

Novetats en amiloïdosi cardíaca

Diagnòstic per la imatge

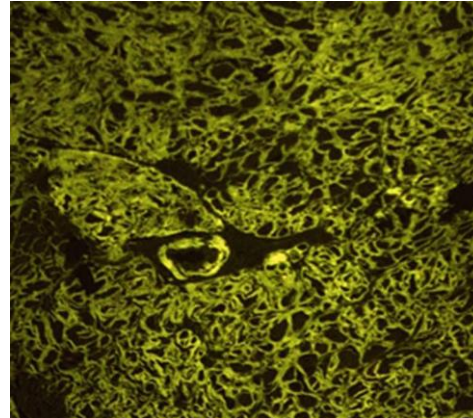
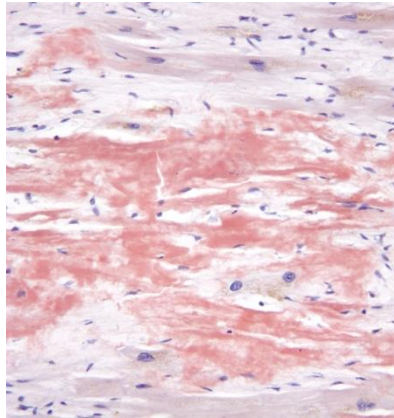
José T. Ortiz Pérez

ICCV. Hospital Clínic de Barcelona

Sessió Webinar SCC 5-10-2020

Amiloïdosi: definició

- Malaltia caracteritzada pel dipòsit extracel·lular de fibres procedents de proteïnes amb estructura inestable que es pleguen, agreguen i dipositen en els teixits.
- Aquest dipòsit produeix una alteració estructural i funcional dels òrgans.



- Són fibres insolubles i resistents a la proteolísi, es tenyeixen amb Vermell Congo proporcionant birrefringència sota la llum polaritzada.

Amiloïdosi: diagnòstic

- De les >30 proteïnes que poden donar lloc a amiloïdosi, només 5 ho fan de manera significativa en el cor.
 - Cadenas lleugeres (AL).
 - Transtirretina (ATTR), (ATTR-h) ó (ATTR-wt)
 - Apolipoproteïna A.
 - Fibrinògen.
 - Component sèric A (AA).

El diagnòstic és histopatològic

VC positiu + tipificació per immunohistoquímica

Amiloïdosi AL

- Malaltia rara. 8-14 casos / milió/ any
- Al HCB tenim una mitjana de 13 casos nous /any. (70% tenen afectació cardíaca)
- 70 TASPE. Mortalitat del 45% al 8%.

Cardiopatia Amiloïdòtica

Críteris¹

- BEM + per a amiloide + clínica o biomarcadors suggestius
- o TIV > 12mm sense una altra causa de HVE i Bx+ en qualsevol teixit.
- o NT-pro-BNP > 332 ng/L sense IR ni FA i Bx+ en qualsevol teixit.

Amiloïdosi ATTR-h

- L'afectació cardíaca és molt prevalent en formes típicament associades a neuropatia.

143 pacients Val30Met. Portugal¹

- 38% ECG anormal
- 31% arítmies al Holter
- 23% HVE > 12 mm

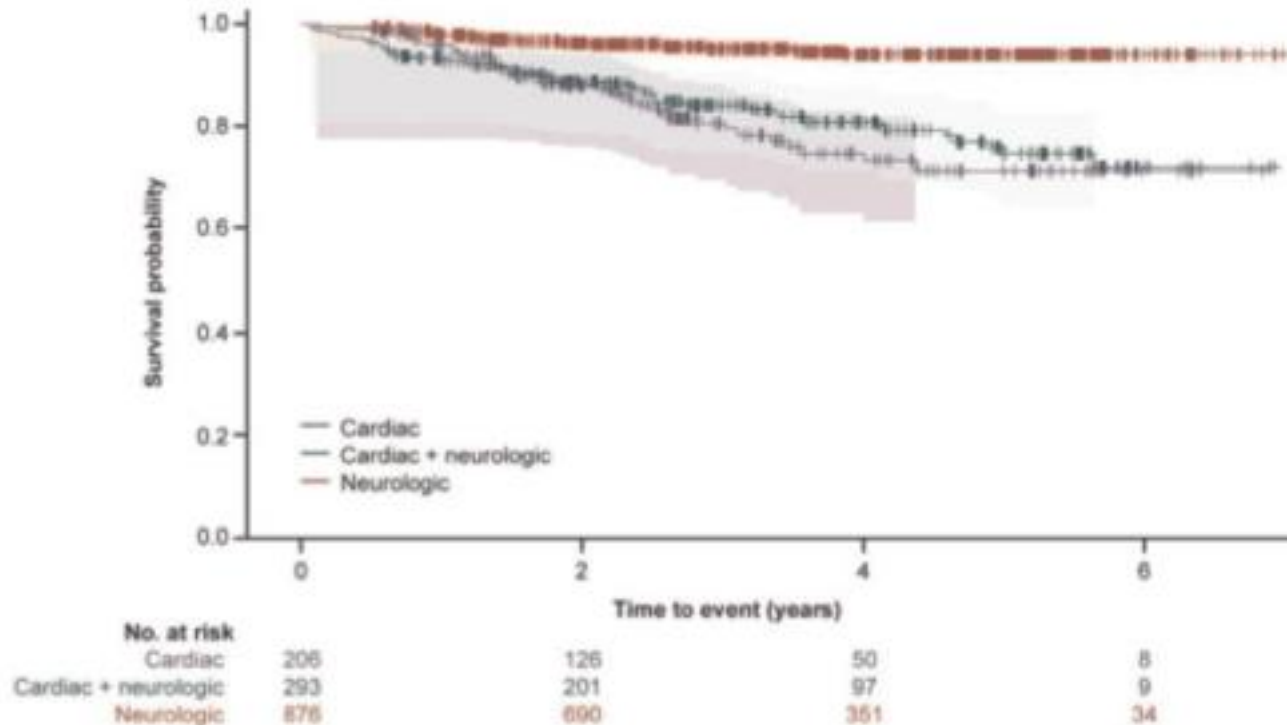
132 pacients Val30Met. Mallorca²

- 42% cardiopatia
- 38% ECG anormal
- 24% HVE > 11 mm

1. Azevedo Coutinho et al. Circ Cardiovasc Imag 2013
2. Ripoll-Vera T et al. REC 2019

Amiloïdosi ATTR-h

- L'afectació cardíaca determina el pronòstic¹.



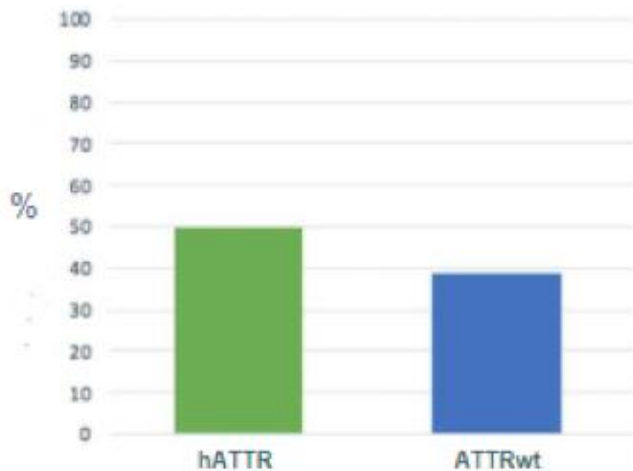
1. Damy T et al. Eur Heart J 2019

Amiloïdosi ATTR-wt

- Tropisme cardíac és la principal manifestació
- Probablement la forma mes freqüent.
25% de les autòpsies en majors de 80 anys¹
- Sovint infradiagnosticada



