



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

***Rolul rezonanței magnetice cardiace
în diagnosticul și managementul patologiei miocardice***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN ALEXANDRU POPESCU

Student-doctorand:

DR. OANA-ANDREEA POPA

2024

Cuprins

INTRODUCERE	10
I. PARTEA GENERALĂ	13
1. Rolul rezonanței magnetice cardiace în evaluarea patologiei miocardice	14
1.1 Rolul rezonanței magnetice cardiace în evaluarea cardiomiopatiilor non ischemice	15
1.1.1 Cardiomiopatia dilatativă	16
1.1.2 Cardiomiopatia non-dilatativă de ventriculului stâng	18
1.1.3 Cardiomiopatia hipertrofică	18
1.1.4 Miocardita acută	20
1.1.5 Boala Anderson-Fabry	21
1.1.6 Amiloidoza cardiacă	22
1.1.7 Sarcoidoza cardiacă	24
1.1.8 Cardiomiopatia secundară încărcării cu fier a miocardului	25
1.1.9 Bolile de glicogen	26
1.1.10 Cardiomiopatia eozinofilică	27
1.1.11 Cardiomiopatia din distrofiile neuromusculare	27
1.1.12 Non-compactarea de ventricul stâng	28
1.1.13 Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept	29
1.1.14 Cardiomiopatia Takotsubo	31
1.2 Rolul rezonanței magnetice cardiace în evaluarea cardiomiopatiei ischemice	32
1.2.1 Rezonanța magnetică cardiacă de stres	33
II. PARTEA SPECIALĂ	35
2. Premise. Ipoteze de lucru . Obiectivele cercetării	36
2.1 Premise și ipoteze	
2.1.1 Studiul: Contribuții și considerații asupra impactului rezonanței magnetice cardiace în diagnosticul și managementul pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice	36

2.1.2 Studiul: Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în evaluarea remodelării cardiace la pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice	37
2.1.3 Studiul: Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în diagnosticul principalelor cardiomiopatii non-ischemice	38
2.1.4 Studiul: Contribuții și considerații privind rezonanța magnetică cardiacă de stres efectuată în premieră într-un centru din România	
2.2 Obiectivele cercetării	39
2.2.1 Studiul: Contribuții și considerații asupra impactului rezonanței magnetice cardiace în diagnosticul și managementul pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice	39
2.2.2 Studiul: Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în evaluarea remodelării cardiace la pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice	40
2.2.3 Studiul: Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în diagnosticul principalelor cardiomiopatii non-ischemice	40
2.2.4 Studiul: Contribuții și considerații privind rezonanța magnetică cardiacă de stres efectuată în premieră într-un centru din România	40
3. Metodologia generală a cercetării	41
3.1 Populația de studiu	41
3.2 .Metoda de studiu	45
3.2.1 Protocolul de lucru al rezonanței magnetice cardiace	45
3.2.2 Protocolul de achiziție al rezonanței magnetice cardiace	47
3.2.3 Analiza imaginilor de rezonanță magnetică cardiacă	56
3.3. Consimțământul informat	59
3.4. Analiza statistică	59
4. Studiul I: Contribuții și considerente asupra impactului rezonanței magnetice cardiace în diagnosticul și managementul pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice	61
4.1 Introducere. Premise. Obiective	61
4.2 Materiale și metode	62
4.3 Rezultate	64
4.4 Discuții	76

4.5 Implicații clinice	79
4.6 Limitele studiului	79
4.7 Concluzii	80
5.Studiul II: Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în evaluarea remodelării cardiace la pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice	81
5.1 Introducere. Premise. Obiective	81
5.2 Materiale și metode	82
5.3 Rezultate	82
5.4 Discuții	88
5.4 Implicații clinice	89
5.5 Limitele studiului	89
5.6 Concluzii	90
6.Studiul III: Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în diagnosticul principalelor cardiomiopatii non-ischemice	91
6.1 Introducere. Premise. Obiective	91
6.2 Materiale și metode	92
6.3 Rezultate	93
6.4 Discuții	101
6.5 Implicații clinice	103
6.6 Limitele studiului	103
6.7 Concluzii	104
7.Studiul IV: Contribuții și considerații privind rezonanța magnetică cardiacă de stres efectuată în premieră într-un centru din România	105
7.1 Introducere. Premise. Obiective	105
7.2 Materiale și metode	106
7.3 Rezultate	107
7.4 Discuții	114
7.5 Implicații clinice	118
7.6 Limitele studiului	118
7.6 Concluzii	118
8.Concluzii și contribuții personale	120
9. Referințe	123
10. Anexe	148

LISTĂ CU ABREVIERI

CAVD – cardiomiopatia aritmogenă de VS
CMP – cardiomiopatii non-ischemice
CMD – cardiomiopatia dilatativă
CMH – cardiomiopatia hipertrofică
CNDVS – cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng
CRTD – terapie de resincronizare cardiacă
CT – computer tomografie
EACVI – Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară
FEVS – fracție de ejecție ventricul stâng
FEVD – fracție de ejecție ventricul drept
HVS – hipertrofie ventriculară stângă
ICD – cardiodefibrilator implantabil
ICS – Impact clinic semnificativ
IM – infarct miocardic
IMC – indice de masă corporală
BCI – boală coronariană ischemică
LGE – late gadolinium enhancement (captare tardivă de gadolinium)
NYHA – New York Heart Association
RMC – rezonanță magnetică cardiacă
ROC – Receiver Operating Characteristic
SPECT – computer tomografie cu emisie de foton unic
STIR – short-tau-inversion-recovery
TR – timp de relaxare
VBVS – volum bătaie ventricul stâng
VEC – volum extracelular
VTDVS – volum telediastolic ventricul stâng
VTSVS – volum telesistolic ventricul stâng
VS – ventricul stâng

Introducere și premise

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel mondial, determinând aproximativ 20.5 milioane de decese în 2021, iar patologia miocardică fiind principala cauză a acestora [1].

Afecțiunile miocardice cuprind un spectru larg de mecanisme fiziopatologice care includ ischemia miocardică, anomaliile genetice și afecțiunile sistemice. În prezent, rezonanța magnetică cardiacă (RMC) este singura tehnică imagistică, non-invazivă și non-ionizantă, care poate să diferențieze cu exactitate patologia ischemică de cea non-ischemică a afectării miocardice, pe baza aspectului tipic al cicatricei miocardice post infarct [2].

RMC este superioară altor metode imagistice cardiace, având capacitatea unică de a identifica fibroza miocardică, necroza sau infiltratul miocardic cu diverse substanțe precum amiloid [3]. Dată fiind această deosebită capacitate de a caracteriza în profunzime componența tisulară, RMC este o metodă imagistică unică pentru diagnosticarea diverselor patologii miocardice și este în prezent acceptată ca metoda imagistică “gold standard” pentru evaluare parametrilor de funcție cardiacă precum: volumele ventriculare, fracțiile de ejeție biventriculare, masa ventriculară stângă și grosimea pereților [4,5].

De asemenea, prin noile imagini de caracterizare tisulară avansată, poate ajuta la identificarea fibrozei miocardice interstițiale difuze prin modificările de semnal apărute pe secvențele de T1 mapping nativ (în acest caz, observându-se apariția unor arii în hipersemnal T1) sau prin calcularea volumului miocardic extracelular (VEC) după administrarea de substanță de contrast. Aceasta tehnică mai poate identifica depunerile lizozomale sau infiltrarea miocardică cu grăsime, patologii care determină scăderea timpului de relaxare (TR) pe imaginile de T1 mapping [6]. Edemul miocardic poate fi evidențiat tot cu ajutorul RMC prin prezența de arii în hipersemnal pe secvențele STIR (short-tau-inversion-recovery) și pe hărțile de T2 mapping [3,7].

Toate aceste date au fost corelate cu rezultatele examenelor histopatologice din diverse studii, ceea ce susține importanța acestei investigații în stabilirea etiologiei și prognosticului bolii miocardice subiacente devenind un instrument esențial în evaluarea acestora [8,9].

Numeroase studii au analizat utilitatea generală în patologia cardiacă a RMC și au raportat o schimbarea de management într-o proporție variabilă de la 16% până la 65% în urma efectuării acesteia, fie prin identificarea unui nou diagnostic, fie prin evidențierea de modificări structurale cardiace ce au impus o nouă abordare terapeutică [10,11].

Lucrarea prezentă este structurată în două părți: partea generală și partea specială. Partea generală cuprinde noțiuni de ansamblu despre rolul RMC în evaluarea patologiei miocardice pe care am împărțit-o sumar în cardiomiopatii non-ischemice și cardiomiopatii ischemice, conform modului de separare a afectării miocardice pe datele obținute din imaginile de captare tardivă de Gadolinium (LGE). Rolul acestei descrieri este o trecere în revistă a stadiului actual al cunoștințelor referitoare la tematica lucrării de doctorat. Va fi, însă, subliniat rolul tehnicilor de caracterizare tisulară avansată ale RMC (T1 mapping respectiv T2 mapping) în evaluarea diverselor patologii miocardice.

În partea specială, pornind de la premisa că RMC are un impact important asupra diagnosticului și managementului patologiei cardiace, fapt demonstrat și în studiile anterioare, ne-am propus, în **primul studiu** prezentat, să evaluăm rolul RMC în stabilirea diagnosticului și managementului pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice, patologii ce sunt adesea la intersecția abordării multidisciplinare. De asemenea, am avut în vedere și identificarea unor parametri de imagistică prin RMC ce pot avea rol de predictor în ceea ce privește impactul clinic semnificativ al pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice.

Ulterior, în **studiu doi** am evaluat relația dintre timpii T1 nativ respectiv T2 și parametrii clinici, demografici precum și cei de structură și funcție cardiacă, în lotul de cardiomiopatii non-ischemice analizat anterior. Am pornit de la premisa că fibroza interstițială evidențiată cu ajutorul hărților de T1 mapping și edemul miocardic evidențiat prin hărțile de T2 mapping, se asociază cu parametrii de remodelare cardiacă. Această cercetare constituie o contribuție semnificativă în literatura de specialitate, având în vedere că datele obținute nu au fost raportate anterior, conform cunoștințelor noastre actuale.

În **studiul al treilea**, am subliniat importanța aplicării noilor tehnici ale RMC de caracterizarea tisulară avansată, demonstrând capacitatea acestora de a discrimina între principalele tipuri de cardiomiopatii non-ischemice, în comparație cu un lot control de subiecți normali. În acest studiu a fost inclusă în analiză și cardiomiopatia non-dilatativă de ventricul stâng (CNDVS), o cardiomiopatie introdusă în ghiduri în 2023, astfel datele din literatură despre caracterizarea sa tisulară, prin tehnicile de T1 respectiv T2 mapping, fiind aproape inexistente.

Cel de-al **patrulea studiu** abordează rezonanța magnetică cardiacă de stres, sub aspectul interesului practic. Acest studiu subliniază rolul RMC de stres în rândul pacienților cu boală coronariană ischemică sau suspiciune a acesteia, fiind primul raport de acest gen din România. Această tehnică fiind subutilizată în țara noastră datorită accesibilității și expertizei limitate.

