Rezultate**
 - 4. Discuții**
 - 5. Limitările studiului**
 - 6. Concluzii**
- 7. Concluzii și contribuții personale**

Bibliografie

Partea generală – stadiul actual al cunoașterii

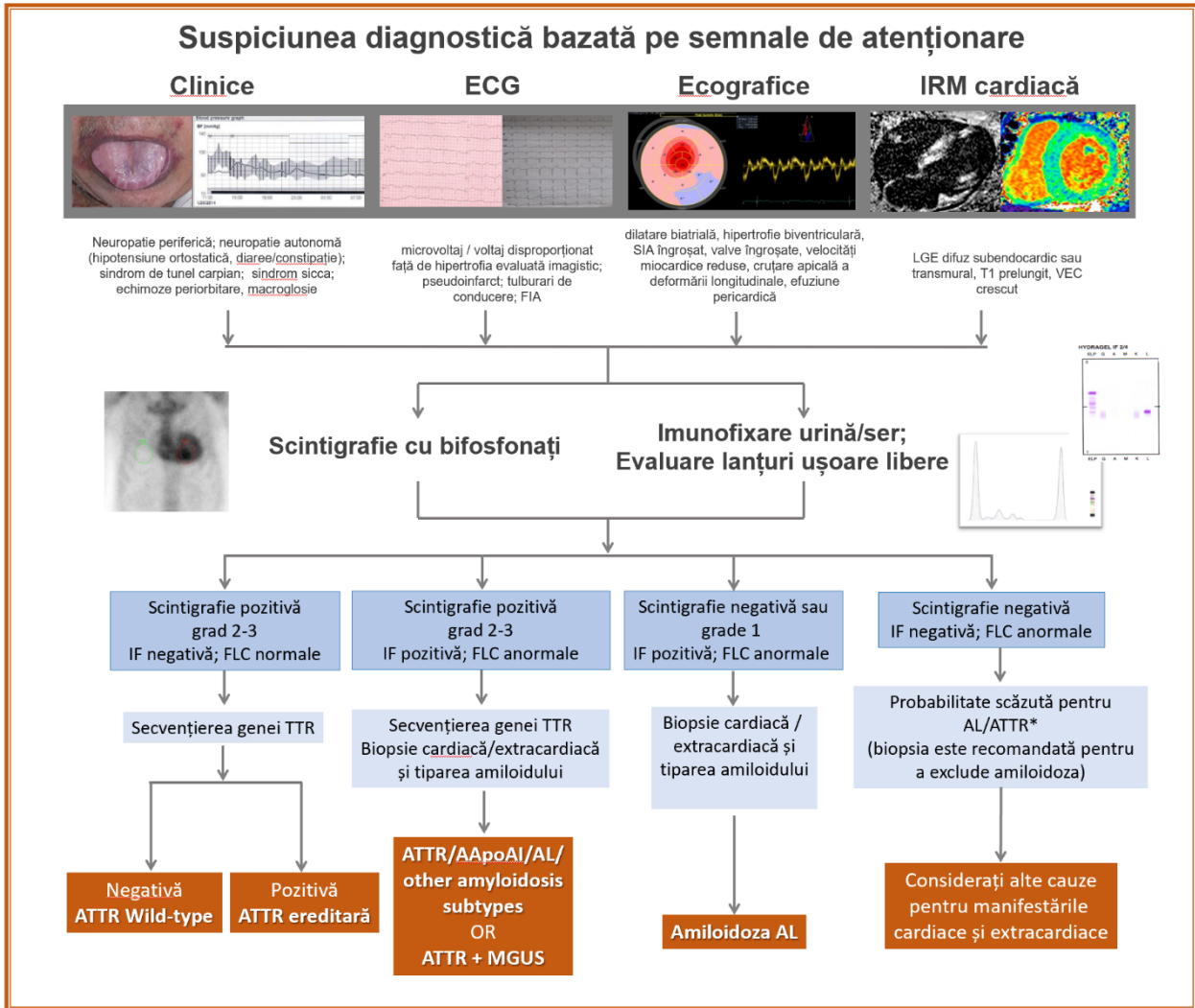
Amiloidoza cardiacă (AC) este descrisă ca o afecțiune rară, dar severă, care reprezintă o provocare majoră în cardiologie (1). Alegerea acestei teme de cercetare a fost motivată de nevoia urgentă de a îmbunătăți recunoașterea precoce și tratamentul acestei boli, care afectează semnificativ calitatea vieții și prognosticul pacienților. Deși amiloidoza cardiacă a fost subiectul unor cercetări intense la nivel global, în România, conștientizarea și diagnosticarea acestei boli rămân insuficiente.

