



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



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

Aportul Medicinii Nucleare în
Managementul Diagnostic și Terapeutic al Amiloidozie Cardiace

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. JURCUȚ RUXANDRA-OANA

Student-doctorand:

STAN CLAUDIU-ADRIAN

2026

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

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ – Stadiul actual al cunoașterii	1
Capitolul 1. Amiloidul și amiloidoza cardiacă	2
1.1. Amiloidul.....	2
1.2. Amiloidoza cardiacă	2
Capitolul 2. Diagnosticul amiloidozei cardiace	6
2.1. Manifestările clinice	6
2.2. Electrocardiografia.....	7
2.3. Ecocardiografia	8
2.4. Rezonanța magnetică cardiacă	12
2.5. Imagistica radionuclidică	14
2.5.1. Scintigrafia cu ¹²³ Iod-SAP	14
2.5.2. Scintigrafia cu ¹²³ Iod-MIBG	15
2.5.3. SPECT cu bifosfonați	16
2.5.3.1. Afinitatea bifosfonaților pentru amiloid	16
2.5.3.2. Bifosfonații validați.....	16
2.5.3.3. Rezultate fals pozitive și fals negative	17
2.5.3.4. Protocolul de achiziție	18
2.5.3.5. Protocolul de interpretare	18
2.5.3.6. Acuratețea diagnostică a SPECT	20
2.5.4. PET în amiloidoză	20
2.6. Biomarkerii serici	22
2.6.1. Biomarkerii cardiaci	22
2.6.2. Biomarkerii amiloidozei AL	23
2.7. Algoritmul diagnostic al amiloidozei cardiace.....	23
2.8. Stadializarea bolii.....	25
Capitolul 3. Tratamentul amiloidozei cardiace	26
3.1.Tratamentul țintit al amiloidozei AL	26
3.1.1. Transplantul autolog de celule stem (ASCT)	26
3.1.2. Inhibitorii proteazomilor	26
3.1.3. Agenții imunomodulatori	26

3.1.4. Imunoterapia	27
3.1.5. Răspunsul la terapie	27
3.2. Tratamentul țintit al amiloidozei ATTR	27
3.2.1. Stabilizatorii tetramerului TTR	27
3.2.2. Inhibitorii sintezei TTR	28
3.2.2.1. Molecule mici interferente cu ARN mesager (siRNA)	29
3.2.2.2. Oligonucleotide antisens (ASO)	30
3.2.3. Molecule care degradează fibrilele ATTR	30
3.2.4. Imunoterapia anti-fibrile ATTR	30
3.2.5. Studii în terapia genică	31
3.2.6. Terapii adiționale	31
3.3. Tratamentul simptomelor în CA	31
3.4. Monitorizarea progresiei bolii în CA-ATTR	32
3.5. Transplantul cardiac	34
II PARTEA ORIGINALĂ – Contribuții personale	36
Capitolul 4. Gradul de conștientizare al medicilor de medicină nucleară din România cu privire la diagnosticul de amiloidoză cardiacă - un studiu bazat pe sondaj.....	37
4.1. Introducere	37
4.2. Material și metodă	38
4.3. Rezultate	39
4.3.1. Participanții la sondaj	39
4.3.2. Experiența cu amiloidoză cardiacă	40
4.3.3. Amiloidoză cardiacă - Conștientizarea imagistică	41
4.3.4. Amiloidoză cardiacă în Laboratorul de Medicină Nucleară	43
4.4. Discuții	45
4.4.1. Implicarea mMN în „Echipa de amiloidoză”	46
4.4.2. Incidentaloame ale CA-ATTR în scintigrafia osoasă	47
4.4.3. Semnificația captării cardiace și tipurile de radiofarmaceutice cu bifosfonați	47
4.4.4. Aspecte practice în Laboratorul de Medicină Nucleară	48
4.4.5. Valoarea SB comparativ cu alte investigații	50
4.4.6. Varianta „românească” a amiloidozei ATTR Glu54Gln	50
4.4.7. Ținte educaționale	51
4.5. Limitele studiului	51
4.6. Concluzii	52

Capitolul 5. Acuratețea diagnostică a scintigrafiei cu bifosfonați în cardiomiopatia

ATTRGlu54Gln	53
5.1. Introducere.....	53
5.2. Metode.....	53
5.2.1. Designul studiului și populația	53
5.2.2. Colectarea datelor	54
5.2.3. Biomarkerii serici.....	54
5.2.4. Electrocardiografia (ECG).....	54
5.2.5. Ecocardiografia.....	54
5.2.6. Scintigrafia cu bifosfonați (SB).....	55
5.2.6.1. Pregătirea pacienților și achiziția datelor.....	55
5.2.6.2. Procesarea și interpretarea.....	55
5.2.7. Examinarea histologică.....	56
5.2.8. Testarea genetică.....	56
5.2.9. Analiza statistică.....	56
5.3. Rezultate.....	56
5.3.1. Constatări ale scintigrafiei.....	57
5.3.2. Sensibilitatea diagnostică.....	58
5.3.3. Evaluarea semicantitativă a SB cardiacă.....	58
5.3.4. Captarea extracardiacă WB și SPECT	60
5.3.5. Cazuri caracteristice.....	61
5.4. Discuții.....	63
5.4.1. Prevalența amiloidozei ATTR-Glu54Gln în România	63
5.4.2. Diagnosticul amiloidozei ATTR	64
5.4.3. Legarea bifosfonaților la proteinele fibrilare amiloide TTR	64
5.4.4. Precizia diagnostică în detectarea CA-ATTRGlu54Gln	64
5.4.5. Diferențe conceptuale între raporturile H/CL și H/L	65
5.4.6. Captarea hepatică a bifosfonaților	66
5.5. Limitele studiului.....	67
5.6. Concluzii.....	67
Capitolul 6. Încărcarea amiloidă segmentară și globală și mecanica miocardică: o comparație	
imagistică multimodală.....	68
6.1. Introducere	68
6.2. Metode	69
6.2.1. Populația studiată	69