Am ales această temă, deoarece consider, în contextul actual al evoluției RMC ca și metodă imagistică de înaltă clasă atât pentru diagnosticul cât și urmărirea evoluției pacienților cu afectare miocardică, că este important să înțelegem necesitatea adoptării pe scară cât mai largă a acestei tehnici, care să permită clinicienilor să ofere îngrijiri de sănătate la cele mai înalte standarde. Am pornit de la ideea că, deși, se discută despre o metodă imagistică cu capabilități remarcabile, aceasta nu a cunoscut până la acest moment o utilizare extinsă în România din cauza cel mai probabil a expertizei și accesibilității limitate.

Contribuții personale

Ipoteze de lucru. Obiective

În primele *trei studii* care vizează rolul RMC în evaluarea cardiomiopatiilor non-ischemice (CMP) am avut următoarele ipoteze și obiective.

Ipoteze de lucru

- RMC poate evidenția boli nedetectate anterior la pacienții diagnosticați/suspecți cu CMP prin ecocardiografie sau alte tehnici de imagistică cardiacă
- La un subset semnificativ de pacienți cu diverse forme de cardiomiopatie RMC poate duce la o schimbare în managementul acestora pe baza informațiilor dezvăluite
- Această modificare de diagnostic și/sau management se corelează cu anumiți parametri de remodelare cardiacă evaluați prin RMC
- Timpii T1 nativ respectiv T2, evaluați prin tehnicile de caracterizare tisulară avansată, se corelează cu progresia bolii la pacienții cu CMP non-ischemice
- Timpii T1 nativ respectiv T2 diferențiază principalele CMP non-ischemice față de normal.

Obiective

- evaluarea impactului RMC asupra diagnosticului și managementului pacienților cu CMP
- identificarea de predictori care influențează diagnosticul și managementul pacienților cu CMP
- analiza relației dintre timpii T1 nativ și T2 cu parametrii clinici, demografici, precum și cu cei de structură și funcție cardiacă

- analiza comparativă a impactului cartografierii T1 și T2 ,în practica clinică de rutină, asupra capacității de diagnosticare a principalelor cardiomiopatii non-ischemice, în raport cu un lot de control format din subiecți normali.

În al *patrulea studiu* care se referă la rolul RMC în evaluarea ischemiei miocardice **Ipoteza** de lucru a fost că oferirea de date preliminare legate de utilizarea și siguranța RMC de stres în România poate să ofere o mai bună înțelegere a acestei tehnici și probabil să ducă la o creștere a adresabilității și accesibilității acesteia. **Obiectivele** studiului au fost:

- oferirea de date despre indicațiile clinice ale acestei tehnici
- oferirea de datele despre informațiile obținute în urma RMC de stres și impactul lor asupra managementului pacientului
- oferirea de date despre siguranța și aplicabilitatea metodei imagistice
- caracterizare populației la risc pentru RMC de stres pozitivă pentru ischemie miocardică

Metodologia generală a cercetării

În studiile care au analizat rolul RMC în evaluarea CMP non-ischemice, metodologia utilizată a constat în analiza unui lot de pacienți cu CMP non-ischemice, care au efectuat RMC în cadrul a două unități medicale: la Spitalul Clinic de Urgență "Profesor Doctor Agrippa Ionescu" și Centrul Medical Emerald, București, în intervalul de timp ianuarie 2021- martie 2022.

Lotul control a constat din subiecți la care evaluarea de RMC s-a dovedit a fi în limite normale, aceștia fiind selectați astfel încât să corespundă ca vârstă și sex cu lotul analizat. Acest lot a fost necesar pentru a realiza o analiză comparativă a timpilor de caracterizare tisulară (T1 nativ și T2) pentru diversele CMP non-ischemice.

Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic cardiologic complet înainte de a fi evaluați prin RMC, iar datele demografice și clinice au fost colectate la momentul efectuării RMC.

În al *patrulea studiu*, lotul analizat a fost alcătuit din pacienții care au efectuat RMC de stres în Centrul Medical Emerald, București, între ianuarie 2018- decembrie 2020. Design-ul acestui studiu a fost conform unui studiu de tip cohortă ce a cuprins o analiză retrospectivă a dosarelor clinice și rapoartelor RMC din perioada menționată.

Am efectuat toate studiile RMC folosind un scanner de 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Germania). Protocolul nostru imagistic a urmat ghidurile și recomandările actuale [12], acoperind toate secvențele indicate în funcție de suspiciunea clinică inițială. La toți pacienții s-a administrat Gadolinu pentru evaluarea fibrozei miocardice focale prin imaginile de LGE, obținute la 10-15 minute după injectarea agentului de contrast. La cei 1-a care s-a efectuat RMC de stres, administrarea agentului stresor (adenozină, în cazul nostru) a fost făcută printr-un abord venos separat. În plus, au fost achiziționate hărțile de T1 și T2 mapping. Toate examinările RMC au fost raportate de o echipă multidisciplinară compusă dintr-un radiolog cu experiență și un cardiolog cu acreditare de nivel 3 în rezonanță magnetică cardiovasculară de către Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI).

Protocolul de studiu a fost aprobat de către comitetul de Etica al Spitalului Clinic de Urgență “Prof. Dr. Agrippa Ionescu”. Toți pacienții incluși în studiu și-au dat acordul pentru evaluare și au semnat consimțământul informat.

Analiza statistică a impactului clinic semnificativ, a fost efectuată utilizând software-ul R ce aparține Fundației R pentru calculul statistic, R Core Team (2024), Viena, Austria [13]. Analiza ulterioară pe grupe de boli a fost efectuată cu ajutorul Python 3.7.4, utilizând pachetul pandas [14] pentru procesarea bazei de date și selectarea variabilelor, împărțirea în grupuri de pacienți, extragerea statisticilor descriptive. Kolmogorov-Smirnov a fost efectuat pentru a verifica dacă datele sunt distribuite normal, iar pentru parametrii care au avut distribuție normală, verificarea diferențelor dintre grupuri a fost făcută utilizând Testul t Student iar pentru cei fără distribuție normală a fost utilizat testul Mann-Whitney. Variabilele categorice au fost utilizate pentru a construi tabele de contingență iar diferențele de frecvențe între grupuri diferite au fost verificate utilizând analiza Fisher exact test. Testele Kolmogorov-Smirnov, t Student, Mann-Whitney și Fisher exact au fost calculate utilizând funcțiile implementate în pachetul SciPy [15]. Pentru a evalua valoarea prag a parametrilor de RMC pentru separarea optimă între normal și sub-grupurile de patologii a fost utilizat un model de regresie logistică liniară utilizând pachetul sklearn [16] iar vizualizarea rezultatelor a fost făcută cu ajutorul curbelor Receiver Operating Characteristic (ROC).

Studiul 1. Contribuții și considerente asupra impactului rezonanței magnetice cardiace în diagnosticul și managementul pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice

Metodologie

În perioada ianuarie 2021–martie 2022, 594 de pacienți au efectuat examinări de RMC în instituțiile noastre. Dintre aceștia, 272 s-au dovedit că îndeplinesc criteriile pentru CMP non-ischemice. Ulterior, acești pacienți au fost analizați pentru a se stabili dacă evaluarea prin RMC a avut un impact clinic semnificativ (ICS).

Am considerat că RMC a avut un ICS în următoarele situații- conform definiției lui Abbasi [10]:

- 1) Un pacient a primit un **nou diagnostic** care nu a fost suspectat sau confirmat înainte de RMC (de exemplu, un pacient trimis pentru cardiomiopatie hipertrofică, în urma RMC s-a ridicat suspiciunea de amiloidoză cardiacă).
- 2) RMC a dus la o **schimbare a managementului** tradusă prin:
 - a. Indicația/contraindicația de proceduri invazive precum: implantarea de ICD/CRTD, coronarografie, biopsie miocardică, studiu electrofiziologic, intervenție chirurgicală cardiacă.
 - b. Modificarea medicației curente: inițierea unui tratament nou (ex. inițierea de tratament anticoagulant la pacient descoperit cu tromb intracavitar) sau oprirea medicației inițiale (ex: oprirea tratamentului cu beta-blocante la cei considerați inițial ca având cardiomiopatie hipertrofică și au fost descoperiți cu amiloidoză cardiacă).
 - c. Admisie/Externarea din spital pe baza rezultatelor evidențiate la RMC (ex: internarea pacientului descoperit cu tromb flotant la nivelul VS).
 - d. Indicația de a efectua alte investigații imagistice non-invazive pentru confirmarea patologiei de bază (ex: CT de torace la cei cu suspiciune de sarcoidoză cardiacă, testare genetică la cei cu suspiciune de cardiomiopatie genetică).
- 3) Pacienții care au prezentat un diagnostic nou și o schimbare de management, au fost cuantificați doar o singură dată ca având impact clinic semnificativ.

Rezultate

Caracterizarea populației studiate

În lotul studiat au fost predominant pacienți de sex masculin 179 (66%), iar vârsta medie a fost de 49 ani (± 14). Majoritatea a prezentat mai mult de doi factori de risc cardiovasculari, 152 (56%) dintre pacienți au avut hipertensiune arterială, 138 (51%) au avut hipercolesterolemie, doar 8 (3%) au avut diabet, 40 (5%) au fost fumători activi și 10 (4%) au avut antecedente heredocolaterale pozitive pentru istoric de cardiomiopatie.

În ceea ce privește statusul funcțional de insuficiență cardiacă al pacienților cei mai mulți dintre aceștia, 178 (65%) au fost încadrați în clasa funcțională NYHA II și doar trei (1%) au avut simptome cardiace de repaus (clasa funcțională NYHA IV).

Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic cardiologic complet și ecocardiografiei transtoracice înainte de a fi adresați evaluării RMC, 54 (20%) dintre aceștia au fost evaluați coronarografic, iar la(1%) dintre aceștia s-au evidențiat leziuni coronariene semnificative, ei fiind incluși în lotul analizat datorită componentei non-ischemice predominante a afectării miocardice.

Cele mai frecvente indicații de trimitere au fost în scopul evaluării:

- 1) cardiomiopatiei dilatative (CMD)/ non-dilatative de VS (CNDVS)- 45%
- 2) cardiomiopatiei hipertrofice (CMH) / hipertrofie ventriculară stângi (HVS)- 18%
- 3) suspiciune amiloidoză cardiacă- 5,2%
- 4) suspiciune cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept (CAVD)- 4%.

Parametrii de rezonanță magnetică cardiacă

În ceea ce privește funcția cardiacă, volumul telediastolic VS (VTDVS) a fost de 113 (± 47) ml, fracția de ejeție a VS (FEVS) a fost de 46% ($\pm 15\%$), redusă față de normal, lucru așteptat având în vedere patologia evaluată, iar fracția de ejeție a VD (FEVD) a fost de 55% ($\pm 11\%$), în limite normale. Prezența LGE a fost detectată la 177 de pacienți (65%). Dintre aceștia, 164 pacienți (92.6%) au prezentat cicatrici non-ischemice, în timp ce 13 pacienți (7%) au avut cicatrici ischemice și doar un pacient a prezentat o combinație de cicatrici ischemice și non-ischemice. Majoritatea pacienților au avut o singură cicatrice, 91 pacienți (51.4%), în timp ce 38 pacienți (21.4%) au avut două cicatrici, 14 pacienți (7.3%) au prezentat trei cicatrici și 34 pacienți (20%) au avut mai mult de trei cicatrici.