Considerată până în ultimii ani o boală rară (2), AC, atât cea de tip lanț ușor (AL), cât și cea transtiretinică (ATTR), se manifestă de obicei ca o cardiomiopatie restrictivă asociată cu un spectru larg de manifestări sistemice, de la polineuropatie la insuficiență renală și boală hematologică (3–5). Această constelație de simptome reprezintă baza suspiciunii clinice ca primă parte a algoritmului de diagnostic (6–8). Construită pe elemente de imagistică multi-modală, de la ecocardiografie la rezonanță magnetică cardiacă și scintigrafie osoasă, diagnosticarea amiloidozei cardiace trebuie să stabilească tipul exact de precursor de amiloid pentru a ghida tratamentul specific (figura 1) (9). Date fiind progresele actuale în tratamentul specific pentru ATTR și AL, cu apariția agenților ce suprimă sinteza de la nivel de gene și respectiv, a imunoterapiei, prognosticul acestor pacienți s-a îmbunătățit continuu în ultimii ani (10). Chiar și așa, este absolut necesar ca boala să fie recunoscută de timpuriu, deoarece întârzierea diagnosticării poate duce la o evoluție nefavorabilă (11).

Deocamdată, pacienții cu amiloidoză cardiacă nu beneficiază de terapia medicală dedicată și bazată pe ghiduri pentru insuficiența cardiacă, nici în prezența fracției de ejeție reduse, diureticele rămânând prima linie de tratament pentru managementul simptomelor și decongestionare (6–8). Mai mult, deoarece progresia bolii este asociată cu o disfuncție atrială importantă, evoluția acestor pacienți poate fi agravată de complicații tromboembolice (12–16). Nevoia de anticoagulare rămâne o temă foarte intens dezbătută în ceea ce privește pacienții cu ritm sinusal, dar apariția unor noi parametri pentru predicția fibrilației atriale poate oferi mai multă claritate în acest sens (17–20).

Pe măsură ce studiile clinice continuă, iar domeniul medicinei de precizie evoluează prin terapii genetice, ne așteptăm să vedem noi evoluții atât în ceea ce privește tratamentul specific,

cât și în ceea ce privește managementul insuficienței cardiace în amiloidoza cardiacă.



* Exceptând pacienții genotip +/-fenotip – descoperiți în urma screeningului familial ATTRv sau forme rare de ATTR ce nu captează radiotrasorul cu aviditate osoasă.

FLC, lanțuri uşoare libere; IF, imunofixare; MGUS, gamapatie monoclonală cu semnificație incertă; VEC, volum extracelular; LGE, captare tardivă de gadolinium

Figura 1. Algoritm diagnostic non-invaziv pentru amiloidoza cardiacă

Partea specială – contribuții personale

Provocări actuale legate de conștientizarea amiloidozei cardiace în rândul cardiologilor din România

Introducere: Amiloidoza cardiacă este adesea subdiagnosticată în România din cauza lipsei de conștientizare și educație în rândul cardiologilor. Această secțiune a studiului explorează nivelul de conștientizare și cunoștințele cardiologilor români despre această boală, prin intermediul unui sondaj detaliat.

Material și metode: Studiul a inclus un sondaj adresat cardiologilor din România, care a evaluat experiența lor cu pacienții cu amiloidoză cardiacă, metodele de diagnostic utilizate și cunoștințele despre tratamentele disponibile (21).

Rezultate:

Participanții la sondaj: Majoritatea participanților au fost cardiologi cu o experiență profesională variată, de la tineri specialiști la medici cu mulți ani de practică. În total au răspuns 195 de medici cardiologi distribuiți în mod egal pe teritoriul României și din toate stadiile de pregătire – medici rezidenți (33%), medici specialiști (31%) și medici primari (36%).

Experiența cu pacienții cu amiloidoză cardiacă: Majoritatea cardiologilor au raportat că au întâlnit foarte puțini pacienți cu această afecțiune, ceea ce indică o posibilă subdiagnosticare.

Elaborarea diagnosticului: Doar un procent mic dintre participanți au raportat utilizarea metodelor de diagnostic avansate, cum ar fi rezonanța magnetică cardiacă sau scintigrafia cu bifosfonați.

