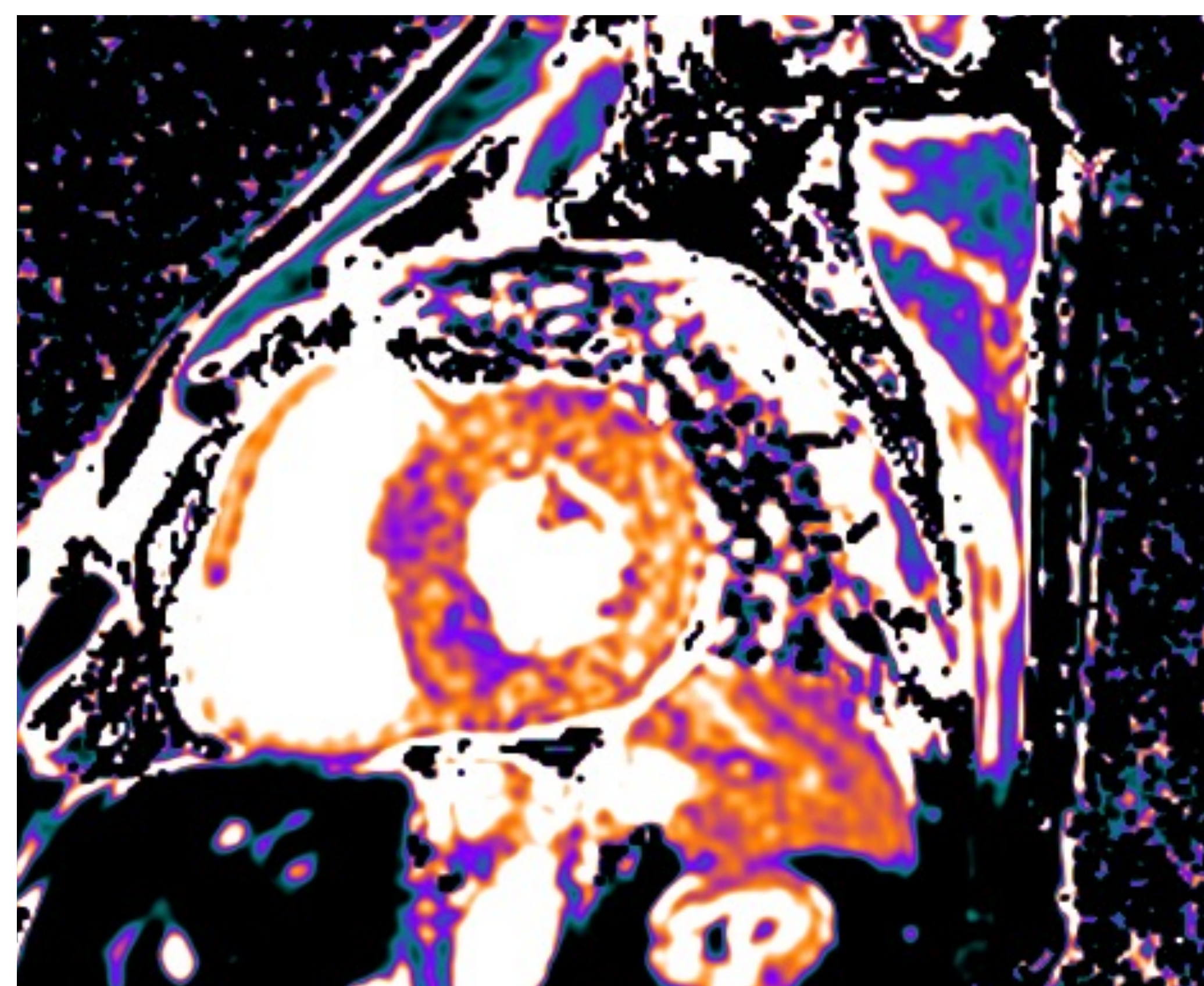
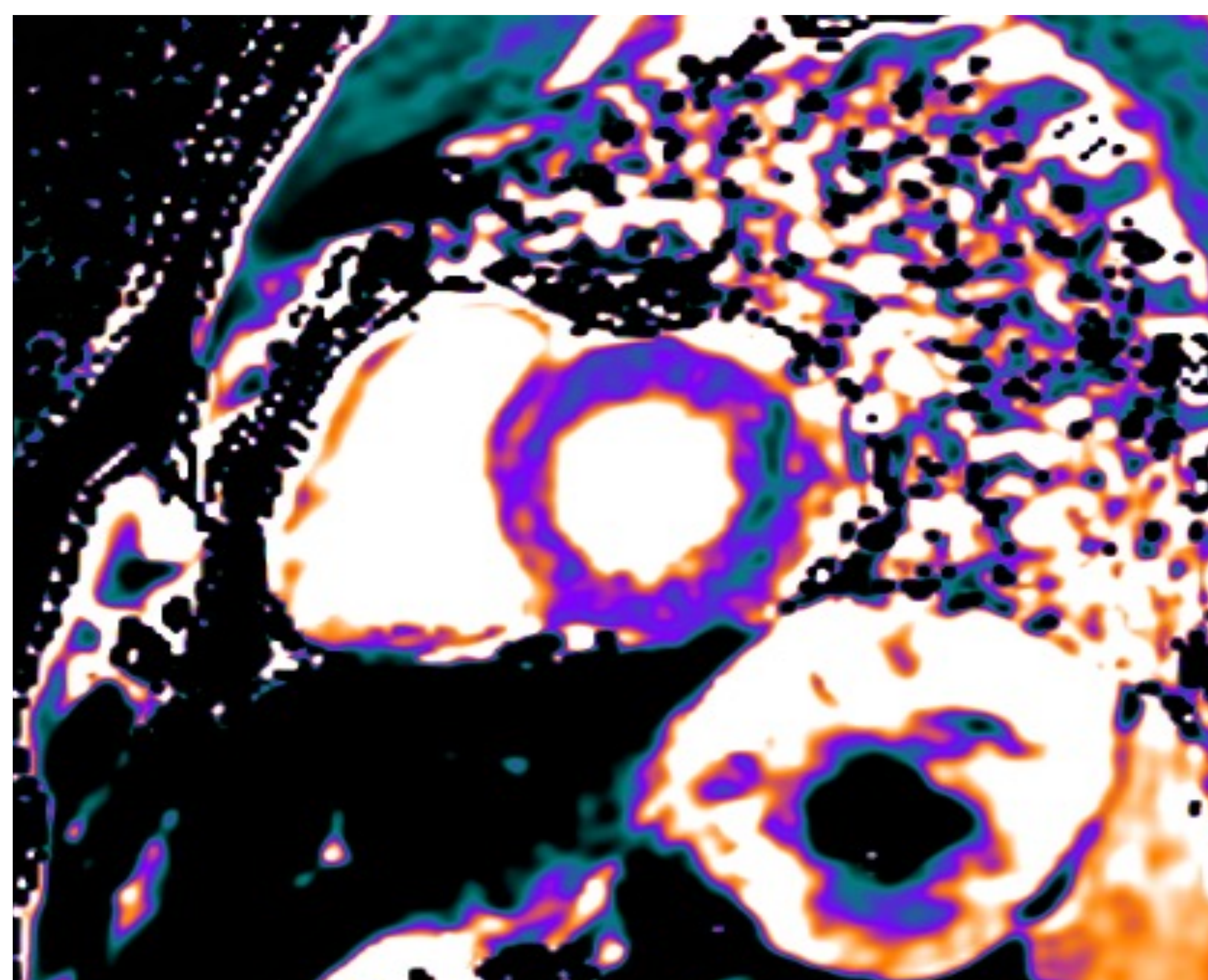