Diagnosticul final după evaluarea prin rezonanța magnetică cardiacă, cel mai frecvent a fost CMD la 97 (35,%) din cazuri, urmată de CNDVS la 57 (21%) din cazuri și cardiomiopatia hipertrofică la 29 (10.5%) din cazuri- vezi Figura 1.

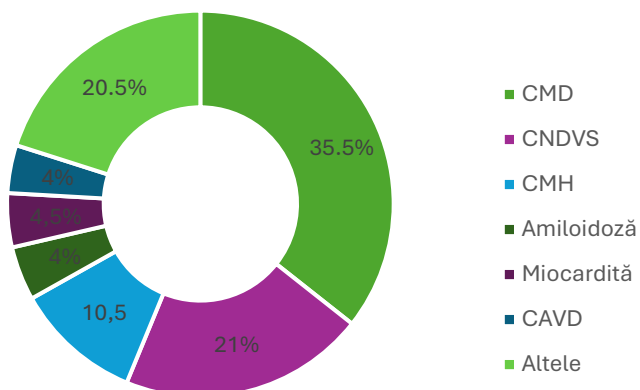


Figura 1– Diagnosticile finale în urma efectuării RMC:

CMD- cardiomiopatie dilatativă,
 CNDVS- cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng
 CMH - cardiomiopatie hipertrofică,
 HVS-hipertrofie ventriculară stângă
 CAVD- cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept

Diagnostic nou

În 44% de cazuri au fost descoperite noi diagnostice pe baza rezultatelor de RMC. Cele mai frecvente noi diagnostice au inclus CNDVS (21% din diagnosticile noi), CMD (9,6% din diagnosticile noi), CAVD (6,7% din diagnosticile noi), miocardita (5,4% din diagnosticile noi), non-compactarea de VS (5% din diagnosticile noi), tromba la nivelul VS (2,4% din diagnosticile noi), amiloidoză cardiacă (2,4% din diagnosticile noi), sarcoidoză cardiacă (1,8% din diagnosticile noi). Diagnosticile mai puțin frecvente au inclus cardiomiopatia legată de distrofia musculară și cardiomiopatia indusă de chimioterapie. De remarcat că la 39 de pacienți care aveau aspect aparent normal la evaluarea ecocardiografică la RMC au fost evidențiate elemente patologice.

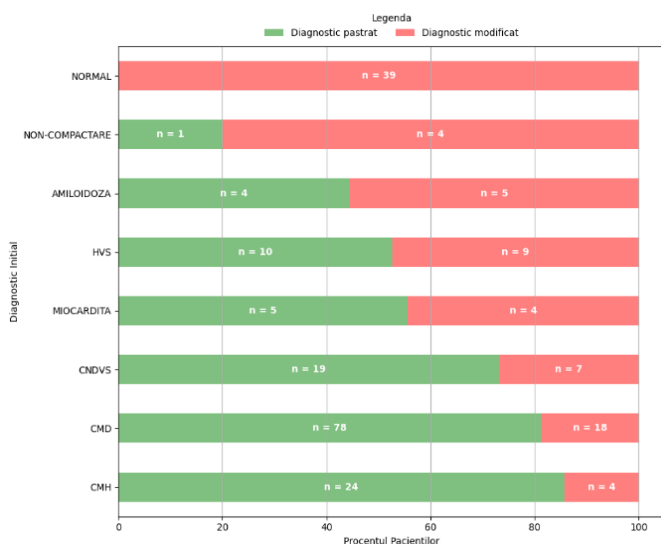


Figura 2. Schimbarea diagnosticului după rezonanța magnetică cardiacă

CMD- cardiomiopatie dilatativă
 CNDVS- cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng
 CMH – cardiomiopatie hipertrofică
 HVS - hipertrofie ventriculară stângă
 CAVD- cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept

Schimbarea managementului

În **47%** din cazuri au avut loc modificări în ceea ce privește managementul pacienților, ca urmare a constatărilor de la RMC. Acestea au influențat în mod direct **procedurile invazive** la 27% dintre pacienți astfel: decizia privind implantarea de ICD/CRTD a fost influențată la 59 de pacienți (22%), decizia privind angiografia coronariană a fost modificată la 9 pacienți (3%), studiul electrofiziologic a fost recomandat la 5 pacienți (2%). **Modificarea terapiei** a fost recomandată la 40 pacienți (15%), astfel: inițierea unei noi medicații la 38 de pacienți (14%) și întreruperea medicației cardiace la 2 pacienți (1%). **Internarea în spital** a fost recomandată la 2 pacienți (1%) pe baza datelor de RMC. Iar, la 10 pacienți (4%) s-au recomandat **ale investigații non-invazive**: ex: scintigrafie, tomografie computerizată, analize de sânge specifice, precum testele genetice etc.

Impactul clinic semnificativ

În aproximativ două treimi din cazuri, am observat un impact clinic notabil, de aproximativ 66%, care a inclus un nou diagnostic la 44% dintre cazuri și o schimbare de management în 47% dintre cazuri. Un procent de 25,7% dintre pacienți au avut atât un nou diagnostic, cât și o schimbare a managementului. De remarcat că la toți pacienții adresați cu suspiciune de CAVD s-a constatat un ICS după evaluarea RMC. În schimb, cel mai mic ICS s-a observat în grupul pacienților cu diagnostic inițial de CMH și CNDVS.

Analiza impactului clinic semnificativ

La analiza univariată, niciunul dintre parametrii demografici nu a demonstrat un ICS. Acest rezultat a fost de așteptat, având în vedere că studiul nostru cuprinde o gamă largă de patologii sub umbrela cardiomiopatiilor.

La evaluarea parametrilor de RMC am constatat că FEVS, VTDVSi, VTSVSi, FEVD și, în special, prezența LGE au fost predictorii ai ICS (*Tabelul 1*).

Tabelul 1. Predictorii ai impactului clinic semnificativ

Parametru	Toti Pacientii	ICS	Fara ICS	Valoare p*
VARSTA [#]	51.5 (22.6-72.0)	52.0 (22.0-72.0)	51.0 (27.5-72.0)	0.763
BSA [€]	2.00 ±0.30	1.99 ±0.27	2.01 ±0.31	0.63
SEX				
M	179 (65.8%)	123 (68.0%)	56 (61.5%)	0.3431
F	93 (34.2%)	58 (32.0%)	35 (38.5%)	
Hipertensiune	150 (55.1%)	102 (56.4%)	48 (52.7%)	0.6065

Parametru	Toti Pacientii	ICS	Fara ICS	Valoare p*
Dislipidemie	139 (51.1%)	96 (53.0%)	43 (47.3%)	0.3721
Clasa NYHA				
I	29 (11.0%)	19 (11.6%)	(9.9%)	0.8378
II	176 (64.7%)	110 (60.8%)	66 (72.5%)	0.0607
III	34 (12.5%)	27 (14.9%)	7 (7.7%)	0.1193
IV	2 (0.7%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0.5531
FEVS (%)	46 (15)	50 (12)	44 (16)	<0.001
VTDVSi (ml/m2)	112 (46)	105 (36)	116 (50)	0.039
VTSVSi (ml/m2) €	65 (44)	55 (31)	69 (48)	0.003
VBVSi (ml/m2) €	46 (13)	49 (15)	45 (12)	0.033
VTDVDi (ml/m2) €	84 (27)	84 (24)	84 (28)	0.88
FEVD (%) €	52 (13)	48 (13)	43 (12)	0.002
Captare Precoce	6 (2.2)	0 (0)	6 (3.4)	0.10
LGE	177 (58)	44 (48)	133 (63)	0.018
T2 (msc) €	49.63 (18.79)	51.70 (31.86)	48.55 (2.97)	0.36
T1 Sept Pre (msc) €	1,031 (55)	1,028 (52)	1,033 (57)	0.50

* Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test, # Pentru vârstă este prezentată valoarea mediană (IC 5-95%), € ca valoare medie+SD, restul valorilor sunt prezentate ca număr (procent). VS - ventriculul stâng, VD - ventriculul drept, VTD – volumul telediastolic. VTS – volumul telesistolic, VB- volum bătaie, FE - fracția de ejeție, LGE- captare tardivă de Gadolinium

Predictorii care au avut o valoare p mai mică de 0,10 au fost introduși într-o regresie logistică binomială univariată multiplă; iar analiza a arătat că, indiferent de prezența LGE, o creștere de 1 unitate a VTSVSi este asociată cu o creștere de 1% a șanselor de ICS. De asemenea, indiferent de valoarea VTSVSi, prezența LGE a fost asociată cu o creștere a șanselor de ICS (OR 1.75). (Tabelul 2).

Tabelul 2. Analiza univariată și multivariată a predictorilor ICS

	<u>Analiză logistică univariată</u>			<u>Analiză logistică multivariată-VIF1</u>		
	HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
FEVS	0.97	0.95 - 0.99	0.002			
VTDVSi	1,01	1.00-1.01	0.067			
VTSVSi	1.01	1.00 -1.02	0.012	1.01	1.005-1.02	0.021
VBVSi	0.98	0.96-1.00)	0.026			
FEVD	0.97	0.95 - 0.99	0.002			
LGE	1.84	1.11 to 3.07	0.019	1.72	1.03 -2.89	0.038

VS- ventriculul stâng, VD-ventriculul drept, VTD–volumul telediastolic. VTS– volumul telesistolic, VB- volum bătaie, FE - fracția de ejeție, LGE-captare tardivă de Gadolinium

Discuții

Studiul nostru a urmărit să evalueze impactul clinic semnificativ al RMC în diagnosticul și managementul pacienților cu cardiomiopatii. Am observat o schimbare între diagnosticul inițial și cel post RMC la 44% dintre cazuri, cu un impact clinic semnificativ la 66% dintre pacienți. Aceste constatări sunt în concordanță cu datele publicate anterior, legate de impactul RMC în evaluarea patologiei cardiace [11,17-21].

Capacitatea RMC de caracterizare tisulară face din acesta investigație să fie un instrument unic în evaluarea etiologiei cardiomiopatiilor, dar nu numai, prezența fibrozei focale și interstițiale, precum și a edemului miocardic sunt factori de prognostic negativ ilustrați în multe studii [8,22-26]. Având în vedere rolul crucial al LGE în discriminarea diagnostică, ar fi rezonabil să subliniem că prezența și aspectul acestuia, au un impact important în stabilirea diagnosticului final dar și a managementului terapeutic, fapt demonstrat și în studiu nostru [27].

De asemenea, VTSVS indexat și funcția sistolică biventriculară s-au dovedit a fi predictorii ai impactului clinic, în studiu nostru, aceste constatări pot fi atribuite faptului că o proporție mare de pacienți aveau CMD, iar impactul cel mai semnificativ asupra gestionării pacienților a fost observat în deciziile legate de implantarea de ICD/CRTD.