Cunoștințele privind tratamentul: Mulți dintre cardiologi nu erau familiarizați cu tratamentele moderne disponibile pentru amiloidoza cardiacă, evidențiind o necesitate urgentă de educație medicală continuă în acest domeniu.

Discuții:

Prevalența și tratamentul ATTRwt: Studiul a arătat că ATTRwt este adesea subdiagnosticată și tratată inadecvat.

Prevalența ATTRv în România: Conștientizarea formelor ereditare de amiloidoză este redusă, iar diagnosticul întârziat este comun (22).

Diagnosticul amiloidozei cardiace: Întârzierea diagnosticării este o problemă majoră, cauzată de lipsa de conștientizare și de utilizarea insuficientă a instrumentelor diagnostice moderne.

Opțiuni terapeutice: Opțiunile terapeutice sunt limitate de cunoștințele insuficiente și de accesul redus la terapii moderne.

Limitările studiului: Numărul mic de participanți și potențialele erori de raportare sunt recunoscute ca limitări.

Concluzii: Studiul evidențiază necesitatea urgentă de a crește conștientizarea și educația cardiologilor români despre amiloidoza cardiacă, pentru a îmbunătăți diagnosticarea și tratamentul acestei boli.

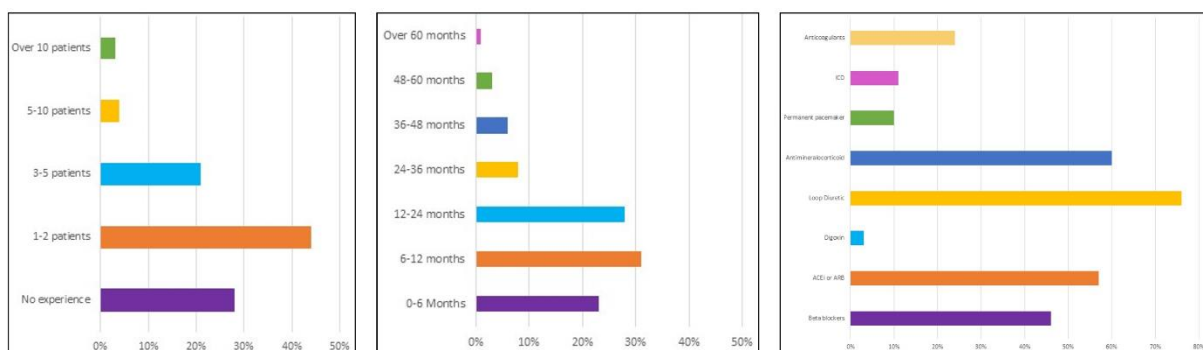


Figura 2. Răspunsuri reprezentative la chestionar privind experiența cu pacienții cu amiloidoză a respondenților (A), întârzierea diagnosticului (B) și opțiunile terapeutice.

Amiloidoza cardiacă nu este o singură boală: comparație multiparametrică între forma cu lanțuri ușoare și cea cu transtiretină

Introducere: Amiloidoza sistemică reprezintă un grup heterogen de boli rezultând din depunerea de fibrile de amiloid. Scopul acestui studiu este de a stabili un algoritm de diagnostic diferențial orientat către cele mai frecvente două subtipuri de AC.

Material și metode: Am inclus prospectiv toți pacienții consecutivi cu ATTR și AL evaluați între 2018 și 2022 în două centre, într-o cohortă de derivare a scorului și un eșantion diferit de validare. Toți pacienții au beneficiat de o evaluare completă clinică, de biomarkeri serici, electrocardiografică și imagistică. Confirmarea diagnosticului final cu tipizarea amiloidului a fost realizată conform recomandărilor internaționale actuale (23).