6.2.2. Achiziția și analiza imaginilor	69
6.2.2.1 Ecocardiografie transtoracică standard (ETT)	69
6.2.2.2 Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRMc)	69
6.2.2.3 SPECT cardiac cu bifosfonați (SPECTc)	69
6.2.3 Analiza Segmentară	70
6.2.4 Analiza statistică	71
6.3 Rezultate	71
6.3.1 Populația de pacienți	71
6.3.2 Relații segmentare între captarea scintigrafică, volumul extracelular și mecanica miocardică	73
6.3.3 Analiza gradientului bază-apex	75
6.3.4. Determinanți ai funcției globale	76
6.3.5 Evidențierea cazului tipic	76
6.4. Discuții	78
6.4.1 Principalele constatări	78
6.4.2 Captarea semicantitativă prin SPECT ca marker al încărcăturii amiloide miocardice	78
6.4.3 Relația dintre încărcătura amiloidă și mecanica miocardică	79
6.4.4 Modele de distribuție de la bază la apex	79
6.4.5 Implicații clinice	79
6.4.6. Limitări	80
6.4.7. Direcții viitoare de studiu	80
Capitolul 7. Concluzii și Contribuții Personale	80
7.1. Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică	82
7.2. Avantajele și dezavantajele tehnico-economice	82
7.3. Problemele rămase nerezolvate	82
7.4. Direcții de cercetare.	83
7.5. Contribuții proprii	84
7.5.1. Cunoașterea amiloidozei cardiace în rândul medicilor de medicină nucleară din România - un studiu bazat pe sondaj	83
7.5.2 Acuratețea diagnostică a scintigrafiei cu bifosfonați în cardiomiopatia ATTRGlu54Gln	85
7.5.3 Încărcarea amiloidă segmentară și globală și mecanica miocardică: o comparație imagistică multimodală	86
Bibliografie	88
Anexe	97

Partea generală

Stadiul actual al cunoașterii

Introducere

Amiloidozele reprezintă un grup semnificativ de proteinopatii cauzate de boli sistemice, mutații genetice sau îmbătrânire, cu rezultate dependente de momentul diagnosticului. Proteinele fibrilare depuse în spațiul extracelular duc la structuri disfuncționale și insuficiență multiorganică [1].

Amiloidoza cardiacă implică disfuncție biventriculară, determinată de rigiditatea miocardică, și este cauza principală de morbiditate și mortalitate în amiloidoza multisistemică. Majoritatea cazurilor se datorează proteinelor amiloide AL (lanț ușor de imunoglobulină) și ATTR (transtiretină). Amiloidoza AL rezultă din proliferarea necontrolată a plasmocitelor, ducând la infiltrarea organelor de către lanțurile ușoare, cu anomalii de agregare. Netratată, are o supraviețuire mediană de aproximativ 6 luni [2,3].

Amiloidoza ATTR, care are atât forme ereditare (v), cât și forme de tip sălbatic (wt), legate de înaintarea în vârstă, se manifestă prin simptome neurologice, cardiace și periferice. Amiloidoza ATTRwt afectează inima în toate cazurile, cu o supraviețuire mediană de 57 de luni, în timp ce amiloidoza ATTRv se localizează la nivelul inimii în 30-100% din cazuri, având o supraviețuire mediană de 31 de luni, în funcție de mutația specifică [4].

Diagnosticul Amiloidozei

Manifestări clinice

Heterogenitatea a manifestărilor clinice întârzie de obicei diagnosticul până când se atinge epuizarea funcțională a organelor și țesuturilor afectate [5]. Transtiretina modificată induce o cardiomiopatie lent progresivă, în timp ce amiloidoza AL asociază adesea o proteinurie de grad nefrotic. Manifestările neurologice și ale sistemului autonom periferic sau cele digestive și musculo-scheletice au penetranță variabilă [2]. CA-ATTR determină mai des manifestări ale țesutului tenosinovial, în forma dobândită [6].

Electrocardiografia

Hipovoltajul complexului QRS este întâlnit în stadiile avansate de amiloidoza cardiacă la 1/3 dintre pacienți și este însoțit de un raport voltaj-masă scăzut, mai caracteristic datorită infiltrării amiloide, mai degrabă decât hipertrofiei cardiomiocitelor. Aritmiile cardiace cauzate de interferența proteinelor fibrilare și semne precum pseudoinfarctul inferior sunt semne de alarmă ale CA. Deși modificările ECG nu sunt specifice, ele ridică suspiciunea clinică atunci când sunt combinate cu alte semne de avertizare [4,7,8].

Ecocardiografia

Este o investigație imagistică de primă alegere la pacienții cu insuficiență cardiacă, atât pentru precizarea etiologiei, cât și pentru urmărirea evoluției. Cu o rezoluție temporală crescută, bine tolerată de pacienți, identifică hipertrofia ventriculară stângă din cardiomiopatia amiloidă (CA) și alte cauze ale

acesteia, cum ar fi stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică. Principalele dezavantaje ale metodei sunt lipsa specificității pentru subtipurile cardiomiopatiei amiloide, și a modificărilor din stadiile incipiente și calitatea imaginii dependentă de pacient [8].

Rezonanța magnetică cardiacă (RMc)

Valoarea clinică a RMc este subliniată în două scenarii clinice: diferențierea substratului HVS din CA față de alte cardiomiopatii și evaluarea infiltrării cardiace precoce din amiloidoza sistemică. RMc poate exclude amiloidoza cardiacă și poate oferi substratul etiologic în prezența unei cardiomiopatii restrictive decelate ecografic. Totuși, RMc nu poate face diferența între cardiomiopatia ATTR și AL [9].

Imagistica radionuclidică

Există patru categorii de radiotrasori pentru imagistica amiloidozei: trei pentru imagistica nucleară convențională și una pentru PET. Scintigrafia cu amiloid seric P (SAP), utilizată de peste 30 de ani, este utilă pentru diagnosticarea amiloidozei sistemice, dar mai puțin eficientă în cazurile cardiace. Imagistica denervării cardiace utilizează analogul norepinefrinei metaiodobenzilguanidina (MIBG) pentru a detecta modificările precoce ale transducerii simpatice. Imagistica PET utilizează radiofarmaceutice care vizează amiloidoza, dar nu poate diferenția între amiloidoza ATTR și AL. Scintigrafia cu bifosfonați este metoda preferată pentru diagnosticarea amiloidozei cu transtiretină datorită sensibilității și specificității sale ridicate în diagnosticul nonbiptic al amiloidozei cardiace. Un avantaj cheie al imagisticii radionuclidice este capacitatea sa de a evalua boala sistemică, în special prin scanare cardiacă [9,10].

Biomarkerii serici

NT-proBNP este adesea crescut în amiloidoza cardiacă, uneori mai mult decât modificările ecocardiografice. Acesta, împreună cu nivelurile de troponină, ajută la identificarea riscului în sistemele de stadializare Mayo [4].

Un diagnostic pozitiv de amiloidoză AL necesită descoperirea de celule plasmactice anormale în măduva osoasă. Electroforeza proteinelor serice și urinare cu imunofixare detectează proteinele monoclonale, în timp ce raportul lanțurilor ușoare Kappa/Lambda (K/L) identifică lanțurile ușoare anormale [2,3].

Algoritmul diagnostic

Semnele clinice ale țesuturilor și organelor afectate, împreună cu modificările ECG și imagistica, ridică suspiciunea diagnostică de amiloidoză. Scorurile de risc ajută la clasificare, în timp ce testele neinvazive, precum SPECT cu bifosfonați și biomarkerii amiloidozei AL (imunofixarea FLC serică și urinară și raportul K/L), ajută la diagnosticul amiloidozei, cu transtiretină sau cu lanțuri ușoare (Figura 1).