Implicații clinice

RMC are un rol crucial în evaluarea pacienților cu CMP, deoarece intervenția precoce asupra cauzei patologiei de fond (de exemplu, imunosupresie în sarcoidoza cardiacă, chelatori de fier în hemocromatoză sau implantarea de ICD la cei cu ARVD) poate îmbunătăți prognosticul asociat acestor boli [28,19]. Pe baza datelor din studiului nostru recomandăm ca RMC să fie luată în considerare la toți pacienții cu suspiciune de CMP non-ischemice, în plus față de alte teste specifice. Cu toate acestea, sunt necesare studii multicentrice mai ample care să evalueze rezultatele și raportul cost-eficacitate al acestei investigații.

Limitele studiului

Acest studiu are mai multe limitări care influențează interpretarea rezultatelor sale. Cel mai important, este un studiu retrospectiv. De asemenea, nu am avut date privind tratamentul și rezultatele clinice după evaluarea prin RMC. Acceptăm că evaluarea modificărilor diagnostice pre- și post-RMC constituie un surogat imperfect pentru estimarea modificărilor în managementul pacienților. În ciuda acestui fapt, capacitatea unică a RMC de a detecta etiologii noi sau alternative ale bolii miocardice o diferențiază de alte modalități imagistice.

Studiu 2. Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în evaluarea remodelării cardiace la pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice.

Metodologie

Din cei 272 pacienți cu cardiomiopatii non-ischemice studiați anterior am exclus 20 pacienți, 17 nu aveau imagini de caracterizare tisulară avansată optime sau nu s-au achiziționat, 2 pacienți cu Fabry și un pacient cu hemocromatoză, deoarece timpul T1 la aceștia este scăzut.

Timpul T1 a fost evaluat la nivelul septului interventricular mediu (vezi *figura 3A*), cu excluderea zonelor de fibroză focală, pe harta de T1 mapping.

Timpul 2 a fost analizat la nivelul septului interventricular mediu sau media dintre acesta și zonele cu hipersemnal (*figura 3B*), pe harta de T2 mapping.

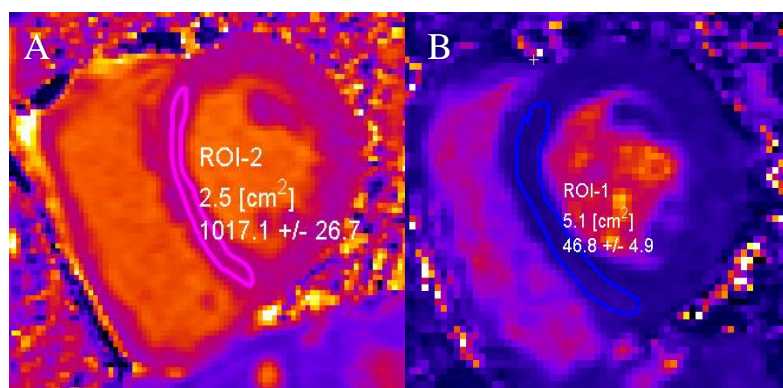


Figura 3. A) T1 mapping-analiza timpului T1 prin plasarea unei regiuni de interes (ROI) la nivelul septului interventricular B) T2 mapping-analiza timpului T2 prin plasarea unui ROI la nivelul septului interventricular.

Rezultate

La analiza corelațiilor demografice și clinice, am identificat o corelație slabă a timpilor T1 nativ și T2 în raport cu vârsta, ceea ce se aliniază cu informațiile din literatura de specialitate. Referitor la diferențele de gen, timpul T1 nativ a fost mai mare la femei, în timp ce timpul T2 a rămas neschimbat în funcție de sex.

Timpul T1 nativ a fost semnificativ mai mare la pacienții simptomatici comparativ cu cei asimptomatici, și a arătat o corelație cu simptomatologia astfel pacienții din clasa funcțională NYHA III au avut cele mai ridicate valori (la cei din clasa funcțională NYHA

IV nu s-a achiziționat aceste imagini, pentru a scurta durata achiziției). În contrast, timpul T2, nu a evidențiat o corelație semnificativă cu clasa funcțională NYHA, prezentând valori similare între pacienții simptomatici și cei asimptomatici. Legat de parametrii de structură și funcție cardiacă timpul T1 nativ s-a corelat invers proporțională cu FEVS ($r=-0.2576$, $p=0.0001$) și FEVD ($r=-0.13$, $p=0.0465$). În plus, s-a observat o corelație direct proporțională cu volumele indexate ale VS (VTDVSi, $r=0.296$, $p<0.0001$ și VTSVSi, $r=0.3378$, $p<0.0001$) și cu masa indexată a VS ($r=0.2183$, $p=0.0126$).

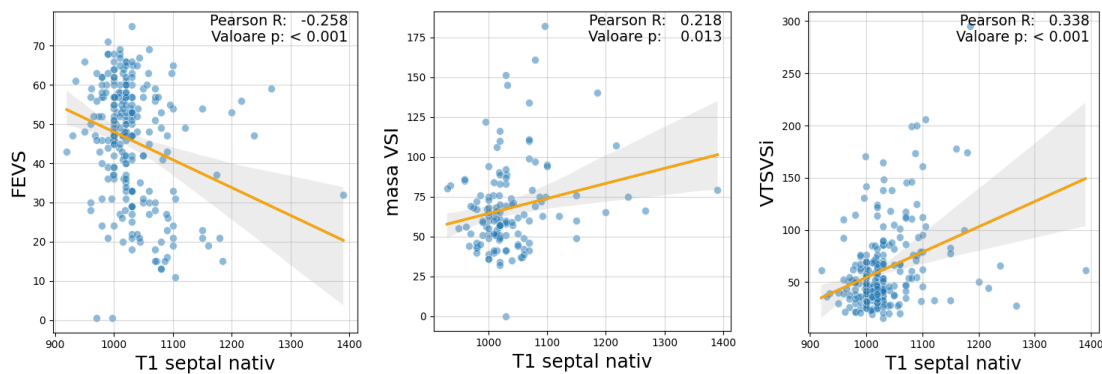


Figura 4 Analiza regresiei liniare și coeficienții de corelație Pearson pentru relația dintre timpul T1 nativ și FEVS, masa VS indexată și VTSVSi indexat

Important, însă, timpul T1 nativ, considerat un marker indirect pentru evaluarea fibrozei interstițiale, nu a demonstrat o corelație cu prezența fibrozei focale, valorile timpului T1 nativ fiind similar între cei cu LGE sau fără LGE ($r=0.0623$, $p=0.3353$). În schimb, s-a constatat o corelație între timpul T1 nativ și numărul de cicatrici focale ($r=0.3218$, $p<0.0001$). Timpul T1 nativ s-a mai corelat și cu timpul T1 septal post-contrast și VEC (acesta fiind calculat doar la 67 dintre pacienți), date normale având în vedere că sunt parametrii derivați din acesta.

În cadrul analizei corelației cu parametrii de structură și funcție cardiacă, timpul T2 s-a corelat semnificativ cu prezența fibrozei focale ($r=0.1697$, $p=0.0068$) și cu cantitatea acesteia ($r=0.2949$, $p<0.0001$). De asemenea, a fost corelat cu masa VS indexată ($r=0.266$, $p=0.0024$) și a mai avut o corelație slabă cu VTSVSi ($r=0.1291$, $p=0.0402$). O altă corelație importantă, și intuitivă, a fost între timpul T2 și timpul T1 nativ, ambii fiind parametrii influențați de cantitatea de apă de la nivelul miocardului.

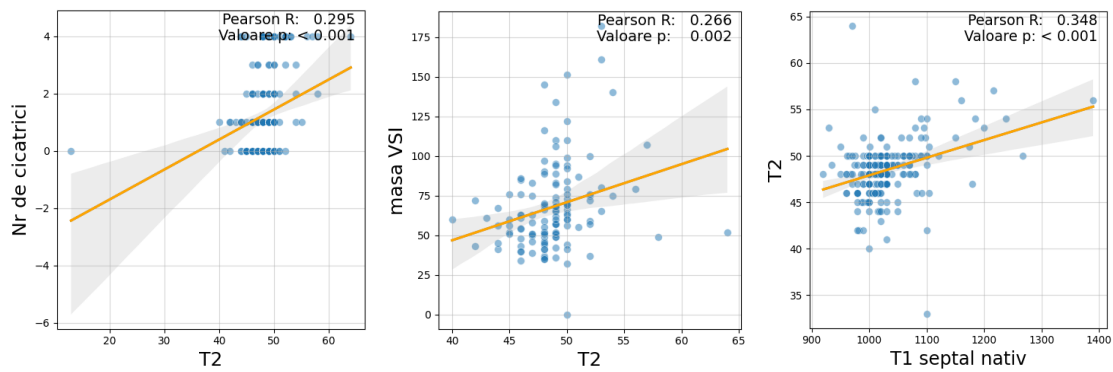


Figura 5. Analiza regresiei liniare și coeficienții de corelație Pearson pentru relația dintre timpul T2 și timpul T1 septal nativ, masa VS indexată și numărul de cicatrici focale

Discuții

Corelații între timpul T1 nativ și parametrii de structură și funcție cardiacă

În acest studiu, am identificat mai multe constatări importante. În primul rând, este cea mai mare cohortă evaluată până în prezent de CMP non-ischemice la care s-a evaluat relația dintre timpii T1 nativ și T2 cu parametrii de structură și funcție cardiacă, precum și cu datele clinice și demografice.

Corelația semnificativă între timpul T1 nativ și volumul și masa VS subliniază rolul acestui parametru în evaluarea remodelării structurale a inimii. Iar, corelația inversă observată între timpul T1 nativ și FEVS evidențiază impactul negativ al fibrozei miocardice interstițiale, cuantificată prin timpul T1, asupra funcției contractile a VS. Această relație sugerează că, pe măsură ce timpul T1 crește, capacitatea VS de a se contracta eficient scade. Puntmann și colab [30] au demonstrat că pacienții cu CMD au prezentat timp T1 nativ semnificativ mai mari comparativ cu normali, iar aceste valori s-au corelat cu volumele ventriculare și invers proporțional cu FEVS. În alt studiu ce a inclus pacienți cu amiloidoză AL, timpul T1 precum și VEC s-au corelat cu masa VS și funcția sistolică și diastolică cardiacă [31]. Totodată, timpul T1 a fost asociat cu regresia remodelării VS la pacienții cu CMD [32].

Fibroza miocardică este o caracteristică comună în patologiile cardiovasculare, jucând un rol crucial în deteriorarea funcției cardiace, astfel legătura dintre timpul T1 și cantitatea de fibroză focală este evidentă. Multiple studii sugerează că timpul T1 poate servi ca un indicator indirect al fibrozei interstițiale și focale [33-34].

Astfel, aceste constatări subliniază importanța timpului T1 ca biomarker pentru evaluarea remodelării miocardice și a progresiei bolii.