Rezultate: Populația studiată a inclus 81 de pacienți împărțiți în două grupuri: ATTR (grupul 1, n = 32: 28 ereditar și 4 de tip sălbatic) și AL (grupul 2, n = 49). Pacienții cu ATTR erau mai tineri (50.7 ± 13.9 vs. 60.2 ± 7.3 ani, $P = 0.0001$) și semnificativ diferiți în ceea ce privește valoarea NT-proBNP seric [ATTR: 1472.5 ng/L (97–4218.5) vs. AL 8024 ng/L (3058–14 069), $P = 0.001$], troponinei I înalt sensibile cardiace (hs-cTnI) [ATTR: 10 ng/L (4–20) vs. AL 78 ng/L (32–240), $P = 0.0002$] și ratei filtrării glomerulare (GFR) [ATTR 95.4 mL/min (73.8–105.3) vs. AL: 68.4 mL/min (47.8–87.4) $P = 0.003$]. La o grosime similară a pereților ventriculului stâng (VS) și a fracției de ejeție (FEVS), grupul ATTR a prezentat mai rar revărsat pericardic (ATTR: 15% vs. AL: 33% $P = 0.0027$), o deformare longitudinală globală (GLS) a VS mai bună (ATTR: $13.1\% \pm 3.5$ vs. AL: $9.1\% \pm 4.3$ $P = 0.04$), o deformare a ventriculului drept (VD) mai bună (ATTR: $21.9\% \pm 6.2$ vs. AL: $16.8\% \pm 6$ $P = 0.03$) și o funcție de rezervor (LASr) a deformării atriului stâng (AS) mai bună (ATTR: $22\% \pm 12$ vs. AL: $13.6\% \pm 7.8$ $P = 0.02$). Valorile limită au fost calculate pe curbele ROC pe baza metodei Youden. Am atribuit 2 puncte pentru parametrii având o $AUC > 0.75$ (NT-proBNP AUC 0.799; hs-cTnI AUC 0.87) și 1 punct pentru GFR (AUC 0.749) și pentru parametrii ecocardiografici (GLS VS AUC 0.666; Strainul peretelui liber al VD AUC 0.649, LASr AUC 0.643). Un scor mai mare sau egal cu 4 puncte a putut diferenția între AL și ATTR

(sensibilitate 80%, specificitate 62%, AUC = 0.798). Sistemul de scor pentru diagnosticul diferențial a fost aplicat cohorței de validare de 52 de pacienți cu AC, arătând o sensibilitate de 81% și o specificitate de 77%.

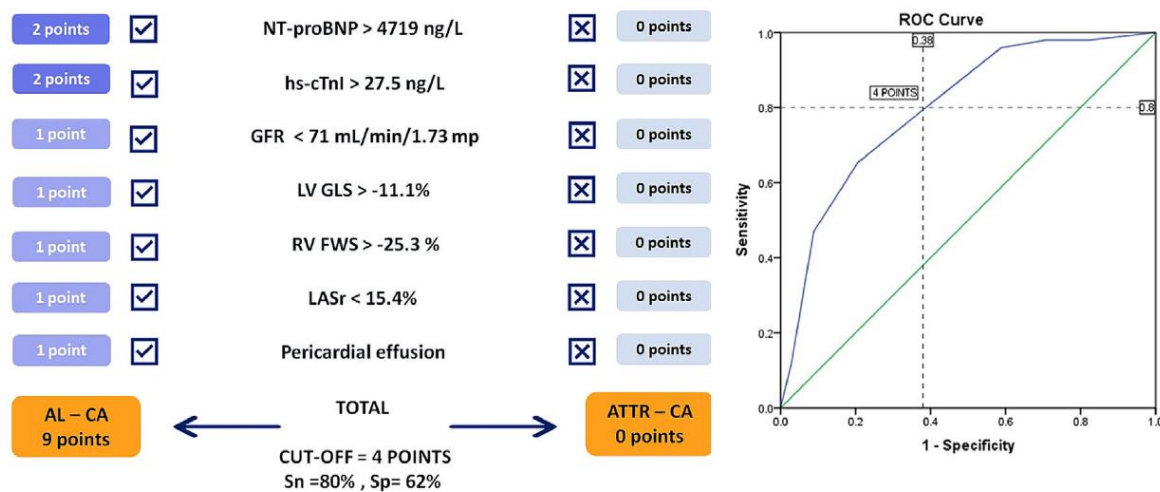


Figura 3: A. Scorul multiparametric bazat de valorile prag optime calculate pe baza indicelui Youden; **B.** Curba ROC pentru valorile scorului final de diagnostic (AUC=0.798); o valoare cut-off de 4 puncte a putut diferenția între ATTR și AL cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 62%

Discuții:

Caracteristici clinice și imagistice: Studiul a demonstrat diferențele semnificative între AL și ATTR, subliniind importanța unui diagnostic diferențial.

Managementul bolii: Abordările terapeutice trebuie adaptate specific pentru fiecare formă de amiloidoză, având în vedere substratul patogen, caracteristicile clinice și biomarkerii serici.

Limitările studiului: Numărul redus de pacienți și dificultățile în obținerea de date complete sunt recunoscute.