Características diferenciadoras en RM de la amiloidosis cardíaca



Herminia Ortiz Mayoral, Juana M^a Plasencia Martínez,
Laura Chico Caballero, Lourdes Martínez Encarnación,
Jose María García Santos

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia;

INTRODUCCIÓN

La afectación cardíaca es la principal causa de morbimortalidad en la amiloidosis. La resonancia magnética cardíaca mediante la técnica de realce tardío de gadolinio se ha considerado hasta la fecha la prueba de imagen de elección para la identificación de la amiloidosis cardíaca (AC).

El depósito de amiloide en el espacio intersticial da lugar a un patrón característico de realce tardío de gadolinio con una distribución global subendocárdica o transmural sin presentar una distribución coronaria.

Sin embargo, la RM con contraste tiene algunas limitaciones, como por ejemplo, la insuficiencia renal concomitante de estos pacientes que impide la administración de contraste. Además, algunos pacientes presentan patrones de realce tardío atípicos y parcheados que hacen que el diagnóstico de afectación cardíaca sea incierto.

Las nuevas técnicas de RM como los mapas T1 han supuesto un aumento en la precisión diagnóstica, ayudando a la correcta caracterización tisular sin necesidad de administración de contraste.

OBJETIVOS

- Analizar las características diferenciadoras en RM de los pacientes con amiloidosis cardíaca (AC) y pacientes con sospecha de AC no confirmada (SACNC).
- Analizar las características diferenciadoras del T1 nativo en pacientes con AC, ACNC y en sujetos sanos.
- Analizar la reproducibilidad del T1 nativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de la muestra:

- Se registraron consecutivamente pacientes con RM cardíaca solicitada por sospecha de AC con disponibilidad del mapa paramétrico T1 nativo.
- Los casos de AC fueron diagnosticados mediante test genético, biopsia, gammagrafía y/o sospecha clínica. De no confirmarse la sospecha de AC, los casos se clasificaron como pacientes con “sospecha de AC no confirmada (SACNC)”.
- Se incluyó una muestra de 19 voluntarios sanos para obtener los valores normales del T1 nativo. En ellos se adquirieron únicamente secuencias T1 MOLLI (secuencia de inversión-recuperación look-locker modificada) sin contraste para obtener los datos de T1 nativo. Se obtuvieron por duplicado para evaluar la reproducibilidad intraobservador.
- El postproceso de los estudios de RM se realizó mediante el programa CVI42.

Observadores:

- Para obtener la reproducibilidad del T1 nativo, tres observadores hallaron el valor del mismo en las dos secuencias realizadas a cada sujeto sano.
- Las observadoras fueron una radióloga adjunta de imagen cardiorádica, una residente de tercer año y una estudiante de 6º de medicina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis estadístico:

- Se analizaron las diferencias entre:
 - Volúmenes, función sistólica, grosor mural y patrón de realce tardío en RM entre pacientes con AC y SACNC.
 - Valores de T1 nativo entre AC, SACNC y voluntarios sanos.
- Se analizó la concordancia intra e interobservador para el T1 nativo mediante el coeficiente de correlación intraclase.
- Se evaluó el rendimiento de las variables para diagnosticar a los sujetos enfermos y AC mediante el área bajo la curva ROC.
- Para el análisis se emplearon los programas SPSS y MedCalc.

RESULTADOS

Descripción de la muestra:

- Se incluyeron 40 participantes: 5 AC, 26 SACNC y 19 sujetos sanos.
- La edad mediana [rango intercuartílico] fue de 56 [23-74].
- Los pacientes con AC respecto a las SACNC fueron más frecuentemente hombres (100% vs 50%, $P = 0,038$).
- Los sujetos sanos fueron menores que los enfermos (AC + SACNC), con edad mediana de 23 [20-24] frente a 69 [57-77] años ($P < 0,001$).

