UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ DOMENIUL MEDICINĂ

EFICIENȚA TERAPIILOR MODERNE ÎN AMILOIDOZA CARDIACĂ: ROLUL IMAGISTICII MULTIMODALE

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT REDACTAT ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Coordonator de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RUXANDRA OANA JURCUȚ

Student – doctorand:

DR. GABRIELA NECULAE

2026

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ 3

1.Introducere și obiectivele tezei 3

2. Fiziopatologia amiloidozei cardiace 4

3. Manifestări clinice și evaluarea inițială 6

4. Abordarea diagnostică în amiloidoza cardiacă 8

5. Stadializare și prognostic 11

6. Management 12

PARTEA SPECIALĂ 14

1. Evaluarea multimodală a afectării cardiace în amiloidoza ATTR: heterogenitate fenotipică, stratificarea riscului și monitorizarea răspunsului la tratament 14

Studiul 1: Variante ATTR în Europa de Est și de Vest: comparație fenotipică între cohorte românești și franceze ATTRv 14

Rezultate 14

Discuții 17

Studiul 2. Un nou sistem de stadializare pentru ATTR ereditară în era terapiilor specifice 18

Rezultate 18

Discuții 22

Studiul 3: Imagistica multimodală serială demonstrează stabilizarea bolii la pacienții cu cardiomiopatie ATTR tratați cu terapii modificatoare de boală 23

Rezultate 24

Discuții 27

2. Evaluarea dinamică a afectării cardiace în amiloidoza AL: de la prognostic la răspunsul de organ 28

Studiul I. Integrarea funcției ventriculului drept în sistemul european modificat de stadializare Mayo 28

Discuții 31

Studiul 2. Dincolo de biomarkerii serici: dovezi imagistice multimodale ale răspunsului cardiac după terapia bazată pe daratumumab în amiloidoza AL 33

Discuții 36

Contribuțiile originale ale tezei 38

CONSIDERAȚII FINALE 39

BIBLIOGRAFIE 40

PARTEA GENERALĂ

1. Introducere și obiectivele tezei

Amiloidoza sistemică reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin depunerea extracelulară a unor proteine incorect împachetate, care adoptă o conformație secundară de tip β-foaie plisată (cross-β sheet). Această structură, extrem de stabilă, favorizează agregarea proteinelor în fibrile amiloide insolubile, rezistente la degradarea proteolitică, responsabile de acumularea progresivă a depozitelor amiloide și de disfuncția organelor afectate [1]. Pe lângă componenta fibrilară, depozitele amiloide conțin și componente non-fibrilare, inclusiv componenta serică amiloid P și glicozaminoglicani, care contribuie la stabilizarea agregatelor și la persistența acestora în țesuturi [2]. Afectarea cardiacă reprezintă una dintre cele mai severe manifestări ale bolii, influențând în mod direct statusul funcțional, opțiunile terapeutice, prognosticul și supraviețuirea pacienților. Prezenta teză este axată asupra celor mai frecvente două forme de amiloidoză cardiacă: amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL) și amiloidoza prin transtiretină (ATTR) [2,3].

Mult timp considerată o afecțiune rară și subdiagnosticată, amiloidoza cardiacă este recunoscută în prezent ca o cauză importantă de insuficiență cardiacă, pe fondul creșterii gradului de conștientizare clinică și al dezvoltării algoritmilor diagnostici neinvazivi. Cardiomiopatia ATTR este identificată din ce în ce mai frecvent la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată, hipertrofie ventriculară stângă aparent inexplicabilă sau stenoză aortică severă evaluați pentru implantarea transcateter a valvei aortice (TAVI) [4]. În ciuda acestor progrese, întârzierea diagnosticului rămâne frecventă și continuă să influențeze negativ prognosticul, în special în amiloidoza AL, unde afectarea cardiacă avansată se asociază cu mortalitate precoce.

În paralel, dezvoltarea terapiilor modificatoare de boală a schimbat profund managementul amiloidozei cardiace. În amiloidoza AL, tratamentele orientate împotriva clonei plasmocitare au îmbunătățit semnificativ răspunsul hematologic și supraviețuirea pacienților [5,6]. În amiloidoza ATTR, introducerea stabilizatorilor de transtiretină, a terapiilor de silențiere genică și, mai recent, dezvoltarea strategiilor de eliminare a depozitelor amiloide și de editare genomică au transformat o afecțiune considerată anterior invariabil progresivă într-o boală cronică, în care monitorizarea longitudinală și evaluarea răspunsului la tratament au devenit componente esențiale ale managementului pacientului [7,8].

Scopul general al prezentei teze este evaluarea rolului imagisticii cardiovasculare multimodale în diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea evoluției pacienților cu amiloidoză cardiacă în era terapiilor modificatoare de boală. Obiectivele specifice au urmărit sintetizarea cunoștințelor actuale privind amiloidoza AL și ATTR, prezentarea strategiilor moderne de diagnostic, stadializare și tratament, evaluarea rolului ecocardiografiei, imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) cardiacă și imagisticii nucleare în diagnosticul și monitorizarea afectării cardiace, caracterizarea heterogenității fenotipice a populațiilor cu amiloidoză ATTR ereditară, dezvoltarea unor modele prognostice care integrează biomarkerii serici și parametrii imagistici, precum și evaluarea capacității imagisticii seriate de a diferenția progresia, stabilizarea sau regresia afectării cardiace în cursul tratamentului.

2. Fiziopatologia amiloidozei cardiace

Depunerea amiloidului reprezintă un proces biologic dinamic și nu o simplă acumulare pasivă de material insolubil. În condiții fiziologice, homeostazia proteică este menținută prin mecanisme coordonate care controlează sinteza, împachetarea, degradarea și eliminarea proteinelor, asigurând integritatea proteomului celular [16]. În amiloidoză, acest echilibru este perturbat prin creșterea producției proteinei precursoare, instabilitatea conformațională a acesteia, alterarea mecanismelor de clearance sau amplificarea progresivă a procesului de fibrilogeneză. Clearance-ul proteinelor amiloidogene implică degradarea enzimatică, fagocitoza mediată de celulele sistemului imun înnăscut și mecanisme de transport și eliminare tisulară. Eficiența acestor procese scade însă odată cu înaintarea în vârstă și cu diminuarea capacității proteostatice, favorizând acumularea progresivă a depozitelor amiloide [17–19].

Un mecanism central al progresiei bolii este însămânțarea amiloidă (amyloid seeding). Odată formate, fibrilele amiloide acționează ca șabloane moleculare, recrutând proteine precursoare solubile și inducând conversia acestora către conformații patologice de tip β-foaie plisată. Studii experimentale au demonstrat că fibrilele de transtiretină izolate de la pacienți accelerează fibrilogeneza atât a transtiretinei mutante, cât și a ATTRwt, chiar în condiții fiziologice [20,21]. Acest mecanism explică caracterul autoperpetuant al bolii și persistența depunerii amiloide chiar și după reducerea concentrației circulante a proteinei precursoare prin tratament.

Deși amiloidoza AL și ATTR converg către aceeași cale finală, reprezentată de depunerea extracelulară a fibrilelor amiloide, mecanismele fiziopatologice care duc la formarea acetsora sunt fundamental diferite. Amiloidoza AL este consecința unei discruzii plasmocitare clonale, caracterizată prin producerea de lanțuri ușoare monoclonale instabile, cu potențial

amiloidogen [22,23]. Pe lângă formarea depozitelor amiloide, lanțurile ușoare circulante exercită efecte cardiotoxice directe prin inducerea stresului oxidativ, alterarea funcției mitocondriale și activarea mecanismelor de leziune celulară. Această dublă agresiune explică evoluția rapidă a afectării cardiace și prognosticul sever caracteristice amiloidozei AL, chiar și în prezența unei încărcături amiloide relativ reduse [24].

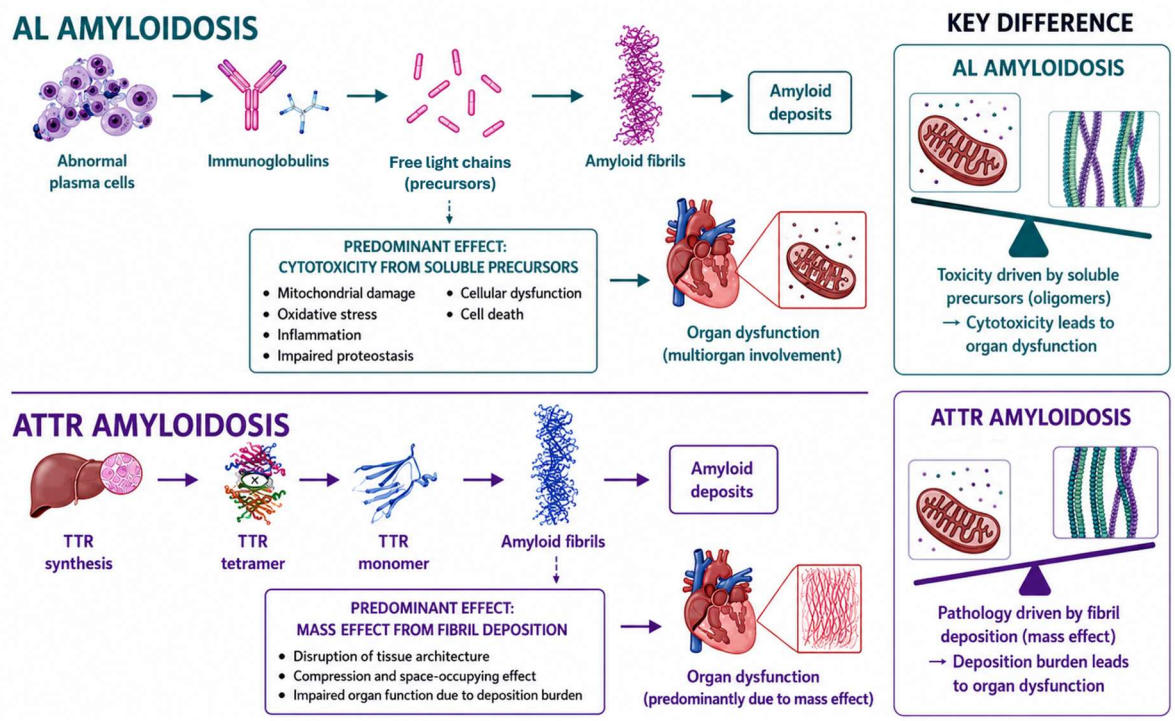


Figura 1. Diferențe fiziopatologice între amiloidoza cardiacă AL și ATTR. Reprezentare schematică a principalilor determinanți fiziopatologici ai afectării miocardice și ai disfuncției cardiace în amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL) și în amiloidoza prin transtiretină (ATTR).

În amiloidoza ATTR, mecanismul patogenic este inițiat de destabilizarea tetramerului de transtiretină, urmată de disocierea acestuia în monomeri instabili, împachetarea anormală și agregarea progresivă în fibrile amiloide. Acest proces poate apărea spontan, ca fenomen asociat îmbătrânirii în ATTRwt, sau poate fi accelerat de variante patogene ale genei TTR, în ATTRv [2].

Amiloidoza ATTR ereditară se caracterizează printr-o heterogenitate genetică și fenotipică remarcabilă. Până în prezent au fost descrise peste 130 de variante patogene ale genei TTR, asociate cu fenotipuri predominant neurologice, cardiace sau mixte [25,26]. Varianta Val30Met reprezintă cea mai frecventă mutație la nivel mondial și determină, în regiunile endemice precum Portugalia, Suedia și Japonia, o formă cu debut precoce și afectare neurologică predominantă, în timp ce în regiunile non-endemice este asociată mai frecvent cu

debut tardiv și implicare cardiacă mai importantă. Varianta Val122Ile predomină în Statele Unite ale Americii, fiind întâlnită în special în populația afro-americană și asociată cu un fenotip cardiac cu debut tardiv și penetranță incompletă [25,26].

România reprezintă un exemplu particular de agregare geografică a amiloidozei ATTR ereditare, prin predominanța variantei Glu54Gln, asociată cu un fenotip mixt, caracterizat prin debut precoce, afectare neurologică importantă și cardiomiopatie progresivă [27]. Această heterogenitate dependentă de genotip susține necesitatea unei abordări individualizate a evaluării prognostice și reprezintă premisa studiilor originale incluse în prezenta teză.

3. Manifestări clinice și evaluarea inițială

Amiloidoza este o afecțiune multisistemică, iar manifestările clinice reflectă distribuția și severitatea depunerilor amiloide la nivelul diferitelor organe. Deoarece simptomele inițiale sunt adesea nespecifice și subtile, diagnosticul este frecvent întârziat până la apariția disfuncției de organ [28]. Deși afectarea cardiacă reprezintă principalul determinant al prognosticului atât în amiloidoza AL, cât și în amiloidoza ATTR, boala cardiacă izolată este rar întâlnită. Manifestările cardiovasculare coexistă frecvent cu afectare neurologică, renală, gastrointestinală, musculoscheletală sau a țesuturilor moi, iar recunoașterea acestor semnale de alarmă (*red flags*) este esențială pentru suspiciunea precoce a amiloidozei și orientarea pacienților către centre specializate [28,29].

Manifestările extracardiace pot preceda cu ani afectarea cardiacă și reprezintă indicii importante pentru diagnosticul precoce. În amiloidoza ATTR, cele mai caracteristice sunt sindromul de tunel carpian bilateral, stenoza de canal lombar, ruptura spontană a tendonului distal al bicepsului, neuropatia periferică și disfuncția sistemului nervos autonom. În amiloidoza AL predomină proteinuria în domeniu nefrotic, macroglosia, purpura periorbitală, infiltrarea țesuturilor moi și insuficiența cardiacă rapid progresivă [31]. Interpretarea acestor manifestări în contextul tabloului clinic global, și nu ca entități izolate, contribuie la reducerea întârzierii diagnosticului.

Evaluarea de laborator urmărește trei obiective principale: identificarea proteinei precursoare amiloide, aprecierea severității afectării de organ și stabilirea valorilor inițiale necesare stadializării și monitorizării evoluției bolii. Algoritmul diagnostic impune excluderea amiloidozei AL prin imunofixare serică și urinară și determinarea lanțurilor ușoare libere serice, înaintea continuării investigațiilor pentru diagnosticul neinvaziv al amiloidozei ATTR prin scintigrafie osoasă [31]. După confirmarea diagnosticului de ATTR, testarea genetică a genei TTR este obligatorie pentru diferențierea ATTRv de ATTRwt și pentru inițierea screeningului

familial. Biomarkerii cardiaci, în special NT-proBNP și troponinele, stau la baza stadializării și evaluării prognostice, în timp ce creatinina serică, rata estimată a filtrării glomerulare (**eGFR**), proteinuria, testele hepatice, profilul de coagulare și hemograma permit aprecierea afectării sistemice și a riscului terapeutic.

Depunerea progresivă a fibrilelor amiloide la nivel cardiac determină expansiunea spațiului interstițial, creșterea rigidității ventriculare și alterarea relaxării miocardice, cu reducerea umplerii diastolice, a volumului-bătaie și, ulterior, a debitului cardiac. În stadiile precoce, fracția de ejecție a ventriculului stâng poate rămâne conservată, deși funcția longitudinală este deja afectată. Aceste modificări se traduc clinic prin cardiomiopatie restrictivă, insuficiență cardiacă, congestie sistemică, simptome de debit cardiac scăzut, tulburări de conducere și aritmii [24,30]. În amiloidoza AL, asocierea dintre infiltrarea amiloidă și cardiotoxicitatea directă a lanțurilor ușoare determină o evoluție rapid progresivă și valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, în timp ce cardiomiopatia ATTR are, de regulă, o evoluție mai lentă și se asociază frecvent cu fibrilație atrială, tulburări de conducere și fiziologie de debit cardiac scăzut [32–36].

Afectarea neurologică include atât polineuropatia periferică, cât și disfuncția sistemului nervos autonom. În amiloidoza ATTR ereditară, fenotipul neurologic este dependent de genotip, variind de la neuropatia severă observată în varianta Val30Met cu debut precoce până la forme cu afectare neurologică mai redusă, precum Val122Ile [31,41,42]. Manifestările debutează, de regulă, prin afectarea fibrelor nervoase mici, cu durere neuropată, parestezii și alterarea sensibilității termice, urmate de implicarea fibrelor mari, cu apariția slăbiciunii musculare, tulburărilor de mers și, în stadiile avansate, pierderea capacității de deplasare. Disfuncția sistemului nervos autonom se poate manifesta prin hipotensiune ortostatică, tulburări de motilitate gastrointestinală, retenție urinară, disfuncție erectilă și scădere ponderală [28,41]. Diagnosticul poate necesita studii de conducere nervoasă, electromiografie, testare sudomotorie și utilizarea unor scale validate de evaluare neurologică, precum **mNIS+7** [42–47].

Manifestările gastrointestinale sunt consecința afectării multifactoriale a tractului digestiv, care include disfuncția sistemului nervos autonom, infiltrarea amiloidă a mucoasei, afectarea vasculară, malabsorbția și congestia venoasă [48,49].