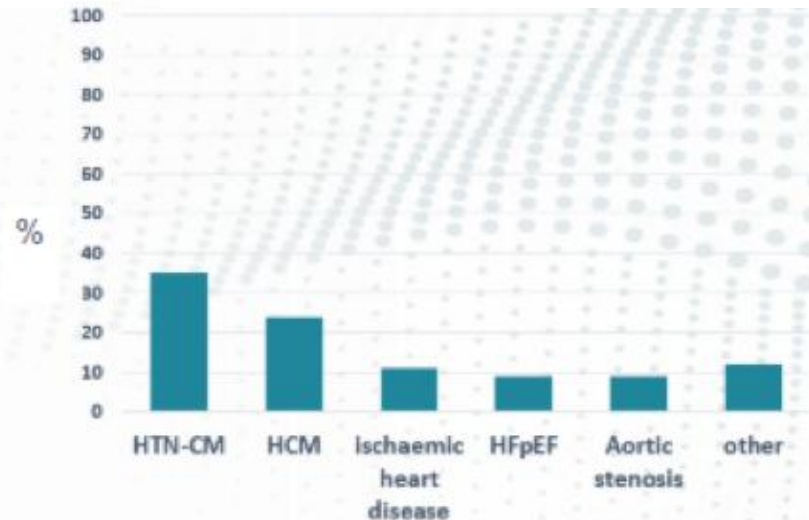
Errors diagnòstics en ATTR amiloïdosi²



76% i 75%
van rebre tractament per a
una malaltia equivocada



Errors diagnòstics en ATTR-wt amiloïdosi³



35% Errors diagnòstics en ATTR-wt

1. Maurer MS. Circulation 2017
2. Lousada I. Amiloidosis research consortium.2019
3. Witteles RM. JACC Heart Fail 2019

Cardiopatia amiloïdòtica

- El diagnòstic es basa en la sospita clínica. **Red flags**

HVE ≥ 14 mm +

- Hipotensió en un pacient prèviament hipertens
- HFpEF.
- Neuropatia sensitiva i disautonomia.
- Síndrome del túnel carpià bilateral.
- Voltatges baixos en el ECG.
Patró de pseudoinfart.
- Alteració de la conducció AV.
- Elevació de NT-proBNP/troponina.
- Intolerància als BB i Ca antagonistes
- EAo amb baix flux i baix gradient.

CENTRAL ILLUSTRATION Screening for ATTR-CM

Patient populations deemed at-risk of ATTR-CM

Heart failure OR
presence of "red flag"
signs/symptoms

AND

Increased wall
thickness ≥ 14 mm

+



Male
>65 years

OR

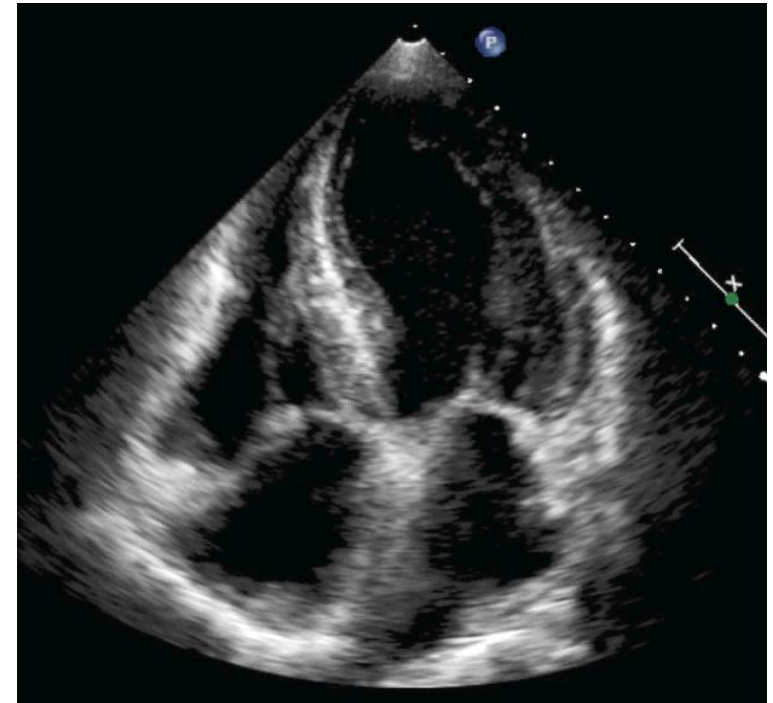


Female
>70 years

- Paper de l'Ecocardiografia

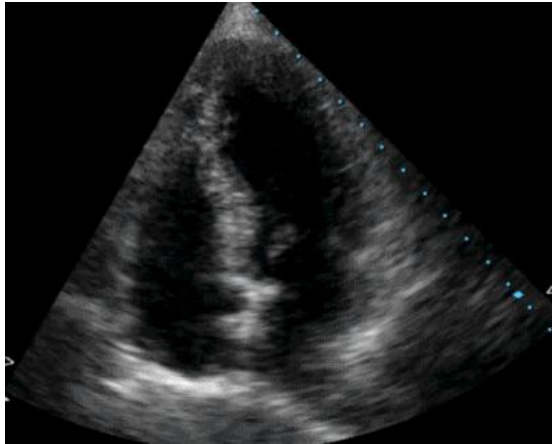
Troballes

- Engruiximent VE. 20% asimètric. VD
- Patró clapejat miocàrdic.
- Engruiximent i rigidesa valvular. TIA.
- Dilatació biauricular.
- Vessament pericàrdic i pleural.
- Patró diastòlic restrictiu.
- Velocitats baixes TDI. $E' < 10$ mm.
- Strain longitudinal baix.
-15 ± 4% ATTR-h i -11 ± 3% ATTR-wt

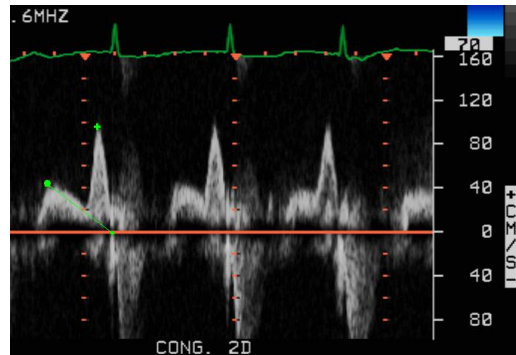


- Paper de l'Ecocardiografia. Multiparamètrica

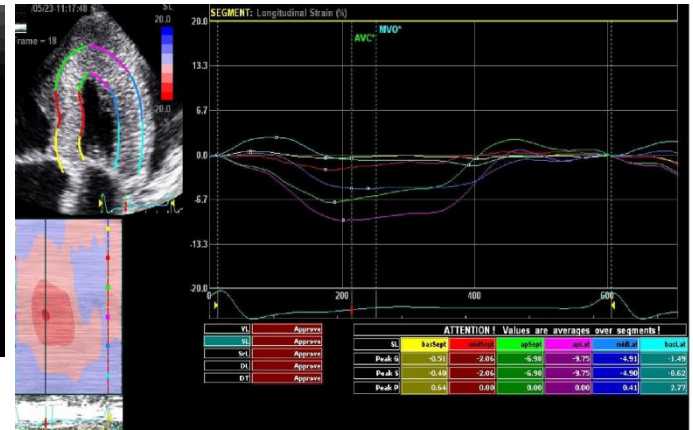
2D cine



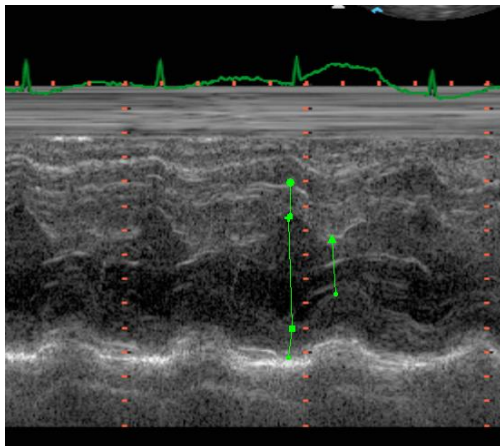
Doppler Mitral + VP



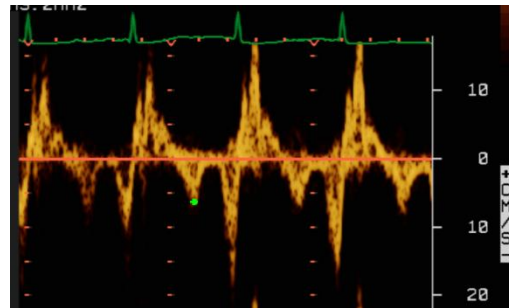
Strain (GLS)