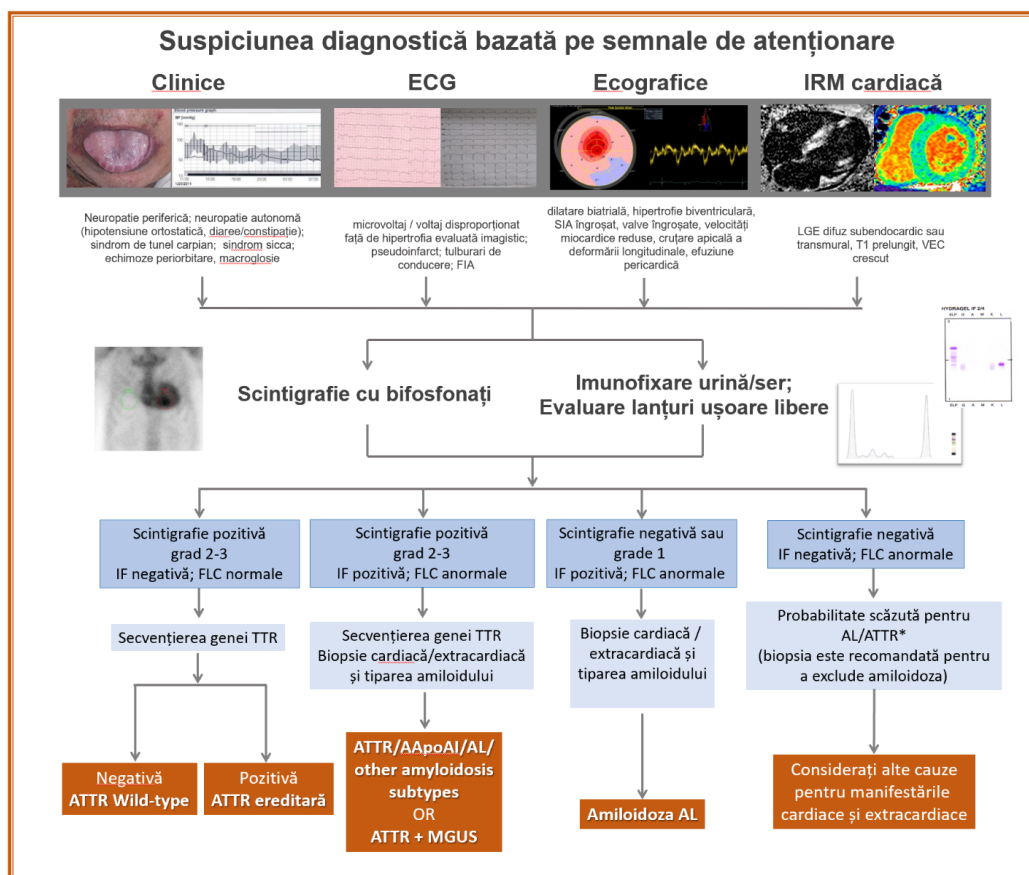


Figura 1: Algoritmul diagnostic în amiloidoza cardiacă. Imagini din cazuistica Centrului de Expertiza pentru Boli Cardiovasculare Genetice Rare, prin amabilitatea Dr. Robert Adam și a Laboratorului de Medicină Nucleară din cadrul Institutului Clinic Fundeni.

** Excepție fac purtătorii asimptomatici descoperiți în urma screeningului familial sau formele rare de CA-ATTR cu aviditate scăzută pentru bifosfonat. FLC=lanțuri ușoare libere, IF=imunofixare, MGUS=gamapatie monoclonală cu semnificație incertă, VEC=volum extracelular, LGE=captare tardivă de gadolinu.*

Tratamentul amiloidozei

În amiloidoza AL, doar 20% dintre pacienți sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem. Schema chimioterapică combinată cu ciclofosamidă, bortezomib și dexametazonă (CyBorD) atinge rate de răspuns hematologic de până la 65% și rate de răspuns complet de până la 25%. Agenții imunomodulatori au rate de răspuns de 40 până la 60%. Imunoterapia cu daratumumab a demonstrat rezultate mai bune decât CyBorD la pacienții cu boală recidivantă sau refractară [11,12,13].

În prezent, terapia țintită a amiloidozei cardiace ATTR include stabilizatorii tetramerului TTR. Tratamentul de primă alegere al polineuropatiei, cu sau fără cardiomiopatie, este reprezentat de moleculele mici interferente cu ARNm și oligonucleotidele antisens. Moleculele care degradează fibrilele ATTR, alături de imunoterapia antifibrile și terapiile genice, creează perspective favorabile asupra prognosticului și ratelor de remisiune completă în amiloidoza ATTR [14,15].

În prezent, nu există o terapie specifică pentru insuficiența cardiacă la acești pacienți. Diureticele reprezintă terapia suportivă principală pentru gestionarea simptomelor. Progresia bolii determină un risc tromboembolic crescut, iar anticoagularea la acești pacienți, chiar și cu ritm sinusal, este protectivă [10].

Partea originală - contribuții personale.

Gradul de conștientizare al medicilor de medicină nucleară din România în diagnosticul amiloidozei cardiace - un studiu bazat pe sondaj

Introducere

Diagnosticul precoce al amiloidozei cardiace este crucial pentru un tratament eficient, în special odată cu aprobarea recentă a stabilizatorilor de transtiretină (TTR), care au demonstrat o reducere a mortalității și a spitalizărilor legate de cardiomiopatia amiloidă cu TTR (CA-ATTR). Studiul nostru a utilizat un chestionar dedicat medicilor de medicină nucleară (mMN) din România pentru a evalua cunoașterea caracteristicilor de diagnostic ale amiloidozei cardiace și impactul acesteia asupra practicii lor.

Material și metodă

Un chestionar online a fost distribuit mMN din țară în perioada 1 octombrie 2020 - 31 ianuarie 2021. Acesta a inclus 31 de întrebări, axate pe date generale despre calificarea medicilor și caracteristicile de diagnostic ale amiloidozei cardiace, în special protocoalele de achiziție și interpretare. Din aproximativ 65 de mM din România, au participat 35 (53%), răspunsurile fiind anonime și voluntare. Nu a fost necesară aprobarea comitetului de etică, deoarece participanții au fost informați cu privire la intenția de publicare a rezultatelor. Datele au fost colectate și analizate ca procente din totalul răspunsurilor.