Corelații între timpul T2 și parametrii de structură și funcție cardiacă.

Timpul T2, deși utilizat în evaluarea edemului și inflamației miocardice, în studiu nostru s-a corelat semnificativ cu masa VS și fibroza focală. Acest lucru sugerează că un timp T2 crescut ar putea indica nu doar prezența inflamației, ci și un risc crescut de progresie a bolii manifestată prin apariția fibrozei focale, în special la pacienții ce prezintă o masă a VS mai mare. Aceste date ridică întrebarea dacă acest timp cuantifică doar edemul de la nivelul miocardului sau poate fi considerat și un marker de progres al diferitelor patologii miocardice analizate în studiu nostru. De asemenea T2 s-a corelat cu timpul de relaxare T1 nativ ceea ce este logic, deoarece timpul T2 crește în edemul miocardic, iar cantitate de apă la nivel miocardului modifică și timpul de relaxare longitudinal T1, determinând creșterea acestuia.

Limitele studiului

În primul rând, este un studiu cu o cohortă relativ mică, deși, din cunoștințele noastre aceasta este cea mai mare cohortă studiată în acest domeniu pe un lot variat de cardiomiopatii non-ischemice. Cu toate acestea, sunt necesare studii mai ample pentru a confirma constatările noastre și pentru a identifica orice potențial beneficiu prognostic.

Implicații clinice

Având în vedere aceste rezultate, timpii T1 nativ respectiv T2 se dovedesc a fi niște parametri valoroși în evaluarea pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice. Direcții viitoare de cercetare ar putea include investigarea impactului tratamentului asupra timpului T1 și a evoluției funcției cardiace, precum și studierea modificărilor timpului T2 în funcție de etapele bolii și evaluarea rolului său în monitorizarea stării pacienților cu CMP.

Studiul 3. Impactul tehnicilor avansate de caracterizare tisulară prin rezonanță magnetică cardiacă în diagnosticul principalelor cardiomiopatiilor non-ischemice

Metodologie

Din cei 272 pacienți cu CMP am selectat principalele patologii analizate din lotul nostru astfel: 97 de pacienți cu CMD, 57 de pacienți cu CNDVS, 29 de pacienți cu CMH, 13 pacienți cu miocardită și 12 pacienți cu amiloidoză cardiacă, pe care i-am comparat cu un lotul control. Scopul a fost de a evidenția puterea diagnostică a timpilor T1 septal nativ respectiv T2 în diferențierea acestor boli față de normal. Lotul control a fost alcătuit din 50 de subiecți similari ca vârstă și sex cu lotul analizat.

Rezultate

Lotul control a fost similar în ce privește vârstă (48 ± 9 ani) cu principalele patologii analizate: CMD (51 ± 13 ani), CNDVS (48 ± 14 ani), CMH (53 ± 12 ani) și amiloidoză cardiacă (49 ± 13 ani). În schimb, populația din lotul cu miocardită a fost semnificativ mai tânără (36 ± 9 ani, $p=0.0034$).

Așa cum era de așteptat VTDVSi a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților cu CMD (147.15 ± 50.1 ml, $p < 0.0001$) și ușor crescut la cei cu amiloidoză (103.17 ± 25.3 ml, $p=0.0009$) comparativ cu VTDVSi din lotul control (78.5 ± 13.9 ml), restul sub-grupelor analizate au avut valori ale VTDVSi în limite normale. Pe de altă parte, VTSVSi a fost mai mare atât la pacienții cu CMD (99.99 ± 47.55 ml, $p < 0.0001$) și amiloidoză cardiacă (59.6 ± 24.83 ml, $p=0.0001$), cât și la cei cu CNDVS (43.13 ± 11.5 ml, $p < 0.0001$) și CMH (42.72 ± 22.45 ml, $p=0.0038$), raportat la VTSVSi din lotul control (30.48 ± 7 ml).

Raportat la funcția sistolică VS estimată prin FEVS aceasta a fost semnificativ redusă la pacienții cu CMD ($33.3 \pm 11.6\%$, $p < 0.0001$) și ușor scăzută la cei cu amiloidoză cardiacă ($44.8 \pm 14.8\%$, $p=0.001$), CNDVS ($50.4 \pm 8.2\%$, $p < 0.0001$) și CMH ($56.06 \pm 9.4\%$, $p=0.0042$) comparativ cu FEVS din lotul de control ($61.28 \pm 5\%$). Iar media FEVD a fost net mai mică în grupul pacienților cu CMD ($51.39 \pm 11.5\%$, $p < 0.0001$), CNDVS ($50.4 \pm 8.2\%$, $p < 0.0001$), amiloidoză ($55.3 \pm 14.6\%$, $p=0.042$) și mai mare în grupul cu CMH ($65 \pm 8\%$, $p=0.0122$) față de media FEVD din lotul control ($60.9 \pm 6\%$).

Masa VS indexată a fost crescută în grupul pacienților cu CMH ($84.69 \pm 37.3 \text{g/m}^2$, $p < 0.001$), amiloidoză cardiacă ($80.1 \pm 30.2 \text{g/m}^2$, $p = 0.0004$), CMD ($77.07 \pm 3.1 \text{g/m}^2$, $p < 0.001$), CNDVS ($58.2 \pm 2.4 \text{g/m}^2$, $p = 0.0002$) și miocardită ($56 \pm 8 \text{g/m}^2$, $p = 0.013$), comparativ cu masa VS indexată din lotul de subiecți normali ($43 \pm 16.6 \text{g/m}^2$).

Timpul T1 nativ raportat la cel din lotul control ($1007 \pm 26,19 \text{ msc}$) a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților cu amiloidoză cardiacă T1 ($1169 \pm 109.83 \text{ msc}$, $p < 0.0001$), CMD ($1033 \pm 45.91 \text{ msc}$, $p < 0.0001$) și CMH (T1 $1031 \pm 36.16 \text{ msc}$, $p = 0.003$). În schimb în rândul pacienților cu CNDVS (T1 $1010.15 \pm 35.4 \text{ msc}$, $p = 0,6787$) și miocardită (T1 $1010.79 \pm 35.16 \text{ msc}$, $p = 0.711$) media acestuia nu a fost semnificativ mai mare față de media din lotul control.

În schimb **timpul T2** a fost semnificativ mai mare în toate cele 5 loturi analizate: amiloidoză cardiacă ($52.0 \pm 2.661 \text{ msc}$, $p < 0.0001$), miocardită ($50.92 \pm 5.07 \text{ msc}$, $p = 0.0021$), CMD ($48.4 \pm 3.47 \text{ msc}$, $p = 0.0004$), CMH ($48.7 \pm 2.51 \text{ msc}$, $p = 0.0018$) și CNDVS ($48,0 \pm 2,5 \text{ msc}$, $p = 0.0061$) raportat la timpul T2 din lotul control ($46.66 \pm 2.63 \text{ msc}$).

Ulterior, pentru a putea analiza comparativ acuratețea diagnostică a timpilor miocardici T1 nativ respectiv T2, în sub-grupele de patologii analizate, a fost efectuată analiza ROC și au fost calculate valorile prag pentru fiecare patologie analizată (Tabelul 3).

Tabelul 3. Analiza ROC a timpilor T1 nativ și T2 în lotul studiat

Boala	Biomarker	Prag	Youden_j	Sensib. (%)	Specif. (%)
CMD	T2	48	0.348	70.24	64.58
	T1 nativ	1020	0.405	62.5	78
CNDVS	T2	47	0.28	69.64	58.33
	T1 nativ	1030	0.125	24.53	88
CMH	T2	48	0,362	77,78	58,43
	T1 nativ	1010	0,5	82,14	67,82
Amiloidoză	T2	50	0,782	91,67	86,52
	T1 nativ	1030	0,897	100	89,66
Miocardita	T2	51	0,462	46,25	100
	T1 nativ	1020	0,328	50,00	82,76

CMD- cardiomiopatie dilatativă, CNDVS- cardiomiopatie non-dilatativă de ventricul stâng, CMH – cardiomiopatie hipertrofică.

Discuții

La pacienții cu amiloidoză cardiacă, așa cum era de așteptat, valorile timpului T1 sunt semnificativ crescute în comparație cu valorile normale, având o sensibilitate de 100% și o specificitate de 89.6%, aspect susținut de studiile anterioare. Interesant, timpul T2 a fost de asemenea mult crescut față de normal. Acest rezultat, evidențiat în studiul nostru, susține ipoteza că edemul miocardic reprezintă un factor semnificativ în evoluția bolii, sugerând că amiloidoza cardiacă nu este exclusiv o afecțiune infiltrativă, cauzată de depunerea de amiloid în spațiul interstițial [35,36].

În prezent, există puține informații privind timpul T2 în contextul amiloidozei cardiace [37,38], ceea ce sugerează că sunt necesare studii suplimentare pe cohorte mari pentru a explora mai bine aceste constatări și pentru a înțelege cauzele apariției edemului miocardic la acești pacienți.

În studiul nostru am mai arătat că timpul T1 nativ este crescut semnificativ în rândul pacienților cu CMD și CMH, date ce corespund cu studiile anterioare [30,40], însă și timpul T2 a avut o putere bună de discriminare a acestor patologii față de normal.

Pe de altă parte, cartografierea T1 în studiu nostru a avut o eficiență mai scăzută în identificarea anomaliilor în condiții precum miocardita. O explicație ar fi că în unele cazuri de miocardită sunt doar anumite segmente de miocard afectate, astfel evaluarea timpului T1 nativ doar la nivelul septului fiind insuficientă [6,41]. Bineînțeles, o altă explicație ar fi lotul mic de pacienți cu miocardită analizați, pentru a putea susține această constatare.

De altfel, și la pacienții cu CNDVS am constatat că valorile timpului T1 nativ nu au prezentat diferențe semnificative față de normal. Această observație a fost neașteptată având în vedere că pacienții cu disfuncție a VS, dar fără dilatație, au un prognostic pe termen lung similar cu cel al pacienților cu CMD [42], sugerând că ar trebui să ne așteptăm la un timp T1 nativ diferit de cel al populației control. Este posibil ca aceste cazuri să reprezinte forme incipiente de CMD, cu apariția disfuncției VS înainte modificărilor compartimentul interstițial miocardic. O altă explicație, ar putea fi faptul că în cohortă cu CNDVS au fost incluși și pacienți cu funcție sistolică normală, dar cu fibroză focală observată pe imaginile de LGE, aceștia fiind de obicei pacienți cu cardiomiopatii genetice aritmice, în care țesutul miocardic este adesea substituit cu țesut adipos, care determină scăderea valorilor timpului T1. De notat este faptul că, deși timpul T1 a fost normal, la pacienții cu CNDVS timpul T2 a fost crescut față de normal, susținând ideea unei etiologii inflamatorii în rândul acestor pacienți.

Este important să subliniem că în loturile studiate, timpul T2 a fost crescut în toate sub-grupele de patologii analizate, chiar și la cei la care timpul T1 nativ septal nu a fost, ceea ce sugerează că edemul miocardic ar putea reprezenta unul dintre mecanismele principale de remodelare cardiacă în diferitele patologii analizate.