Concluzii: AC este o entitate complexă și necesită teste extensive pentru un diagnostic pozitiv. Acest studiu evidențiază o serie de puncte de control non-invasive care pot fi utile în ghidarea procesului decizional către un diagnostic diferențial mai precis și rapid.

Dispersia mecanică a atrului stâng ca un nou biomarker predictor al aritmiilor atriale nou apărute în amiloidoza cardiacă

Introducere: AC este o boală infiltrativă caracterizată prin acumularea proteinelor greșit împachetate în matricea extracelulară a miocardului. În AC sunt descrise atât miopatia ventriculară, cât și cea atrială, cu un risc crescut de aritmii atriale (AA) și evenimente cardioembolice chiar și în ritm sinusal, în absența unei tulburări de ritm supraventriculare documentate. Am avut ca scop investigarea parametrilor structurii și funcției AS care ar putea prezice aritmiile atriale nou apărute (AANA) la pacienții cu AC, contribuind la îmbunătățirea monitorizării acestora.

Material și metode: Am inclus prospectiv pacienți diagnosticați cu AC, atât AL cât și ATTR ereditară (ATTRv), fără istoric de AA, din 2 centre terțiare europene – Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare Prof. Dr. C.C. Iliescu, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București și Clinica de Cardiologie a Centrului Medical Universitar din Leiden. Afectarea cardiacă a fost evaluată conform recomandărilor europene actuale. Examine ecocardiografice cuprinzătoare au fost efectuate la momentul înrolării, cu măsurarea atât a parametrilor clasici de structură și funcție, cât și a noilor parametri derivați din ecocardiografia speckle tracking. Deformarea AS a fost măsurat în incidențele patru camere și două camere, iar dispersia mecanică a AS (DMAS) a fost definită ca deviația standard a timpului până la vârful strain-ului pozitiv și raportată ca procent din intervalul R-R. Rezultatul primar a fost descoperirea AANA.

Rezultate: Dintre cei 179 de pacienți diagnosticați cu AC, 86 au fost excluși din cauza istoricului de AA, calității inacceptabile a imaginii ecocardiografice și diagnosticului altor forme de amiloidoză. În final, au fost incluși 93 de pacienți cu AC (vârstă medie 54.3 ± 9.8 ani, 58% bărbați), iar 44 de pacienți (47%) au dezvoltat AANA pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 11 (3.5-36.0) luni.

Pacienții cu AANA au prezentat mai multă hipertrofie (LVMi 155.5 ± 39.6 vs. 136.6 ± 44.3 g/m², p= 0.034), funcție globală a ventriculului stâng (VS) mai alterată (FEVS

46.7±10.9 vs. 53.8±11.2 %, p= 0.003), afectare longitudinală a VS mai pronunțată (GLS -10.0±4.7 vs. -13.4±3.7 %, p< 0.001), atriul mai dilatate (VASi 44.6±14.3 vs. 35.4±13.6 mL/m², p= 0.002) și a AS mai slabă depreciată (LAEF 28.5±15.5 vs. 44.9±14.6 %, p< 0.001). LASr a fost semnificativ mai mic (13.6±11.3 vs. 20.5±10.4 %, p= 0.003), DMAS semnificativ mai mare (9.2±3.9 vs. 5.9±3.5) la pacienții care au dezvoltat AANA.