Rezultate

Participanții la sondaj

Dintre cei 35 de participanți la sondaj, 85% au practicat în cele mai mari 3 centre universitare din România: 45% în București, 28% în Iași și 11% în Cluj. Nivelul de pregătire al respondenților în specialitatea medicină nucleară a fost: 62% medici primari, 22% medici specialiști și 14% medici rezidenți.

Experiența în diagnosticul amiloidozei cardiace

74% dintre participanți au observat o acumulare difuză de bifosfonați în inimă la scintigrafiile osoase. Captarea miocardică a indicat : CA-AL la 3% și un aspect incert de CA la 9% dintre participanți.

Conștientizarea imagistică a CA

5% dintre participanți au observat captare cardiacă la scintigrafia osoasă și nu au clasificat-o drept CA-ATTR. 75% au observat o CA-ATTR; dintre aceștia, numai 14% au telefonat medicului trimițător.

Amiloidoza cardiacă în Laboratorul de Medicină Nucleară

Numai 69% efectuează achiziția SPECT, în timp ce doar 88% utilizează scorul vizual Perugini.

Discuții

Implicarea mMN în „Echipa de amiloidoză”

Numai 1/3 dintre participanți sunt implicați în diagnosticul CA-ATTR, iar dintre aceștia, 44% efectuează între 2 și 4 scintigrafii cu bifosfonați pe lună pentru acest diagnostic.

Incidentaloma ale CA-ATTR în scintigrafia osoasă

CA-ATTR este o boală rară, dar adesea subestimată ca prevalență, chiar și de către cardiologi [16]. Alte specialități care trimit pacienți pentru scintigrafie osoasă pot rata diagnosticul CA-ATTR.

Semnificația captării cardiace și tipurile de radiofarmaceutice cu bifosfonați

Scorul vizual Perugini pentru aproape o treime dintre participanți este evaluat în mod inexact ca absorbție cardiacă în raport cu sistemul osos, mai degrabă decât cu arcurile costale. În plus, mai mult de jumătate dintre participanți nu știau că MDP nu este recomandat pentru diagnosticarea ATTR-CA din cauza sensibilității sale scăzute.

Aspecte practice în Laboratorul de Medicină Nucleară

Dozele administrate de radiotrasor și intervalul de timp până la efectuarea achiziției nu sunt unanim cunoscute. Procedura SPECT, obligatorie [9], nu este efectuată decât de 64% dintre respondenți. Peste 1/3 dintre participanți nu efectuează un diagnostic complet calitativ și semicantitativ (scorul Perugini) recomandat de ghidurile actuale (Figura 2).

Valoarea SB comparativ cu alte investigații

Avantajul SB este dat de disponibilitatea radiotrasorilor recomandați pentru diagnosticul CA-ATTR în România, alături de capacitatea SB de a contribui la diagnosticul neinvaziv al amiloidozei cardiace.

Limitele studiului

Ținând cont de comunitatea redusă a mMN din România, comparativ cu alte specialități, adresabilitatea chestionarului a fost scăzută. Totuși, participanții la studiu au fost din cele trei mari centre universitare, iar numărul respondenților a depășit jumătate din comunitatea mMN din România.

Concluzii

În România, medicii de medicină nucleară sunt parțial familiarizați cu diagnosticul CA prin scintigrafie, cu cunoștințe variabile despre potențialul său diagnostic, standardizare, radiotrasorii recomandați, timpii de achiziție și algoritmi de interpretare (Figura 2).

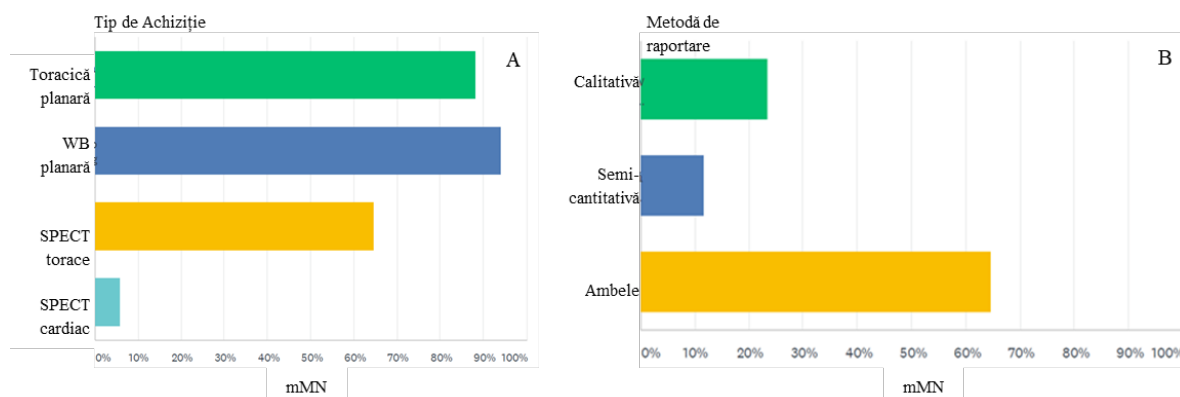


Figura 2: Răspunsuri reprezentative la chestionar (A) Protocol de achiziție a imaginilor în diagnosticul CA-ATTR, WB = corp întreg, SPECT torace = tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici (B) Raportarea captării de ^{99m}Tc -bisfosfonat în miocard.

Acuratețea diagnostică a scintigrafiei cu bifosfonați în cardiomiopatia

ATTRGlu54Gln

Introducere

Scintigrafia cu bifosfonați marcați cu tehneciū (99mTc) a devenit un instrument de diagnostic neinvaziv pentru CA-ATTR [4,7,9]. Deși acuratețea sa diagnostică este bine stabilită pentru variantele comune, eficacitatea sa în detectarea anumitor variante, cum ar fi Ser97Tyr, Phe64Leu, a fost suboptimală [7,17]. Acest studiu a avut ca scop evaluarea performanței diagnostice a scintigrafiei cu bifosfonați în cazul CA-ATTR cu mutația Glu54Gln și evaluarea corelației acesteia cu constatările clinice și imagistice.

Material și metodă

Am realizat un studiu descriptiv, retrospectiv și multicentric, care a implicat patru centre din România și un centru din Florența, Italia, incluzând 22 de pacienți simptomatici cu amiloidoză ATTR și 4 purtători asimptomatici care aveau varianta Glu54Gln confirmată. Am efectuat o evaluare cuprinzătoare care a inclus electrocardiografie, ecocardiografie, scintigrafie cu bifosfonați și biomarkeri clinici, între februarie 2017 și ianuarie 2023, iar purtătorii asimptomatici au fost ulterior excluși din studiu.