Limitele studiului

O limită o presupune numărul redus de pacienți cu miocardită și amiloidoză cardiacă pentru a susține constatările noastre. Iar legat de datele despre CNDVS, având în vedere că această cardiomiopatie este nou introdusă în ghiduri și nu avem date în literatură despre caracterizarea sa tisulară prin tehnicile de T1 respectiv T2 mapping, considerăm că sunt necesare studii mai ample pentru a confirma aceste date.

Măsurarea timpilor T1 și T2 la nivelul septului interventricular este acceptată ca un surogat adecvat pentru întregul miocard, însă considerăm că ambele secvențe necesită optimizări suplimentare în funcție de patologia evaluată.

Implicatii clinice

În medii fără constrângeri, la fiecare protocol de RMC pentru evaluarea cardiomiopatiei suspectate, este recomandabil să se includă măcar o imagine de cartografiere T1 și T2, datorită timpului minim suplimentar necesar pentru achiziție [6]. La cei cu miocardită și CNDVS, unde modificările spațiului interstițial sunt mai subtile, pentru a le putea obiectiva, recomandăm o evaluare a întregului miocard și nu doar la nivelul septului interventricular, precum în cazul nostru. În schimb, la pacienții cu afectare structurală semnificativă a inimii, manifestată prin volume ventriculare mai mari sau/și masă miocardică crescută, asociată cu disfuncție cardiacă, considerăm că evaluarea timpilor T1 nativ și T2 la nivelul septului este suficientă, având o putere mare de discriminare față de normal.

STUDIU 4. Contribuții și considerații privind rezonanța magnetică cardiacă de stres efectuată în premieră într-un centru din România

Rezultate

Populația de studiu

Între ianuarie 2018 și decembrie 2020, în centrul Emerald au fost efectuate 1036 de examene de RMC. Dintre aceștia, au existat 121 de examinări de RMC de stres la 120 de pacienți (vârsta medie 57 ± 11 ani, 79,1% bărbați); un pacient a efectuat RMC de stres de două ori, la interval de 1 an. Au fost disponibile date complete privind factorii de risc cardiovascular pentru 75 de pacienți, iar majoritatea a avut mai mult de 1 factor de risc cardiovascular (numărul mediu de factori de risc agregați=2).

Cincizeci și unu de pacienți (42,5%) au avut antecedente de IM în timp ce 77 de pacienți (64,16%) au fost evaluați coronarografic înainte de testul de RMC de stres. Evaluarea invazivă a arătat artere coronare normale la 6 pacienți (7,79%), leziune uniconariană la 23 de pacienți (29,87%), leziuni bicoronariene la 22 de pacienți (28,57%) și leziuni triconariene la 26 de pacienți (33,76%). Patruzeci și șapte de pacienți (39,16%) au avut antecedente de revascularizare coronariană, 40 (33,3%) prin intervenție percutanată și 7 (5,83%) prin by-pass aorto-coronarian (5,83%).

Altă testarea non-invazivă, înainte de RMC de stres, pentru boală coronariană a fost efectuată la 28 de pacienți (23,33%). Testul non-invaziv cel mai frecvent utilizat a fost testul de efort ECG (20 de pacienți, 16,66%), în timp ce unii dintre pacienți au fost evaluați prin angioCT de coronare, SPECT sau ecocardiografie de efort, o minoritate de pacienți fiind evaluați cu 2 modalități diferite de imagistică neinvazivă.

Indicații clinice pentru rezonanța magnetică cardiacă de stres

Indicațiile clinice pentru RMC de perfuzie de stres au fost clasificate în 5 categorii principale, după cum urmează :

1. Depistarea ischemiei la pacienții cu antecedente de infarct miocardic sau revascularizare coronariană anterioară, 51 pacienți (42,5%).
2. Depistarea semnificației funcționale a leziunilor coronariene intermediare, 37 pacienți (30,83%).
3. Detectarea ischemiei miocardice la pacienții cu factori de risc sau dureri toracice atipice, 36 pacienți (30%).

4. Detectarea substratului aritmiei ventriculare, 5 pacienți (4,16%).
5. Evaluarea etiologiei cardiomiopatiei dilatative , 4 pacienți (3,33%).

Constatări generale ale rezonanței magnetice cardiace

În timpul RMC, 113 pacienți (94%) au fost în ritm sinusal stabil, în timp ce 7 pacienți (6%) au fost în fibrilație atrială. Opt pacienți (6,66%) au prezentat extrasistole în timpul achiziției imaginilor. Artefactele au fost prezente la 4 examinări (3,33%). La 2 pacienți artefactele au rezultat din extrasistole ventriculare, la 1 pacient din artefacte de mișcare și la 1 pacient au fost cauzate de prezența ICD. Pacienții cu fibrilație atrială au avut imagini optime de perfuzie, fără artefacte care să conducă la o interpretare dificilă. La 34 pacienți (28,33%), au fost raportate constatări extracardiace

Diagnosticul final la rezonanța magnetică cardiacă

Cel mai frecvent diagnostic final al RMC a fost cardiomiopatia ischemică (51 pacienți, 42,5%), cardiomiopatia non-ischemică a fost diagnosticată la 8 pacienți (6,66%), iar ischemia miocardică fără alte modificări structurale a fost diagnosticată la 3 pacienți (2,5%). O RMC complet normală a fost întâlnită la 24 de pacienți (20%), în timp ce 34 de pacienți (28,33%) au prezentat alte anomalii cardiace. La 19 pacienți (15,83%), RMC a contribuit la o **modificare majoră a diagnosticului**, cum ar fi: diagnosticul de infarct miocardic anterior necunoscut, tromb intraventricular sau miocardită.

Rezultatele rezonanței magnetice cardiace de stres (Tabel 4)

Stresul vasodilatator a fost adecvat la 113 pacienți (94,16%), în timp ce ceilalți nu au îndeplinit criteriile clinice de vasodilatație maximă. De remarcat, la un pacient, criteriile clinice de stres adecvat nu au fost îndeplinite, chiar dacă imaginile au pus în evidență fenomenul de splenic switch-off. La acest pacient, testul a fost considerat echivoc. În timpul perfuziei cu adenzină, pacienții au prezentat simptomele caracteristice, dar nu au avut efecte secundare grave (nu a fost prezent blocul atrioventricular tranzitoriu, infarctul miocardic sau bronhospasmul). Un test de stres pozitiv a fost observat la 21 pacienți (17,5%).

Pacienții care au avut un test de RMC de stres pozitiv au fost mai frecvent bărbați, 20 (95,24%, **p=0,0418**) și au avut mai frecvent istoric de infarct miocardic în antecedente, 14 pacienți (66,67%) dintre cei cu test pozitiv față de 35 de pacienți (36,46%) cu test negativ

($p=0,0146$). Legat de prezența factorilor de risc cardiovasculari și numărul acestora, nu a fost nicio diferență semnificativă statistic între cele 2 grupuri.

Majoritatea pacienților pozitivi la RMC de stres au fost trimiși deoarece au avut antecedente de BCI. Doar trei dintre pacienții (8,33%) fără antecedente de boală coronariană au avut un test de stres anormal.

Tabelul 4. Caracteristicile pacienților în funcție de rezultatul RMC de stres

	Toti pacientii	Ischemie Miocardica		Valoare p
		Negativ	Pozitiv	
Număr	120	96 (71,4%)	21 (18,5%)	
Sex				
M	94 (78,3%)	71 (73,9%)	20 (95,2%)	0,0418*
F	25 (20,8%)	24 (25,0%)	1 (4,8%)	
Vârsta*	57,21 ± 11,4	56,34 ± 11,3		0,1076
IMC*	28,16 ± 3,6	28,13 ± 3,53		0,4385
IM				
Da	51 (42,50%)	35 (36,46%)	14 (66,67%)	0,0146 *
Nu	69 (57,50%)	61 (63,54%)	7 (33,33%)	
Hipertensiune	53 (70,67%)	64 (67,4%)	17 (83,4%)	0,489
Dislipidemie	57 (76%)	72(75,4%)	18(84,5%)	0,718
Diabet	19 (25.33%)	47(49,13%)	11(54,5%)	0,144
Fumători	33 (44%)	48 (44%)	11 (54%)	1
VTDVSi (ml/m2)*	92,68 ± 29.1	86,16 ±29	92,32±29	0,984
VTSVSi (ml/m2)*	41,6±21	41,38 ±19	41,55 ±27,4	0,981
Masa VSi (g/m2)*	56.74 ± 15.2	55,8 ±16,7	69,71 ±8,9	0,004 *
FEVS(%)*	56.87 ± 13.5	61,05 ±13	57,30 ±12	0,817
T1 nativ(msc)*	982.60 ± 151	987,1 ±123	993,3 ±139	0,366
T 2 (msc)*	46.06 ± 2.56	47,0 ±4,4	46,63 ±2,2	0,7055

* sunt raportate ca medie ± deviație standard, restul ca număr și procente. VS- ventriculul stâng, VD-ventriculul drept, VTD–volumul telediastolic. VTS– volumul telesistolic, FE - fracția de ejeție

Legat de funcția și structură cardiacă nu au fost modificări notabile între cele două grupuri, se remarcă doar o masă a VS indexată mai mare în grupul pacienților cu test de stres pozitiv ($p=0.004$).

Cicatricile miocardice au fost detectate pe secvențele de LGE la 63 de pacienți (52,5%). Dintre aceștia, 49 pacienți (40,83%) au avut cicatrici ischemice, în timp ce 14

pacienți (11,66%) au prezentat cicatrici non-ischemice. Majoritatea pacienților au avut o singură cicatrice (49 pacienți, 77,77%), în timp ce 11 pacienți (17,46%) au avut 2 cicatrici și 3 pacienți (4,76%) au avut 3 cicatrici. De remarcat, doar 1 pacient a prezentat o combinație de cicatrici ischemice și non-ischemice. De asemenea nici timpii de caracterizare tisulară avansată T1 nativ și T2 nu au fost diferiți între cele două grupuri.

Discuții

Din cunoștințele noastre, acesta este primul raport al unei cohorte retrospective de pacienți care au efectuat RMC de stres în România [43].

Douăzeci și unu de pacienți (18,58%) din cohorta au avut un test de rezonanță magnetică cardiacă de stres anormal. Majoritatea acestor pacienți au fost deja diagnosticați cu boală coronariană. Un studiu recent a raportat o prevalență a examinărilor pozitive de stres de 33% la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată [44]. Această discrepanță se poate datora faptului că am inclus în studiu examinări de stres care au fost efectuate pentru alte indicații, cum ar fi detectarea substratului aritmic sau etiologia cardiomiopatiei dilatative la pacienții cu o probabilitate scăzută de boală coronariană.

Din lotul de pacienți, 49 de pacienți (40,83%) au prezentat cicatrici ischemice, iar informațiile concomitente privind viabilitatea au contribuit la cea mai bună decizie pentru revascularizarea miocardică ulterioară. În acest context, rezonanța magnetică cardiacă este modalitatea imagistică de preferat atunci când sunt necesare informații concomitente privind ischemia și viabilitatea miocardică [45].