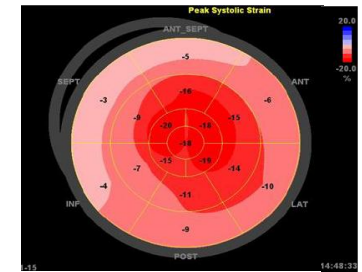
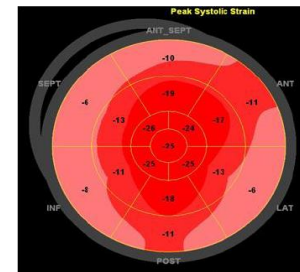
Modo-M



Doppler Tissular

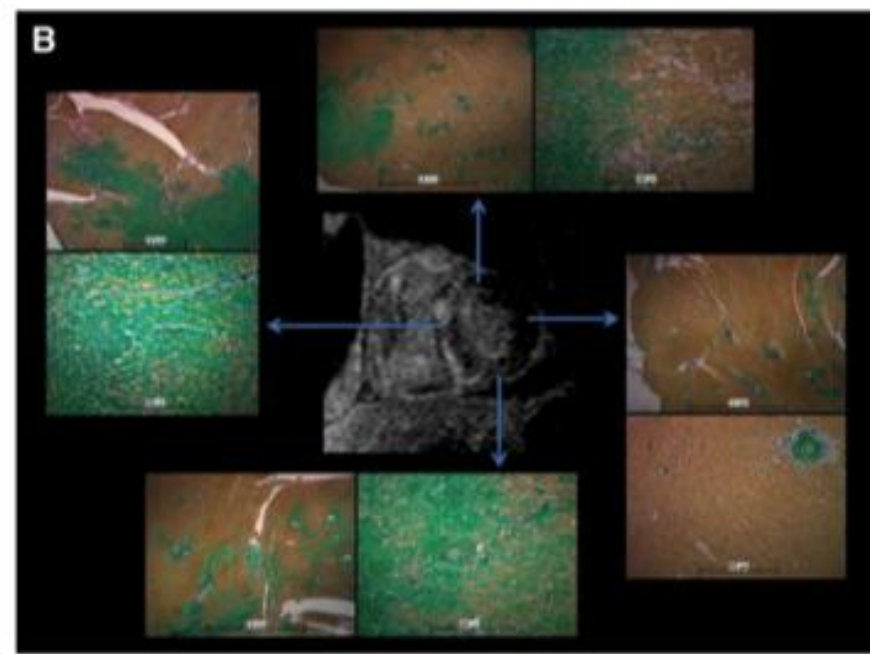
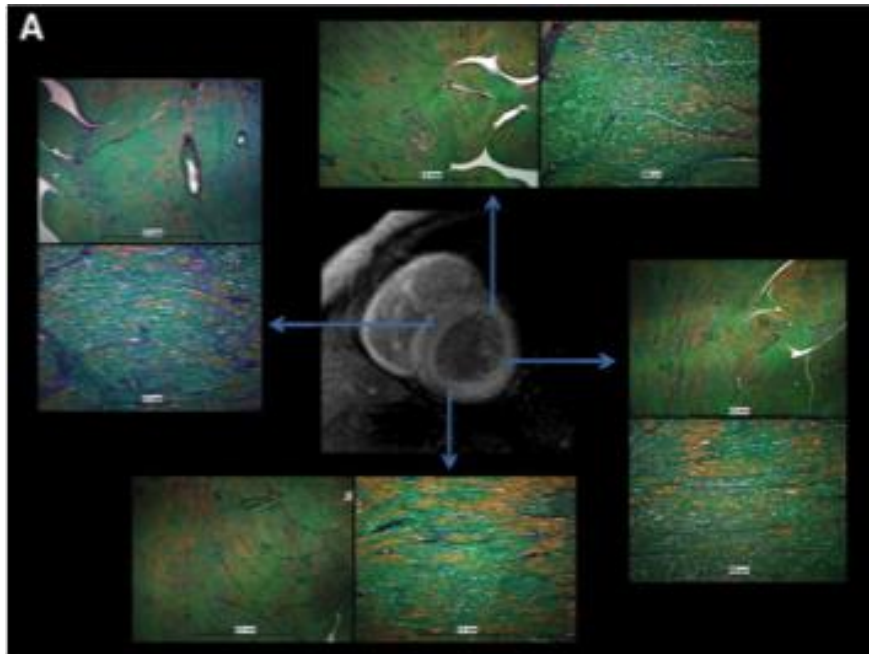
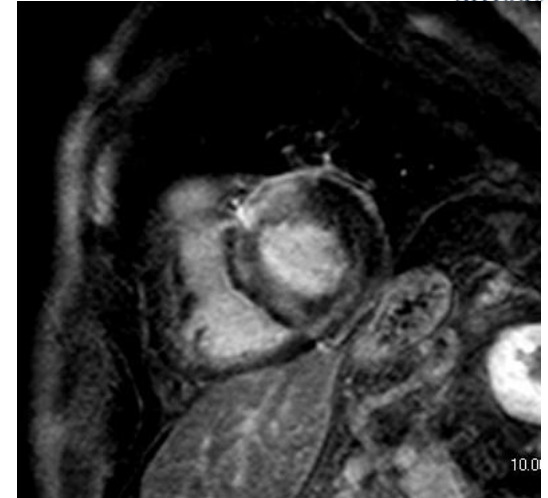
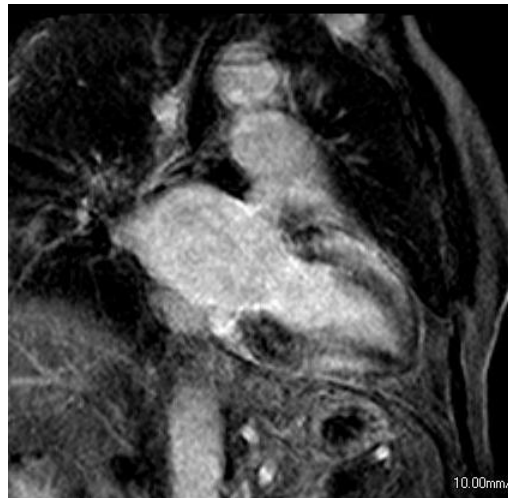
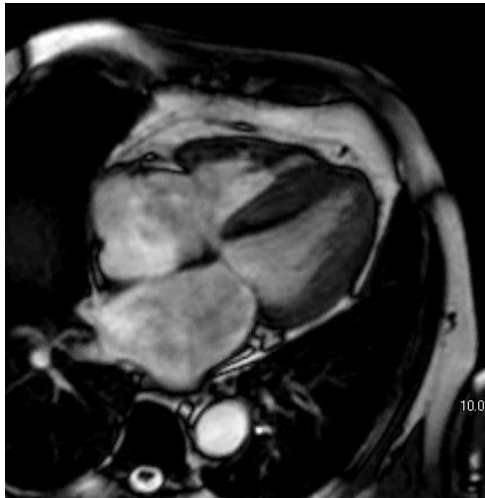


Strain rate



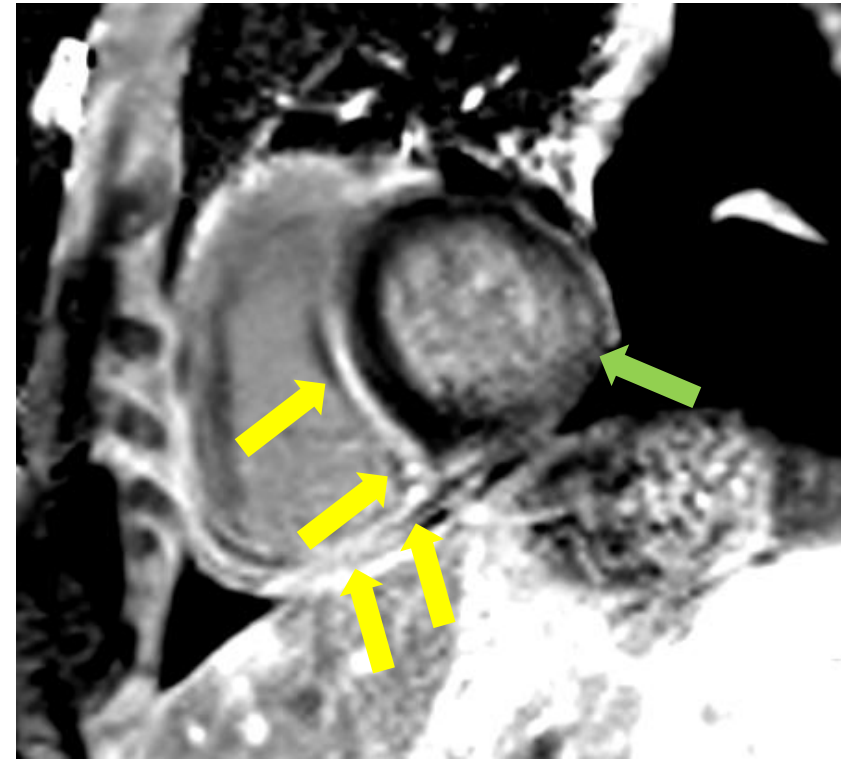
Cardiopatia amiloïdòtica

RMC



Cardiopatía amiloídótica

- Paper de la RMC.