Manifestările musculoscheletale sunt întâlnite cu precădere în amiloidoza ATTR și pot preceda diagnosticul cardiologic cu 5–10 ani. Sindromul de tunel carpian bilateral, degetul în resort, stenoza de canal lombar, patologia coafei rotatorilor și ruptura tendonului distal al bicepsului reprezintă indicii clinice importante pentru suspiciunea bolii [50–54].

Afectarea renală este caracteristică amiloidozei AL, unde se manifestă frecvent prin sindrom nefrotic și deteriorarea progresivă a funcției renale. În cardiomiopatia ATTR, disfuncția renală este de obicei secundară sindromului cardiorenal și are valoare prognostică prin includerea eGFR în sistemele actuale de stadializare [9,32].

4. Abordarea diagnostică în amiloidoza cardiacă

Diagnosticul amiloidozei cardiace începe cu suspiciunea clinică, bazată pe asocierea dintre manifestările cardiovasculare și semnalele de alarmă extracardiace. Evaluarea inițială integrează tabloul clinic, electrocardiograma, biomarkerii cardiaci și ecocardiografia [32]. Pacienții se pot prezenta cu dispnee de efort, fatigabilitate, edeme periferice, reducerea capacității de efort, palpitații, sincopă sau simptome de debit cardiac scăzut. Din punct de vedere biologic, sunt caracteristice valori disproporționat crescute ale NT-proBNP și creșteri ușoare ale troponinelor, în raport cu modificările evidențiate prin imagistica convențională [3]. Electrocardiograma poate evidenția voltaje QRS scăzute, raport voltaj-masă redus, pattern de pseudoinfarct, tulburări de conducere și fibrilație atrială [37–39]. Deși niciunul dintre aceste elemente nu este specific, asocierea lor cu hipertrofia ventriculară stângă aparent inexplicabilă trebuie să ridice suspiciunea de amiloidoză cardiacă.

Ecocardiografia reprezintă metoda imagistică de primă intenție pentru diagnosticul și monitorizarea amiloidozei cardiace [3,31,55]. Aspectele caracteristice includ hipertrofie ventriculară stângă aparent inexplicabilă, de regulă definită printr-o grosime parietală ≥12 mm asociata cavitate ventriculară stângă de dimensiuni reduse, dilatare biatrială, hipertrofia valvelor cardiace, hipertrofia septului interatrial și a peretelui ventriculului drept, revărsat pericardic, disfuncție diastolică avansată și fiziologie restrictivă [32,40]. Fracția de ejecție poate rămâne conservată în stadiile precoce, însă funcția longitudinală este afectată precoce, iar aspectul de cruțare apicală (*apical sparing*) al deformării longitudinale globale reprezintă unul dintre cele mai sugestive elemente pentru diagnosticul amiloidozei cardiace. În practica curentă sunt utilizate și scoruri ecocardiografice multiparametrice, care integrează grosimea parietală, raportul E/e′, TAPSE, GLS și distribuția regională a strain-ului pentru a crește acuratețea diagnosticului [3,57].

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă completează evaluarea ecocardiografică prin caracterizarea structurii și compoziției tisulare a miocardului. Aspectele caracteristice includ captare tardivă de gadolinium difuză, cu distribuție subendocardică sau transmurală, nulare miocardică anormală, valori crescute ale T1 nativ și expansiunea marcată a spațiului extracelular, cuantificată prin fracția de volum extracelular (ECV) [12,58–60]. Dintre acești

parametri, ECV reflectă cel mai fidel încărcătura amiloidă miocardică și poate depăși 50%, valori rar întâlnite în alte cauze de hipertrofie ventriculară sau fibroză difuză [58,60]. Rezonanța magnetică cardiacă are un rol important în diagnosticul diferențial și poate exclude amiloidoza în cazuri selectate, însă nu poate stabili independent tipul proteinei precursoare și nu diferențiază cu acuratețe amiloidoza AL de ATTR [31,63].

După confirmarea afectării cardiace, următorul pas este identificarea proteinei precursoare amiloide, deoarece implicațiile terapeutice diferă fundamental între amiloidoza AL și ATTR. Algoritmul diagnostic recomandă efectuarea sistematică a imunofixării serice și urinare și determinarea lanțurilor ușoare libere serice [22,31,64]. Identificarea unei proteine monoclonale ridică suspiciunea de amiloidoză AL, însă diagnosticul necesită confirmare histologică, deoarece gamapatia monoclonală poate coexista cu amiloidoza ATTR, în special la pacienții vârstnici [3,31,56]. Biopsia poate fi efectuată din organul afectat sau din țesuturi surogat, precum grăsimea abdominală, măduva osoasă sau glandele salivare minore, urmată de tipizarea depozitelor amiloide prin imunohistochimie, microscopie electronică imunologică sau, preferabil, spectrometrie de masă [65–67].

În absența unei proteine monoclonale, diagnosticul se orientează către amiloidoza ATTR, iar scintigrafia cu trasori osteotropi reprezintă investigația-cheie pentru confirmarea non-invazivă a bolii. Cei mai utilizați radiofarmaceutici sunt ^99mTc-DPD, ^99mTc-PYP și ^99mTc-HMDP [68]. Protocolul imagistic recomandă asocierea imaginilor planare cu SPECT, pentru diferențierea captării miocardice reale de activitatea reziduală din compartimentul vascular sau de suprapunerea extracardiacă [63,69]. Interpretarea se realizează utilizând scorul vizual Perugini, care clasifică intensitatea captării miocardice în patru grade (0–3). În absența unei proteine monoclonale, o captare de grad 2 sau 3 este suficientă pentru diagnosticul non-invaziv al cardiomiopatiei ATTR [70]. După confirmarea diagnosticului, testarea genetică a genei TTR este obligatorie pentru diferențierea amiloidozei ATTR ereditare (ATTRv) de forma de tip sălbatic (ATTRwt) și pentru consilierea familială.

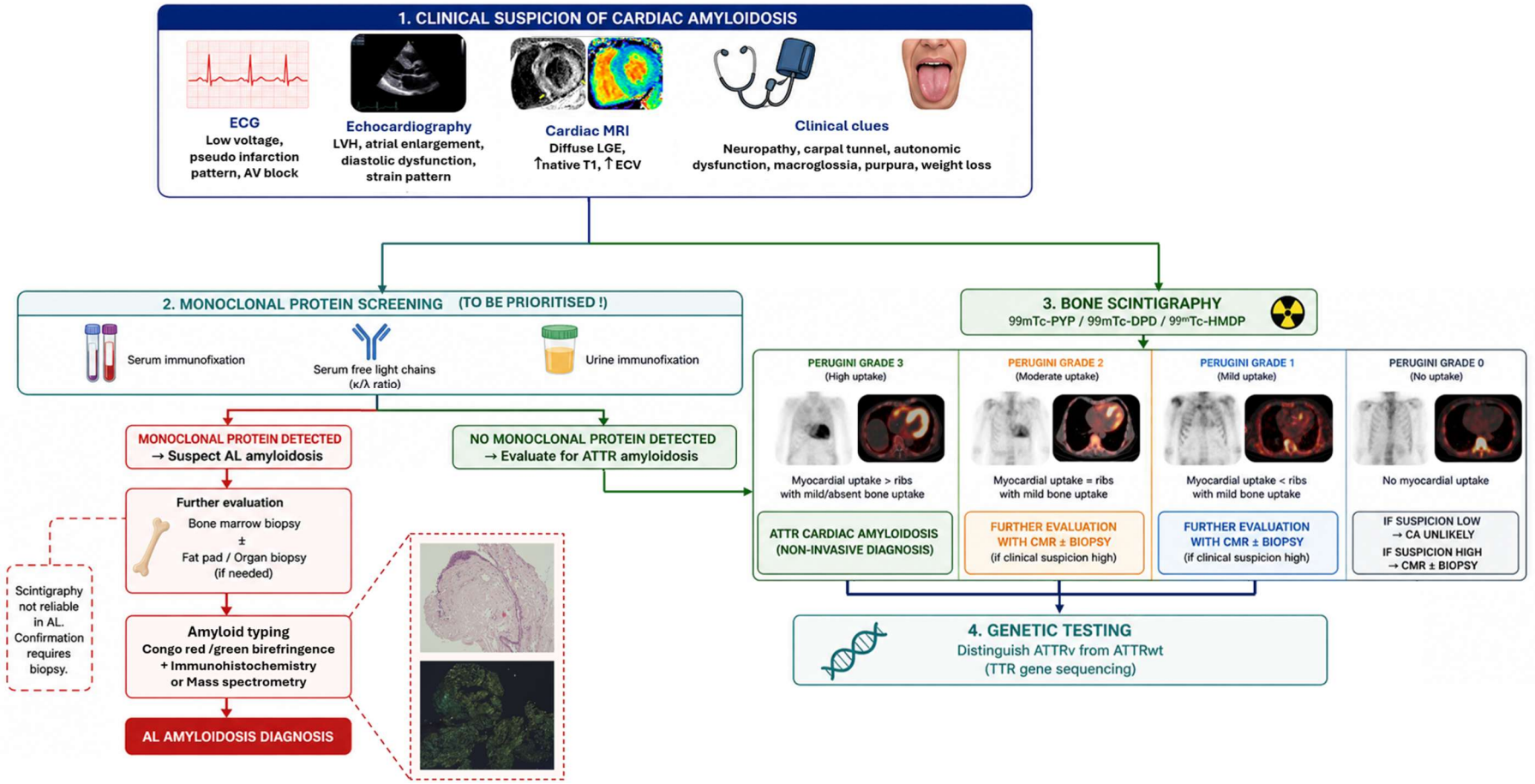


Figura 2. Algoritmul actual de diagnostic al amiloidozei cardiace. Evaluarea începe cu recunoașterea semnalelor de alarmă clinice și imagistice, urmată de screeningul obligatoriu pentru proteină monoclonală. Identificarea unei proteine monoclonale orientează diagnosticul către amiloidoza AL și impune confirmarea histologică, în timp ce absența acesteia permite diagnosticul non-invaziv al cardiomiopatiei ATTR prin scintigrafie osoasă. Biopsia tisulară rămâne standardul de referință în cazurile în care investigațiile neinvazive sunt neconcludente, iar testarea genetică este obligatorie după confirmarea ATTR pentru diferențierea ATTRv de ATTRwt și pentru screeningul familial.

5. Stadializare și prognostic

Stratificarea riscului reprezintă o componentă esențială în evaluarea pacienților cu amiloidoză cardiacă, având implicații asupra prognosticului, selecției terapiei și monitorizării evoluției bolii. Atât în amiloidoza AL, cât și în amiloidoza ATTR, sistemele actuale de stadializare se bazează predominant pe biomarkeri serici, reflectând severitatea afectării cardiace și a disfuncției de organ.

În amiloidoza AL, stadializarea prognostică derivă din modelele dezvoltate de Mayo Clinic. Sistemul Mayo 2004 utilizează troponina T cardiacă și NT-proBNP pentru clasificarea pacienților în trei stadii prognostice [71]. Modificarea europeană a acestui model introduce un prag suplimentar al NT-proBNP de 8500 ng/L, subdivizând stadiul III și identificând o categorie de pacienți cu prognostic extrem de nefavorabil pe termen scurt (stadiul IIIB) [72]. Modelul Mayo revizuit din 2012 adaugă diferența dintre lanțurile ușoare libere implicate și neimplicate (dFLC), integrând atât severitatea afectării cardiace, cât și încărcătura clonală a bolii [10,33]. Deși aceste modele rămân standardul de referință pentru evaluarea prognostică în amiloidoza AL, performanța lor discriminatorie poate fi limitată în stadiile avansate ale bolii, ceea ce a condus la dezvoltarea unor modele mai recente, precum Mondor Amyloidosis Cardiac Staging (MACS), care integrează bilirubina conjugată ca marker al congestiei sistemice și al disfuncției severe de organ [73,74].

Și în amiloidoza ATTR, stadializarea prognostică se bazează în principal pe biomarkeri cardiaci. Modelul Mayo ATTR utilizează NT-proBNP și troponina T pentru clasificarea pacienților cu ATTRwt în trei categorii de risc [11]. Sistemul propus de National Amyloidosis Centre (NAC) combină NT-proBNP cu rata estimată a filtrării glomerulare și poate fi aplicat atât pacienților cu ATTRwt, cât și celor cu ATTR ereditară [9].

Deși aceste sisteme rămân instrumente robuste pentru evaluarea prognostică inițială, aplicabilitatea lor în practica actuală trebuie interpretată în contextul populațiilor în care au fost dezvoltate. Majoritatea cohortelor originale au inclus pacienți netratați, evaluați înaintea introducerii terapiilor modificatoare de boală, iar performanța acestor modele poate fi influențată de modificarea istoriei naturale a bolii în era tratamentelor moderne. În plus, utilizarea exclusivă a biomarkerilor biologici nu surprinde întreaga complexitate a afectării cardiace și ignoră informațiile prognostice furnizate de imagistica cardiovasculară avansată.

Numeroase studii au demonstrat că parametrii funcționali și de caracterizare tisulară, precum deformarea longitudinală globală (GLS) și fracția de volum extracelular determinată prin rezonanță magnetică cardiacă, oferă informații prognostice independente și permit monitorizarea mai fidelă a evoluției bolii și a răspunsului la tratament [55,58–62]. Integrarea

acestor parametri în modelele moderne de stratificare a riscului reprezintă una dintre direcțiile majore de dezvoltare în domeniu și constituie premisa studiilor originale prezentate în această teză.

6. Management

Managementul amiloidozei cardiace este determinat de tipul proteinei precursoare și combină tratamentul specific bolii cu managementul insuficienței cardiace și al manifestărilor extracardiace. Obiectivele terapeutice diferă între amiloidoza AL și ATTR, însă în ambele situații intervenția precoce este esențială pentru limitarea progresiei afectării de organ și îmbunătățirea prognosticului.

În amiloidoza AL, tratamentul este coordonat hematologic și urmărește suprimarea rapidă și profundă a clonei plasmocitare producătoare de lanțuri ușoare amiloidogene. Transplantul autolog de celule stem după melfalan în doze mari poate induce răspunsuri hematologice durabile, însă este rezervat unui număr redus de pacienți atent selecționați, deoarece afectarea cardiacă avansată crește semnificativ riscul procedurii [23,76]. La pacienții neeligibili pentru transplant, terapia bazată pe inhibitori de proteazom, în special combinația bortezomib-ciclofosfamidă-dexametazonă, a îmbunătățit semnificativ rezultatele terapeutice [5,75,77]. Introducerea daratumumabului, anticorp monoclonal anti-CD38, în asociere cu acest regim a devenit standardul terapeutic de primă linie după demonstrarea unor rate superioare de răspuns hematologic și de organ în amiloidoza AL nou diagnosticată [78].

Evaluarea răspunsului terapeutic în amiloidoza AL include atât răspunsul hematologic, cât și răspunsul de organ. Răspunsul hematologic complet presupune dispariția proteinei monoclonale la imunofixare și normalizarea raportului lanțurilor ușoare libere serice [79]. Răspunsul cardiac este evaluat în mod tradițional prin modificările NT-proBNP și ale clasei funcționale NYHA; la pacienții cu valori inițiale ale NT-proBNP >650 ng/L, o reducere >30% și >300 ng/L definește răspunsul cardiac de organ [77,79]. Totuși, interpretarea biomarkerilor poate fi influențată de funcția renală, tulburările de ritm, statusul volemic și efectele tratamentului, ceea ce susține interesul pentru integrarea parametrilor imagistici în evaluarea răspunsului terapeutic.

În amiloidoza ATTR, strategiile terapeutice urmăresc fie stabilizarea tetramerului de transtiretină, fie reducerea producției hepatice de TTR [80]. Tafamidis reprezintă tratamentul standard pentru cardiomiopatia ATTR, după demonstrarea reducerii mortalității și a spitalizărilor cardiovasculare în studiul ATTR-ACT [81,121,123]. Acoramidis, un stabilizator de generație nouă, a demonstrat beneficii asupra supraviețuirii, spitalizărilor cardiovasculare,

capacității funcționale și biomarkerilor cardiaci [84–86]. În paralel, terapiile de silențiere genică, precum patisiran, vutrisiran și inotersen, reduc sinteza hepatică a transtiretinei și au demonstrat beneficii neurologice și cardiace în diferite populații de pacienți [45,46,87–91]. Dezvoltarea terapiilor de editare genomică și a strategiilor de eliminare a depozitelor amiloide deschide perspective pentru modificarea mai profundă a evoluției bolii [92–96].

Managementul cardiovascular suportiv rămâne esențial indiferent de subtipul de amiloidoză. Diureticele reprezintă tratamentul de bază pentru controlul congestiei, însă administrarea lor trebuie echilibrată pentru a evita reducerea excesivă a preloadului și agravarea fiziologiei restrictive [97]. Spre deosebire de insuficiența cardiacă cu alte etiologii, terapiile recomandate de ghiduri, inclusiv beta-blocantele, inhibitorii sistemului renină–angiotensină și inhibitorii receptorului de angiotensină–neprilizină, sunt adesea slab tolerate din cauza hipotensiunii, debitului cardiac scăzut și disfuncției autonome [3,31,98–100]. Date observaționale recente sugerează că inhibitorii SGLT2 sunt bine tolerați și pot avea efecte favorabile asupra congestiei, spitalizărilor și supraviețuirii, însă rolul lor în amiloidoza cardiacă necesită validare în studii prospective [101–103].