Implicații clinice

Imagistica non-invazivă este din ce în ce mai utilizată în țara noastră pentru diagnosticarea bolilor coronariene, angioCT-ul coronarian, ecocardiografia de efort și SPECT fiind mai disponibile decât RMC. Având în vedere disponibilitatea scăzută a scannerelor de rezonanță magnetică, costurile ridicate și lipsa personalului instruit corespunzător, RMC de stres este în prezent rar efectuată în România, spre deosebire de țările cu venituri mari, iar acest studiu poate fi considerat un punct de referință pentru dezvoltarea viitoare a acestei tehnici în țara noastră.

RMC de stres este în general considerată sigură, chiar și atunci când este efectuată precoce după un infarct miocardic acut [46-48]. Niciunul dintre pacienții analizați nu a prezentat efecte adverse grave în timpul perfuziei cu adenozină. Pacienții au prezentat simptomele obișnuite legate de adenozină, dar simptomatologia nu a fost suficient de severă

pentru a întrerupe scanarea. Un pacient a dezvoltat fibrilație atrială în timpul examinării, dar a revenit imediat la ritmul sinusal după terminarea examinării.

Limitele studiului.

Există mai multe limitări ale acestui studiu, care influențează în mod inevitabil interpretarea rezultatelor. Cel mai important, acesta este un studiu retrospectiv, realizat într-un singur centru. Pe măsură ce disponibilitatea rezonanței magnetice cardiace de stres va crește în țara noastră, un registru național ar putea fi alcătuit și va putea furniza informații actualizate cu privire la efectuarea acestei tehnici în întreaga țară.

Altă limită o reprezintă lipsa de urmărire în timp a pacienților, astfel nu am putut evalua progresia bolii și impactul pe termen lung al modificărilor miocardice observate prin RMC de stres.

Concluzii finale și contribuții personale

Studiile noastre au evidențiat relevanța și impactul diagnostic și prognostic al rezonanței magnetice cardiace în evaluarea patologiei miocardice atât de cauză non-ischemică cât și ischemică.

Din cunoștințele noastre este primul studiu care a evaluat impactul clinic semnificativ al RMC în evaluarea cardiomiopatiilor non-ischemice, cu accentuarea asupra timpilor de caracterizare tisulară avansată T1 nativ respectiv T2 în caracterizarea acestora, precum și relația lor cu structura și funcția cardiacă.

De asemenea, studiul legat de rolul rezonanței magnetice cardiace de stres în evaluarea ischemiei miocardice, reprezintă primul raport legat de utilizarea acesteia în România.

a) Concluzii legate de rolul rezonanței magnetice cardiace în evaluarea cardiomiopatiilor non-ischemice:

STUDIUL 1

- Am constatat o modificare a diagnosticului inițial la 44% dintre pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice evaluate prin RMC, iar la 47% dintre aceștia s-a constatat o modificare a managementului pe baza datelor obținute prin RMC.

- Global RMC a demonstrat un impact clinic semnificativ la aproximativ 66% din cazurile de cardiomiopatii non-ischemice studiate, ceea ce subliniază importanța acestei tehnici în practica clinică de rutină.

- Prezența captării tardive de Gadolinium, precum și anomaliile remodelării structurale și funcționale cardiace, reflectate prin funcțiile sistolice biventriculare și volumele ventriculului stâng, s-au dovedit a fi predictori ai impactului clinic semnificativ.

- De asemenea, am evidențiat că volumul telesistolic indexat al VS, împreună cu prezența fibrozei focale au fost corelați independenți ai impactului clinic semnificativ. Aceste date evidențiază importanța acestor parametrii în evaluarea complexității și severității pacienților cu cardiomiopatii non-ischemice.

STUDIUL 2

- În ceea ce privește timpul T1 nativ acesta a demonstrat o corelație semnificativă cu parametrii de funcție și structură cardiacă, precum: FEVS, FEVD, volumele VS indexate și masa VS indexată. De asemenea, timpul T1 nativ s-a corelat cu cantitatea de fibroză focală, însă nu a existat o corelație directă cu prezența fibrozei focale.

- O altă corelație semnificativă a timpului T1 nativ a fost cu clasa funcțională NYHA de clasificare a simptomatologiei insuficienței cardiace. Aceste date sugerează că timpul T1 nativ ar putea fi utilizat ca un biomarker valoros pentru stratificarea simptomatologiei și evaluarea gravității bolii, la pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice.

- Pe de altă parte, timpul T2 care servește drept un marker al edemului miocardic a prezentat corelații semnificative cu prezența și cantitatea de fibroză focală. Aceste date sugerează că timpul T2 nu este doar un marker al inflamației miocardice, ci reflectă probabil procese patologice mai profunde, încă neelucidate.

- De asemenea, am observat o corelație semnificativă între cei doi timpi evaluați, T1 nativ respectiv T2, date normale, având în vedere că ambii parametrii sunt sensibili la cantitatea de apă de la nivel miocardului.

STUDIUL 3

- La nivel general, cartografierea T1 nativă poate diferenția clar amiloidoza cardiacă, cardiomiopatia dilatativă și cardiomiopatia hipertrofică față de normal, date deja demonstrate; totuși, diferențierea cu ajutorul acestei tehnici a cardiomiopatiei non-dilatative de ventriculului stâng și miocarditei față de normal a fost redusă, în studiu nostru.

- În schimb, cartografierea T2 a demonstrat o putere superioară de diferențiere a tuturor grupurilor de patologii miocardice analizate, față de normal, susținând ipoteza unui

proces inflamator persistent la nivelul miocitelor, implicat în diversele forme de remodelare miocardică.

- Aceste date subliniază importanța monitorizării ambilor timpi, T1 și T2, în oferirea unei evaluări complete a patologiilor miocardice non-ischemice.

b) Concluzii legate de rolul rezonanței magnetice cardiace în evaluarea ischemiei miocardice

STUDIUL 4

- Acesta este primul raport privind utilizarea RMC de stres în România. Deși tehnica nu este încă disponibilă pe scară largă în țara noastră, studiul nostru a demonstrat că este fezabilă și are un profil de siguranță foarte bun.
- RMC de stres nu furnizează doar informații despre prezența ischemiei miocardice, ci și despre structura și funcția cardiacă, inclusiv despre prezența fibrozei interstițiale și focale. Aceste date sunt cruciale pentru un diagnostic precis și pentru stratificarea riscurilor pacienților cu boală coronariană ischemică.
- În lotul analizat peste 95% dintre pacienții cu test pozitiv au fost bărbați, majoritatea dintre aceștia cu istoric de infarct miocardic în antecedente, iar, legat de factorii de risc cardiovasculari nu au fost diferențe semnificativ statistic între cei cu test pozitiv versus test negativ.
- Experiența noastră poate încuraja alte instituții din țară să implementeze această tehnică în evaluarea de rutină a pacienților cu boală coronariană ischemică, sau suspiciune, oferind nu doar beneficii directe pentru pacient, ci și îmbunătățirea managementului general al bolii coronariene ischemice în România.

Concluzia Finală

În concluzie, studiile noastre confirmă rolul esențial al rezonanței magnetice cardiace în evaluarea pacienților cu patologie miocardică și subliniază importanța integrării acestei tehnici avansate în practica clinică de rutină. Aceasta nu doar că îmbunătățește acuratețea diagnostică, dar contribuie și la ameliorarea prognosticului pacienților prin intervenții terapeutice mai bine adaptate nevoilor lor.

Referințe:

1. Di Cesare M, Perel P, Taylor S et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024 Jan 25;19(1):11. doi: 10.5334/gh.1288. PMID: 38273998; PMCID: PMC10809869.
2. Papanastasiou, C, Kampaktsis, P, Bazmpani, M. et al. Diagnostic Accuracy of CMR With Late Gadolinium Enhancement for Ischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2023 Mar,16 (3) 399–401. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.024>
3. Von Knobelsdorff Brenkenhoff and Schulz Menger J. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. Cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European of the European Society of Cardiology: a comprehensive summary and update. *J Cardiovasc Magn Resonance*. 2023 Jul 24;25(1):42. doi: 10.1186/s12968-023-00950-z.
4. **Popa O**, Amzulescu M, Bugeac C, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocardial Disease. *Cureus* (April 21, 2024) 16(4): e58688. doi:10.7759/cureus.58688.
5. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, et al. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging*. 2014 May;29(3):147-54. doi: 10.1097/RTI.0000000000000077. PMID: 24576837; PMCID: PMC4252135.
6. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016 Dec 5;19(1):75.
7. Menghoum N., Vos J , Pouleur A-C et al. How to evaluate cardiomyopathies by cardiovascular magnetic resonance parametric mapping and late gadolinium enhancement, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 23, Issue 5, May 2022, Pages 587–589, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac051>
8. Patel A.R et Kramer C.M. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt A):1180-1193. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.005.

9. Kramer C.M and Chandrashekar Y. Multiparametric CMR in Cardiomyopathies Beyond Diagnosis and toward Prognosis JACC: cardiovascular imaging, vol. 12, no. 8, august 2019:1712–4 editor's page 1713
10. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013; 15: 89, doi: 10.1186/1532-429X 15-89.
11. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, et al. EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 6;54(15):1457-66. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.003.
12. Mavrogeni SI, Kallifatidis A, Kourtidou S et al. Cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of patients with cardiovascular disease: An overview of current indications, limitations, and procedures. *Hellenic J Cardiol.* 2023 Mar-Apr;70:53-64. doi: 10.1016/j.hjc.2023.01.003. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36706867.
13. <https://www.R-project.org>.
14. Data Structures for Statistical Computing in Python. 10.25080/Majora-92bf1922-00a.
15. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. 10.1038/s41592-019-0686-2.
16. Pedregosa et al., *JMLR* 12, pp. 2825-2830, 2011
17. Roifman I, Hammer M, Sparkes J. et al. Utilization and impact of cardiovascular magnetic resonance on patient management in heart failure: insights from the SCMR Registry. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* <https://doi.org/10.1186/s12968-022-00890-0> RESEARCH (2022) 24:65
18. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry — multinational results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013; 15: 9, doi: 10.1186/1532 429X-15-9.
19. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure with preserved ejection fraction- implications for clinical trials. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018; 20(1): 4, doi: 10.1186/s12968-017-0424-9.
20. Lin L.Q, Kazmirczak Fe, Chen K. H. A et al. Impact of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging on Identifying the Etiology of Cardiomyopathy in Patients Undergoing Cardiac Transplantation. *Scientific Reports* | DOI:10.1038/s41598-018-34648-5.