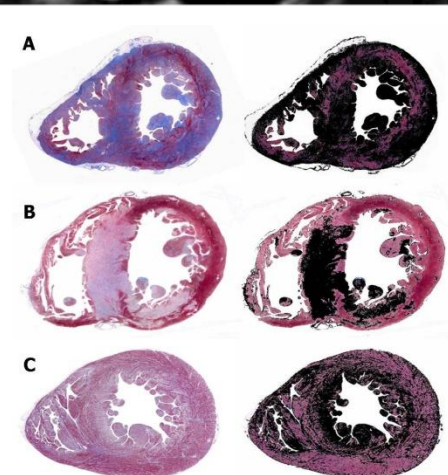
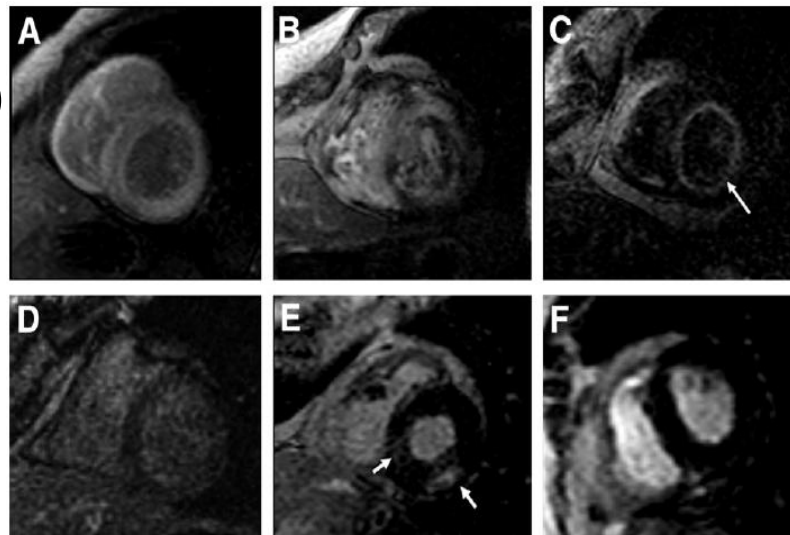
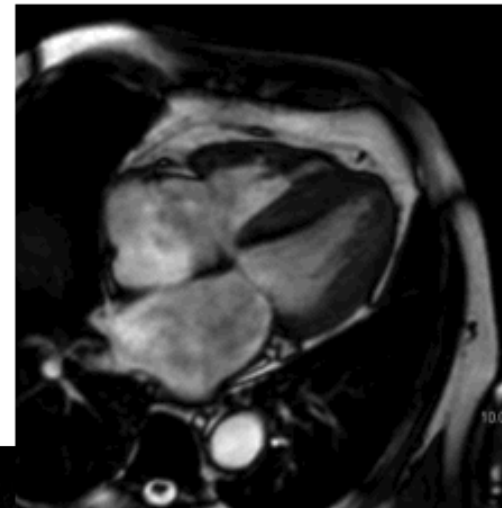
Imágenes cedidas por Dr. M. Solé. AP HCB

RMC

- No permet el diagnòstic diferencial d'AL i ATTR
- Diagnòstic precoç quan ECG i Eco normal.

Troballes

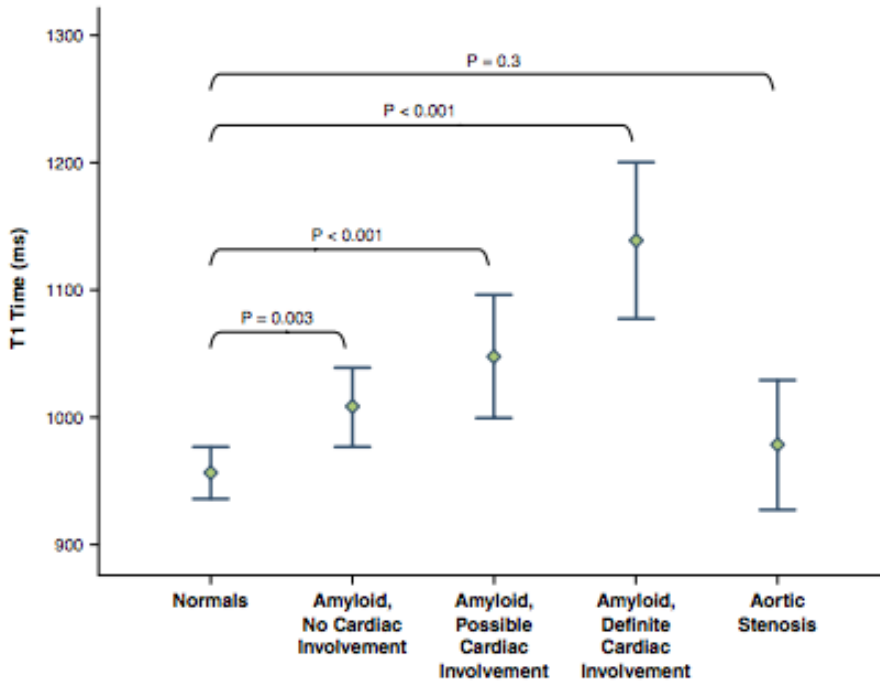
- Cine-RM. MAPSE i TAPSE baixos.
- Cinètica contrast alterada (AL).
T1n sang baix.
- Realç tardà. Difús (80%)
- T1n miocàrdic alt. (útil en pts amb IR)
- VEC > 38 %.



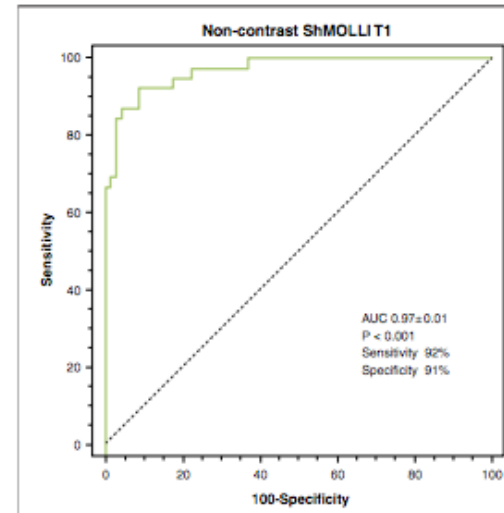
Cardiopatia amiloïdòtica

RMC: T1-mapping. Diagnòstic precoç en AL

N= 53 (28 dx confirmat + 11 dx possible per criteris de Eco o biomarcadors)