RESULTADOS

Diferencias entre pacientes con AC y SACNC:

-Función y grosores murales:

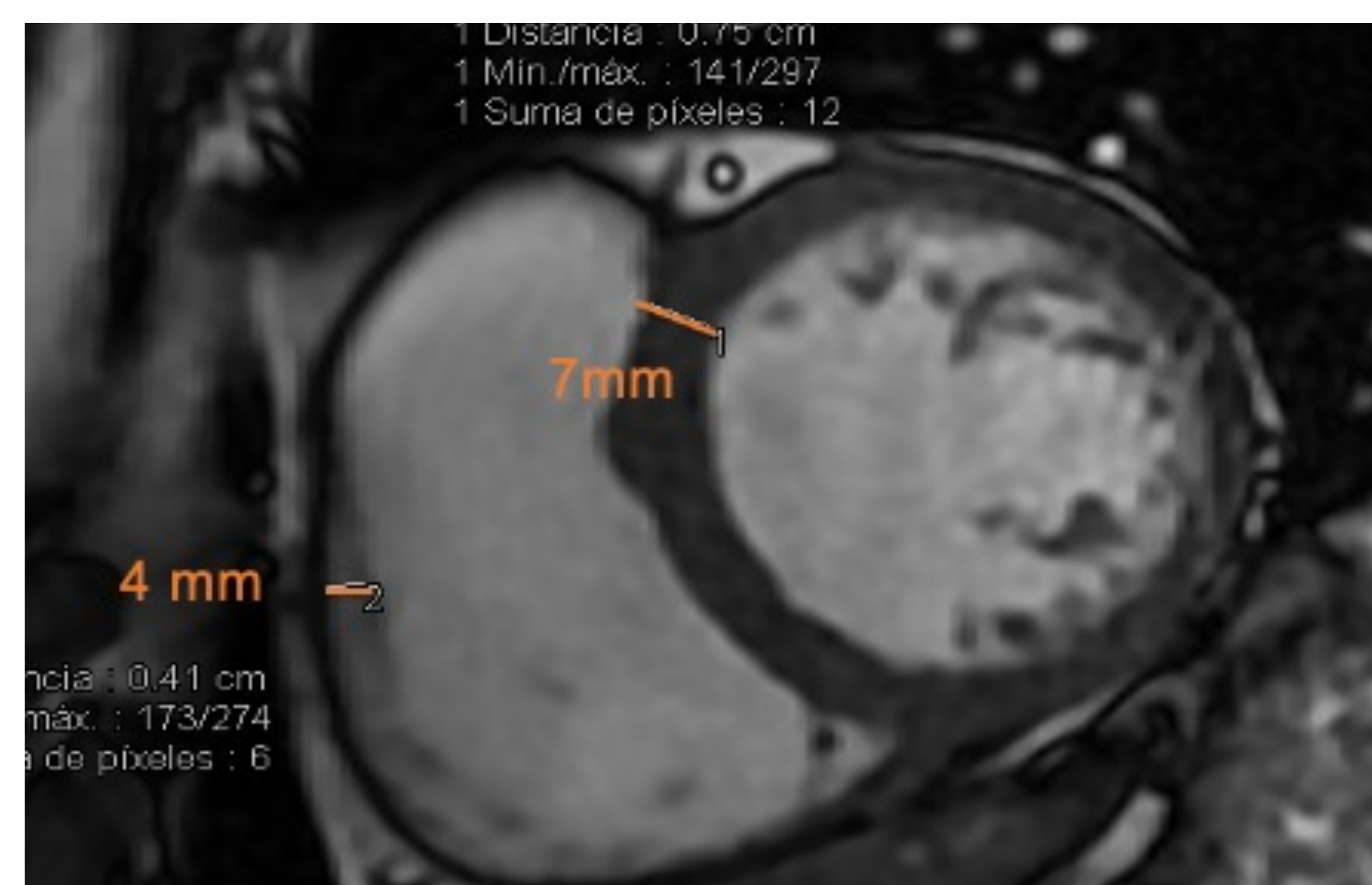
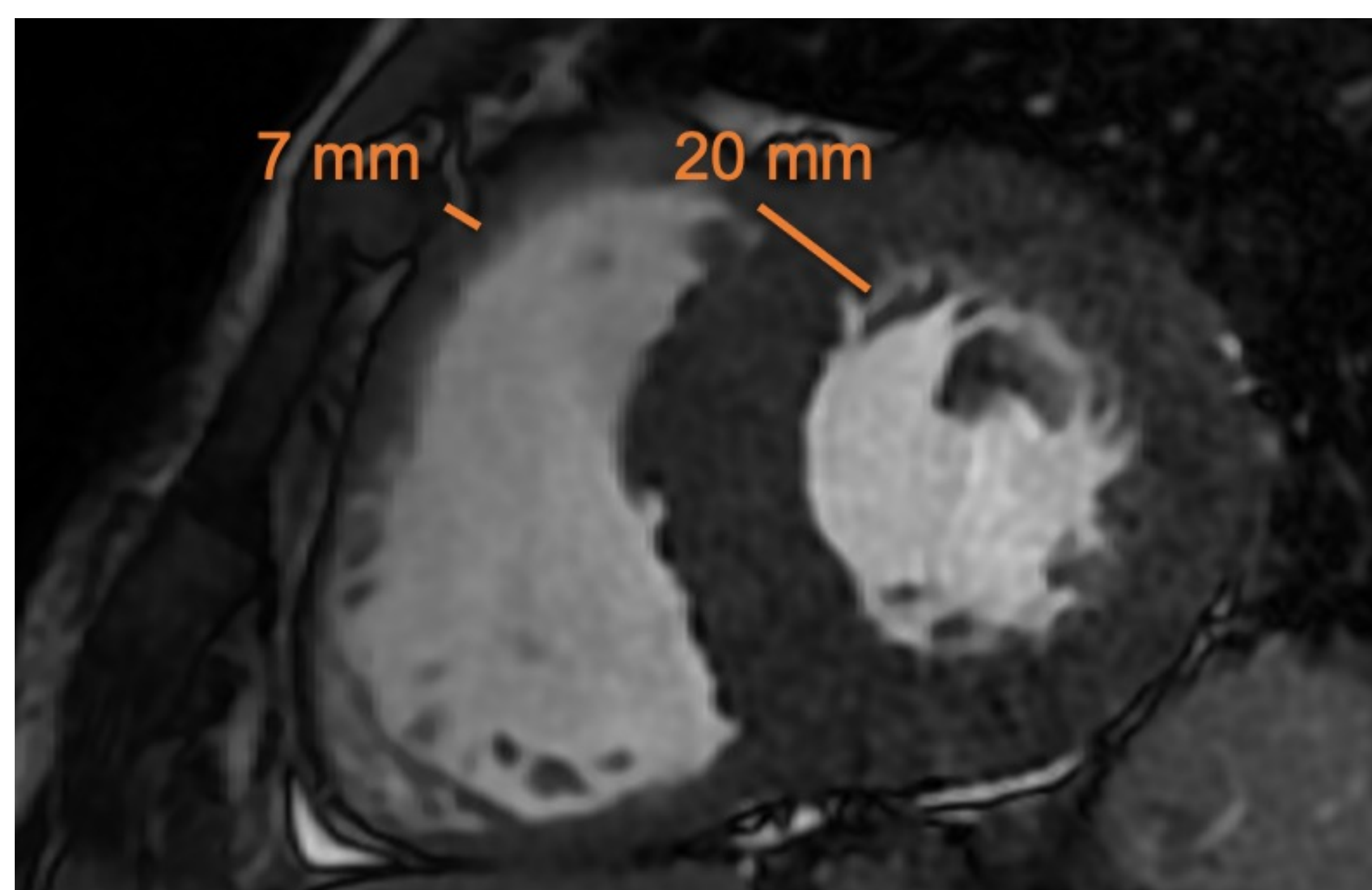