Managementul aritmiilor completează tratamentul cardiovascular. Fibrilația atrială este frecventă, în special în ATTRwt, iar miopatia atrială amiloidă se asociază cu un risc tromboembolic crescut. Anticoagularea este recomandată la pacienții cu fibrilație atrială indiferent de scorul CHA_2DS_2-VASc, iar disfuncția mecanică atrială poate favoriza tromboza chiar și în ritm sinusal [35,36,104]. Amiodarona este antiaritmicul utilizat cel mai frecvent, în timp ce blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice trebuie evitate din cauza efectelor hemodinamice nefavorabile [105–108]. Indicația terapiei prin dispozitive și a terapiilor avansate pentru insuficiența cardiacă necesită o evaluare individualizată, care ia în considerare subtipul amiloidozei, extensia afectării extracardiace și prognosticul global [31,76,109–113].
Introducerea terapiilor modificatoare de boală a schimbat obiectivele evaluării cardiovasculare în amiloidoză. Dacă imagistica era utilizată inițial pentru confirmarea diagnosticului și estimarea prognosticului, în prezent aceasta are un rol tot mai important în monitorizarea răspunsului la tratament și în identificarea progresiei sau stabilizării bolii. Această schimbare de paradigmă constituie fundamentul studiilor originale prezentate în prezenta teză.

PARTEA SPECIALĂ

1. Evaluarea multimodală a afectării cardiace în amiloidoza ATTR: heterogenitate fenotipică, stratificarea riscului și monitorizarea răspunsului la tratament

Prima parte a contribuțiilor originale este dedicată amiloidozei ATTR și urmărește trei direcții complementare: caracterizarea heterogenității fenotipice a ATTR ereditare, optimizarea stratificării prognostice și evaluarea longitudinală a răspunsului la terapiile modificatoare de boală. Împreună, aceste studii ilustrează tranziția de la evaluarea statică a severității bolii către o abordare dinamică, care integrează genotipul, imagistica cardiovasculară și monitorizarea răspunsului terapeutic.

Studiul 1: Variante ATTR în Europa de Est și de Vest: comparație fenotipică între cohorte românești și franceze ATTRv

Primul studiu a evaluat heterogenitatea clinică a amiloidozei ATTR ereditare prin compararea cohortelor românești și franceze, cu obiectivul de a caracteriza fenotipul variantei Glu54Gln în raport cu principalele variante TTR întâlnite în Europa de Vest.

Rezultate

Populația franceză inițială a inclus 571 de pacienți consecutivi cu ATTRv ereditară diagnosticați între 2010 și 2023, iar populația românească a inclus 38 de pacienți consecutivi diagnosticați între 2018 și 2023. După excluderea purtătorilor asimptomatici și a pacienților cu status alelic necunoscut sau homozigot, 321 de pacienți francezi și 33 de pacienți români au rămas eligibili. Cohorta românească a fost dominată de Glu54Gln, care a reprezentat 78,8% dintre cazurile românești. În cohorta franceză, cele mai frecvente variante au fost Val122Ile, Val30Met și Ser77Tyr. Pentru analiza comparativă, studiul s-a concentrat asupra grupurilor de variante cu dimensiune suficientă a eșantionului: Glu54Gln (n=26), Val122Ile (n=200), Val30Met cu debut tardiv (n=30), Val30Met cu debut precoce (n=17) și Ser77Tyr (n=18).

Rezultatele au demonstrat o heterogenitate marcată dependentă de genotip în ceea ce privește vârsta la diagnostic și debutul simptomelor. Pacienții Glu54Gln au fost diagnosticați la o vârstă mediană de 46 de ani [42–50], substanțial mai tineri decât pacienții Val122Ile, diagnosticați la 76 de ani [71–80], și decât pacienții Val30Met cu debut tardiv, diagnosticați la 70 de ani [61–76]. Val30Met cu debut precoce a rămas cel mai tânăr grup, cu diagnostic la 37 de ani [27–46], în timp ce pacienții Ser77Tyr au fost diagnosticați la 58 de ani [55–68].

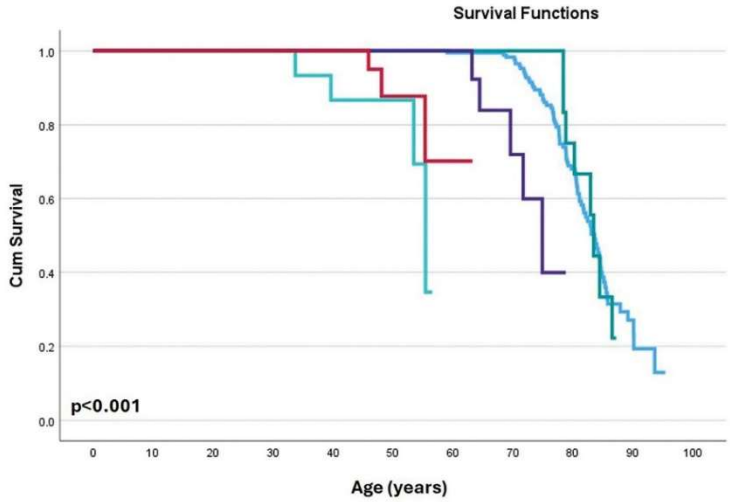
Simptomele extracardiace au apărut, de asemenea, precoce în Glu54Gln, cu o vârstă mediană de debut de 44 de ani [40–47], comparativ cu 68 de ani [61–74] în Val122Ile și 64 de ani [57–73] în Val30Met cu debut tardiv. Întârzierea dintre debutul simptomelor extracardiace și diagnostic a fost mai scurtă în Glu54Gln decât în Val122Ile, dar a rămas clinic relevantă, cu o mediană de 22 de luni [10–48].

Tipul manifestărilor extracardiace inițiale a diferențiat Glu54Gln de principalele variante cardiace vest-europene. În grupul Glu54Gln, disautonomia simptomatică a fost prima manifestare extracardiacă la 50% dintre pacienți, în timp ce neuropatia periferică a fost prima manifestare la 38,5%. Acest profil a contrastat puternic cu Val122Ile, unde sindromul de tunel carpian a fost manifestarea extracardiacă inițială dominantă, apărând la 66,3% dintre pacienți, iar neuropatia periferică a fost mai puțin frecventă ca semn inițial. Val30Met cu debut precoce a avut un profil mai neurologic, neuropatia periferică fiind primul simptom extracardiac în 81,3% dintre cazuri. Aceste rezultate arată că Glu54Gln are un fenotip mixt, cu afectare autonomă și nervoasă periferică precoce, și nu o prezentare exclusiv cardiacă.

Manifestările cardiace au apărut, de asemenea, precoce în Glu54Gln. Vârsta mediană la debutul simptomelor cardiace a fost de 45 de ani [42–49], comparativ cu 74 de ani [69–79] pentru Val122Ile, 69 de ani [60–76] pentru Val30Met cu debut tardiv, 39 de ani [37–46] pentru Val30Met cu debut precoce și 56 de ani [54–61] pentru Ser77Tyr. Simptomele de insuficiență cardiacă au fost prima manifestare cardiacă la 61,5% dintre pacienții Glu54Gln, similar cu Val122Ile (59,7%) și mai frecvent decât în Val30Met cu debut precoce (15,4%). Tulburarea de conducere ca primă manifestare cardiacă a fost cea mai frecventă în Val30Met cu debut precoce (76,9%), în timp ce Glu54Gln a prezentat o prevalență mai redusă (11,5%). Fibrilația atrială documentată a fost relativ rară în Glu54Gln (7,7%) comparativ cu Val122Ile (22,5%), iar implantarea de pacemaker a fost, de asemenea, infrecventă (3,8%).

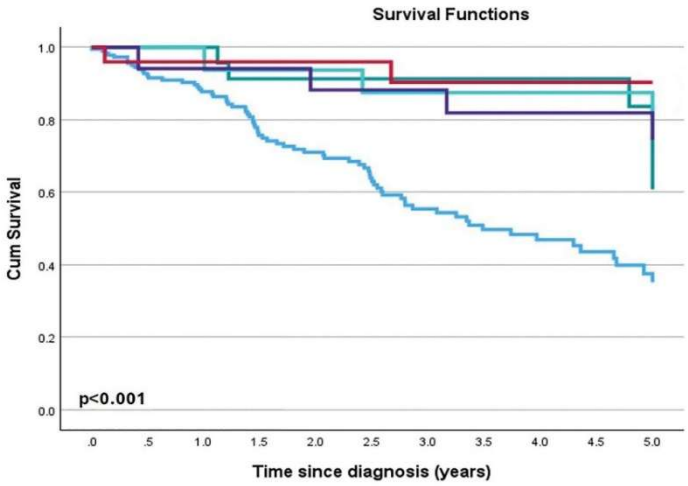
Rezultatele biomarkerilor și ale imagisticii au clarificat suplimentar fenotipul Glu54Gln. Valorile NT-proBNP au fost crescute în Glu54Gln, cu o mediană de 1720 ng/L [543–3845], însă proporția pacienților cu troponină crescută a fost mai mică decât în Val122Ile. Ecocardiografia a arătat că grosimea septului interventricular în Glu54Gln a fost de 16 mm [14–18], comparabilă cu Val122Ile și cu alte variante cardiace sau mixte, în timp ce fracția de ejecție a ventriculului stâng a fost de 54% [45–58], iar GLS a fost afectat, cu valoare absolută de 12% [10–15]. Volumul atrial stâng a fost crescut, iar E/e′ a sugerat presiuni de umplere crescute. Scintigrafia osoasă a evidențiat captare miocardică la 100% dintre pacienții Glu54Gln, susținând o prevalență ridicată a afectării cardiace în pofida prezentării mixte neurologic-autonome.

A



	Estimated survival Mean (years)	95% CI	Median Survival (years)	95% CI	Pairwise comparison of Glu54Gln (p value)
Glu54Gln	59.856	[56.490 – 63.252]	-	-	
Val122Ile	83.638	[82.210 - 85.067]	83.570	[81.588 - 85.552]	< 0.001
late-onset Val30Met	83.161	[81.211 - 85.112]	83.427	[81.962 - 84.893]	0.005
early-onset Val30Met	52.949	[49.537 - 56.362]	55.403	[52.521 - 58.285]	0.249
Ser77Tyr	73.632	[70.294 - 76.970]	74.863	[68.753 - 80.973]	0.041

B



Number at risk

	Year 0	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4	Year 5
Glu54Gln	23	19	17	13	7	1
Val122Ile	172	120	77	45	26	8
late-onset Val30Met	25	22	17	15	13	7
early-onset Val30Met	17	16	15	13	12	7
Ser77Tyr	18	16	14	13	11	6

Figura 3A. Analiza supraviețuirii. A. Curbele Kaplan–Meier ilustrează supraviețuirea în ani. Timpul până la 50% supraviețuire a fost aproape identic pentru Val122Ile (83,5 ani) și forma Val30Met cu debut tardiv (83,4 ani), în timp ce Val30Met cu debut precoce a avut o supraviețuire mediană de 55,4 ani, iar Ser77Tyr de 74,8 ani. Din cauza numărului redus de evenimente în grupul Glu54Gln, timpul până la 75% supraviețuire a fost calculat la 55,3 ani.
B. Curbele Kaplan–Meier ilustrează supraviețuirea la 5 ani după diagnostic; comparația pereche a arătat rate de supraviețuire semnificativ mai mici pentru Val122Ile.

Analiza supraviețuirii a produs două interpretări complementare. Atunci când supraviețuirea a fost analizată în funcție de vârsta absolută, Glu54Gln a avut o vârstă estimată de supraviețuire mai mică decât Val122Ile și Val30Met cu debut tardiv, deoarece boala a început mult mai devreme. Totuși, atunci când supraviețuirea a fost calculată de la diagnostic, pacienții Glu54Gln au avut o probabilitate favorabilă de supraviețuire la cinci ani, de 0,90 ± 0,06. Aceasta a fost semnificativ mai mare decât în Val122Ile, care a avut o probabilitate de supraviețuire la cinci ani de 0,35 ± 0,05, și similară cu Val30Met cu debut precoce, Val30Met cu debut tardiv și Ser77Tyr. Prin urmare, studiul sugerează că Glu54Gln este agresivă prin debutul precoce și afectarea multisistemică, însă supraviețuirea după diagnostic poate fi relativ păstrată comparativ cu pacienții vârstnici cu Val122Ile cardiacă.

În ansamblu, studiul demonstrează că varianta Glu54Gln definește un fenotip distinct de ATTR ereditară, caracterizat prin debut precoce, afectare neurologică și autonomă importantă și implicare cardiacă frecventă. Aceste rezultate susțin necesitatea unor strategii de supraveghere adaptate particularităților genotipice și populaționale

Discuții

Acest studiu extinde cunoștințele privind epidemiologia amiloidozei ATTR ereditare în Europa, prin caracterizarea unei populații est-europene insuficient reprezentate în registrele internaționale. În timp ce datele registrului THAOS descriu predominant variantele întâlnite în Europa de Vest, rezultatele noastre demonstrează că populația românească este dominată de varianta Glu54Gln, o mutație cu efect de fondator și un profil clinic distinct [114–117].

Compararea cohortelor românești și franceze evidențiază influența genotipului asupra expresiei clinice a bolii. Spre deosebire de variantele cardiace cu debut tardiv, precum Val122Ile, Glu54Gln se caracterizează prin debut precoce, afectare neurologică și autonomă importantă și implicare cardiacă frecventă. Aceste diferențe susțin necesitatea unor strategii de diagnostic și supraveghere adaptate particularităților populaționale, în locul extrapolării directe a datelor provenite din registrele vest-europene [114,118].

Rezultatele au implicații practice pentru consilierea genetică și monitorizarea purtătorilor de variante patogene TTR. Debutul precoce și caracterul multisistemic al variantei Glu54Gln sugerează necesitatea inițierii supravegherii la vârste mai tinere decât în cazul variantelor cardiace cu debut tardiv, utilizând o evaluare multidisciplinară care să includă aprecierea afectării neurologice, autonome și cardiace [119].

Interpretarea diferențelor de supraviețuire trebuie realizată cu prudență, având în vedere numărul redus de evenimente din unele subgrupuri și diferențele dintre cohorte privind vârsta, comorbiditățile și accesul la terapiile modificatoare de boală. Cu toate acestea, studiul

demonstrează că varianta Glu54Gln definește un fenotip distinct de ATTR ereditară, caracterizat prin debut precoce și afectare multisistemică, fără a se asocia cu o supraviețuire mai redusă după stabilirea diagnosticului comparativ cu alte variante europene [81,120].

Studiul 2. Un nou sistem de stadializare pentru ATTR ereditară în era terapiilor specifice

Sistemele actuale de stadializare în amiloidoza ATTR au fost dezvoltate înaintea introducerii pe scară largă a terapiilor modificatoare de boală și se bazează aproape exclusiv pe biomarkeri serici. Al doilea studiu a pornit de la ipoteza că integrarea unui marker imagistic al afectării miocardice ar putea îmbunătăți stratificarea prognostică a pacienților cu amiloidoză ATTR ereditară tratați. În acest scop, a fost dezvoltat și validat intern un nou sistem de stadializare care combină NT-proBNP, eGFR și GLS.

Rezultate

Populația totală a inclus 396 de pacienți cu ATTRv tratați, împărțiți aleator într-o cohortă de derivare a scorului, alcătuită din 258 de pacienți, și o cohortă de validare internă, alcătuită din 138 de pacienți. Cohorta de derivare a avut o vârstă mediană de 69,9 ani [59,4–77,1], 65,9% dintre pacienți au fost bărbați, iar 55,0% au prezentat variante cardiace. Fenotipurile au fost heterogene: 147 de pacienți au avut variante cardiace, 94 au avut fenotipuri mixte cardiace-neurologice, iar 17 au avut fenotipuri predominant neurologice. Cele mai frecvente variante au fost Val122Ile (52,33%), Val30Met (16,67%) și Glu54Gln (7,75%).

Profilul inițial a confirmat faptul că pacienții cu fenotip cardiac prezentau o boală cardiacă mai avansată decât pacienții cu fenotip mixt sau neurologic. În cohorta de derivare, pacienții cu variante cardiace au fost mai vârstnici, mai frecvent de sex masculin și au prezentat mai des simptome de insuficiență cardiacă la diagnostic. Aceștia au avut valori mai mari ale NT-proBNP, valori mai mari ale hs-TnT, eGFR mai scăzută, pereți ventriculari mai groși, fracție de ejecție mai redusă, GLS mai afectat, volum-bătaie indexat mai scăzut, presiuni de umplere mai mari și afectare ventriculară dreaptă mai importantă. Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă în timpul urmăririi de cinci ani a fost mult mai frecventă în grupul cu fenotip cardiac decât în fenotipurile mixte sau neurologice, susținând importanța prognostică a afectării cardiace.