Rezultate

Toți pacienții simptomatici ($n = 22$) cu CA-ATTR confirmată histologic au avut rezultate pozitive la scintigrafia cu bifosfonați (SB) cu o sensibilitate de 100%. Nu s-au observat rezultate fals negative la purtătorii asimptomatici ($n = 4$). Scorul vizual Perugini a fost corelat cu severitatea bolii, scorurile de gradul 3 fiind asociate cu afectare cardiacă avansată. Am propus un nou parametru, raportul inimă-captare hepatică (H/L), care a demonstrat o corelație pozitivă puternică atât cu raportul inimă-captare contralaterală (H/CL) ($R^2 = 0,768$, $p < 0,001$), cât și cu grosimea septului interventricular ($R^2 = 0,584$, $p < 0,001$), precum și o corelație slabă cu deformația longitudinală globală a ventriculului stâng ($R^2 = 0,212$, $p = 0,023$) (Figura 3).

Discutii

Prevalența amiloidozei ATTR-Glu54Gln în România

În România, cea mai frecventă mutație TTR este Glu54Gln, identificată de Coriu și colab. în 2012, originară în principal din nord-estul țării, în special din Todirești, județul Suceava [18]. Prevalența amiloidozei ATTRv în România este de 1,02 la milion de locuitori (0,76 pentru mutația ATTR-Glu54Gln), cu 2,39 la 100.000 de locuitori în județul Suceava [19].

Precizia diagnostică în detectarea CA-ATTRGlu54Gln

Studiul nostru a arătat că SB detectează eficient CA-ATTRGlu54Gln, cu un scor Perugini de G2/G3 care oferă o sensibilitate de 100% pentru afectarea miocardică. Scintigrafiile negative au exclus în mod fiabil amiloidoza cardiacă la purtătorii asimptomatici. Aceste rezultate se aliniază cu datele din literatură privind sensibilitatea de detecție a CA-ATTR pentru majoritatea mutațiilor TTR [4,7,8,9].

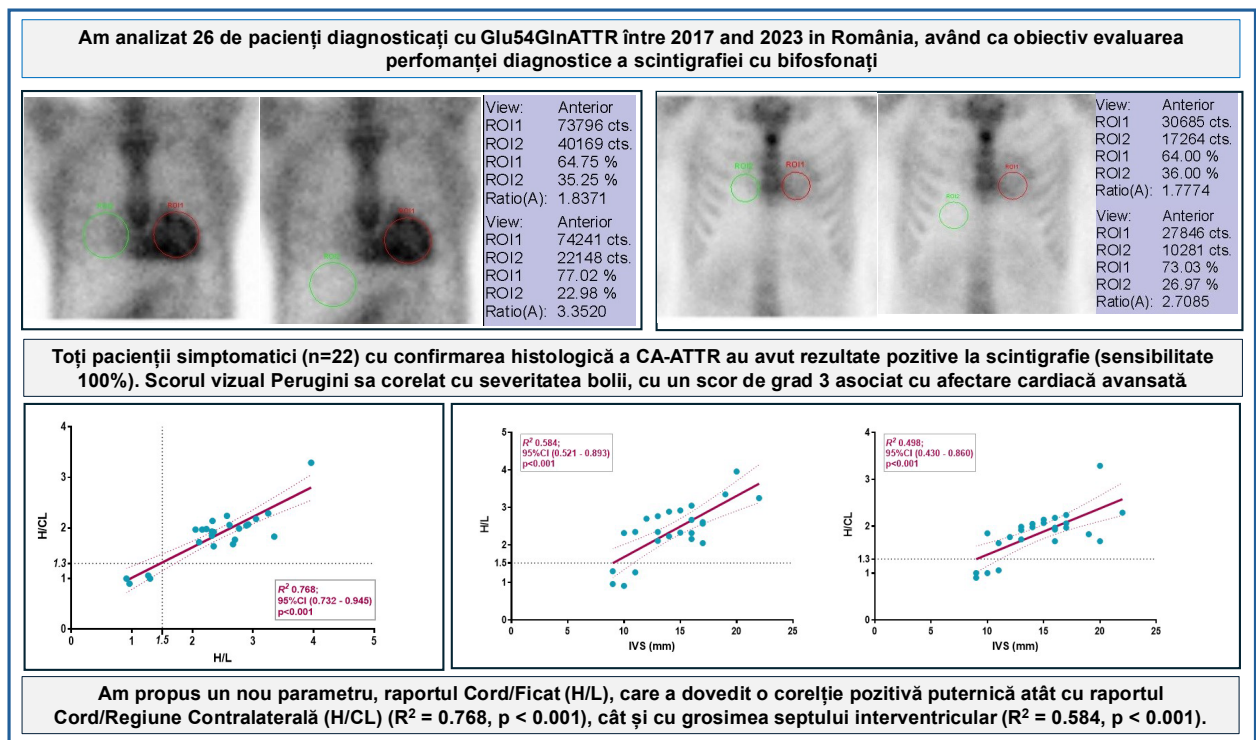


Figura 3: Abstract grafic al rezultatelor scintigrafiei cu bifosfonați și al raportului cord/ficat (H/L), corelat cu scorul cord/regiune contralaterală (H/CL) și cu grosimea septului interventricular (IVS).

Diferențe conceptuale între raporturile H/CL și H/L

Raportul H/CL poate fi influențat de factori precum suprapunerea ventriculară dreaptă, afectarea arcului costal și activitatea pulmonară dreaptă crescută din cauza unui eGFR scăzut sau a unui timp de așteptare insuficient pentru datele scintigrafice. Studiul nostru sugerează că raportul H/L s-ar putea corela mai strâns cu gradele Perugini și grosimea septului interventricular decât cu raportul H/CL. Niciunul dintre parametri nu a arătat o corelație cu biomarkerii cardiaci, iar relația lor cu deformarea longitudinală globală (GLS) a fost suboptimală.

Limitele studiului

Studiul nostru a implicat o populație mică, limitând testele statistice la interpretarea tendințelor, mai degrabă decât la semnificație. Raportul H/L este promițător, dar necesită validare pentru reproductibilitate, praguri de diagnostic și relevanță clinică.

Concluzii

Scintigrafia cu bifosfonați prezintă o sensibilitate de 100% la pacienții cu cardiomiopatie amiloidă Glu54Gln ATTR simptomatică și identifică eficient purtătorii de mutații, ceea ce o face fiabilă pentru monitorizare. Utilizarea ficatului ca referință pentru raportul H/L minimizează variabilitatea și artefactele, crescând potențial sensibilitatea pentru detectarea leziunilor miocardice.