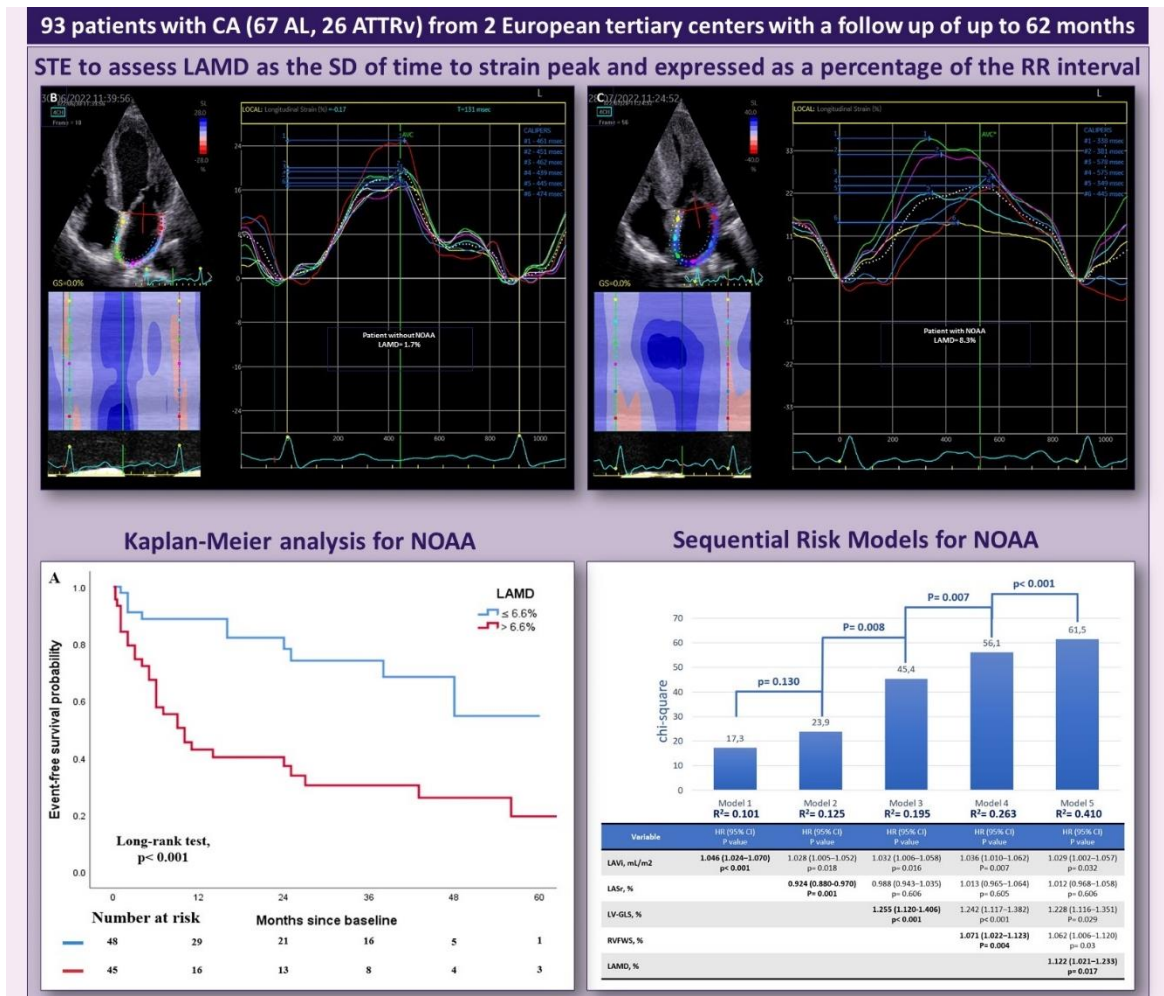


Figura centrală a studiului. AL, amiloidoză tip lanț ușor; ATTRv, amiloidoză TTR ereditară; CA, amiloidoză cardiacă; dispersia mecanică a atriului stâng; LASr, deformarea atriului stâng în faza de rezervor; LV-GLS, strinul longitudinal global al ventriculului stâng; LAVi, volumul atriului stâng indexat la suprafața corproală; NOAA, aritmii atriale nou apărute; RVFWS, strainul peretelui liber al ventriculului drept.

În analiza multivariată, ajustată pentru factorii de confuzie, o DMAS mai mare a fost asociată independent cu un risc crescut de AANA (HR: 1.182, 95% CI: 1.033-1.351, p=

0.015). Folosind curbele ROC, valoarea limită optimă a DMAS pentru a prezice AANA a fost de 6.6%. Pacienții cu DMAS > 6.6% au avut un risc mai mare de AANA decât cei cu DMAS ≤ 6.6% (p < 0.001 prin testul log-rank). În plus, DMAS > 6.6% ca variabilă categorică a rămas un predictor independent pentru AANA atât în analiza univariată [HR 3.561 (1.778-7.134), p < 0.001], cât și în cea multivariată [HR 2.432 (0.932-6.343, p = 0.047)].

Au fost create cinci modele pentru a demonstra valoarea incrementală a utilizării modelelor Cox secvențiale pentru predicția AANA, iar modelul bazat pe volumul AS a fost semnificativ îmbunătățit prin adăugarea GLS al VS, strain-ului peretelui liber al VD și, în final, DMAS ($\chi^2 = 61.5$, p < 0.001), dar nu a fost semnificativ îmbunătățit prin adăugarea LASr ($\chi^2 = 23.9$, p = 0.130).