Sistemul de stadializare National Amyloidosis Centre a fost aplicat inițial. În cohorta de derivare, 159 de pacienți (61,6%) au fost în stadiul NAC I, 62 (24,0%) în stadiul II și 37 (14,3%) în stadiul III. Pacienții în stadiul NAC I au avut o rată de supraviețuire la cinci ani de 74,4%, în

timp ce pacienții în stadiile II și III au avut rate de supraviețuire la cinci ani similare, de 52,2% și, respectiv, 55,2%. Comparația log-rank a arătat că stadiul I se diferențiază de stadiul II, însă stadiile II și III nu se separă în mod semnificativ. Regresia Cox a confirmat un risc crescut de mortalitate pentru stadiile II și III comparativ cu stadiul I, dar statistica C Harrell a fost de numai 0,598. Aceste rezultate au arătat că stadializarea NAC identifică parțial pacienții cu risc mai scăzut, dar nu discriminează adecvat riscul intermediar de cel avansat în ATTR ereditară tratată.

Tabelul 1. Predictori ai mortalității în cohorta de derivare a scorului

Analiză univariată	**HR**	**IC 95%**	**p**
Vârsta (ani)	1,088	1,056–1,120	<0,001
<65 ani	1 (Ref)	–	–
≥65 ani	11,436	4,132–31,610	<0,001
Clasa funcțională NYHA III–IV la diagnostic	2,452	1,445–4,161	<0,001
NT-proBNP	1,002	1,001–1,003	<0,001
hs-TnT, ng/L	1,008	1,005–1,011	<0,001
eGFR (CKD-EPI), mL/min/1,73 m²	1,025	1,013–1,034	<0,002
GGT, UI/L	1,003	1,001–1,005	<0,001
Grosimea septului interventricular, mm	1,126	1,054–1,202	<0,001
Strain longitudinal global al VS, %	1,276	1,156–1,271	<0,001
TAPSE, mm	1,152	1,085–1,176	<0,001
Revărsat pericardic	1,843	1,111–3,060	0,018
Analiză multivariată			
NT-proBNP, ng/L	1,002	1,001–1,003	0,028
eGFR (CKD-EPI), mL/min/1,73 m²	1,012	1,001–1,024	0,044
GLS, %	1,210	1,094–1,248	<0,001

Corelații luate în considerare între predictori: clasa funcțională NYHA III–IV la diagnostic și NT-proBNP ($p<0,001$, V Cramér $\chi^2=6,641$); eGFR (CKD-EPI) și vârsta ($p<0,001$, R Pearson=0,605).

Analizele univariate și multivariate au identificat NT-proBNP, eGFR și GLS ca predictori principali ai mortalității. Un model combinat care a inclus GLS, NT-proBNP și eGFR a avut performanțe superioare modelelor bazate pe o singură variabilă sau pe două variabile. Valorile prag optime au fost identificate și ulterior rotunjite pentru utilizare clinică: NT-proBNP

≥2000 ng/L, eGFR ≤65 mL/min/1,73 m² și GLS ≥−11%. Aceste praguri au fost asociate semnificativ cu mortalitatea. Stadiul I a fost definit prin absența tuturor celor trei criterii. Stadiul III a necesitat criteriul GLS asociat fie cu anomalia NT-proBNP, fie cu anomalia eGFR, în timp ce toate celelalte combinații au fost clasificate ca stadiu II.

Noul sistem de stadializare a produs o separare puternică a supraviețuirii în cohorta de derivare. Șaizeci și opt de pacienți (26,4%) au fost clasificați în stadiul I, 103 (39,9%) în stadiul II și 87 (33,7%) în stadiul III. Supraviețuirea la cinci ani a fost de 98,5% în stadiul I, 75,1% în stadiul II și 29,4% în stadiul III. Supraviețuirea mediană pentru stadiul III a fost de 3,61 ani. Comparativ cu stadiul I, hazard ratio pentru deces a fost de 13,47 pentru stadiul II și de 54,3 pentru stadiul III. După ajustarea pentru vârstă, modelul a rămas puternic prognostic, cu un hazard ratio ajustat pentru vârstă de 9,9 pentru stadiul II și de 39,75 pentru stadiul III comparativ cu stadiul I. Hazard ratio pentru stadiul III comparativ cu stadiul II a fost de 4,03. Modelul a avut o statistică C Harrell de 0,733 și a depășit performanța stadializării NAC.

Comparația formală cu stadializarea NAC a confirmat o discriminare mai bună. AUC pentru modelul NAC a fost 0,653, în timp ce AUC pentru noul sistem de stadializare a fost 0,804, cu o diferență statistic semnificativă prin testul DeLong. Acest rezultat este central pentru teză, deoarece arată că adăugarea unui parametru imagistic — GLS — la markerii biomarkerici și renali consacrați îmbunătățește stratificarea riscului în ATTR ereditară tratată.

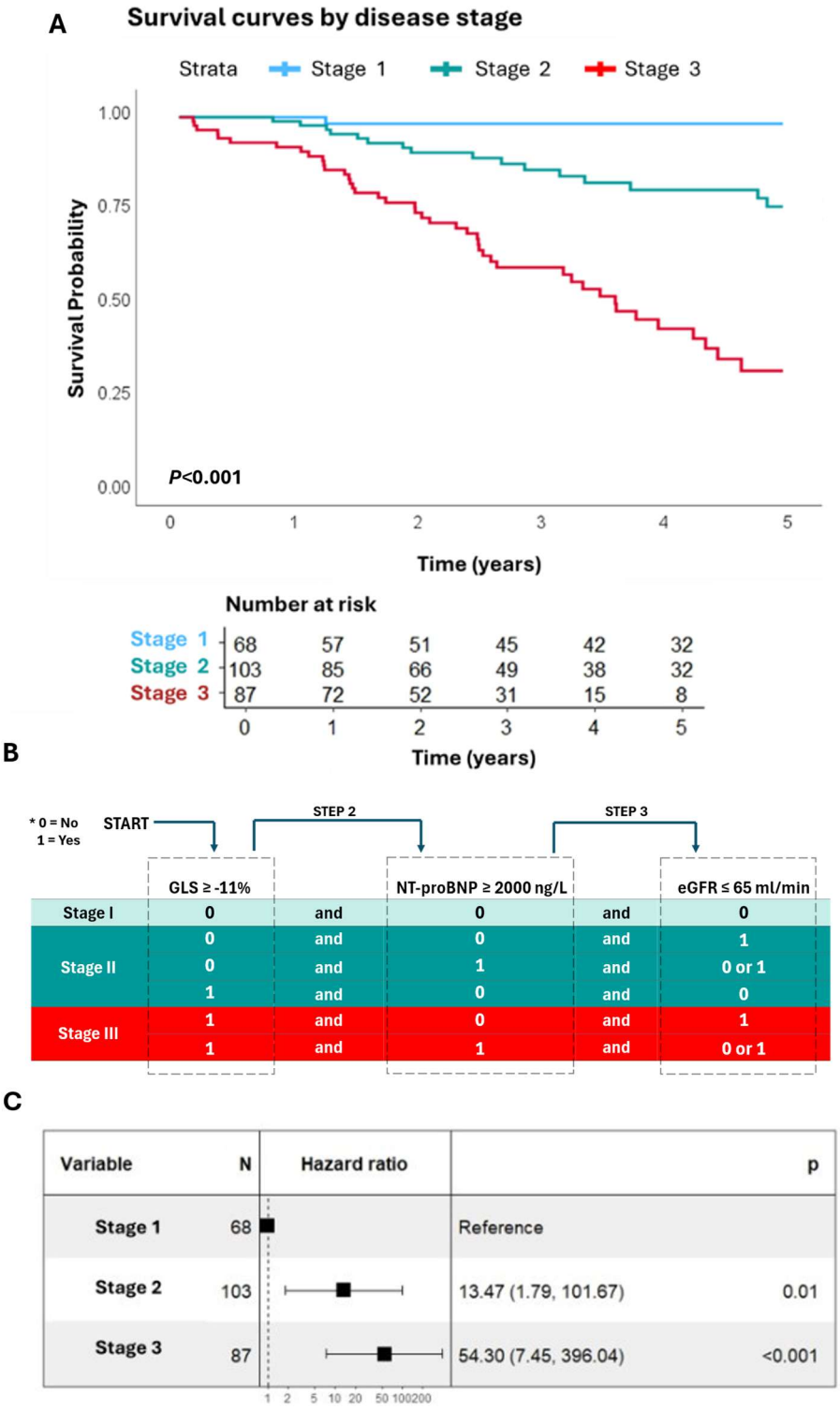


Figura 4. A. Curbe Kaplan–Meier care ilustrează probabilitățile de supraviețuire la 258 de pacienți cu ATTRv stratificați în funcție de stadiul bolii (test log-rank; stadiul 1 vs. stadiul 2, p=0,001; stadiul 2 vs. stadiul 3, p<0,001). Supraviețuirea mediană pentru pacienții în stadiul 3 a fost de 3,6 ani (IC 95% 3,0–4,2 ani). B. Definirea stadiilor bolii pe baza celor trei criterii: GLS ≥−11%, NT-proBNP ≥2000 ng/L și eGFR ≤65 mL/min/1,73 m². C. Prin regresie Cox proporțională a riscurilor, comparativ cu stadiul 1, HR pentru deces a fost de 13,47 (IC 95% 1,79–101,67; p=0,001) pentru stadiul 2 și de 54,3 (IC 95% 7,45–396,04; p<0,001) pentru stadiul 3. Statistica c Harrell a fost 0,752. Reziduurile Schoenfeld au fost utilizate pentru evaluarea adecvării modelului, p=0,406.

Validarea internă a confirmat modelul. În cohorta de validare, 42 de pacienți (30,4%) au fost în stadiul I, 38 (27,5%) în stadiul II și 45 (32,6%) în stadiul III. Supraviețuirea la cinci ani a fost de 94,1% în stadiul I, 76,2% în stadiul II și 38,4% în stadiul III, cu separare semnificativă între stadiile I și II și între stadiile II și III. Supraviețuirea mediană pentru stadiul III a fost de 2,6 ani. Regresia Cox a arătat un risc crescut de mortalitate pentru stadiile II și III comparativ cu stadiul I, iar statistica C Harrell a fost 0,747. Analizele pe subgrupuri au arătat că sistemul este util atât în fenotipurile cardiace, cât și în cele mixte cardiace-neurologice, deși numărul de evenimente a limitat unele estimări de subgrup.

Discuții

Sistemele actuale de stadializare în amiloidoza ATTR au fost dezvoltate înainte de introducerea pe scară largă a terapiilor specifice și este posibil să nu reflecte în totalitate prognosticul pacienților cu ATTR ereditară tratați. Sistemul Mayo ATTR a fost dezvoltat la pacienți cu ATTRwt și utilizează NT-proBNP și troponina T [11], în timp ce sistemul National Amyloidosis Centre (NAC) a fost derivat dintr-o populație mixtă de pacienți cu ATTR, predominant ATTRwt, cu o reprezentare limitată a variantelor ereditare non-Val122Ile [9]. În cohorta noastră de pacienți cu ATTRv tratați, sistemul NAC a identificat eficient pacienții cu risc scăzut, însă nu a diferențiat corespunzător stadiile II și III, sugerând că evaluarea prognostică a ATTR ereditare tratate necesită modele adaptate contextului terapeutic actual.

Modelul propus integrează doi biomarkeri consacrați, NT-proBNP și eGFR, cu un parametru imagistic al funcției miocardice, deformarea longitudinală globală (GLS). NT-proBNP reflectă stresul miocardic, iar eGFR surprinde afectarea renală și vulnerabilitatea sistemică, ambii fiind biomarkeri validați pentru evaluarea prognosticului în amiloidoza ATTR [9,11]. GLS oferă informații directe asupra funcției longitudinale a miocardului și și-a demonstrat valoarea prognostică atât în amiloidoza cardiacă, cât și în analizele post-hoc ale studiilor clinice dedicate ATTR [125,127]. Capacitatea discriminatorie superioară a noului model susține integrarea imagisticii cardiovasculare în stratificarea contemporană a riscului, alături de biomarkerii serici.

Statusul terapeutic reprezintă un element esențial pentru interpretarea rezultatelor. Tafamidis s-a asociat cu îmbunătățirea prognosticului în cardiomiopatia ATTR, iar datele registrului THAOS au demonstrat o supraviețuire mai bună la pacienții tratați comparativ cu cei netratați [122,123]. În cohorta noastră, aproape toți pacienții au primit tratament specific bolii, însă au existat diferențe privind momentul inițierii terapiei, accesul la tratament, dozele administrate și trecerea la terapii de silențiere genică. Aceste aspecte reflectă practica clinică

reală și cresc relevanța clinică a rezultatelor, dar introduc, în același timp, o anumită heterogenitate. Asocierea dintre inițierea precoce a tratamentului și prognosticul mai favorabil subliniază încă o dată importanța diagnosticului precoce și a accesului rapid la terapiile modificatoare de boală.

Modelul propus evidențiază, de asemenea, complexitatea relației dintre genotip și fenotip în amiloidoza ATTR ereditară. Variantele cu afectare cardiacă predominantă au fost asociate cu o vârstă mai înaintată și cu o afectare cardiacă mai severă, în timp ce fenotipurile mixte sau neurologice au prezentat profile de risc diferite. Deoarece vârsta de debut și expresia clinică variază considerabil în funcție de varianta TTR [114,115], un sistem de stratificare a riscului destinat ATTR ereditare trebuie să fie aplicabil tuturor fenotipurilor, fără a depinde exclusiv de genotip. Modelul propus răspunde acestei cerințe prin integrarea unor parametri care reflectă consecințele cardiace și sistemice ale bolii, independent de varianta genetică.

Studiul prezintă și o serie de limitări. Designul retrospectiv, heterogenitatea tratamentelor și lipsa unei validări externe pot influența generalizarea rezultatelor. De asemenea, componenta neurologică a ATTR ereditare nu a putut fi integrată complet în model, deoarece evaluarea standardizată a severității afectării neurologice și autonome nu a fost disponibilă în mod consecvent, deși disfuncția autonomă poate influența prognosticul prin hipotensiune arterială, cașexie și fragilitate sistemică [128]. Validarea modelului în cohorte independente și evaluarea dinamicii stadiilor în timpul tratamentului vor permite clarificarea valorii modificărilor seriilor de GLS, NT-proBNP și eGFR ca markeri ai progresiei bolii sau ai răspunsului terapeutic.

Studiul 3: Imagistica multimodală serială demonstrează stabilizarea bolii la pacienții cu cardiomiopatie ATTR tratați cu terapii modificatoare de boală

Al treilea studiu dedicat amiloidozei ATTR a evaluat prospectiv modificările seriilor de biomarkeri, ecocardiografie și imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cardiacă la 19 pacienți cu cardiomiopatie ATTR tratați cu terapii modificatoare de boală. Cohorta a inclus 11 bărbați (57,9%) și 8 femei (42,1%), cu o vârstă mediană de 51,0 ani [42,5–78,8]. Paisprezece pacienți (73,7%) prezentau ATTR ereditară (ATTRv), iar cinci (26,3%) ATTRwt. Varianta Glu54Gln a fost predominantă în grupul ATTRv (n=12), doi pacienți fiind purtători ai variantei Glu89Val. La includere, 10 pacienți (52,6%) primeau patisiran, iar 9 (47,4%) tafamidis. Conform sistemului de stadializare NAC, 11 pacienți (57,9%) se aflau în stadiul I și 8 (42,1%)

în stadiul II. Valoarea mediană inițială a NT-proBNP a fost de 2216,5 ng/L [367,3–4080,8], iar cea a hs-cTnI de 8,17 ng/L [4,57–31,0].

Cohorta reflectă practica clinică actuală, caracterizată prin utilizarea frecventă a terapiei suportive pentru insuficiența cardiacă. Inhibitorii SGLT2 au fost administrați la 73,7% dintre pacienți, diureticele de ansă la 84,2%, iar antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi la 31,6%. Acest aspect este relevant pentru interpretarea evaluărilor seriate, deoarece modificările volumului-bătaie, ale NT-proBNP sau ale parametrilor influențați de statusul volemic pot reflecta atât efectul terapiei specifice amiloidozei, cât și optimizarea tratamentului insuficienței cardiace.

Rezultate

Reevaluarea ecocardiografică a fost efectuată după o perioadă mediană de urmărire de 16,9 luni [12,3–23,7]. Principalul rezultat al studiului a fost stabilitatea parametrilor structurali și funcționali cardiaci. Grosimea septului interventricular a rămas nemodificată (15,0 mm atât la evaluarea inițială, cât și la urmărire; p=0,835), iar volumele ventriculare stângi și fracția de ejecție au rămas stabile, aceasta din urmă menținându-se în jurul valorii de 54–55%. GLS a prezentat o tendință favorabilă, de la −13,6% la −14,2%, fără a atinge semnificație statistică (p=0,647). În schimb, indicele volumului-bătaie a crescut semnificativ, de la 32,3 la 35,6 mL/m² (p=0,020), sugerând ameliorarea debitului anterograd și/sau optimizarea statusului hemodinamic în cursul urmăririi.