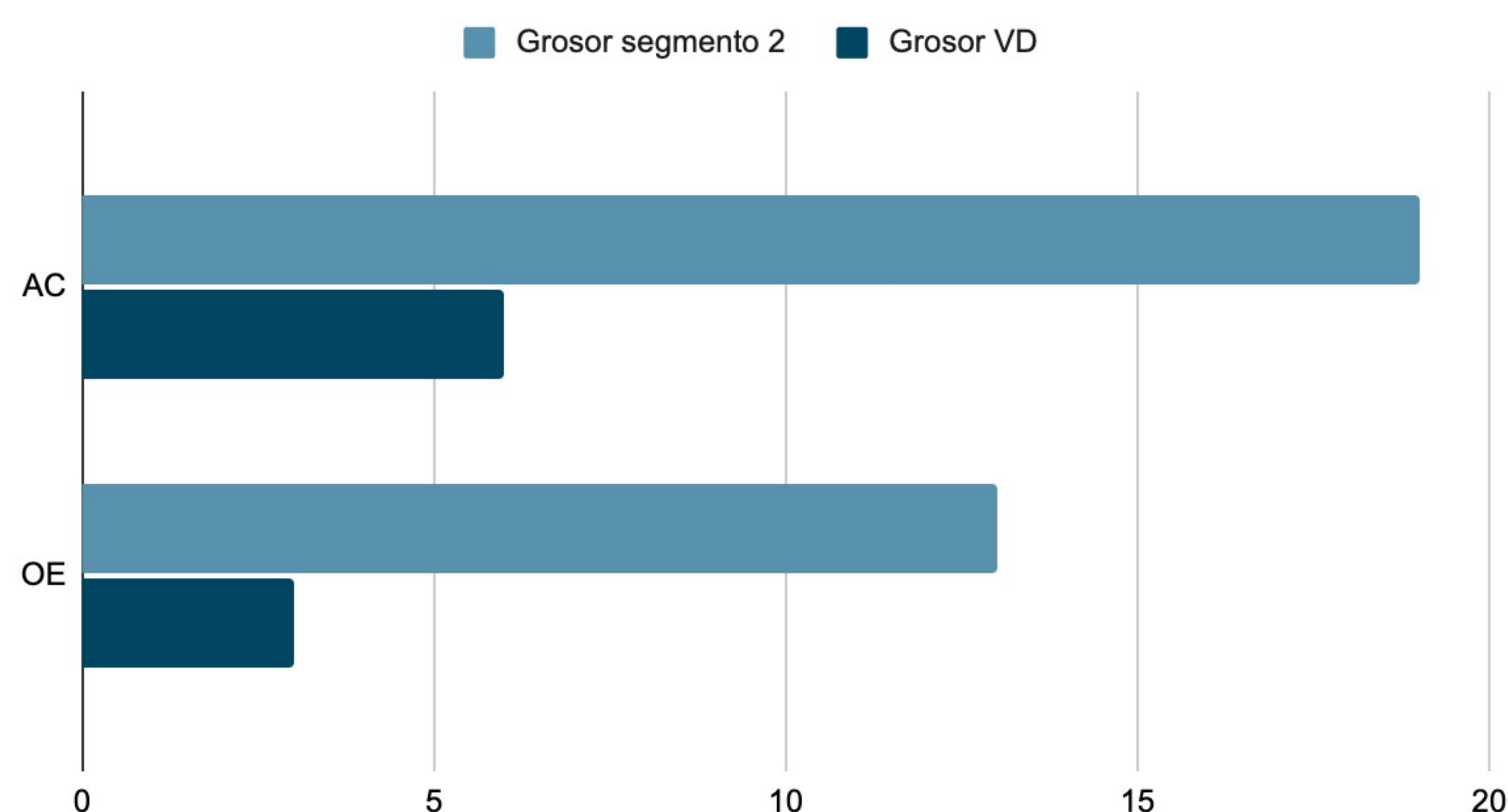
Los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección fueron similares ($p < 0,05$).