Încărcarea amiloidă segmentară și globală și mecanica miocardică: o comparație imagistică multimodală

Introducere

Scintigrafia osoasă cu radiotrasori bifosfonați este o piatră de temelie a diagnosticului neinvaziv în cardiomiopatia amiloidă cu transtiretină (ATTR-CM) [4,9]. Cu toate acestea, metodele de estimare a extinderii și distribuției regionale a încărcăturii amiloide miocardice utilizând tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) rămân insuficient validate. În ultimii ani, cuantificarea imagistică a materialului amorf stocat extracelular la nivel cardiac a înlocuit necesitatea biopsiei cardiace [20]. Prezentul studiu și-a propus să evalueze dacă absorbția globală și segmentară a radiotrasorului evaluată prin SPECT cardiac se corelează cu infiltrarea amiloidă miocardică măsurată prin volumul extracelular (ECV) derivat din rezonanța magnetică cardiacă (RMc) . În plus, am explorat relația dintre acești parametri imagistici și mecanica miocardică evaluată prin deformare longitudinală. Am emis ipoteza că absorbția radiotrasorului ar demonstra o concordanță semnificativă cu infiltrarea miocardică. Cea mai importantă aplicație a cartografierii amiloide ar putea fi evaluarea regresiei bolii după terapie [21].

Material și metodă

Am evaluat retrospectiv 27 de pacienți cu ATTR-CM au fost supuși imagisticii multimodale cu SPECT cu bifosfonați, RMc și ecocardiografiei transtoracice (TTE) între 2017 și 2025 . 16 pacienți cu seturi de date segmentare complete pentru toate modalitățile de imagistică au fost incluși în analiza finală. Modelele segmentare cu efecte mixte au fost utilizate pentru a explica gruparea segmentelor miocardice la pacienți.

Rezultate

Extinderea segmentară a încărcăturii amiloide evaluată prin SPECT a fost semnificativ asociată cu ECV segmentar ($\beta = 0,042$, $SE = 0,010$, $t = 4,22$), indicând o retenție mai mare a radiotrasorului în segmentele cu infiltrație miocardică mai mare (*Figura 4*). ECV segmentar a demonstrat o asociere puternică cu deformarea longitudinală afectată ($\beta = 0,269$, $SE = 0,043$, $t = 6,22$) (*Figura 5*). În schimb, relația directă dintre captarea radiotrasorului și deformarea longitudinală a fost mai slabă și nu semnificativă statistic ($\beta = 0,016$, $SE = 0,010$, $t = 1,60$). În modelele combinate, ECV a rămas independent asociat cu deformarea ($\beta = 0,266$, $SE = 0,045$, $t = 5,96$), în timp ce captarea radiotrasorului a pierdut semnificația ($\beta = 0,003$, $SE = 0,010$, $t = 0,29$). La nivel global, încărcătura amiloidă globală (GEAB) a fost corelată semnificativ cu ECV ($\beta = 0,435$, $p = 0,018$), în timp ce asocierea dintre GEAB și deformarea longitudinală globală a fost mai slabă și nesemnificativă ($\beta = 0,092$, $p = 0,10$) (*Figura 6*).

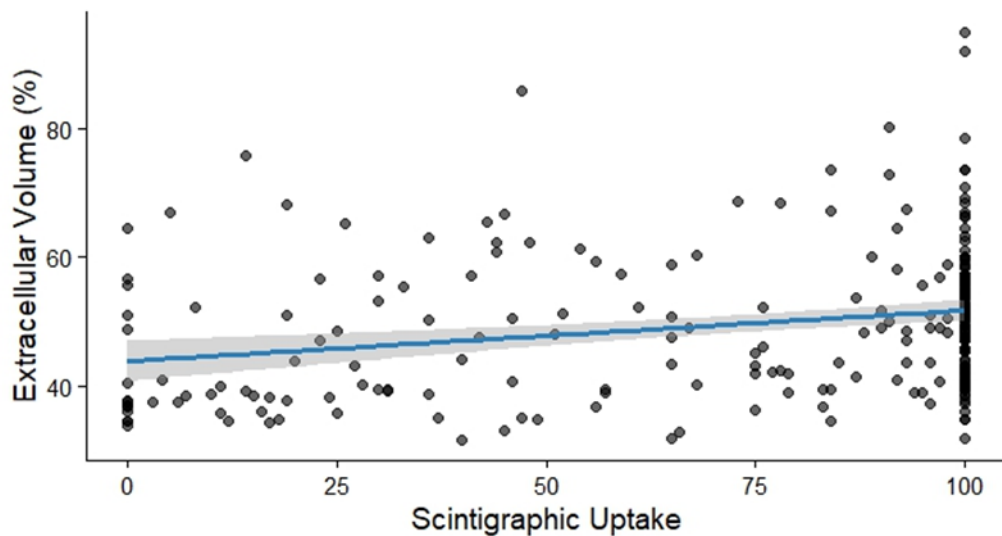


Figura 4: Relația dintre captarea scintigrafică și volumul extracelular. O diagramă de dispersie ilustrează asocierea dintre captarea scintigrafică segmentară și volumul extracelular. Captarea crescută a traserului a fost asociată cu un volum extracelular extracelular (ECV) miocardic mai mare, indicând o infiltrare amiloidă mai mare.

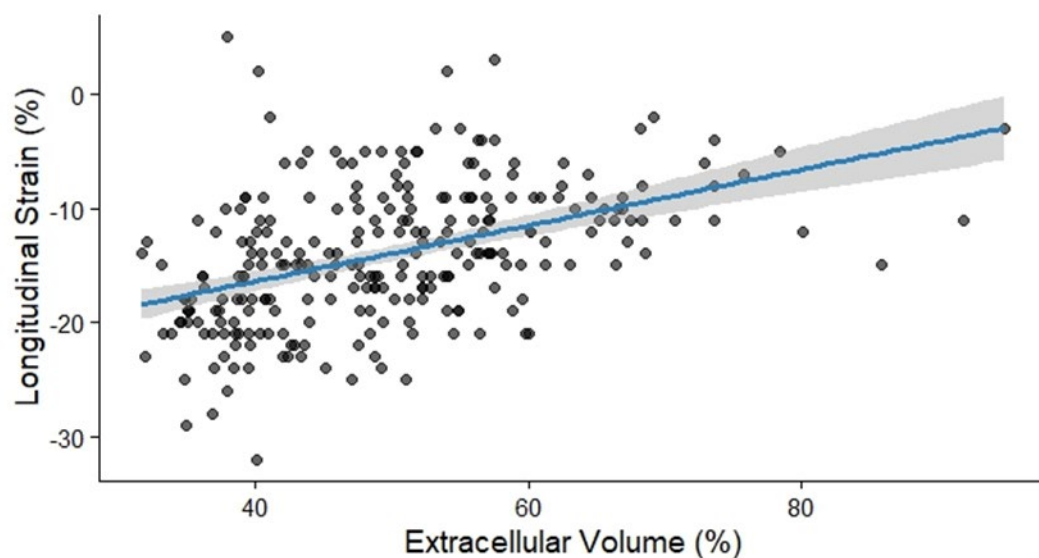


Figura 5: Relația dintre volumul extracelular regional și deformarea longitudinală. O diagramă de dispersie arată asocierea dintre volumul extracelular segmentar (ECV) și deformarea longitudinală pe toate segmentele miocardice. Linia continuă reprezintă regresia liniară cu intervale de încredere de 95%. Valori mai mari ale ECV au fost asociate cu o deformare longitudinală mai afectată.