Parametrii funcției diastolice și ai funcției atriale au rămas, de asemenea, stabili. Viteza medie e′, raportul E/e′, indicele volumului atrial stâng și deformarea atrială în faza de rezervor nu au prezentat modificări semnificative. Funcția ventriculului drept s-a menținut conservată, fără modificări ale TAPSE sau ale vitezei RV S′, iar parametrii de strain ai ventriculului drept au prezentat tendințe favorabile, fără semnificație statistică. În ansamblu, evaluarea ecocardiografică serială nu a evidențiat progresia hipertrofiei ventriculare, deteriorarea funcției sistolice, agravarea deformării miocardice sau creșterea presiunilor de umplere, modificări care ar fi fost anticipate în evoluția naturală a cardiomiopatiei ATTR netratate.

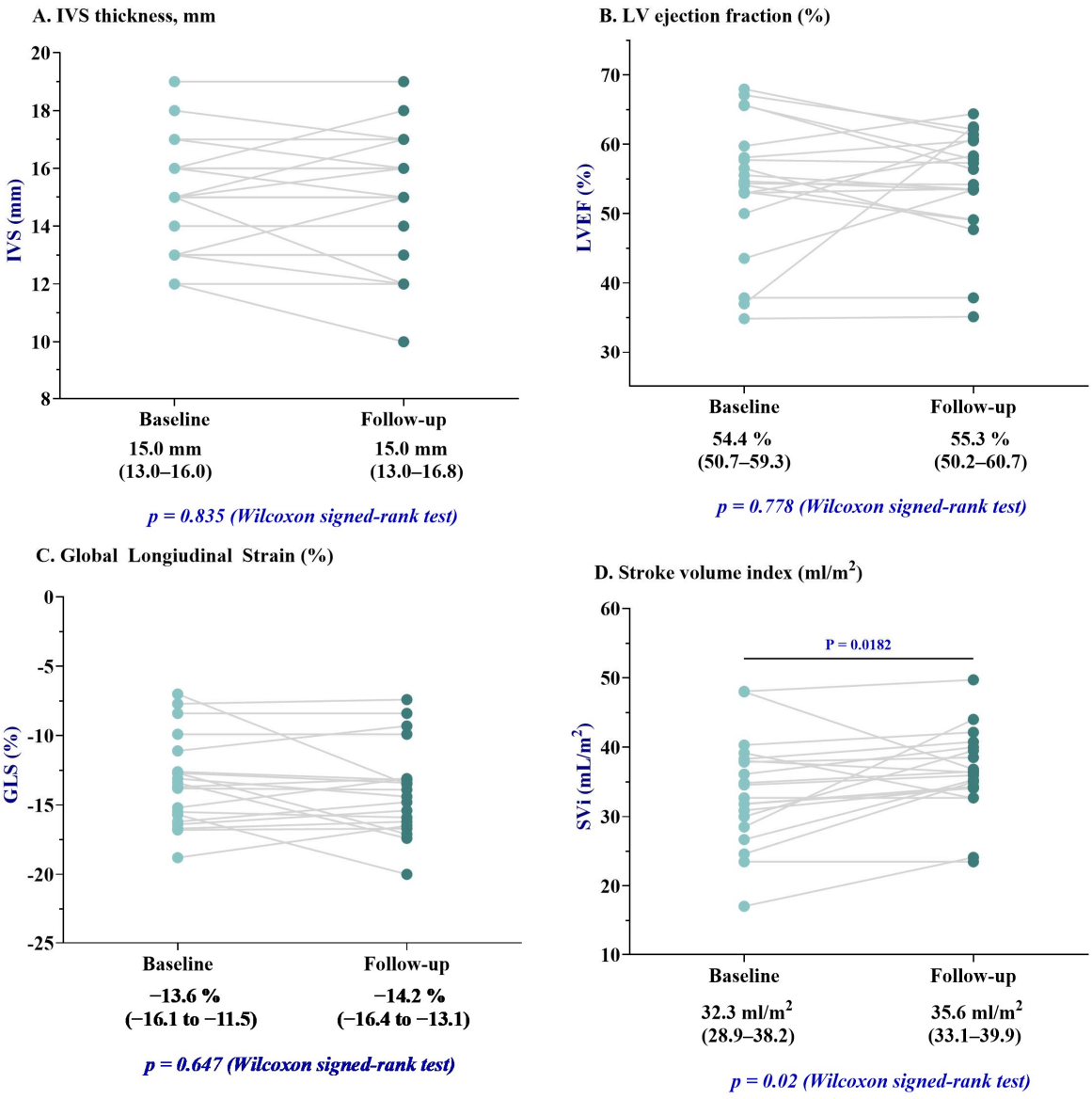


Figura 5. Evaluarea ecocardiografică serială la pacienții cu cardiomiopatie ATTR tratați cu terapii modificatoare de boală. Sunt prezentate modificările pereche ale grosimii septului interventricular (A), fracției de ejecție a ventriculului stâng (B), deformării longitudinale globale (GLS) (C) și indicelui volumului-bătaie (D) între evaluarea inițială și urmărire.

Rezultatele obținute prin IRM cardiac au confirmat stabilitatea observată ecocardiografic. Indicele volumului telediastolic și telesistolic al ventriculului stâng nu s-au modificat semnificativ, iar fracția de ejecție și grosimea maximă a peretelui ventricular au rămas stabile. Parametrii de caracterizare tisulară nu au evidențiat progresia infiltrării miocardice: valorile T1 nativ, fracția de volum extracelular (ECV) și timpul T2 nu au prezentat modificări semnificative pe parcursul urmăririi. De asemenea, volumele și funcția ventriculului drept au rămas nemodificate.

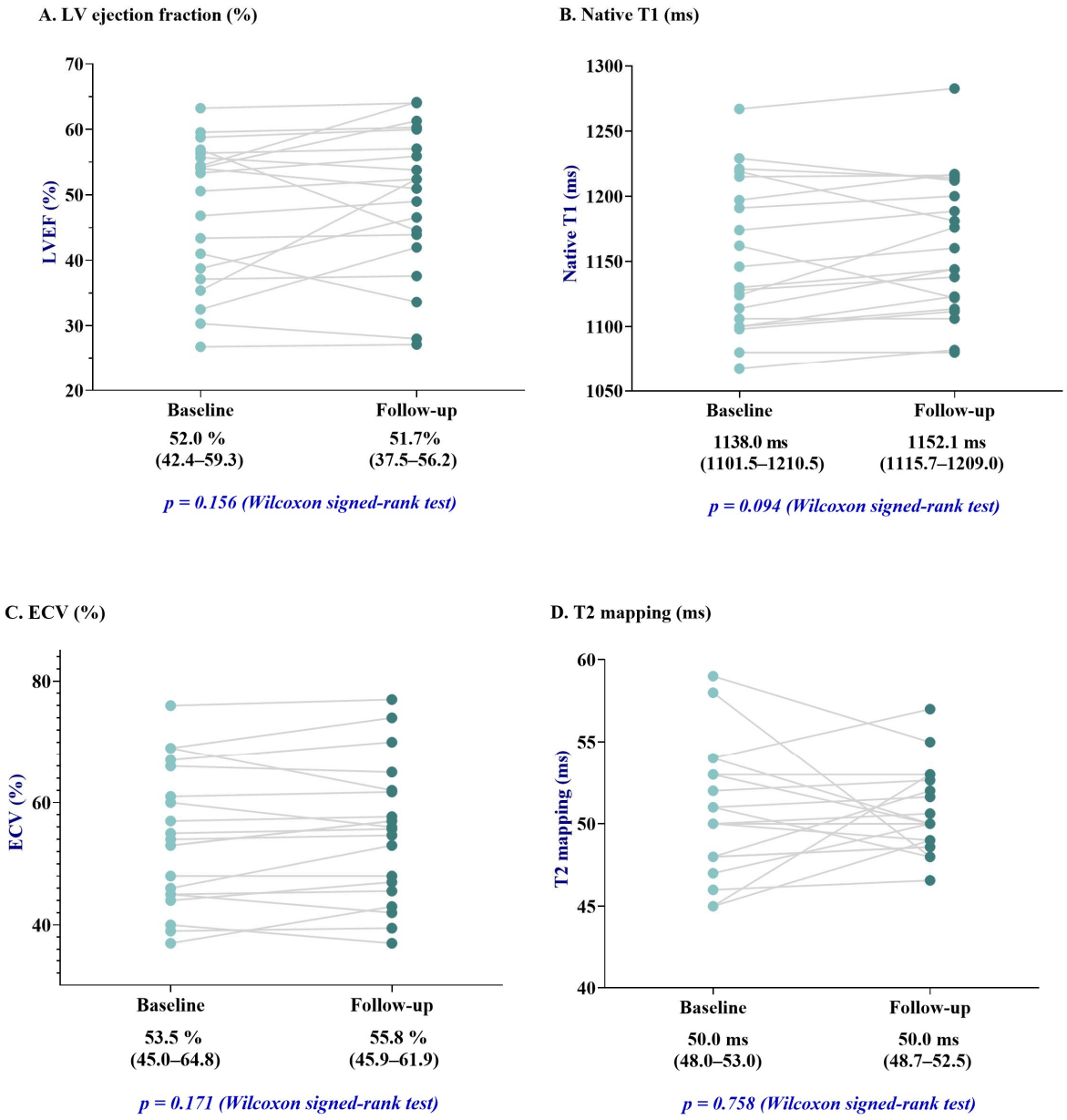


Figura 6. Evaluarea serială prin IRM cardiac demonstrează menținerea funcției ventriculare și a parametrilor de caracterizare tisulară. Sunt ilustrate modificările pereche ale fracției de ejecție a ventriculului stâng (A), T1 nativ (B), ECV (C) și T2 (D) între evaluarea inițială și urmărire.

Cel mai important rezultat al studiului nu a fost regresia afectării cardiace, ci absența progresiei bolii. În evoluția naturală a cardiomiopatiei ATTR sunt așteptate creșterea încărcăturii amiloide, agravarea deformării miocardice, creșterea ECV, accentuarea hipertrofiei ventriculare și deteriorarea progresivă a funcției cardiace. În cohorta analizată, structura și funcția biventriculară, grosimea pereților ventriculari și markerii de caracterizare tisulară au rămas stabile pe o perioadă mediană de aproximativ 17 luni. Aceste rezultate susțin faptul că stabilizarea bolii reprezintă un obiectiv terapeutic relevant în cardiomiopatia ATTR și

evidențiază rolul imagisticii multimodale seriate în monitorizarea răspunsului la terapiile modificatoare de boală.

Discuții

Principalul mesaj al acestui studiu este că, în era terapiilor modificatoare de boală, stabilizarea bolii poate reprezenta un obiectiv terapeutic relevant. În absența tratamentului, cardiomiopatia ATTR are o evoluție progresivă, caracterizată prin creșterea încărcăturii amiloide, agravarea valorilor NT-proBNP, accentuarea hipertrofiei ventriculare, deteriorarea deformării miocardice, reducerea capacității funcționale și progresia modificărilor evidențiate prin IRM cardiac. Studiile longitudinale au demonstrat că pacienții netratați prezintă creșterea ECV, accentuarea hipertrofiei ventriculare și agravarea biomarkerilor, în timp ce tratamentul cu patisiran s-a asociat cu stabilizarea sau chiar regresia unor parametri imagistici în cohorte selectate [87,129]. În acest context, absența unei deteriorări semnificative pe parcursul urmăririi reprezintă un rezultat relevant din punct de vedere clinic, chiar în lipsa unei regresii evidente a afectării cardiace.

Caracterizarea tisulară prin IRM cardiac are un rol important în interpretarea acestor rezultate, deoarece parametrii T1 nativ și ECV sunt mai puțin influențați de condițiile de încărcare decât majoritatea parametrilor ecocardiografici sau a biomarkerilor serici. Dintre aceștia, ECV este considerat un marker al încărcăturii amiloide și are valoare prognostică demonstrată în amiloidoza ATTR [130]. Stabilitatea valorilor T1 nativ, ECV și T2 observată în cohorta noastră sugerează că terapiile modificatoare de boală au limitat progresia infiltrării miocardice. Această interpretare este susținută și de faptul că modificările NT-proBNP pot fi influențate de congestie, funcția renală, tulburările de ritm sau tratamentul diuretic și cu inhibitori SGLT2.

Utilizarea frecventă a inhibitorilor SGLT2 necesită, de asemenea, o interpretare atentă a rezultatelor. Studiile observaționale sugerează că această clasă terapeutică este bine tolerată la pacienții cu cardiomiopatie ATTR și se poate asocia cu reducerea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, a mortalității cardiovasculare și a mortalității de orice cauză [102]. Date din practica clinică susțin, de asemenea, tolerabilitatea inhibitorilor SGLT2 atât în amiloidoza AL, cât și în ATTR, precum și efecte favorabile asupra congestiei și parametrilor cardiorenali [103]. În studiul de față, creșterea indicelui volumului-bătaie și stabilitatea biomarkerilor pot reflecta atât efectul terapiei specifice amiloidozei, cât și optimizarea tratamentului insuficienței cardiace. Acest aspect nu diminuează semnificația rezultatelor, ci evidențiază necesitatea interpretării integrate a imagisticii seriate, biomarkerilor și tratamentului administrat.

Includerea pacienților tratați atât cu tafamidis, cât și cu patisiran reflectă practica clinică actuală, dar limitează comparația directă între cele două mecanisme terapeutice. Tafamidis stabilizează tetramerul de transtiretină și și-a demonstrat beneficiul asupra supraviețuirii în cardiomiopatia ATTR [81,123], în timp ce patisiran și celelalte terapii de silențiere genică reduc sinteza hepatică de transtiretină și au demonstrat efecte favorabile asupra structurii cardiace și biomarkerilor în studii selectate [45,87–89]. Deși dimensiunea cohortei nu a permis compararea celor două strategii terapeutice, stabilitatea parametrilor imagistici observată în ambele grupuri susține conceptul că atât stabilizarea transtiretinei, cât și reducerea producției acesteia pot încetini progresia bolii. Studii cu perioade mai lungi de urmărire și cohorte mai extinse sunt necesare pentru a stabili dacă această stabilizare se menține în timp și dacă imagistica multimodală poate identifica precoce progresia bolii în pofida tratamentului.

2. Evaluarea dinamică a afectării cardiace în amiloidoza AL: de la prognostic la răspunsul de organ

Capitolul dedicat amiloidozei AL reunește două studii care explorează rolul imagisticii cardiovasculare în etape diferite ale evoluției bolii. Primul studiu urmărește optimizarea stratificării prognostice la momentul diagnosticului și demonstrează că disfuncția ventriculului drept identifică un subgrup de pacienți cu risc foarte înalt, dincolo de sistemele de stadializare bazate pe biomarkeri. Al doilea studiu evaluează răspunsul cardiac după tratamentul bazat pe daratumumab și arată că ameliorarea biomarkerilor poate fi însoțită de modificări imagistice sugestive pentru remodelare miocardică inversă. Împreună, cele două studii susțin integrarea imagisticii cardiovasculare atât în evaluarea prognostică inițială, cât și în monitorizarea răspunsului de organ în amiloidoza AL.

Studiul I. Integrarea funcției ventriculului drept în sistemul european modificat de stadializare Mayo

Primul studiu a inclus 92 de pacienți cu amiloidoză sistemică AL nou diagnosticată și afectare cardiacă, evaluați între 2018 și 2023. Cohorta a fost caracterizată prin afectare cardiacă avansată încă de la momentul diagnosticului. Vârsta mediană a fost de aproximativ 61 de ani [54,5–67,5], iar 62% dintre pacienți au fost bărbați. Valoarea mediană a NT-proBNP a fost de

6340,5 ng/L [2323,8–13176,2], troponina I de 0,1 ng/mL [0,0–0,3], iar eGFR de 66,9 mL/min/1,73 m² [38,4–91,6]. Ecocardiografia a evidențiat hipertrofie ventriculară stângă, cu o grosime mediană a septului interventricular de 15,5 mm [14,0–18,0], fracție de ejecție moderat redusă (51,0% [38,8–57,9]) și alterarea marcată a deformării longitudinale globale (GLS), cu o valoare mediană de −11,4% [−14,2 până la −7,9].

Distribuția conform sistemului european modificat Mayo a confirmat severitatea populației studiate: 25 de pacienți (27%) s-au aflat în stadiul II, 26 (28%) în stadiul IIIA și 41 (45%) în stadiul IIIB, fără pacienți în stadiul I. Disfuncția ventriculului drept a fost frecventă, valoarea mediană a TAPSE fiind de 16,0 mm [12,0–19,0], iar cea a vitezei RV S′ de 10,0 cm/s [8,0–12,0]. De asemenea, strainul global și strainul peretelui liber al ventriculului drept au fost semnificativ reduse. În perioada de urmărire au fost înregistrate 47 de decese (51,1%), confirmând prognosticul rezervat al acestei populații.

Atât TAPSE, cât și RV S′ s-au asociat cu mortalitatea, însă TAPSE a demonstrat performanța prognostică cea mai bună și a fost selectat pentru integrarea în modelul de stadializare. Deși TAPSE și RV S′ au prezentat o corelație puternică (R=0,751), sugerând că reflectă aceeași componentă a funcției longitudinale a ventriculului drept, numai TAPSE și-a păstrat valoarea prognostică independentă după ajustarea pentru stadiul Mayo și fracția de ejecție a ventriculului stâng. În același model, stadiul Mayo a rămas un predictor independent al mortalității, în timp ce fracția de ejecție nu a avut valoare prognostică independentă. Aceste rezultate sugerează că disfuncția longitudinală a ventriculului drept reflectă un grad de afectare hemodinamică și miocardică care nu este surprins în totalitate de biomarkerii serici și de fracția de ejecție.