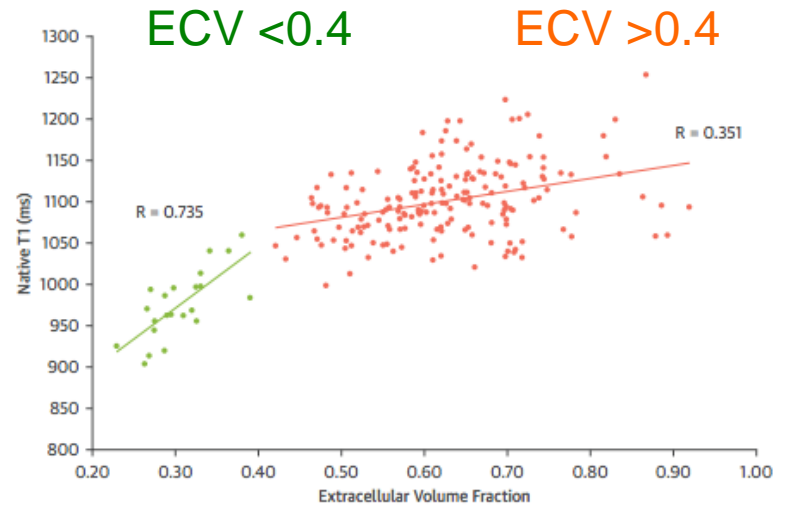
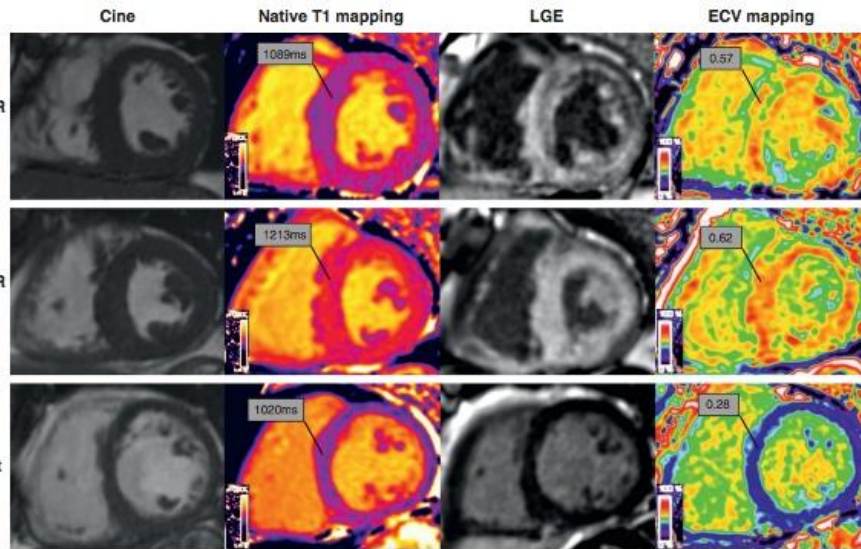


T1n < 1020 msec
Precisió dx: 92%

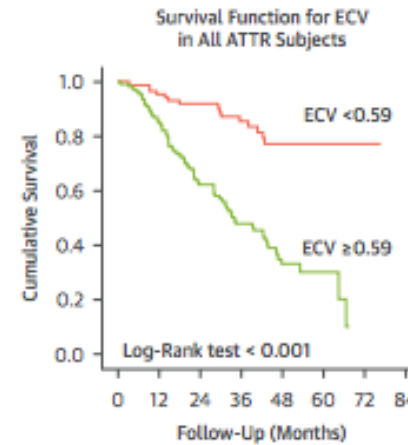
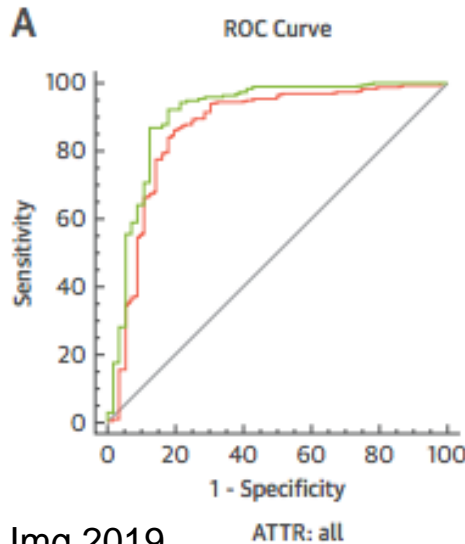


T1n > 1020 ms en 4/6 pacients amb afectació cardíaca confirmada o possible i realç tardà negatiu

RMC: T1-mapping.



	Native T1	ECV
AUC	0.87	0.91
CI	0.82-0.91	0.87-0.94
P-value	< 0.001	< 0.001

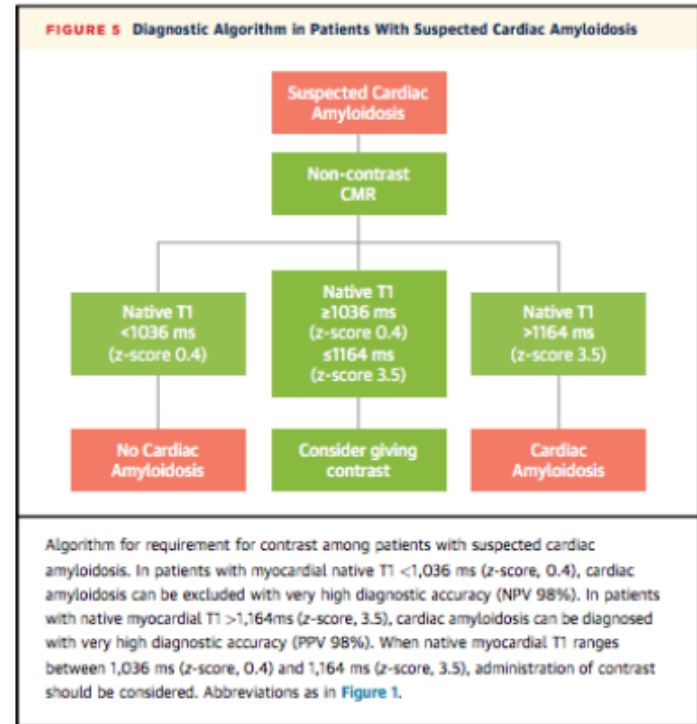
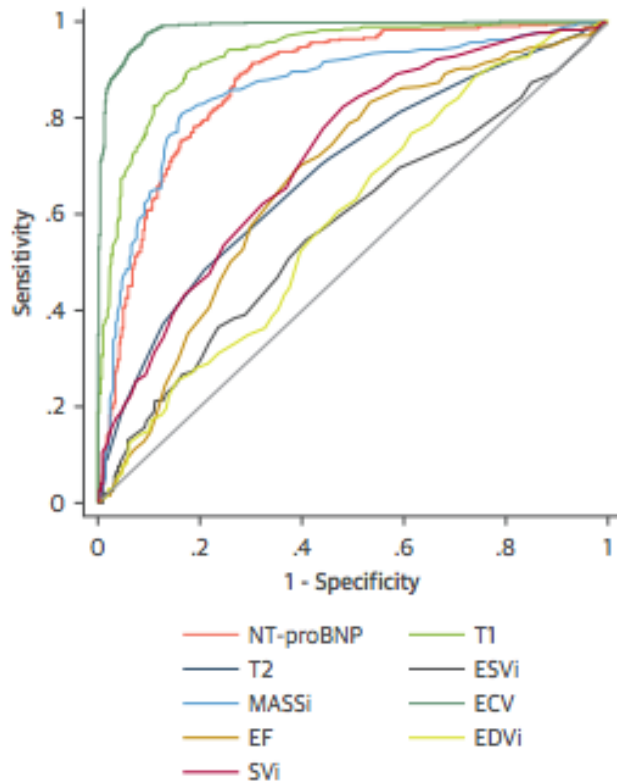


Number at risk								
ECV < 0.59	88	83	67	45	28	5	0	0
ECV ≥ 0.59	123	105	67	38	19	4	0	0

Cardiopatia amiloïdòtica

RMC: T1-mapping. Diagnòstic precoç

N= 868 amb sospita (222 AL, 214 ATTR, 427 sense afectació del cor).