Discuții:

Relevanța clinică a DMAS: Studiul demonstrează că DMAS poate fi utilizată pentru a identifica pacienții cu risc crescut de aritmii atriale, oferind o oportunitate pentru intervenții preventive.

Compararea cu alți biomarkeri: DMAS a fost comparată cu alți biomarkeri tradiționali, arătând o valoare predictivă superioară.

Limitările studiului: Limitările includ numărul relativ mic de pacienți și variabilitatea în măsurătorile ecocardiografice.

Concluzii: DMAS evaluată prin ecocardiografia de tip speckle-tracking este un predictor nou, reproductibil și independent al AANA la pacienții cu AC, fiind superior și incremental altor predictorii imagistici precum dilatarea sau disfuncția AS, sau deformarea VS sau a VD.

Concluzii și contribuții personale

Amiloidoza cardiacă, o patologie complexă și devastatoare, necesită o abordare multidisciplinară pentru a fi diagnosticată și tratată eficient. În cadrul acestei teze, obiectivele de cercetare au fost atinse printr-o serie de studii detaliate care au investigat caracteristicile clinice și imagistice ale bolii, metodele de diagnostic precoce și noile terapii.

Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică:

Identificarea caracteristicilor clinice și imagistice specifice: Studiile au demonstrat că ecocardiografia speckle tracking și rezonanța magnetică cardiacă oferă informații detaliate despre hipertrofia ventriculară și disfuncția diastolică, contribuind la diagnosticarea precoce a amiloidozei cardiace;

Evaluarea eficienței metodelor de diagnostic precoce: A fost confirmată utilitatea ecocardiografiei și rezonanței magnetice cardiace în diagnosticul amiloidozei, iar scintigrafia cu bifosfonați s-a dovedit a fi o metodă eficientă pentru diferențierea între AL și ATTR;

Stratificarea riscului aritmic: Studiile au validat utilizarea biomarkerilor specifici și a scorurilor de risc pentru stratificarea riscului aritmic la pacienții cu amiloidoză cardiacă, permițând personalizarea tratamentului.

Avantajele și dezavantajele tehnico-economice:

Avantaje: Noile metode de diagnostic și tratament permit o identificare și o gestionare mai eficientă a amiloidozei cardiace, reducând costurile și povara asociate cu complicațiile severe ale bolii;

Dezavantaje: Costurile inițiale pentru implementarea tehnologiilor avansate de imagistică și terapiile inovatoare pot fi ridicate, ceea ce poate limita accesul la acestea pentru pacienți în anumite regiuni.

Problemele rămase nerezolvate:

Diagnostic precoce: Deși progresele în diagnosticare sunt semnificative, identificarea precoce a bolii rămâne o provocare, în special în lipsa unor simptome specifice în stadiile

incipiente;

Accesibilitatea tratamentului: Accesul limitat la noile terapii și costurile ridicate ale acestora reprezintă încă un obstacol major;

Riscul de aritmii și tromboză intracardiacă: Încă nu există o stratificare temeinică a riscului aritmic sau pentru fenomene tromboembolice.

Direcțiile în care trebuie continuată cercetarea:

Dezvoltarea unor metode de diagnosticare mai accesibile: Este necesară dezvoltarea și validarea unor metode de diagnosticare care să fie mai puțin costisitoare și mai accesibile pentru populații largi;

Extinderea cercetărilor clinice: Studii suplimentare sunt necesare pentru a valida eficiența pe termen lung a noilor terapii și pentru a descoperi noi biomarkeri predictivi;

Integrarea tehnologiilor avansate: Cercetările viitoare ar trebui să exploreze integrarea inteligenței artificiale și a altor tehnologii avansate pentru a îmbunătăți diagnosticul și managementul amiloidozei cardiace.

Contribuții proprii:

Identificarea caracteristicilor clinice și imagistice specifice

Am realizat un studiu detaliat al pacienților cu amiloidoză cardiacă, identificând semne și simptome distinctive care pot ajuta la diagnosticarea precoce a bolii;

Ecocardiografia speckle tracking și rezonanța magnetică cardiacă au fost utilizate pentru a evidenția caracteristicile fenotipice specifice amiloidozei.

Evaluarea eficienței metodelor de diagnostic precoce

Studiul nostru a demonstrat că ecocardiografia și rezonanța magnetică cardiacă sunt instrumente esențiale în diagnosticul precoce al amiloidozei cardiace;

Am dezvoltat și validat utilizarea unui scor diagnostic non-invaziv care nu folosește scintigrafia sau rezonanța magnetică cardiacă pentru a diferenția între cele 2 forme principale de boală.