Pragul optim al TAPSE pentru discriminarea supraviețuirii a fost de 14 mm, stabilit prin metoda Contal și O'Quigley. O valoare a TAPSE sub acest prag a identificat pacienții cu risc crescut de mortalitate, având o sensibilitate de 78,7% și o specificitate de 62,2%. Analiza Kaplan–Meier a demonstrat diferențe semnificative de supraviețuire între pacienții aflați deasupra și sub acest prag, ceea ce a permis integrarea TAPSE în sistemul european modificat Mayo prin definirea unui nou stadiu IIIC, rezervat pacienților cu afectare biologică severă și disfuncție importantă a ventriculului drept.

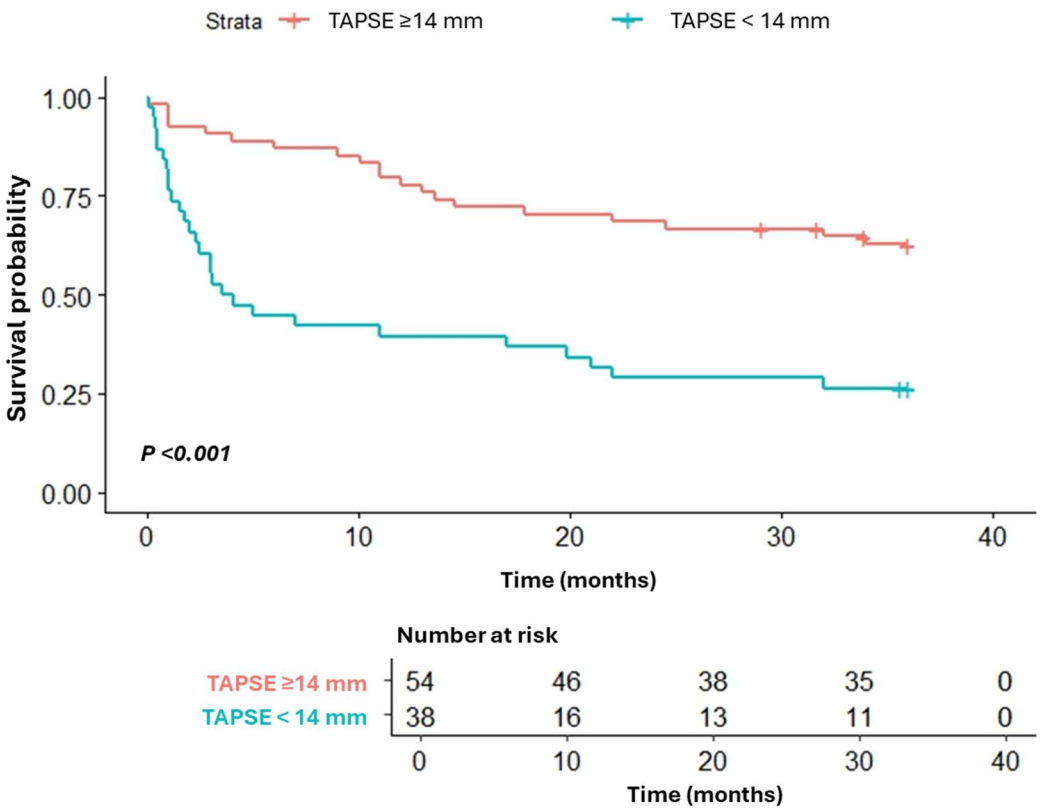


Figura 7. Curbele de supraviețuire Kaplan–Meier la cei 92 de pacienți cu amiloidoză AL, stratificate în funcție de pragul optim al TAPSE (<14 mm), determinat prin metoda Contal și O'Quigley

Modelul extins de stadializare a demonstrat o separare progresivă a supraviețuirii între cele patru stadii. Supraviețuirea medie a fost de 33,4 luni în stadiul II, 26,5 luni în stadiul IIIA, 18,8 luni în stadiul IIIB și numai 8,5 luni în stadiul IIIC. Supraviețuirea mediană a scăzut de la 12,0 luni în stadiul IIIB la doar 2,3 luni în stadiul IIIC, iar probabilitatea de supraviețuire la 12 luni în stadiul IIIC a fost de numai 22,7%. Analiza de regresie Cox a evidențiat o creștere progresivă a riscului de mortalitate comparativ cu stadiul II (HR 4,42 pentru IIIA, HR 7,27 pentru IIIB și HR 19,29 pentru IIIC), iar modelul final a demonstrat o bună performanță discriminatorie (Harrell C = 0,754).

Principalul rezultat al studiului este identificarea unui subgrup de pacienți cu amiloidoză AL și risc extrem de înalt, utilizând un parametru ecocardiografic ușor accesibil. Integrarea TAPSE în sistemul european modificat Mayo îmbunătățește stratificarea prognostică în stadiile avansate și identifică pacienții cu o fereastră terapeutică foarte scurtă. Aceste rezultate pot contribui la prioritizarea tratamentului, intensificarea monitorizării și orientarea precoce către centre cu experiență. Deși modelul propus necesită validare externă, gradientul prognostic observat susține relevanța clinică și biologică a disfuncției ventriculului drept în amiloidoza cardiacă AL avansată.

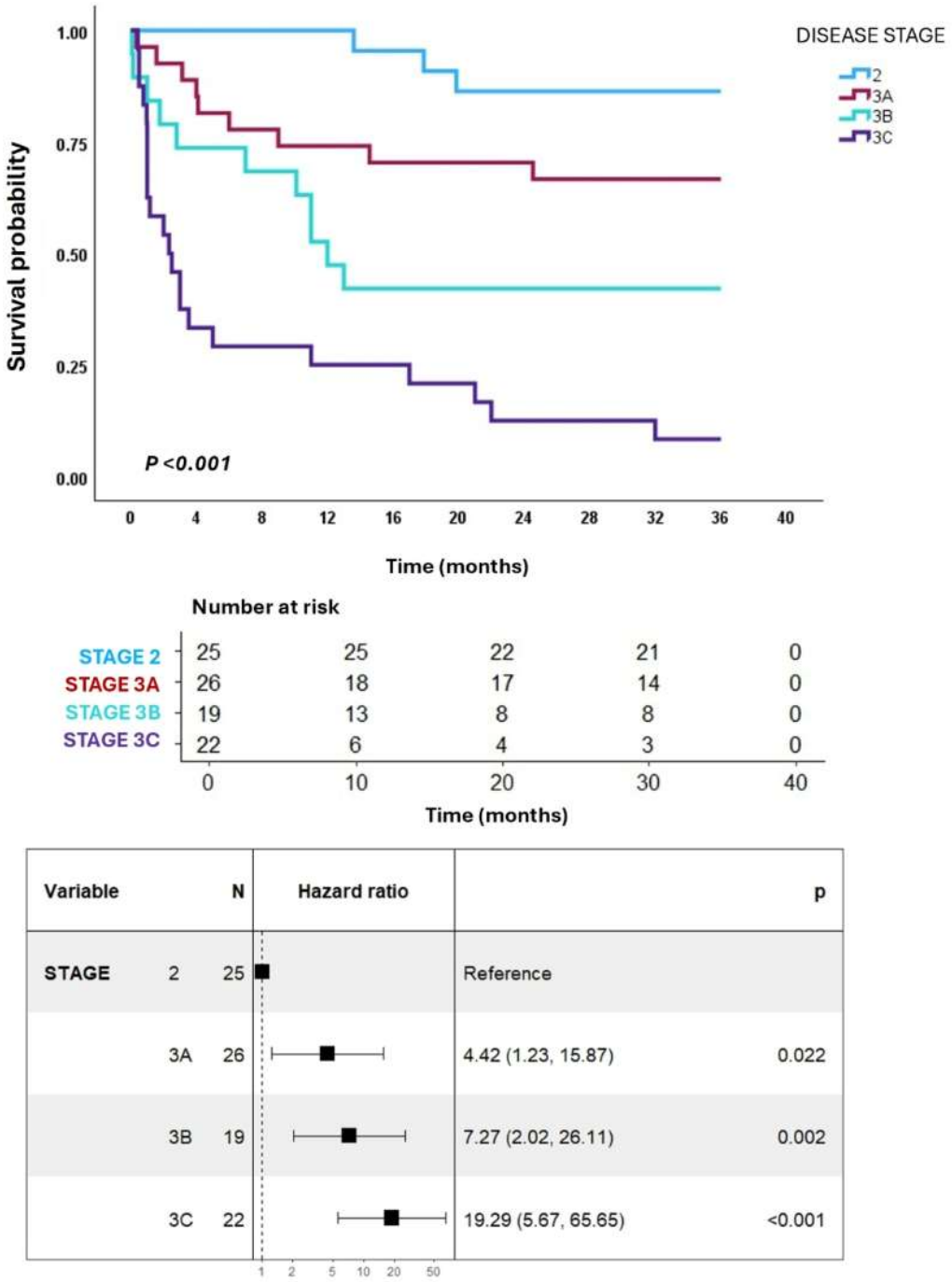


Figura 8. Curbele de supraviețuire Kaplan–Meier conform sistemului european modificat Mayo extins prin integrarea TAPSE (<14 mm). Introducerea stadiului IIIC a îmbunătățit discriminarea prognostică a pacienților cu amiloidoză AL și afectare cardiacă avansată.

Discuții

Principalul mesaj al acestui studiu este că disfuncția ventriculului drept oferă informații prognostice suplimentare la pacienții cu amiloidoză cardiacă AL avansată. Studii anterioare au

arătat că reducerea TAPSE se asociază cu valori mai crescute ale NT-proBNP, afectare mai severă a ventriculului stâng și supraviețuire redusă, TAPSE fiind unul dintre cei mai utili parametri ecocardiografici pentru evaluarea prognosticului [135]. Ulterior, s-a demonstrat că alterarea funcției longitudinale a ventriculului drept reflectă severitatea afectării miocardice și se asociază independent cu mortalitatea [136]. Rezultatele studiului de față confirmă aceste observații și le extind prin integrarea TAPSE într-un sistem de stadializare bazat pe biomarkeri, utilizat curent în practica clinică.

Disfuncția ventriculului drept în amiloidoza cardiacă este probabil rezultatul interacțiunii mai multor mecanisme fiziopatologice și nu reflectă exclusiv infiltrarea amiloidă a ventriculului drept. Printre acestea se numără afectarea biventriculară, interdependența ventriculară, creșterea presiunilor de umplere ale ventriculului stâng, hipertensiunea pulmonară, alterarea funcției longitudinale miocardice și fiziologia restrictivă avansată. Atât în amiloidoza AL, cât și în ATTR, TAPSE și cuplajul ventricul drept–arteră pulmonară s-au asociat constant cu prognosticul pacienților [134,137]. În acest context, TAPSE poate fi privit ca un marker integrator al severității afectării miocardice și al compromisului hemodinamic.

Introducerea stadiului IIIC are implicații clinice importante. În pofida progreselor terapeutice obținute prin terapiile orientate împotriva clonei plasmocitare, mortalitatea precoce rămâne ridicată la pacienții cu afectare cardiacă avansată [5,75,77,78]. Identificarea unui subgrup de pacienți cu o supraviețuire estimată de numai câteva săptămâni sau luni poate facilita prioritizarea tratamentului, intensificarea monitorizării, orientarea rapidă către centre specializate și o evaluare prognostică mai precisă. În plus, TAPSE este un parametru ecocardiografic simplu, reproductibil și larg disponibil, ceea ce facilitează integrarea sa în evaluarea de rutină a pacienților cu amiloidoză cardiacă AL.

Rezultatele trebuie totuși interpretate în contextul limitărilor studiului. Designul retrospectiv, dimensiunea relativ redusă a cohortei și perioada limitată de urmărire pot influența generalizarea concluziilor. De asemenea, numărul de evenimente a restrâns complexitatea analizelor multivariate, astfel încât valoarea incrementală a TAPSE comparativ cu GLS, parametrii obținuți prin IRM cardiac sau alte măsuri ale funcției ventriculului drept nu a putut fi evaluată complet. Validarea externă a modelului reprezintă următorul pas necesar înaintea introducerii stadiului IIIC în practica clinică. Cu toate acestea, diferențele marcate de supraviețuire observate între stadii susțin includerea sistematică a evaluării ventriculului drept în stratificarea prognostică a pacienților cu amiloidoză cardiacă AL.

Studiul 2. Dincolo de biomarkerii serici: dovezi imagistice multimodale ale răspunsului cardiac după terapia bazată pe daratumumab în amiloidoza AL

Al doilea studiu dedicat amiloidozei AL a evaluat prospectiv răspunsul cardiac după tratamentul de primă linie cu daratumumab, ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă (Dara-CyBorD). Paisprezece pacienți cu amiloidoză cardiacă AL au fost evaluați prin ecocardiografie serială, iar 13 au avut examinări IRM cardiace pereche disponibile pentru analiză. Vârsta mediană a fost de 62,5 ani [54,5–69,0], 85,7% dintre pacienți au fost bărbați, iar 85,7% au prezentat amiloidoză cu lanțuri ușoare lambda. Afectarea renală a fost prezentă la 42,9% dintre pacienți. Conform sistemului european modificat Mayo, 14,3% dintre pacienți s-au aflat în stadiul II, 71,4% în stadiul IIIA și 14,3% în stadiul IIIB.

Rezultate

Evaluarea de urmărire a fost efectuată după o perioadă mediană de 12,5 luni. La momentul inițial, valoarea mediană a NT-proBNP a fost de 3297 ng/L [616,5–4837,5], hs-cTnT de 36,3 ng/L [28,7–76,6], iar diferența dintre lanțurile ușoare libere implicate și neimplicate (dFLC) de 201,5 mg/L [128,5–468].

Tratamentul cu Dara-CyBorD a fost asociat cu un răspuns biologic important. NT-proBNP a scăzut semnificativ, de la 3297 ng/L [616,5–4837,5] la 669 ng/L [269,5–1612] (p=0,001), iar hs-cTnT s-a redus de la 36,3 ng/L [28,7–76,6] la 29,5 ng/L [19,3–43,4] (p=0,002). Răspunsul cardiac de organ a putut fi evaluat la 12 pacienți cu NT-proBNP inițial ≥650 ng/L, dintre care 10 (83,3%) au îndeplinit criteriile standard de răspuns, definite printr-o reducere a NT-proBNP cu peste 30% și peste 300 ng/L. Aceste rezultate confirmă eficacitatea terapiei bazate pe daratumumab asupra biomarkerilor de stres și leziune miocardică.

Ecocardiografia serială a evidențiat modificări sugestive pentru remodelare miocardică inversă. Grosimea septului interventricular s-a redus semnificativ, de la 15,0 mm [12,5–16,8] la 14,5 mm [13,0–15,0] (p=0,048). Indicele volumului-bătaie a crescut de la 30,5 la 38,3 mL/m² (p=0,035), sugerând ameliorarea debitului anterograd, iar GLS s-a îmbunătățit semnificativ, de la −10,5% [−17,5 până la −9,7] la −13,6% [−17,2 până la −10,3] (p=0,038), indicând recuperarea funcției longitudinale miocardice. În schimb, fracția de ejecție a ventriculului stâng a rămas stabilă (55,1% versus 56,3%; p=0,245), sugerând că GLS și indicele volumului-bătaie sunt mai sensibile decât fracția de ejecție în detectarea răspunsului precoce la tratament.