El grosor mural en ambos ventrículos fue mayor en pacientes con AC:

- Segmento 2 del VI: 19 [15-22] vs 13[11-15] mm.

- Pared libre del VD: 6 [5-8] vs 3 [2-4] mm; $P \leq 0,006$.

Grosor biventricular (mm)



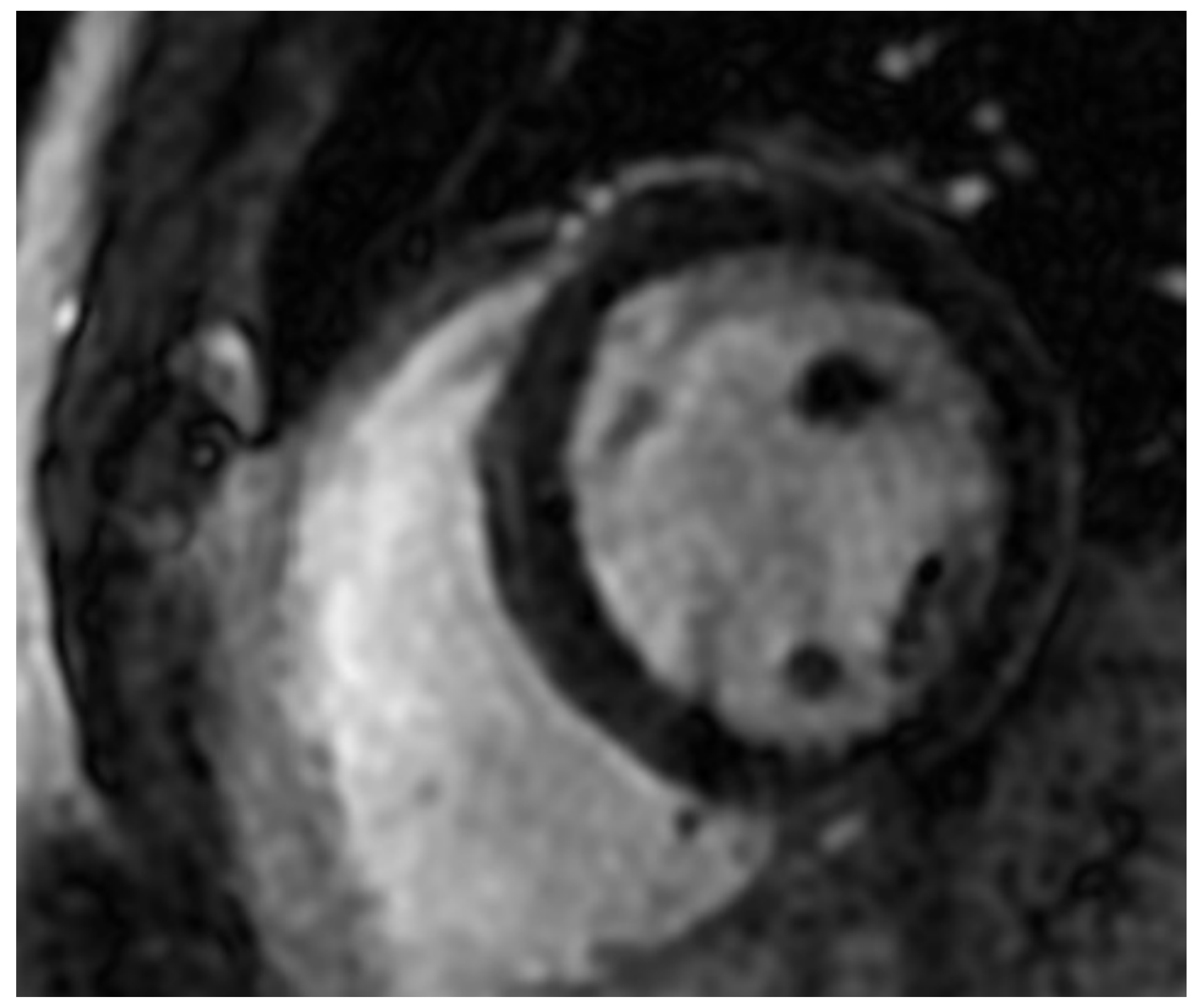
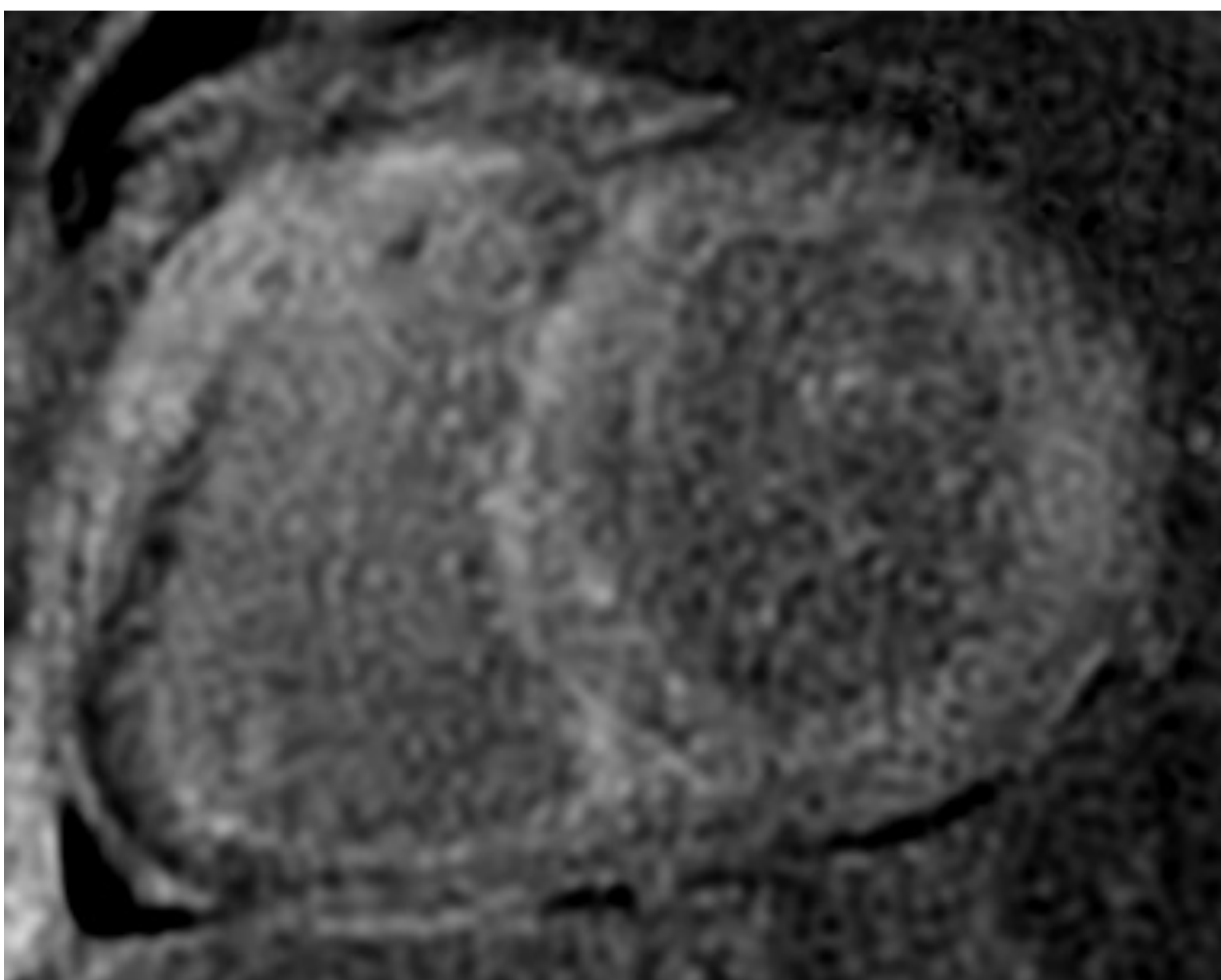
Imágenes en eje corto secuencia cine en diástole donde se observa el grosor mural de VD y VI aumentado en amiloidosis (imagen de la izquierda) y normal (imagen de la derecha)