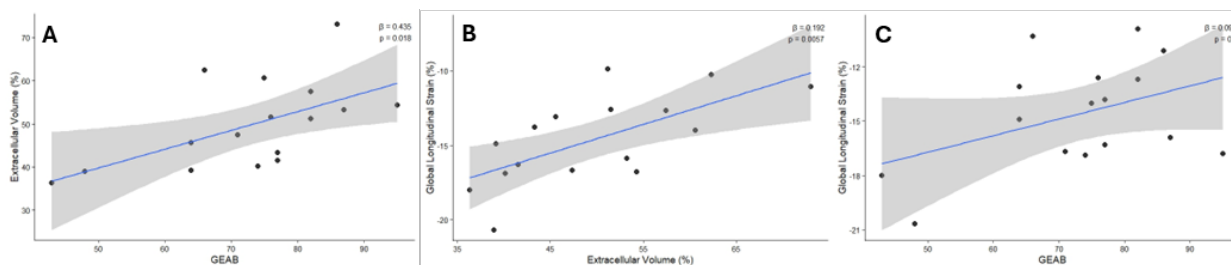


Figura 6: Relația dintre încărcătura amiloidă globală (GEAB) la SPECT, volumul extracelular (ECV) și deformarea longitudinală (GLS). (A) GEAB este asociat pozitiv cu ECV, reflectând o retenție mai mare a radiotrasorului la pacienții cu expansiune extracelulară mai mare. (B) ECV demonstrează o asociere semnificativă cu GLS, valorile ECV mai mari corespunzând unei deformări miocardice afectate. (C) GEAB prezintă o asociere mai slabă, nesemnificativă, cu GLS. Colectiv, aceste descoperiri sugerează că relația dintre absorbția radiotrasorului și funcția miocardică este mediată de gradul de expansiune extracelulară, mai degrabă decât de un efect direct al absorbției trasorului.

Discuții

Constatări principale

Acest studiu a evaluat relația dintre captarea semicantitativă a bifosfonaților prin SPECT, volumul extracelular derivat prin RMNc și mecanica miocardică la pacienții cu amiloidoză cardiacă cu transtiretină. Principalele constatări sunt:

1. Captarea scintigrafică semicantitativă a demonstrat o concordanță semnificativă cu volumul extracelular derivat prin RMNc, atât la nivel global, cât și segmentar.
2. Atât captarea radiotrasorului, cât și volumul extracelular par să reflecte încărcătura de amiloid miocardic.
3. Volumul extracelular a demonstrat o asociere mai strânsă cu mecanica miocardică decât captarea scintigrafică.
4. Analiza SPECT segmentară a identificat modele regionale de distribuție a amiloidului similare cu cele observate prin RMNc, deși cu o precizie spațială mai mică.

Împreună, aceste constatări susțin conceptul că SPECT cardiac semicantitativ poate oferi estimări semnificative clinic ale distribuției amiloidului miocardic.

Implicații clinice

Constatările noastre indică faptul că analiza SPECT semicantitativă poate oferi informații valoroase despre amplitudinea și distribuția încărcăturii amiloide miocardice, depășind gradarea vizuală Perugini convențională. Dezvoltarea de software pentru măsurători cantitative de absorbție în scintigrafia cu bifosfonați cu SPECT ar putea îmbunătăți procesul de diagnostic și ar putea ajuta la prezicerea volumului extracelular (ECV) măsurat în prezent prin RMc. Aplicațiile potențiale includ monitorizarea progresiei bolii, evaluarea răspunsurilor la terapiile anti-amiloide și îmbunătățirea stratificării riscului. Cu toate acestea, ECV derivat din RMc poate fi mai strâns legat de mecanica miocardică, reflectând mai bine baza structurală a afectării funcționale.

Limitări

Acest studiu are mai multe limitări. În primul rând, dimensiunea cohorței a fost mică din cauza numărului limitat de pacienți care au efectuat imagistică multimodală completă cu SPECT, RMc și ecocardiografie. În al doilea rând, designul retrospectiv poate introduce o eroare de selecție, dar deoarece fiecare pacient servește drept propriul lui control, acest impact este minimizat. În plus, procesarea

semicantitativă SPECT a utilizat software destinat imagisticii perfuziei miocardice, ceea ce poate afecta cuantificarea captării din cauza unor factori precum artefactele de atenuare și metodele de normalizare. Aceste probleme duc probabil la o precizie segmentară mai mică în SPECT în comparație cu cartografierea volumului extracelular derivată din RMc.

Concluzii

SPECT semicantitativ cu bifosfonați prezintă o corelație semnificativă cu volumul extracelular derivat prin RMc, estimând eficient distribuția încărcăturii amiloide miocardice în amiloidoza cardiacă cu transtiretină. Deși ambele metode reflectă încărcătura amiloidă, ECV are o asociere mai puternică cu mecanica miocardică datorită cuantificării directe a remodelării și a unei rezoluții spațiale mai bune. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru standardizarea parametrilor SPECT pentru monitorizarea bolii și evaluarea eficienței tratamentului în cardiomiopatia ATTR.

Contribuții personale

Gradul de conștientizare al medicilor de medicină nucleară din România în diagnosticul amiloidozei cardiace - un studiu bazat pe sondaj

Studiul nostru a indicat faptul că medicii de medicină nucleară (mMN) din România se confruntă cu provocări semnificative legate de cunoștințele lor despre scintigrafia cu bifosfonați pentru detectarea CA. Am identificat domeniile cheie în care mMN nu au cunoștințe suficiente și considerăm că este crucial să organizăm conferințe pentru a îmbunătăți înțelegerea ghidurilor de diagnostic în detectarea CA.

Creșterea gradului de conștientizare cu privire la acuratețea diagnostică a scintigrafiei și rolul acesteia în procesul de diagnostic, în special în excluderea amiloidozei AL, este esențială. Este vital să se implementeze protocoale de scintigrafie în toate centrele medicale imagistice care utilizează SB pentru detecția amiloidozei cardiace.

Studiul nostru a relevat mai multe lacune critice care împiedică diagnosticul precis, inclusiv probleme legate de dozele administrate, timpii de așteptare, metodele de achiziție și utilizarea radiofarmaceuticelor validate pentru diagnosticul CA. În plus, este important să se adopte o abordare completă a interpretării scintigrafiei, care să includă analiza vizuală, calitativă și semicantitativă - în special scorul vizual Perugini cu gradele de captare.