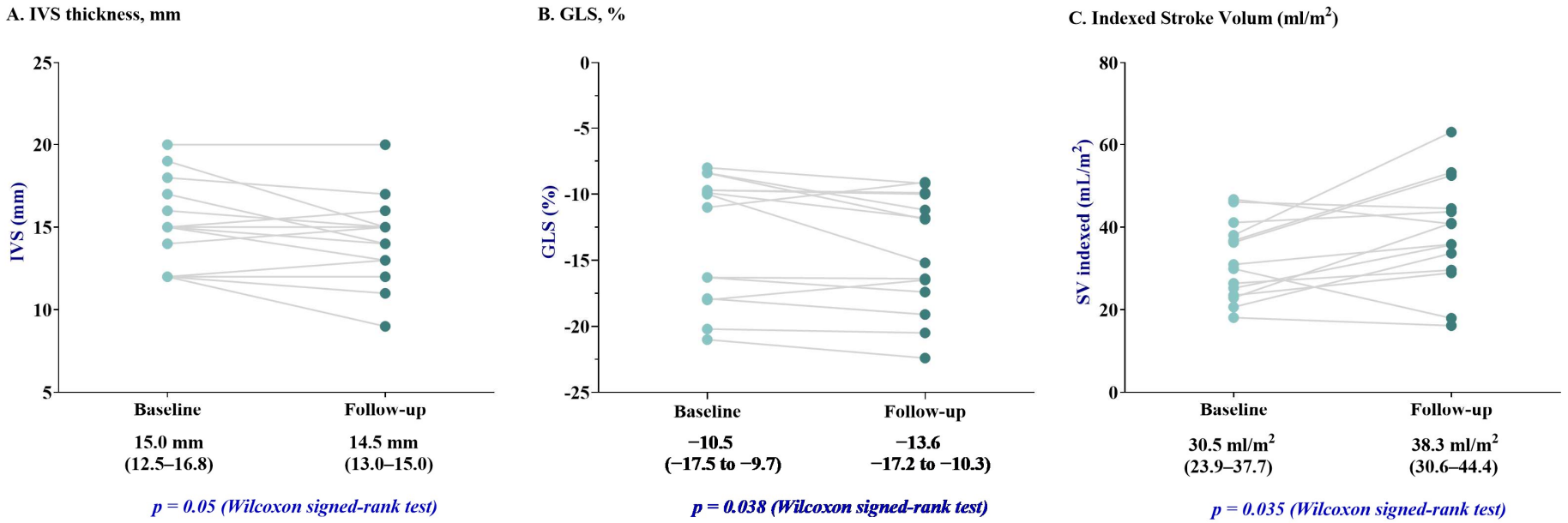


Figura 9. Remodelarea structurală și funcțională evaluată prin ecocardiografie serială la pacienții cu amiloidoză cardiacă AL tratați cu Dara-CyBorD. Sunt prezentate modificările pereche ale grosimii septului interventricular (A), deformării longitudinale globale (GLS) (B) și indicelui volumului-bătaie (C) între evaluarea inițială și urmărire. Reducerea grosimii parietale și ameliorarea GLS și a indicelui volumului-bătaie susțin prezența unei remodelări miocardice inverse după tratament.

Parametrii funcției diastolice și ai funcției atriale au prezentat modificări limitate pe durata perioadei de urmărire. Vitezele e′, raportul E/e′ și indicele volumului atrial stâng nu s-au modificat semnificativ, iar deformarea atrială în faza de rezervor a prezentat doar o tendință de creștere, fără semnificație statistică. Parametrii ventriculului drept au rămas, de asemenea, stabili, fără modificări semnificative ale TAPSE, RV S′ sau ale parametrilor de strain. În ansamblu, răspunsul ecocardiografic a fost caracterizat prin reducerea grosimii parietale, ameliorarea GLS și creșterea indicelui volumului-bătaie, în absența unor modificări importante ale funcției diastolice sau ale ventriculului drept.

Tabel 3. **Modificările parametrilor IRM cardiaci după tratamentul cu Dara-CyBorD în amiloidoza cardiacă AL.**

Parametru	Baseline	Follow-up	p
FEVS (%)	**54.1 (52.3–58.8)**	**58.1 (52.5–60.4)**	**0.006**
FEVD (%)	58.1 (51.0–64.5)	55.0 (52.2–62.8)	0.382
grosime parietala (mm)	**17.0 (14.0–17.8)**	**15.5 (12.0–17.5)**	**0.034**
T1 nativ (ms)	**1190 (1145–1230)**	**1149 (1109–1195)**	**0.017**
ECV (%)	49.0 (45.0–56.0)	47.0 (43.0–53.0)	0.079
T2 (ms)	**54.0 (53.0–55.5)**	**51.0 (47.0–54.5)**	**0.005**
Masa VS (g/m2)	81.0 (69.0–99.0)	75.0 (66.2–105.5)	0.398
VTDVSi (mL/m²)	78.5 (67.0–91.5)	80.2 (76.2–92.8)	0.055
VTSVSi (mL/m²)	34.7 (27.6–46.8)	32.2 (29.6–43.8)	0.279
VTDVDi (mL/m²)	**69.7 (54.3–81.5)**	**62.4 (52.6–80.7)**	**0.005**
VTSVDi (mL/m²)	**28.6 (19.7–38.8)**	**24.5 (14.2–34.0)**	**0.013**

Valorile sunt exprimate ca mediană (interval intercuartilic). Comparațiile între evaluarea inițială și cea de urmărire au fost realizate utilizând testul Wilcoxon pentru eșantioane pereche. Valorile semnificative statistic sunt evidențiate cu caractere aldine.

IRM-ul cardiac a furnizat dovezi suplimentare ale răspunsului miocardic la tratament. Grosimea maximă a peretelui ventricular s-a redus semnificativ, de la 17,0 mm [14,0–17,8] la

15,5 mm [12,0–17,5] (p=0,034). Valorile T1 nativ au scăzut de la 1190 ms [1145–1230] la 1149 ms [1109–1195] (p=0,017), iar T2 de la 54,0 ms [53,0–55,5] la 51,0 ms [47,0–54,5] (p=0,005), sugerând reducerea expansiunii interstițiale și a leziunii sau edemului miocardic. ECV s-a redus numeric, de la 49,0% [45,0–56,0] la 47,0% [43,0–53,0], fără a atinge semnificație statistică (p=0,079), probabil ca urmare a dimensiunii reduse a cohortei și a variabilității tehnice inerente acestei determinări.

Principalul rezultat al acestui studiu este concordanța dintre răspunsul biologic și modificările imagistice sugestive pentru recuperarea miocardică. Reducerea semnificativă a NT-proBNP și a troponinei a fost însoțită de ameliorarea parametrilor ecocardiografici, evidențiată prin îmbunătățirea GLS, creșterea indicelui volumului-bătaie și reducerea grosimii septului interventricular. În paralel, IRM-ul cardiac a demonstrat scăderea valorilor T1 nativ și T2, reducerea grosimii maxime a peretelui ventricular și modificări favorabile ale parametrilor funcționali. Deși reducerea ECV nu a atins pragul de semnificație statistică, direcția modificării este compatibilă cu regresia parțială a încărcăturii amiloide miocardice.

Aceste rezultate susțin faptul că răspunsul cardiac în amiloidoza AL nu ar trebui evaluat exclusiv prin modificarea biomarkerilor serici. Ecocardiografia și IRM-ul cardiac efectuate în dinamică pot documenta recuperarea miocardică după tratamentul bazat pe daratumumab și pot contribui, în viitor, la rafinarea criteriilor de răspuns de organ.

Discuții

Interpretarea acestor rezultate trebuie realizată în contextul schimbării majore produse de introducerea regimului Dara-CyBorD în tratamentul amiloidozei AL. Studiul ANDROMEDA a demonstrat că asocierea dintre daratumumab, ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă îmbunătățește atât răspunsul hematologic, cât și răspunsul de organ comparativ cu schema CyBorD [78,138]. Cu toate acestea, răspunsul hematologic și recuperarea cardiacă nu sunt întotdeauna sincronizate, iar ameliorarea afectării de organ poate apărea cu întârziere după controlul clonei plasmocitare [131,139]. Studiul de față a urmărit să determine dacă un răspuns terapeutic profund este însoțit și de modificări structurale și funcționale detectabile prin imagistică cardiovasculară.

În prezent, evaluarea răspunsului cardiac se bazează în principal pe reducerea NT-proBNP [133]. Criteriile recente de răspuns gradat sugerează că reducerile mai importante ale biomarkerilor se asociază cu un prognostic progresiv mai favorabil și că răspunsul cardiac trebuie privit ca un continuum, și nu ca un fenomen binar [140,141]. Totuși, NT-proBNP este un marker indirect, influențat de funcția renală, ritmul cardiac, statusul volemic și tratamentele

suportive. Concordanța dintre ameliorarea biomarkerilor, îmbunătățirea GLS, creșterea indicelui volumului-bătaie, reducerea grosimii parietale și modificările parametrilor IRM observată în acest studiu sugerează că imagistica multimodală poate diferenția recuperarea miocardică reală de simpla ameliorare a biomarkerilor.

Rezultatele ecocardiografice sunt în concordanță cu mecanismele fiziopatologice ale recuperării miocardice. Îmbunătățirea GLS și a indicelui volumului-bătaie reflectă ameliorarea funcției longitudinale și a debitului cardiac, iar reducerea grosimii septului interventricular sugerează instalarea unui proces de remodelare miocardică inversă. Studii anterioare au demonstrat că GLS este unul dintre cei mai sensibili markeri ai afectării cardiace în amiloidoza AL și are valoare prognostică independentă [126]. Deoarece fracția de ejecție rămâne adesea păstrată până în stadiile tardive ale bolii, GLS și indicele volumului-bătaie pot identifica mai precoce recuperarea miocardică decât fracția de ejecție izolată.

IRM-ul cardiac oferă cele mai solide dovezi ale răspunsului la nivel tisular. Parametrii T1 nativ și ECV reflectă expansiunea compartimentului interstițial și încărcătura amiloidă, iar T2 poate evidenția edemul și leziunea miocardică [12,132]. Studii anterioare au demonstrat că modificările acestor parametri pot documenta regresia afectării miocardice după tratamentul eficient al amiloidozei AL [132]. În cohorta analizată, reducerea semnificativă a valorilor T1 nativ și T2, împreună cu tendința de scădere a ECV, susține existența unei recuperări biologice a miocardului. Lipsa semnificației statistice pentru ECV este explicabilă prin dimensiunea redusă a cohortei, variabilitatea tehnică a metodei și durata relativ scurtă a urmăririi.

Rezultatele studiului sugerează, de asemenea, că viitoarele criterii de răspuns cardiac în amiloidoza AL ar putea integra parametri imagistici alături de biomarkerii serici. Ecocardiografia și IRM-ul cardiac nu sunt destinate să înlocuiască biomarkerii, ci să îi completeze, prin identificarea pacienților la care răspunsul biologic este însoțit de recuperare structurală și tisulară a miocardului și prin clarificarea situațiilor în care biomarkerii și evoluția clinică sunt discordante. Validarea acestor observații necesită cohorte prospective multicentrice de dimensiuni mai mari.

Rezultatele trebuie interpretate în contextul limitărilor studiului. Designul monocentric, dimensiunea redusă a cohortei, perioada relativ scurtă de urmărire și absența unui grup comparator pot limita generalizarea concluziilor. De asemenea, cuantificarea seriată prin IRM cardiac este susceptibilă la variabilitate tehnică, iar tratamentele suportive nu au fost standardizate. Cu toate acestea, caracterul prospectiv al studiului, protocolul imagistic serial și concordanța dintre modificările biomarkerilor, ecocardiografiei și IRM-ului cardiac susțin

concluzia că terapia contemporană bazată pe daratumumab poate induce remodelare miocardică inversă măsurabilă în amiloidoza cardiacă AL.

Contribuțiile originale ale tezei

Cele cinci studii originale demonstrează rolul imagisticii cardiovasculare multimodale în evaluarea contemporană a amiloidozei cardiace, de la caracterizarea fenotipului și stratificarea riscului până la monitorizarea răspunsului la tratament.

În amiloidoza ATTR ereditară, genotipul s-a asociat cu diferențe importante privind vârsta de debut, expresia extracardiacă, severitatea afectării cardiace și interpretarea supraviețuirii. Integrarea GLS într-un model prognostic bazat pe NT-proBNP și eGFR a îmbunătățit stratificarea riscului comparativ cu sistemul NAC, iar evaluarea imagistică serială a demonstrat menținerea parametrilor structurali, funcționali și tisulari la pacienții tratați, susținând stabilizarea bolii ca obiectiv terapeutic relevant în era terapiilor modificatoare de boală.

În amiloidoza AL, disfuncția ventriculului drept s-a dovedit un marker independent al prognosticului, permițând identificarea unui subgrup de pacienți cu risc extrem de înalt prin extinderea sistemului european modificat Mayo. După tratamentul bazat pe daratumumab, răspunsul biologic a fost însoțit de ameliorarea parametrilor ecocardiografici și IRM, sugerând că recuperarea miocardică poate fi documentată direct prin imagistică multimodală.

În ansamblu, rezultatele acestei teze susțin integrarea imagisticii cardiovasculare multimodale în toate etapele managementului amiloidozei cardiace. Biomarkerii serici rămân fundamentali pentru evaluarea pacienților, însă interpretarea lor împreună cu informațiile furnizate de ecocardiografie și IRM cardiac permite o caracterizare mai completă a severității bolii, o stratificare prognostică mai precisă și o monitorizare mai fidelă a răspunsului la tratament.

CONSIDERAȚII FINALE

Prezenta teză susține faptul că amiloidoza cardiacă trebuie privită ca o boală dinamică și nu doar ca o cardiomiopatie infiltrativă progresivă. Introducerea terapiilor modificatoare de boală a schimbat obiectivele managementului clinic și, implicit, modul în care evaluăm evoluția pacienților. În amiloidoza ATTR, stabilizarea bolii reprezintă un obiectiv terapeutic relevant, iar imagistica cardiovasculară multimodală efectuată în dinamică poate documenta menținerea structurii, funcției și caracteristicilor tisulare ale miocardului. În amiloidoza AL, un răspuns hematologic profund poate fi însoțit de recuperare miocardică măsurabilă, evidențiată atât prin ecocardiografie, cât și prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă.

Rezultatele obținute susțin un model integrat de evaluare a pacienților cu amiloidoză cardiacă, bazat pe corelarea datelor clinice, a biomarkerilor serici și a imagisticii cardiovasculare. Biomarkerii rămân esențiali pentru diagnostic, stadializare și monitorizarea răspunsului la tratament, însă nu caracterizează în mod complet afectarea miocardică. Ecocardiografia oferă informații funcționale și hemodinamice accesibile în practica curentă, în timp ce IRM-ul cardiac permite caracterizarea cantitativă a modificărilor tisulare și evaluarea încărcăturii amiloide. Imagistica nucleară completează acest algoritm prin posibilitatea stabilirii diagnosticului neinvaziv al amiloidozei ATTR și al diferențierii subtipurilor bolii după excluderea unei gamapatii monoclonale.

Contribuțiile originale ale tezei au relevanță clinică în mai multe direcții. Studiile dedicate amiloidozei ATTR au caracterizat fenotipul populației românești cu varianta Glu54Gln, au propus un nou model de stratificare a riscului pentru pacienții cu ATTR ereditară tratați, bazat pe integrarea NT-proBNP, eGFR și GLS, și au demonstrat că stabilizarea parametrilor imagistici poate reprezenta un indicator al eficacității terapiilor modificatoare de boală. Studiile dedicate amiloidozei AL au demonstrat că evaluarea funcției ventriculului drept îmbunătățește stratificarea prognostică a pacienților cu afectare cardiacă avansată și au arătat că tratamentul bazat pe daratumumab poate fi însoțit de remodelare miocardică inversă documentată prin ecocardiografie și IRM cardiac.

În ansamblu, rezultatele acestei teze susțin integrarea imagisticii cardiovasculare multimodale în toate etapele managementului amiloidozei cardiace, de la diagnostic și stratificarea riscului până la monitorizarea răspunsului la tratament. Evaluarea longitudinală, bazată pe interpretarea integrată a biomarkerilor și a imagisticii, permite diferențierea progresiei, stabilizării și recuperării bolii și poate contribui la optimizarea momentului inițierii terapiei, la individualizarea monitorizării și la dezvoltarea viitoarelor criterii de răspuns de organ.