RESULTADOS

Diferencias entre pacientes con AC y SACNC:

-Realce tardío:

En pacientes con AC se encontró más frecuentemente un patrón de realce tardío subendocárdico difuso en el VI (100% vs 9%, $P = 0,001$), y realce del VD (80% vs 13%, $P = 0,002$).



Imágenes en eje corto de secuencia con contraste donde se observa el realce subendocárdico difuso sin patrón vascular, típico de la AC (imagen de la izquierda). En la imagen de la derecha, eje corto de secuencia con contraste de paciente sin cardiopatía donde se observa ausencia de realce tardío anómalo.

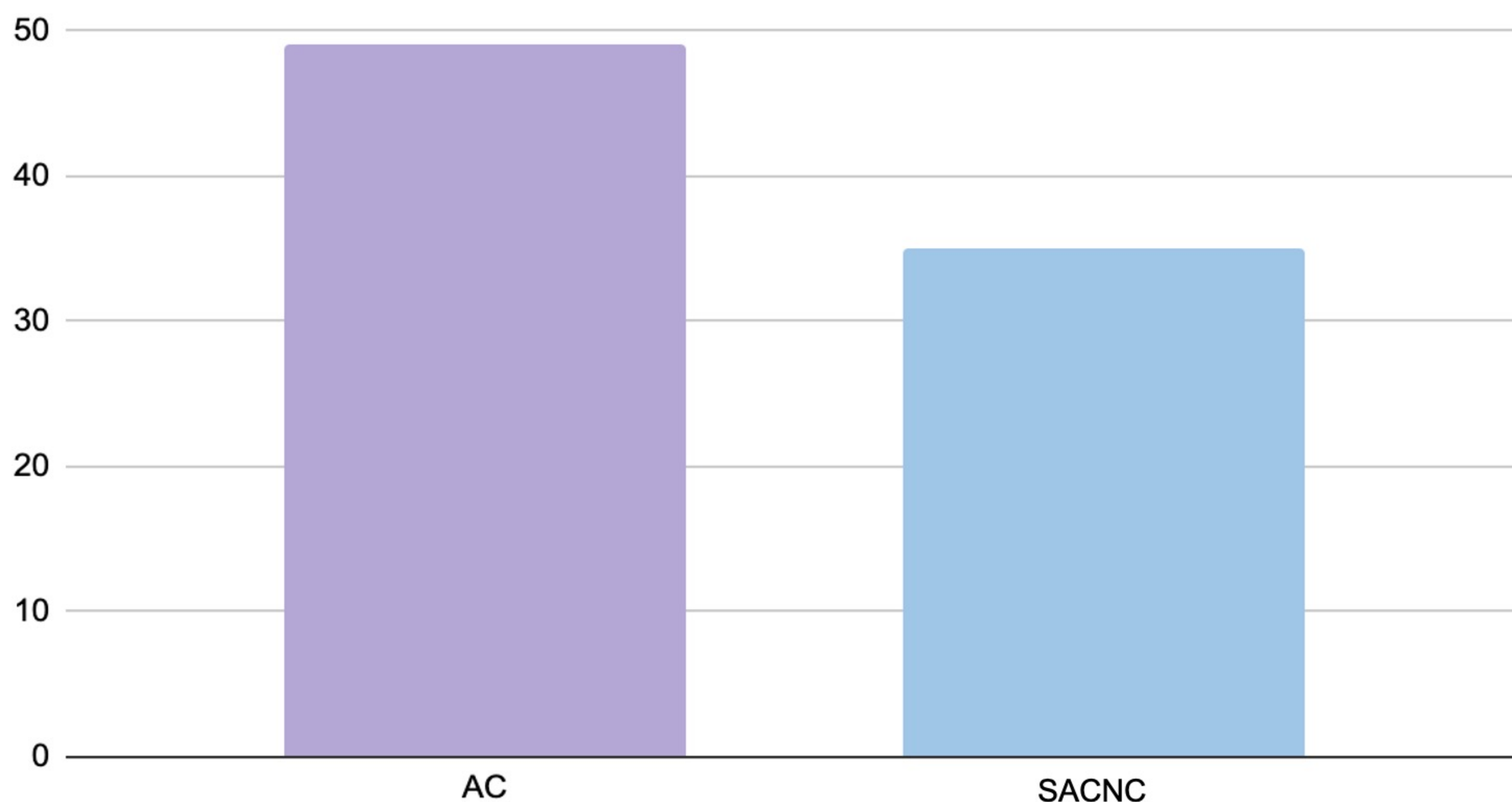
RESULTADOS

Diferencias entre pacientes con AC y SACNC:

T1 nativo y volumen extracelular:

- Se encontraron valores similares de T1 nativo en pacientes con AC y SACNC (1100 ms [1060-1124] y (1073 [1036-1099] ms, $P = 0,303$).
- El volumen extracelular (VEC) fue mayor en pacientes con AC respecto a SACNC (49% [42-59] y 35% [30-39], $P < 0,001$).

VEC (%)

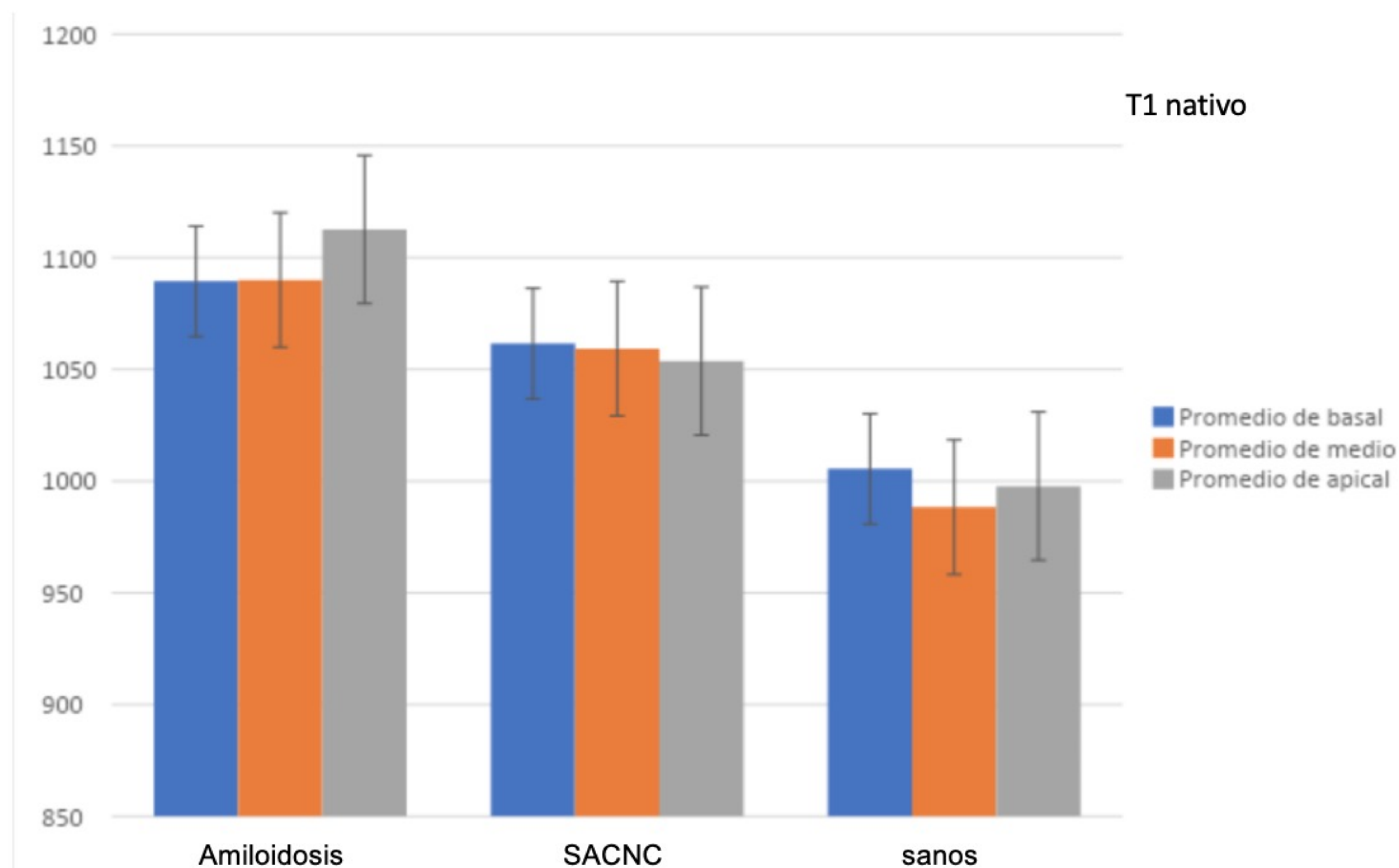


RESULTADOS

Diferencias entre pacientes y sujetos sanos:

El valor del T1 nativo fue mayor en:

- pacientes (AC + SACNC, 1069 +/- 55 ms) respecto a sujetos sanos (967 +/- 39 ms, $P < 0,001$).
- AC respecto a SACNC y a sanos, aunque de forma no significativa.
- en el tercio apical (1114 [1075-1149]) respecto al tercio medio del VI (1100 [1061-1114]; $P = 0,043$) en los pacientes con AC; esto no se produjo en pacientes con SACNC ni en sanos.