Stratificarea riscului aritmic

Am dezvoltat și validat modele de stratificare a riscului aritmic bazate pe biomarkeri imagistici specifici și scoruri de risc;

Aceste modele permit personalizarea tratamentului și îmbunătățirea prognosticului pacienților cu amiloidoză cardiacă.

Contribuția la conștientizarea și educarea medicilor cardiologi români, în urma sondajului efectuat care a arătat lacune în cunoștințele respondenților:

Am organizat workshopuri și conferințe pentru educarea suplimentară a cardiologilor români cu privire la diagnosticarea și tratamentul amiloidozei cardiace;

Am publicat articole și ghiduri practice care au fost distribuite în comunitatea medicală pentru a îmbunătăți cunoștințele și abilitățile practicienilor în gestionarea acestei boli.

Dezvoltarea unei rețele de colaborare internațională:

Am inițiat colaborări cu centre de excelență din Europa, facilitând schimbul de cunoștințe și participarea în studii clinice multicentrice;

Această rețea de colaborare a permis accesul la resurse și expertiză internațională, îmbunătățind calitatea cercetării noastre și contribuind la progresul global în domeniul amiloidozei cardiace.

Bibliografie (selectivă)

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vol. 28, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 2018. p. 10–21.
2. Adam R, Munteanu A, Mititelu R, Onciul S, Deleanu D, Ilescu VA, et al. Severe aortic stenosis and attrwt amyloidosis – beware in the aging: A case report and review of the literature. Clin Interv Aging. 2020;15:1863–72.
3. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. Vol. 68, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2016. p. 1323–41.
4. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Vol. 126, Circulation. 2012. p. 1286–300.
5. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009 Sep;120(13):1203–12.
6. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail. 2021 Apr 1;23(4):512–26.
7. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A V., Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020 Jul 7;142(1):E7–22.
8. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar A V., Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023 Mar 21;81(11):1076–126.
9. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: A primer for cardiologists. Vol. 21, European Heart Journal Cardiovascular Imaging. Oxford University Press; 2020. p. 833–44.
10. Adam RD, Coriu D, Jercan A, Bădețiță S, Popescu BA, Damy T, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. Vol. 8, ESC Heart Failure. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2380–96.
11. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2022 Jan 1;15(1):E008193.
12. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial amyloidosis: An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. Circulation. 2002 Oct 15;106(16):2091–7.
13. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, Roca GQ, Rapezzi C, Falk RH, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Oct 1;18(10):1128–37.
14. 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 Feb 12;73(5):589–97.
15. Cappelli F, Tini G, Russo D, Emdin M, Del Franco A, Vergaro G, et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid.* 2021;28(1):12–8.
 16. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. Vol. 73, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2019. p. 1733–4.
 17. Lohrmann G, Patel MA, Brauneis D, Sanchorawala V, Sarosiek S, Vellanki N, et al. Left Atrial Mechanics Associates With Paroxysmal Atrial Fibrillation in Light-Chain Amyloidosis Following Stem Cell Transplantation. *JACC CardioOncol.* 2020 Dec 1;2(5):721–31.
 18. Henein MY, Suhr OB, Arvidsson S, Pilebro B, Westermark P, Hörnsten R, et al. Reduced left atrial myocardial deformation irrespective of cavity size: a potential cause for atrial arrhythmia in hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2018 Jan 2;25(1):46–53.
 19. Choi YJ, Kim D, Rhee TM, Lee HJ, Park JB, Lee SP, et al. Left atrial reservoir strain as a novel predictor of new-onset atrial fibrillation in light-chain-type cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023 Jun 1;24(6):751–8.
 20. Akintoye E, Majid M, Klein AL, Hanna M. Prognostic Utility of Left Atrial Strain to Predict Thrombotic Events and Mortality in Amyloid Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;
 21. Adam R, Neculae G, Stan C, Jurcut R. Current challenges of cardiac amyloidosis awareness among romanian cardiologists. *Diagnostics.* 2021 May 6;11(5).
 22. Jercan A, Ene A, Jurcut R, Draghici M, Badelita S, Dragomir M, et al. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jan 30;15(1).
 23. Neculae G, Adam R, Jercan A, Bădeliță S, Tjahjadi C, Draghici M, et al. Cardiac amyloidosis is not a single disease: a multiparametric comparison between the light chain and transthyretin forms. *ESC Heart Fail.* 2024;