BIBLIOGRAFIE

1. Rambaran RN, Serpell LC. Amyloid fibrils Abnormal protein assembly. Prion. 2008;2. doi:10.4161/pri.2.3.7488
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2020;27(4):217-222. doi:10.1080/13506129.2020.1835263
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB072
4. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J. 2017;38(38):2879-2887. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX350
5. Staron A, Zheng L, Doros G, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. Blood Cancer J. 2021;11(8). doi:10.1038/s41408-021-00529-w
6. Witteles RM, Liedtke M. AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management. JACC CardioOncol. 2019;1(1):117-130. doi:10.1016/J.JACCAO.2019.08.002
7. Fontana M, Aimo A, Emdin M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: from cause to novel treatments. Eur Heart J. 2026;47(1):54-63. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAF667
8. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. Circulation. 2020;142(1):e7-e22.
9. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39(30):2799-2806. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX589
10. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(9):989-995.
11. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-1020. doi:10.1016/J.JACC.2016.06.033
12. Fontana M, Chacko LA, Martinez-Naharro A. Detailed Understating of Cardiac Amyloidosis by CMR: Towards Personalized Medicine. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(6):1311-1313. doi:10.1016/J.JCMG.2020.04.013
13. Gentile L, Diemberger I, Plante-Bordeneuve V, et al. Phenotypic characteristics of F64L, I68L, I107V, and S77Y ATTRv genotypes from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). PLoS One. 2024;19(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0292435
14. Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2022;18(2):17-26. doi:10.14797/MDCVJ.1066
15. Neculae G, Zaroui A, Kharoubi M, et al. A phenotypic comparison of the Romanian and French ATTRv cohorts: Glu54Gln founder pathogenic variant vs the most common variants in Western Europe. Int J Cardiol. 2025;419. doi:10.1016/J.IJCARD.2024.132714
16. Sanguinetti C, Minniti M, Susini V, et al. The Journey of Human Transthyretin: Synthesis, Structure Stability, and Catabolism. Biomedicines. 2022;10(8). doi:10.3390/BIOMEDICINES10081906
17. Hrncic R, Wall J, Wolfenbarger DA, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. American Journal of Pathology. 2000;157(4):1239-1246. doi:10.1016/S0002-9440(10)64639-1
18. Simon P, Behrens HM, Kristen A, Röcken C. Myocardial inflammatory cells in cardiac amyloidosis. Sci Rep. 2024;14(1). doi:10.1038/S41598-024-74289-5
19. Mazza G, Simons JP, Al-Shawi R, et al. Amyloid persistence in decellularized liver: biochemical and histopathological characterization. Amyloid. 2015;23(1):1. doi:10.3109/13506129.2015.1110518
20. Morfino P, Aimo A, Panichella G, Rapezzi C, Emdin M. Amyloid seeding as a disease mechanism and treatment target in transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2022;27(6):2187-2200. doi:10.1007/S10741-022-10237-7
21. Yee AW, Aldeghi M, Blakeley MP, et al. A molecular mechanism for transthyretin amyloidogenesis. Nat Commun. 2019;10(1):925. doi:10.1038/s41467-019-08609-z

22. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/AJH.26590
23. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J. 2021;11(5). doi:10.1038/s41408-021-00486-4
24. Schilling JD, Nuvolone M, Merlini G. The Pathophysiological and Therapeutic Implications of Cardiac Light-Chain Amyloidosis Compared With Transthyretin Amyloidosis. JACC Heart Fail. 2024;12(10):1781-1787. doi:10.1016/J.JCHF.2024.07.003
25. Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Ando Y. Origin of sporadic late-onset hereditary ATTR Val30Met amyloidosis in Japan. Amyloid. 2018;25(3):143-147. doi:10.1080/13506129.2018.1531842
26. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS. J Am Coll Cardiol. 2016;68(2):161-172. doi:10.1016/J.JACC.2016.03.596
27. Jercan A, Ene A, Jurcut R, et al. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):1-8. doi:10.1186/S13023-020-1309-9
28. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Mathew M, Maurer S. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. Heart Fail Rev. 2021. doi:10.1007/s10741-021-10080-2
29. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009;120(13):1203-1212. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
30. Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2023. doi:10.1016/J.JACC.2022.11.022
31. Neculae G, Adam R, Jercan A, et al. Cardiac amyloidosis is not a single disease: a multiparametric comparison between the light chain and transthyretin forms. ESC Heart Fail. 2024. doi:10.1002/EHF2.14852
32. Law S, Fontana M, Gillmore JD. Advances in Diagnosis and Treatment of Cardiac and Renal Amyloidosis. Cardiol Clin. 2021;39(3):389-402. doi:10.1016/J.CCL.2021.04.010
33. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
34. Morioka M, Takashio S, Nakashima N, et al. Correlation Between Cardiac Images, Biomarkers, and Amyloid Load in Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2022;11(12):24717. doi:10.1161/JAHA.121.024717
35. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation. 2007;116(21):2420-2426. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763
36. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, et al. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Transthyretin Amyloidosis. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5(12):1473-1474. doi:10.1016/J.JACEP.2019.10.013
37. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and Prognostic Significance of Low QRS Voltage Among the Three Main Types of Cardiac Amyloidosis. Am J Cardiol. 2014;114(7):1089-1093. doi:10.1016/J.AMJCARD.2014.07.026
38. Zhao L, Li J, Tian Z, Fang Q. Clinical correlates and prognostic values of pseudoinfarction in cardiac light-chain amyloidosis. J Cardiol. 2016;68(5):426-430. doi:10.1016/J.JJCC.2015.11.004
39. Cappelli F, Vignini E, Martone R, et al. Baseline ECG features and arrhythmic profile in transthyretin versus light chain cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail. 2020. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006619
40. Jurcut R, Jurcut J, Onciul S, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. doi:10.1093/ehjci/jeaa063
41. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Arch Neurol. 2005;62(7):1057-1062. doi:10.1001/ARCHNEUR.62.7.1057
42. Adams D, Ando Y, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021;268:2109-2122. doi:10.1007/s00415-019-09688-0
43. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: Definition for clinical research. Muscle Nerve. 2005;31(1):113-123. doi:10.1002/MUS.20233

44. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of Neuropathy and Autonomic Failure in Patients With Amyloidosis. Mayo Clin Proc. 2008;83(11):1226-1230. doi:10.4065/83.11.1226
45. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):11-21. doi:10.1056/NEJMOA1716153
46. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/NEJMOA1716793
47. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS+7. J Neurol Sci. 2019;405:116424. doi:10.1016/J.JNS.2019.116424
48. Gastrointestinal Manifestations of Amyloidosis. Am J Gastroenterol. Accessed March 17, 2023.
49. Lim AY, Lee JH, Jung KS, et al. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. Korean J Intern Med. 2015;30(4):496-505. doi:10.3904/KJIM.2015.30.4.496
50. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2040-2050. doi:10.1016/J.JACC.2018.07.092
51. Wang AY, Saini H, Tingen JN, et al. The Relationship Between Wild-Type Transthyretin Amyloid Load and Ligamentum Flavum Thickness in Lumbar Stenosis Patients. World Neurosurg. 2022;164:e113-e118. doi:10.1016/j.wneu.2022.04.008
52. Basdavanos A, Maurer MS, Ives L, et al. Prevalence of Orthopedic Manifestations in Patients With Cardiac Amyloidosis With a Focus on Shoulder Pathologies. Am J Cardiol. 2023;190:67-74. doi:10.1016/j.amjcard.2022.11.014
53. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. Hum Pathol. 2011;42(9):1259-1264. doi:10.1016/J.HUMPATH.2010.11.017
54. Sperry BW, Khedraki R, Gabrovsek A, et al. Cardiac Amyloidosis Screening at Trigger Finger Release Surgery. Am J Cardiol. 2021;160:96-98. doi:10.1016/j.amjcard.2021.08.049
55. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):895-905. doi:10.1002/EJHF.2198
56. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL Light-Chain Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016;68(12):1323-1341. doi:10.1016/J.JACC.2016.06.053
57. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(4):909-920. doi:10.1016/J.JCMG.2019.10.011
58. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(6):1299-1310. doi:10.1016/J.JCMG.2020.03.010
59. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation. 2015;132(16):1570-1579. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567
60. Barison A, Aquaro GD, Pugliese NR, et al. Measurement of myocardial amyloid deposition in systemic amyloidosis: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Intern Med. 2015;277(5):605-614. doi:10.1111/JOIM.12324
61. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1):69-80. doi:10.1016/J.JCMG.2019.03.026
62. Karamitsos TD, Papanastasiou CA. Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping for Cardiac Amyloidosis: The Best Way Forward. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1):81-82. doi:10.1016/J.JCMG.2019.04.011
63. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2. J Nucl Cardiol. 2019;27(2):659-673. doi:10.1007/S12350-019-01761-5
64. Rubinstein SM, Stockerl-Goldstein K. How to Screen for Monoclonal Gammopathy in Patients With a Suspected Amyloidosis. JACC CardioOncol. 2021;3(4):590-593. doi:10.1016/J.JACCAO.2021.07.001
65. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J. 2017;38(24):1905-1908. doi:10.1093/eurheartj/ehx047
66. Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):312-321. doi:10.1159/000508022

67. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. Amyloid. 2009;16(4):232-238. doi:10.3109/13506120903421850
68. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-2891. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003
69. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2851-2862. doi:10.1016/J.JACC.2020.04.022
70. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
71. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA. Serum cardiac troponins and NT-proBNP staging system for AL amyloidosis. J Clin Oncol. 2004;22(18):3751-3757.
72. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood. 2013;121(17):3420-3427. doi:10.1182/BLOOD-2012-12-473066
73. Zaroui A, Kharoubi M, Gounot R, et al. Prognostic Mortality Factors in Advanced Light Chain Cardiac Amyloidosis: A Prospective Cohort Study. ESC Heart Fail. 2024;11(3):1707-1719. doi:10.1002/EHF2.14671
74. Khwaja J, Ravichandran S, Bomsztyk J, et al. Limited Utility of Mayo 2012 Cardiac Staging System for Risk Stratification of Patients with Advanced Cardiac AL Amyloidosis. Blood. 2023;142(Suppl 1):537. doi:10.1182/BLOOD-2023-178243
75. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. Blood. 2022;139(19):2918-2930. doi:10.1182/BLOOD.2020008737
76. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. Amyloid. 2022;29(1):1-7. doi:10.1080/13506129.2021.2002841
77. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for systemic AL amyloidosis. Amyloid. 2022. doi:10.1080/13506129.2022.2093635
78. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58. doi:10.1056/NEJMOA2028631
79. Palladini G, Schönland SO, Sanchorawala V, et al. Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain amyloidosis. Amyloid. 2021;28(1):1-2. doi:10.1080/13506129.2020.1868810
80. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. JACC CardioOncol. 2021;3(4):488-505. doi:10.1016/J.JACCAO.2021.06.006
81. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the ATTR-ACT and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021;23(2):277-285. doi:10.1002/EJHF.2027
82. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2013;310(24):2658-2667. doi:10.1001/JAMA.2013.283815
83. Gilad A, Joshi T, Mendelson L, et al. Treating transthyretin amyloid cardiomyopathy: a comparison of diflunisal and tafamidis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(18):3296. doi:10.1016/S0735-1097(21)04650-7
84. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of V122I transthyretin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(24):9992-9997. doi:10.1073/PNAS.1300761110
85. Masri A, Aras M, Falk RH, et al. Long-term safety and tolerability of acoramidis in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2022;79(9):227. doi:10.1016/S0735-1097(22)01218-9
86. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024;390(2):132-142. doi:10.1056/NEJMOA2305434
87. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, et al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(1):189-199. doi:10.1016/J.JCMG.2020.07.043
88. Maurer MS, Fontana M, Berk JL, et al. Primary Results from APOLLO-B, a Phase 3 Study of Patisiran in Patients with Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Cardiomyopathy.
89. Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. N Engl J Med. 2023;389(17):1553-1565. doi:10.1056/NEJMOA2300757

90. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;392(1):33-44. doi:10.1056/NEJMOA2409134
91. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Amyloid. 2023;30(1). doi:10.1080/13506129.2022.2091985
92. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(6):493-502. doi:10.1056/NEJMOA2107454
93. Gillmore JD, Gane E, Täubel J, et al. Nexiguran Ziclumeran Gene Editing in Hereditary ATTR with Polyneuropathy. N Engl J Med. 2025;393(14):1375-1386. doi:10.1056/NEJMOA2510209
94. Khouri MG, Griffin JM. Anti-Fibril Depleters: The Dawn of a New Treatment Era in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy? Circulation. 2026;153(4):226-229. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.125.078276
95. Suhr OB, Grogan M, Silva AM da, et al. PRX004 in variant ATTRv amyloidosis: phase 1 study. Amyloid. 2025;32(1):14-21. doi:10.1080/13506129.2024.2420809
96. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. Nature. 2010;468(7320):93-97. doi:10.1038/nature09494
97. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. JACC CardioOncol. 2020;2(3):414-424. doi:10.1016/J.JACCAO.2020.06.007
98. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and Tolerability of Neurohormonal Antagonism in Cardiac Amyloidosis. Eur J Intern Med. 2020;80:66-72. doi:10.1016/J.EJIM.2020.05.015
99. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, et al. Beta-Blocker Exposure and Survival in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2022;97(2):261-273. doi:10.1016/j.mayocp.2021.08.006
100. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis. Clin Auton Res. 2019;29(1):33-44. doi:10.1007/S10286-019-00623-X
101. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMOA2107038
102. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2024;83(24):2411-2422. doi:10.1016/J.JACC.2024.03.429
103. Lang FM, Teruya S, Cuomo M, et al. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors for Amyloid Light-Chain Cardiomyopathy. J Card Fail. 2024;30(12):1641-1646. doi:10.1016/j.cardfail.2024.06.009
104. Feng DL, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2009;119(18):2490-2497. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014
105. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. Chest. 1993;104(2):618-620. doi:10.1378/CHEST.104.2.618
106. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. ESC Heart Fail. 2018;5(5):772-779. doi:10.1002/EHF2.12308
107. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2019;73(5):589-597. doi:10.1016/J.JACC.2018.10.079
108. Black-Maier E, Rehorn M, Loungani R, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis. PACE. 2020;43(9):913-921. doi:10.1111/PACE.13992
109. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death prevention. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC262
110. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. Heart Rhythm. 2012;9(7):1069-1075. doi:10.1016/J.HRTHM.2012.02.033
111. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016;35(1):1-23. doi:10.1016/J.HEALUN.2015.10.023
112. Griffin JM, Baughan E, Rosenblum H, et al. Surveillance for disease progression of transthyretin amyloidosis after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2022;41(2):199-207. doi:10.1016/J.HEALUN.2021.10.007
113. Michelis KC, Zhong L, Tang WHW, et al. Durable Mechanical Circulatory Support in Amyloid Cardiomyopathy: Insights From INTERMACS. Circ Heart Fail. 2020;13(12):E007931. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007931

114. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: THAOS. Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehz173
115. Gentile L, Coelho T, Dispenzieri A, et al. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from THAOS. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1). doi:10.1186/S13023-023-02962-5
116. Waddington-Cruz J, Wixner J, Amass L, Kiszko J, Chapman D. Characteristics of Patients with Late- vs. Early-Onset Val30Met Transthyretin Amyloidosis from THAOS. Neurol Ther. doi:10.1007/s40120-021-00258-z
117. Neculae G, Adam R, Beyer R, et al. Novel transthyretin variant linked to cardiac amyloidosis in the Romanian population. Arch Cardiovasc Dis. 2024;117(1):S38-S39. doi:10.1016/J.ACVD.2023.10.068
118. Damy T, Zaroui A, de Tournemire M, et al. Changes in amyloidosis phenotype over 11 years in a cardiac amyloidosis referral centre cohort in France. Arch Cardiovasc Dis. 2023;116(10):433-446. doi:10.1016/J.ACVD.2023.07.003
119. Conceição I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of TTR mutation carriers. Amyloid. 2019;26(1):3-9. doi:10.1080/13506129.2018.1556156
120. Damy T, Bourel G, Slama M, et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study. Orphanet J Rare Dis. 2023;18:345. doi:10.1186/s13023-023-02933-w
121. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes. Circ Heart Fail. 2015;8(3):519-526. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890
122. Garcia-Pavia P, Kristen AV, Drachman B, et al. Survival in a Real-World Cohort of Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated With Tafamidis: THAOS. J Card Fail. 2024. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2024.06.003
123. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMOA1805689
124. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024. doi:10.1056/NEJMOA2409134
125. Giblin GT, Cuddy SAM, González-López E, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(8):1029. doi:10.1093/EHJCI/JEAC049
126. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, et al. Incremental Value of Global Longitudinal Strain for Predicting Survival in Advanced AL Amyloidosis. JACC CardioOncol. 2020;2(2):223. doi:10.1016/J.JACCAO.2020.05.012
127. Witteles R, Jefferies JL, Kapa S, et al. Atrial Fibrillation as a Prognostic Factor for All-Cause Mortality in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC CardioOncol. 2024;6(4):592-598. doi:10.1016/J.JACCAO.2024.03.007
128. Barroso FA, Coelho T, Dispenzieri A, et al. Characteristics of patients with autonomic dysfunction in THAOS. Amyloid. 2022;29(3):175-183. doi:10.1080/13506129.2022.2043270
129. Patel R, Martinez-Naharro A, Razvi Y, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: natural history and treatment response. J Cardiovasc Magn Reson. 2024;26:100356. doi:10.1016/j.jocmr.2024.100356
130. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(5):810-819. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.006
131. Sidana S, Milani P, Binder M, et al. A validated composite organ and hematologic response model for early assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. Blood Cancer J. 2020;10(4):41. doi:10.1038/s41408-020-0306-5
132. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. Eur Heart J. 2022;43(45):4722-4735. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC363
133. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Validation of the Criteria of Response to Treatment in AL Amyloidosis. Blood. 2010;116(21):1364. doi:10.1182/BLOOD.V116.21.1364.1364
134. Tjahjadi C, Fortuni F, Stassen J, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Cardiac Amyloidosis. Am J Cardiol. 2022;173:120-127. doi:10.1016/j.amjcard.2022.02.048
135. Ghio S, Perlini S, Palladini G, et al. Importance of the Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function in AL Amyloidosis. Eur J Heart Fail. 2007;9(8):808-813. doi:10.1016/J.EJHEART.2007.05.006

136. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(5):416-422. doi:10.1093/EJECHOCARD/JER289
137. Tomasoni D, Adamo M, Porcari A, et al. Right ventricular to pulmonary artery coupling and outcome in cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(10):1405-1414. doi:10.1093/EHJCI/JEAD145
138. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC. Daratumumab-based treatment for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58.
139. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis: consensus opinion. Am J Hematol. 2005;79:319-328. doi:10.1002/ajh.20381
140. Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniowski B, et al. Graded Cardiac Response Criteria for Systemic Light Chain Amyloidosis. J Clin Oncol. 2023;41(7):1393-1403. doi:10.1200/JCO.22.00643
141. Muchtar E, Geyer S, Merlini G, Gertz MA. Patients with a cardiac complete response in AL amyloidosis have survival rates similar to those of a matched general population. Blood. 2024;144(7):790-793. doi:10.1182/BLOOD.2024024623