RESULTADOS

Diferencias entre pacientes con AC y SACNC (análisis multivariante):

Se obtuvieron los siguientes AUC (IC95%) para discriminar pacientes
con AC y SACNC:

Grosor mural del VD > 4mm: **0,975** (0,728-1,000)

Grosor mural del segmento 2 del VI >15mm: **0,775** (0,481-0,948)

VEC >39%: **0,950** (0,691-1,000)

Diferencias entre pacientes y sujetos sanos (análisis multivariante):

Un valor de T1 nativo >1044 ms discriminó pacientes y sujetos sanos
con un AUC de **0,860** (IC95% 0,724-0,945)

RESULTADOS

Reproducibilidad del T1 nativo:

Mediante el coeficiente de correlación intraclase (IC 95%) se analizó la reproducibilidad para el T1 nativo en sujetos sanos.

Se obtuvieron concordancias altas:

INTRAOBSERVADOR

(entre primera y segunda medidas)

- Adjunta: 0,97 (0,90-0,99)
- MIR R3: 0,96 (0,89-0,98)
- Estudiante 6º: 0,96 (0,91-0,98)

INTEROBSERVADOR

(estudiante 6º, MIR R3 y radióloga
especialista en imagen cardíaca)

- Primera medida: 0,92 (0,74- 0,97)
- Segunda medida: 0,90 (0,73- 0,97)

DISCUSIÓN

La RM cardiaca se ha convertido en una valiosa técnica que desempeña un papel cada vez más importante en la evaluación de la AC. Aunque la biopsia cardiaca continúa siendo el estándar de referencia, es una técnica invasiva y no ampliamente disponible. Por lo tanto, las estrategias diagnósticas actuales se basan con frecuencia en hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen, a menudo asociados a una biopsia no cardiaca¹.

Centrándonos en los hallazgos de RM cardiaca en los pacientes con AC, por un lado, tenemos los criterios morfológicos, siendo la alteración más frecuente la hipertrofia concéntrica del VI, que también se puede acompañar de engrosamiento de las paredes del VD y de las aurículas². Estos hallazgos los encontramos en nuestros pacientes, en los que se observó un grosor medio del segmento 2 del VI de 19 mm, y de la pared libre del VD de 6 mm. Por otro lado, respecto a los hallazgos de caracterización tisular en RM, nuestros pacientes presentaron más frecuentemente un patrón de realce subendocárdico difuso del VI así como de la pared del VD. La literatura disponible avala estos hallazgos. Del mismo modo, en los pacientes con AC se observó un aumento del tiempo T1 nativo y un aumento del volumen extracelular, hallazgos que también son característicos de la AC³.

El VEC medio en los pacientes con AC de nuestro estudio fue de 49%. Se ha sugerido en la literatura que un VEC superior a 40 es altamente específico de AC⁴.

El tiempo medio de relajación T1 nativo en nuestro grupo de pacientes con AC fue de 1100 ms. Varios estudios han demostrado que el T1 nativo está marcadamente aumentado en la AC cuando se compara con sujetos con hipertrofia ventricular de otra naturaleza. Algunos investigadores también afirman que los cambios en el T1 nativo a menudo preceden a los cambios morfológicos del VI y, por lo tanto, parecen ser un marcador de afectación cardiaca precoz⁵.

DISCUSIÓN

Por otro lado, ha sido ampliamente descrito en la literatura que en la AC existe un patrón de afectación tisular que va de manera decreciente desde la base hacia el ápex ⁶. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos un hallazgo no esperado en pacientes con AC: el T1 nativo en el tercio apical del VI fue significativamente mayor al T1 nativo del tercio medio. Este hallazgo no se encontró en el resto de pacientes analizados ni en sujetos sanos.

Dada la discordancia encontrada entre la evidencia disponible y este dato en nuestros pacientes, es conveniente tomarlo con cautela y considerarlo para futuros estudios.

Por último, se observó una excelente reproducibilidad en nuestra obtención de los valores del mapeo T1, evaluada mediante el cociente de correlación intraclase, del mismo modo que lo han evaluado previamente otros autores ^{7,8}. Los valores de CCI fueron superiores a 0,9 tanto en la evaluación de la concordancia inter como la intraobservador.

CONCLUSIÓN

El valor del T1 nativo ayuda a diferenciar pacientes cardiopatas de sujetos sanos, y el grosor del VD y el VEC ayudan a distinguir amiloidosis de otras cardiopatías; en ambos casos, con un Área Bajo la Curva $> 0,8$.

El valor del T1 nativo en el tercio apical del VI de los pacientes con amiloidosis cardíaca es significativamente mayor al del tercio medio en nuestra muestra, a diferencia de otras enfermedades y de sujetos sanos.

El T1 nativo es reproducible.

LIMITACIONES

Tamaño muestral pequeño.

REFERENCIAS

1. Carvalho FP, Erthal F, Azevedo CF. The Role of Cardiac MR Imaging in the Assessment of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019 Aug;27(3):453-463. doi:10.1016/j.mric.2019.04.005.
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):512-526. doi: 10.1002/ejhf.2140.
3. Karamitsos TD, Papanastasiou CA. Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping for Cardiac Amyloidosis: The Best Way Forward. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 1):81-82. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.04.011.
4. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2015;20(2):133–44.
5. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(2):157–65.
6. 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 Jun;13(6):1299-1310. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.03.010.
7. Böttcher B, Lorbeer R, Stöcklein S, Beller E, Lang CI, Weber MA, Meinel FG. Global and Regional Test-Retest Reproducibility of Native T1 and T2 Mapping in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Dec;54(6):1763-1772. doi: 10.1002/jmri.27755. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34075646.
8. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, Captur G, Anderson S, Piechnik SK, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Kellman P, Elliott PM, Herrey AS, Moon JC. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Dec 5;16(1):99. doi: 10.1186/s12968-014-0099-4. PMID: 25475749; PMCID: PMC4256727.