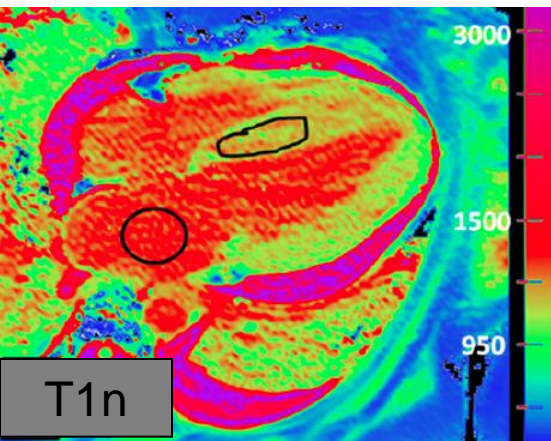
T1n podria ser suficient per fer el diagnòstic de cardiopatia

RMC: T1-mapping. Estudi HCB. N=30. 23 BEM

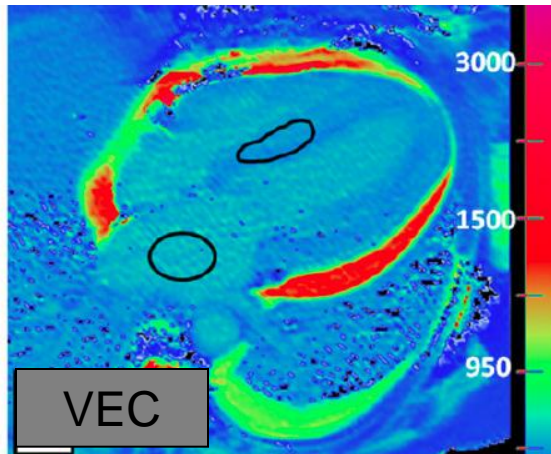
Feature, n (%)	Echo IVSt ≤ 12 mm (N= 11)	Echo IVSt > 12 mm (N= 19)
Cardiac MR	N=9	N=18
Late gadolinium enhancement (LGE)	7 (78)	16 (89)
Patterns of LGE		
- Focal patchy	5/7 (72)	4/16 (25)
- Circumferencial subendocardial	1/7 (14) 28%	5/16 (31) 75%
- Diffuse	1/7 (14)	7/16 (44)
T1 mapping	N=6	N=10
Increased native T1	3 (50)	9 (90)
Extracellular volume (ECV) > 38%	3 (50)	8 (80)
Endomyocardial biopsy	N=9	N=14
Amyloid deposition	8 (89)	13 (93)
- Focal pattern	7 (87.5)	3 (23)
- Diffuse pattern	1 (12.5)	10 (77)
Mortality rate	0/11	7/19

RMC: T1-mapping. Estudi HCB. N=30. 23 BEM

Realç tardà (N=27) i T1 mapes (N=16)



T1n



VEC

Late gadolinium enhancement (LGE)	No. patients	T1 mapping, NV > 1058	Extracellular volume (ECV) quantification, NV > 38%
Normal	4	Increased in 1 of 3	All normal
Focal patchy pattern	9	Increased in 1 of 3	Increased in 1 of 3 (44%)
Circumferential subendocardial pattern	6	Increased in 6 of 6	Increased in 6 of 6 (46%, 46%, 48%, 57%, 66%, 75%)
Diffuse pattern	8	Increased in 4 of 4	Increased in 4 of 4 (39%, 41%, 68%, 59%)

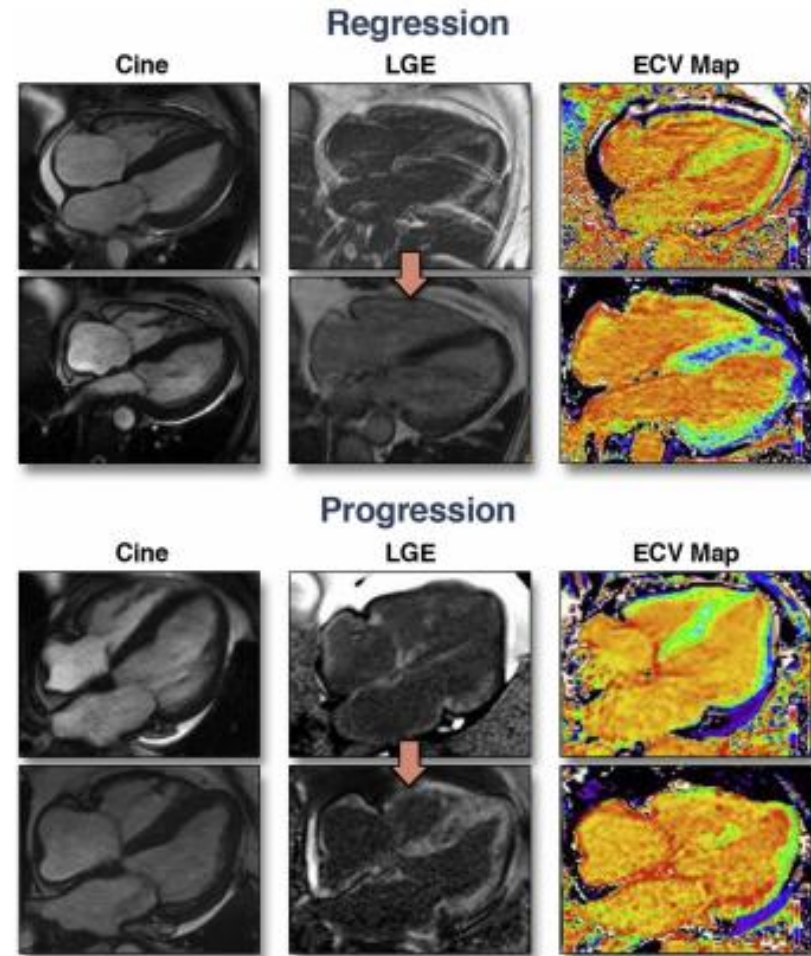
RMC: T1-mapping. Evaluació de la resposta

N= 31 AL (36% RC, 29% MBRP).

LGE+ 87%, VEC mitjà: $54 \pm 11\%$

Resposta: regressió VEC > 2 DE

- La regressió va ocórrer en el 92% dels pacients amb RC o MBRP.
- En el 54% de casos amb resposta es va observar una reducció en la massa del VE.
- La regressió del VEC es va associar a reducció en NT-proBNP, la massa VE i una millora en la funció diastòlica.



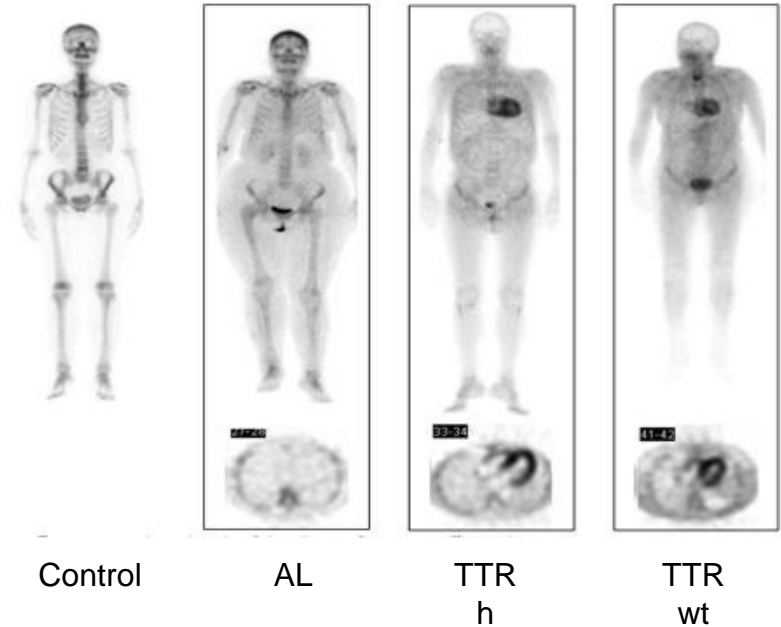
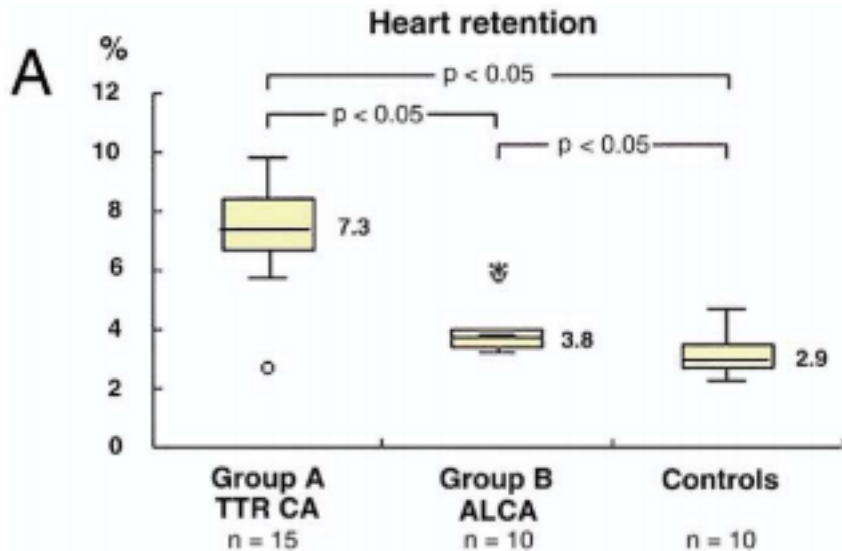
SPECT-DPD: Diagnòstic

Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc -3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy

Enrica Perugini, MD,* Pier Luigi Guidalotti, MD,† Fabrizio Salvi, MD,‡ Robin M. T. C Cinzia Pettinato, MD,† Letizia Riva, MD,* Ornella Leone, MD,§ Mohsen Farsad, MD,† Paolo Ciliberti, MD,* Letizia Bacchi-Reggiani, MSc, MBIostat,* Francesco Fallani, MD Angelo Branzi, MD,* Claudio Rapezzi, MD*

Three ^{99m}Tc -based bone radiotracers have been extensively studied for use in detecting amyloid deposition in the myocardium

^{99m}Tc -PYP	^{99m}Tc -Technetium-labeled pyrophosphate
^{99m}Tc -DPD	^{99m}Tc -Technetium-labeled 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid
^{99m}Tc -HMDP	^{99m}Tc -Technetium-labeled hydroxymethylene diphosphonate



SPECT-DPD: Diagnòstic

Table 2. Radionuclide 'Bone' Scintigraphy Findings Among 374 Patients With EMBs

EMB Findings	^{99m} Tc-DPD Scan Findings, n				n
	Perugini 0	Perugini 1	Perugini 2	Perugini 3	
No cardiac amyloid	31	3	0	1	35
Cardiac ATTR amyloid deposits	1	8	130	23	162
Cardiac AL amyloid deposits	21	13	7	2	43
Cardiac ApoA1 amyloid deposits	0	2	0	0	2
Cardiac amyloid deposits of unknown type	1	1	0	0	2
Total	54	27	137	26	244

- AL: 20% + graus 1/2.
- ATTR:
Alta sensibilitat Val30Met
Val122Ile
TTR-wt
Negativa en Phe64Leu

Sempre excloure AL



Images Lairez O, et al. Médecine Nucléaire. 2017

Lairez O, et al. Médecir

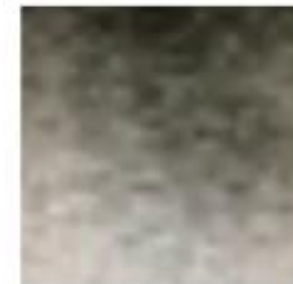
- Proteinograma +Inmunofixacions negatives a sèrum i orina.
- CL normal ratio κ/λ 0.3-1.7

SPECT-DPD: Diagnòstic

- Sempre es preferible SPECT 3D a les adquisicions planars.
Permet correcció de l'atenuació.
Permet distingir la captació miocàrdica de la cavitat ventricular
Millora l'avaluació segmentària



^{99m}Tc-HMDP planar

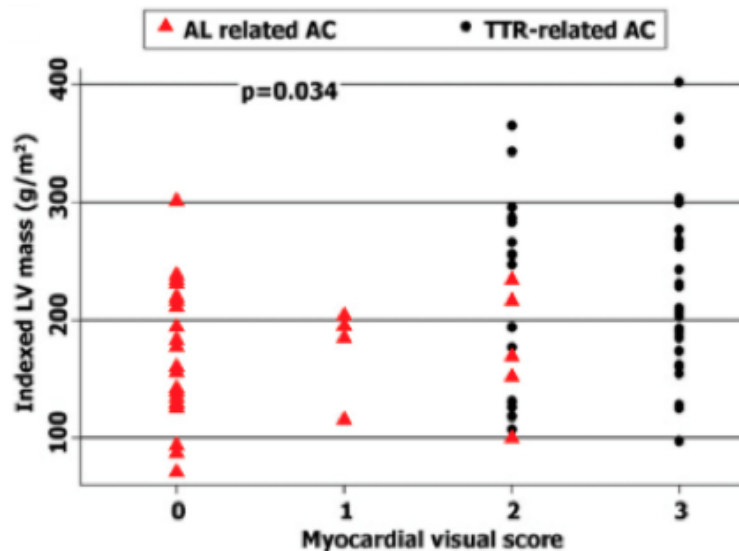


^{99m}Tc-HMDP SPECT

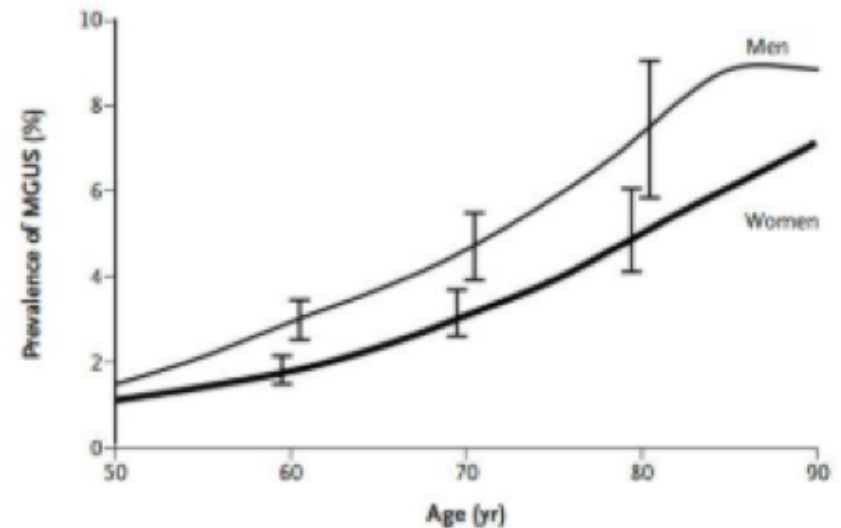
Paper de la BEM

- Si SPECT no disponible o dubtes en el diagnòstic
- GMSI

SPECT-DPD Tc⁹⁹



GMSI



Paper de les biòpsies

- Si sospitem AL, sovint la biòpsia de greix, de glàndula salivar, ronyó o tracte digestiu segons els símptomes pot donar el diagnòstic

Biòpsies de greix

Amyloid type	n	Number positive by Congo red staining	Diagnostic sensitivity (CI)
Systemic AL amyloidosis	216	181	84% (78–88%)
ATTRm	113	51	45% (36–54%)
Val122Ile	69	23	33%
Thr60Ala	21	14	67%
ATTRwt	271	42	15% (11–20%)

Systemic AL amyloidosis vs. ATTR amyloidosis, $P < 0.001$ (Chi square test). The combination of absence of amyloid on FPFNA and absence of a *TTR* mutation on gene sequencing, had a positive predictive value for ATTRwt in this series of 87% (CI 82–91%) and a negative predictive value of 81% (CI 75–86%).