21. Witek N. O, Marczak M., Mazurkiewicz L. et al. Role of cardiac magnetic resonance in heart failure of initially unknown etiology: A 10-year observational study. *Kardiol Pol.* 2022;80(3):278-285. doi: 10.33963/KP.a2021.0186.
22. Mandawat A, Chattranukulchai P, Blood AJ et al. Progression of Myocardial Fibrosis in Nonischemic DCM and Association With Mortality and Heart Failure Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021 Jul;14(7):1338-1350. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.11.006. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454264; PMCID: PMC8254825.
23. Díez J, González A, Kovacic JC. Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/4: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 5;75(17):2204-2218. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.019. PMID: 32354386; PMCID: PMC7213023.
24. Vasques-Nóvoa F, Angélico-Gonçalves A, Alvarenga JMG et al. Myocardial oedema: pathophysiological basis and implications for the failing heart. *ESC Heart Fail.* 2022 Apr;9(2):958-976. doi: 10.1002/ehf2.13775. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35150087; PMCID: PMC8934951.
25. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 40, 21 October 2022, Pages 3997–4126, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
26. Scatteia A, Dellegrottaglie S. Cardiac magnetic resonance in ischemic cardiomyopathy: Present role and future directions. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl C) 25. . doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad007.
27. **Popa, O.A**, Onciul S, Badea T et al. Impact of cardiac magnetic resonance on the diagnosis and management of patients with cardiomyopathies. 2024, *Romanian Journal of Cardiology*, *Rom J Cardiol.* <https://doi.org/10.2478/rjc-2024-0021>
28. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *European Heart Journal* (2017) 38, 2649–2662, doi: 10.1093/eurheartj/ehx321.
29. Rabbat MG, Kwong RY, Heitner JF, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. The Future of Cardiac Magnetic Resonance Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Dec;15(12):2127-2138. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.07.029

30. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z et al. T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):475-84. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.08.019. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23498674.
31. Sanjay M, Banyersad M F, Maestrini V et al .T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis, *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 4, 21 January 2015, Pages 244–251, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu444>
32. Yuanwei XU., Weihao Li., Ke Wan et al. Myocardial Tissue Reverse Remodeling After Guideline-Directed Medical Therapy in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. Volume 14, Number 1, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007944>
33. Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011;57:891–903. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.013>.
34. Aquaro GD, Monastero S, Todiere G et al. Role of Native T1 Mapping Compared to Conventional Magnetic Resonance Techniques in Cardiac Disease in a Real-Life Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 24;13(14):2461. doi: 10.3390/diagnostics13142461. PMID: 37510205; PMCID: PMC10377876.
35. Ridouani, F., Damy, T., Tacher, V. et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 20, 58 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0478-3>
36. Kravchenko D., Isaak A., Zimmer S. et al Parametric mapping using cardiovascular magnetic resonance for the differentiation of light chain amyloidosis and transthyretin-related amyloidosis, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2024;, jeae154, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae154>
37. Grazzini G, Pradella S, Bani R et al. The Role of T2 Mapping in Cardiac Amyloidosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024 May 18;14(10):1048. doi: 10.3390/diagnostics14101048. PMID: 38786346; PMCID: PMC11120592.
38. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA et al. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 26;71(25):2919-2931. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.536. PMID: 29929616.
39. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al (2016) T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Cardiol Img* 9(1):40–50 32. doi:

- 10.1016/j.jcmg.2015.12.001. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar;10(3):384. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.006. PMID: 26762873.
40. Forleo C, Carella MC, Basile P, et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging in Cardiomyopathies in the Light of New Guidelines: A Focus on Tissue Mapping. *J Clin Med*. 2024 Apr 29;13(9):2621. doi: 10.3390/jcm13092621. PMID: 38731153; PMCID: PMC11084160.
41. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(1):102–110.
42. Eda, Y., Nabeta, T., Iikura, S., et al (2024) Non-dilated left ventricular cardiomyopathy vs. dilated cardiomyopathy: clinical background and outcomes. *ESC Heart Failure*, 11: 1463–1471. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14711>.
43. Onciul S, **Popa O**, Dorobanțu - Coronary Microcirculation and Left Ventricular Hypertrophy, in *Microcirculation - From Bench to Bedside*, Editors: Dorobantu, Maria, Badimon, Lina (Eds.), Springer International Publishing, 2019, ISBN 978-3-030-28199-1.
44. Schwitter J, Wacker C, van Rossum A, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Hear J*. 2008;29
45. Bularga A, Saraste A, Fontes-Carvalho R et al. EACVI survey on investigations and imaging modalities in chronic coronary syndromes. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 Jan 1;22(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa300>
46. Vincenti G, Masci PG, Monney P, et al. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD: Prognostic Value and Optimal Ischemic Threshold for Revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017;10(5):526–37. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X17301894>
47. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative . *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):775–81.
48. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography

for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. Lancet [Internet].2012Feb;379(9814):453–60.Availablefrom:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611613354>.

49. Onciul, S., **Popa, O. A**, Nicolaescu, R., Bataila, V., Calmac, L., Mihai, C., ... & Capsa, R. (2021). Stress perfusion CMR—a report of an initial Romanian experience. Romanian Journal of Cardiology, 31(1), 52-62-<https://doi.org/10.47803/rjc.2021.31.1.52>

Listă cu publicații și lucrări științifice

Articole originale publicate în reviste de specialitate naționale și internaționale indexate prim autor/co-autor:

1. **Popa, O.A.**, Amzulescu, M., Bugeac, C., Tomescu, L., Slavu, I.M., Gheorghita, V., Andrei, R. and Tulin, A., 2024. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocardial Disease. Cureus, 16(4).-ISI-IF 1.2. DOI: 10.7759/cureus.58688 – IF= 1.2, capitolul 1 din teză.
2. **Popa, O.A**, Onciul S, Badea T, & Rosu A. Impact of cardiac magnetic resonance on the diagnosis and management of patients with cardiomyopathies. 2024, Romanian Journal of Cardiology, Rom J Cardiol, <https://doi.org/10.2478/rjc-2024-0021>, revistă indexată BDI, capitolul 4 din teză
3. Onciul, S., **Popa, O. A**, Nicolaescu, R., Bataila, V., Calmac, L., Mihai, C., ... & Capsa, R. (2021). Stress perfusion CMR—a report of an initial Romanian experience. Romanian Journal of Cardiology, 31(1), 52-62-<https://doi.org/10.47803/rjc.2021.31.1.52>, revistă indexată BDI ,capitolul 7 din teză. (autor corespondent)
4. Onciul S, **Popa O**, Dorobanțu - Coronary Microcirculation and Left Ventricular Hypertrophy, in Microcirculation - From Bench to Bedside, Editors: Dorobantu, Maria, Badimon, Lina (Eds.), Springer International Publishing, 2019, ISBN 978-3-030-28199-1.- capitolul 1 din teză. (autor corespondent)
5. Neculae, G., Predescu, L., **Popa, O.**, Rusu, E., & Jurcut, R. (2024). Complex management of Fabry cardiomyopathy: a case report on the use of alcohol septal ablation and chaperone therapy. European Heart Journal-Case Reports, 8(7), capitolul 1 din teză

6. S. Onciul, RD. Andrei, I. Petre, **OA. Popa**, & R. Sacau. De ce recomandam Cardio-RM pacientilor cu cardiomiopatie dilatativa? Insuficienta cardiaca cronica si comorbiditati, Editura Viata Medicala Romaneasca, 2020.
7. Maude Pagé, **Oana Nastase**, Frédéric Maes,..... & Agnès Pasquet "Aortopulmonary Fistula after Multiple Pulmonary Artery Stenting and Dilatation for Postarterial Switch Supravalvular Stenosis," Case Reports in Cardiology, CJC, vol. 2015, Article ID 371925, 2015.
8. **Nastase OA**, Radulescu B, Serban M., & Jurcut R. Pseudoaneurysm in the mitral-aortic intervalvular fibrosa. Case Report and literature review. Echocardiography, 2015, Vol 32, Issue 3, p570

Lucrări susținute la manifestări științifice naționale și internaționale

1. **Popa OA**, comunicare orală: Evaluarea multimodală în sarcoidoza cardiacă. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, 2022.
2. **Popa OA.**, comunicare orală: Evaluarea ischemiei miocardice. Cursul: Rezonanță magnetică cardiacă pentru clinicianul cardiolog, Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, 2022.
3. **Popa OA**, comunicare orală: Prezentare de caz cardiomiopatia aritmogenă. Curs Boli Cardiace Ereditare, 2021, sub egida Societății Române de Cardiologie.
4. **Popa OA**, comunicare orală: Impactul calcificărilor vasculare asupra tratamentului pacientului multivascular. Curs: Bolnavul Coronarian cu afectare multivasculară, 2019, sub egida Societății Române de Cardiologie.
5. **Popa OA**, comunicare orală: Rolul imagisticii în diagnosticul infarctului miocardic de tip 2, Congresul Național de Cardiologie, septembrie 2019.
6. **Popa OA**. comunicare orală: “O leziune, mai multe leziuni. Cine nu riscă nu câștigă”. Curs precongres: Sarcina și bolile cardiovasculare, Congresul Național de Cardiologie, septembrie 2018.
7. **Popa OA**, comunicare orală: Pacientul cu neoplasm și boală coronariană. Conferința Națională de Cardiologie, mai 2018.
8. **Popa OA**, comunicare orală: Ischemia miocardică la pacientul aflat în tratament citostatic. Cursul: Cardiopatia ischemică la pacientul cu comorbidități, 2018, sub egida Societății Române de Cardiologie.

9. **Popa OA**, comunicare orală: Evaluarea cardioRM în miocardita acută. Cursul: Ischemia miocardică în practica medicală – cazuri clinice, 2017, sub egida Societății Române de Cardiologie.
10. **Popa OA**, comunicare orală: Diagnostic diferențial NSTEMI cu miopericardita. Curs: NSTEMI probleme de diagnostic și tratament, 2016, sub egida Societății Române de Cardiologie.
11. **Popa OA**, comunicare orală: “Rezonanța magnetică cardiacă în bolile cardiace congenitale: avantaje și dezavantaje”, în cadrul Conferinței Phader Spring Forum Sibiu, martie 2016.
12. **Popa OA**, comunicare orală: “ My most challenging case”. Speaker invitat în cadrul Congresului EuroCMR 2016, Florenta, Italia- pentru a reprezenta Romania.
13. **Popa OA**, Amzulescu M., Boileau L, Page M, De Meester C, Boulif J., Lazam S, Pouleur A-C, Vanoverschelde J-L, Gerber B.L. Diffuse Myocardial Fibrosis Quantification by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Aortic Valve Diseases. (poster moderat, EuroECHO 2015, Sevilla, Spania- selectionat la sesiunea „Highlights” din cadrul congresului).
14. **Năstase OA.**, Amzulescu MS., Boileau L., Christophe de Meester , Boulif J., Lazam S., Pouleur A-C, Vancraeynest D., Pasquet A., Vanoverschelde J-L., Gerber B.L. Evaluation of myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping in adult patients with aortic stenosis.(poster, SCMR/EuroCMR 2015, Nice, Franța).
15. **Năstase OA.**, Mandes L., Rac-Albu M., Ginghină C., Ciudin R. Atrioventricular block induced by tilt testing-a rare finding. (poster, EHRA-EuroPace/ Cardiostim 2015, Milano, Italia).

Premii/Acreditări:

Acreditarea Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară a competenței europene de Rezonanță magnetică cardiacă nivel 3 (de Supervisor)- 2018.