Mai mult, constatările noastre demonstrează că informarea medicului trimițător despre diagnosticalele incidentale de CA-ATTR și recomandarea trimerii pacientului către un centru de expertiză în amiloidoză, sunt vitale pentru inițierea tratamentului adecvat.

Acuratețea diagnostică a scintigrafiei cu bifosfonați în cardiomiopatia ATTRGlu54Gln

Studiul nostru a relevat că scintigrafia utilizând o abordare semicantitativă (SB) demonstrează o acuratețe diagnostică excelentă pentru identificarea CA-ATTR Glu54Gln. Un scor Perugini vizual G2/G3

a demonstrat o sensibilitate de 100% pentru detectarea afectării miocardice, în timp ce rezultatele negative ale scintigrafiei au exclus eficient amiloidoza cardiacă la purtătorii asimptomatici.

Am observat o corelație puternică între scorul Perugini și severitatea bolii; pacienții cu un scor Perugini G3 au asociat hipertrofie cardiacă mai semnificativă, biomarkeri crescuți și o scădere a deformării longitudinale miocardice (GLS), reflectând stadii avansate ale bolii. Sensibilitatea diagnostică a SB pentru mutația Glu54Gln a fost comparabilă cu cea a altor mutații ale TTR . Prin integrarea scorului Perugini semicantitativ G2/G3 cu excluderea proteinelor monoclonale, am obținut o specificitate și o valoare predictivă pozitivă de 100% în diagnosticarea CA-ATTR Glu54Gln.

Analiza SPECT a relevat o captare difuză a ventriculului drept la toți cei 22 de pacienți examinați, indicând o evoluție rapidă progresivă semnificativă la pacienții cu CA-ATTR Glu54Gln.

Rezultatele studiului nostru sugerează că raportul H/L ar putea prezenta o corelație mai puternică cu gradele Perugini și grosimea septului interventricular decât raportul H/CL. În plus, introducerea noului parametru semicantitativ, ar putea aborda eficient limitările asociate cu raportul H/CL, sporind potențial sensibilitatea metodei, mai ales în cazurile echivoce.

Încărcarea amiloidă segmentară și globală și mecanica miocardică: o comparație imagistică multimodală

Acest studiu a examinat relația dintre absorbția semicantitativă a bifosfonaților prin SPECT, volumul extracelular derivat prin RMc și mecanica miocardică la pacienții cu amiloidoză cardiacă cu transtiretină. Principalele constatări includ:

- captarea scintigrafică semicantitativă a prezentat o concordanță semnificativă cu volumul extracelular derivat prin RMNc, atât la nivel global (GEAB), cât și segmentar (SEAB);
- acumularea radiotrasorului și volumul extracelular par să reflecte încărcătura de amiloid miocardic;
- volumul extracelular a prezentat o asociere mai puternică cu mecanica miocardică în comparație cu captarea scintigrafică cu bifosfonați;
- analiza SPECT segmentară a relevat modele regionale de distribuție a amiloidului similare cu cele observate cu RMc, deși cu o rezoluție spațială mai mică.

Împreună, aceste constatări susțin ideea că SPECT semicantitativ poate oferi estimări semnificative clinic ale distribuției amiloidului miocardic. Rezultatele noastre indică faptul că analiza semicantitativă SPECT poate oferi informații valoroase despre amplitudinea și distribuția regională a încărcăturii de amiloid miocardic, depășind sistemul convențional de gradare Perugini.

Având în vedere că scintigrafia SPECT cu bifosfonați este o componentă critică a procesului de diagnostic, dezvoltarea unui software specializat care oferă o măsură cantitativă a absorbției ar putea servi drept instrument pentru prezicerea volumului extracelular, care în prezent poate fi evaluat exclusiv prin RMc.

Aplicațiile potențiale ale acestei cercetări includ monitorizarea progresiei bolii, evaluarea răspunsurilor la terapiile antiamiloidice și îmbunătățirea stratificării riscului. Cu toate acestea, este important de menționat că volumul extracelular derivat din RMc menține o asocieră mai strânsă cu mecanica miocardică și, prin urmare, poate reflecta mai eficient fundamentele structurale ale afectării funcționale.

Bibliografie selectivă

1. Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, McPhail ED, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2024 Sep 30;31(4):249–56.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2022 May 23;97(8).
3. Gustine JN, Staron A, Mendelson L, Joshi T, Gopal DM, Siddiqi OK, et al. Predictors of treatment response and survival outcomes in patients with advanced cardiac AL amyloidosis. *Blood Advances*. 2023 Aug 15;7(20):6080–91.
4. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2021 Apr 7;42(16):1554–68.
5. Zampieri M, Nardi G, Monaco GD, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20-year experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *International Journal of Cardiology*. 2021 Apr 16 ;335:123–7.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2017 Aug 1;38(38):2879–87.
7. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12.
8. Bukhari S. Cardiac amyloidosis: state-of-the-art review. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2023 May;20(5):361–75.
9. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2021 Jul;14(7).
10. Fontana M, Ioannou A, Cuddy S, Dorbala S, Masri A, Moon JC, et al. The Last Decade in Cardiac Amyloidosis: Advances in Understanding Pathophysiology, Diagnosis and Quantification, Prognosis, Treatment Strategies, and Monitoring Response. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2025 Mar;S1936-878X(24)004583.
11. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer Journal*. 2021 May;11(5).
12. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*. 2022 Jul 15;1–15.
13. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastiris E, Landau H, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2021 Nov 16;29(1):1–7.
14. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Oct 26;389(17):1553–65.
15. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC: CardioOncology*. 2021 Oct 19;3(4):488–505.
16. Adam R, Neculae G, Stan C, Jurcut R. Current Challenges of Cardiac Amyloidosis Awareness among Romanian Cardiologists. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021 Jun;11(5):834.
17. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, Tini G, Canepa M, Milandri A, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Jun;13(6):1314–21.
18. Hazenberg, B.P.C.; Bijzet, J. XIIIth International Symposium on Amyloidosis 2012 “From Misfolded Proteins to Well-Designed Treatment”. 2012. Available online: https://www.researchgate.net/publication/260086782_XIIIth_International_Symposium_on_Amyloidosis_2012_From_misfolded_proteins_to_well-designed_treatment

19. Andreea Jercan, Ene A, Ruxandra Jurcut, Mirela Draghici, Sorina Badelita, Dragomir M, et al. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 Jan 30;15(1).
20. Scully PR, Morris E, Patel KP, Treibel TA, Burniston M, Klotz E, et al. DPD Quantification in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Jun;13(6):1353–63.
21. Kessler L, Pedro Fragoso Costa, Kersting D, Jentzen W, Weber M, Lüdike P, et al. Quantitative 99mTc-DPD-SPECT/CT assessment of cardiac amyloidosis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023 Feb 1;30(1):101–11.