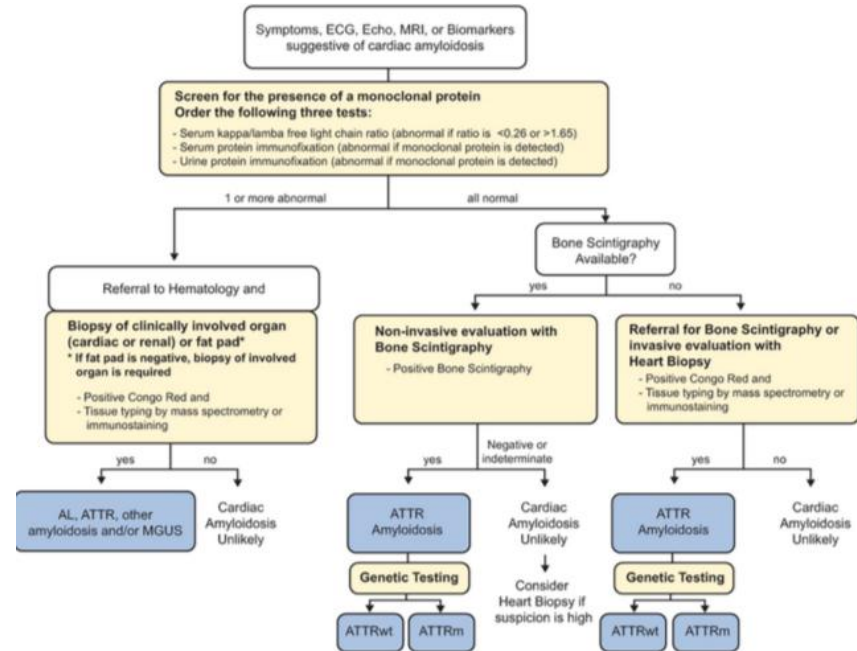
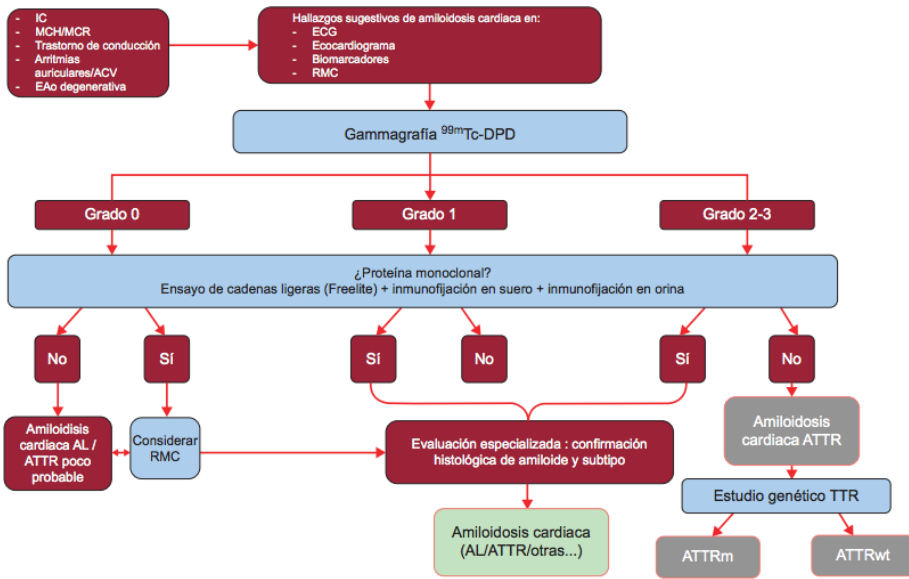
Biòpsia miocàrdica

Sensitivity and Specificity of Transthyretin and Light Chain Immunostaining		
	Transthyretin	Light Chains
Sensitivity	7/8 (87.5%)	7/15 (46.6%)
Specificity	6/14 (42.8%)	6/9 (66.6%)
PPV	7/15 (46.6%)	7/10 (70%)
NPV	6/7 (85.7%)	6/14 (42.8%)

NPV indicates negative predictive value; PPV, positive predictive value.

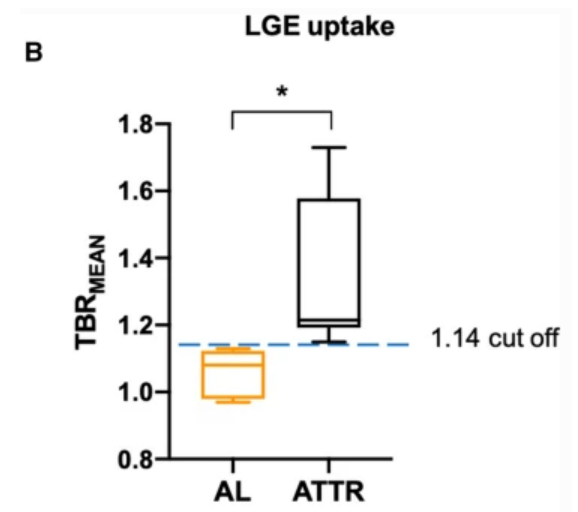
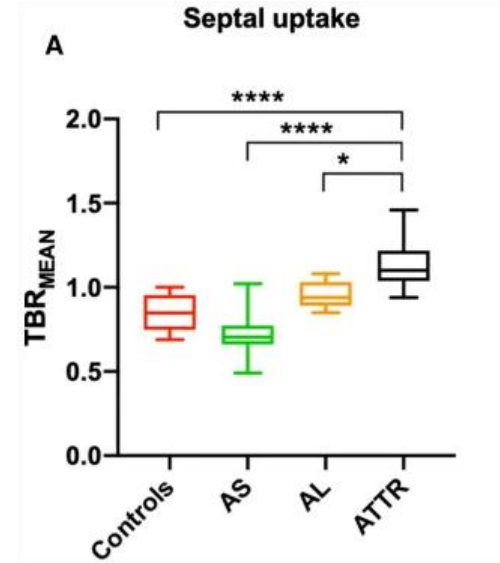
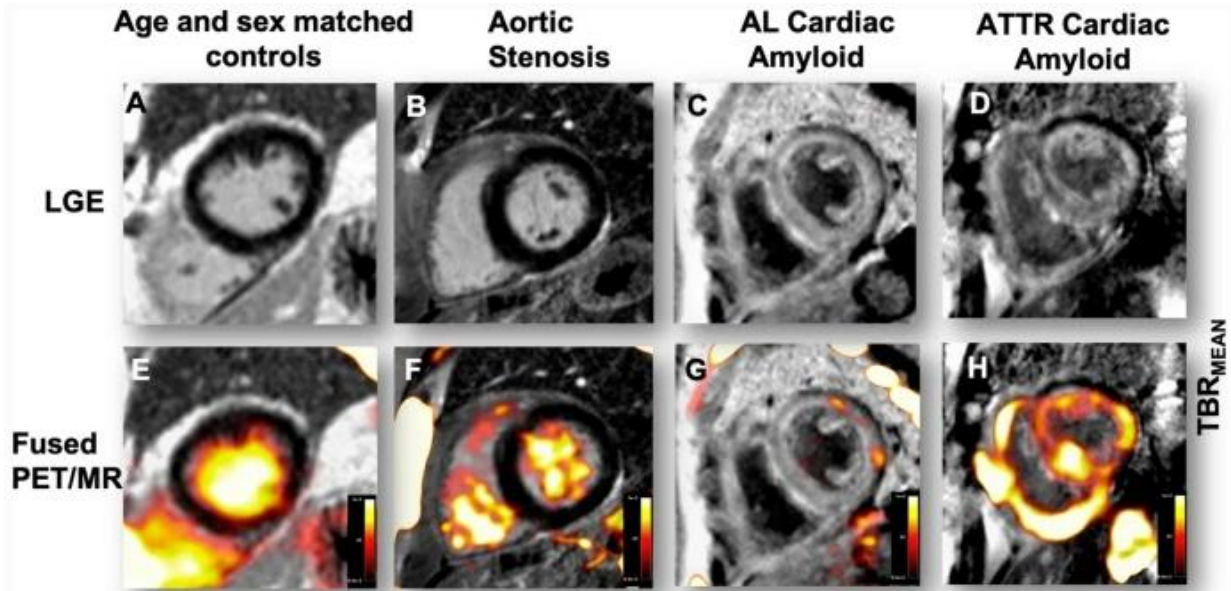
Algoritme Diagnòstic

998 E. González-López et al./Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):991-1004



El futur... Fluoride F¹⁸ PET/CMR

N= 53 amb biòpsia + per AL o ATTR
 2 centres: New-York, Edimburg



Conclusions

- Les tècniques d'imatge no invasives juguen un paper essencial en el diagnòstic de l'afectació miocàrdica en la amiloïdosis.
- L'ecocardiografia ha de continuar sent la tècnica angular en la sospita clínica d'aquesta malaltia.
- La gammagrafia amb pirofosfats és bàsica en el diagnòstic diferencial. Recordar que sempre hem de descartar AL.
- La RMC complementa a l'Ecografia en el diagnòstic inicial de la malaltia, sobretot en fases precoces i en el diagnòstic diferencial amb altres cardiopaties.
- La RMC podria tenir un paper en la monitorització de l'impacte dels nous tractaments.

Gràcies