

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **Rolul imagisticii multimodale în identificarea factorilor predictivi ai remodelării cardiace în insuficiența mitrală**

---

Doctorand

**Cătălina Ileana Bădău Riebel**

---

Conducător de doctorat

**Conf.dr. Lucia Agoșton- Coldea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	17
<b>1. Aspecte fiziopatologice în insuficiența mitrală (IM) cronică</b>	18
<b>2. Evaluarea severității IM</b>	18
2.1. Ecocardiografia	18
2.1.1. Evaluarea calitativă a IM	18
2.1.2. Evaluarea semicantitativă a severității IM	20
2.1.3. Evaluarea cantitativă a severității IM	21
2.1.4. Rolul ecografiei 3D în evaluarea severității IM	23
2.2. Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică (IRMc) în evaluarea IM cronice	24
<b>3. Modalități imagistice pentru evaluarea remodelării cardiace în IM cronică</b>	27
3.1. Ecocardiografia	27
3.1.1. Dimensiunile cavităților cardiace	27
3.1.2. Dinamica inelului mitral și disfuncția atrială	27
3.1.3. Funcția sistolică ventriculară stângă	29
3.1.4. Ecografia Doppler tisular și imagistica de deformare miocardică (speckle tracking – strain, strain rate)	29
3.2. IRMc	31
3.2.1. Evaluarea dimensiunilor cavităților cardiace și a funcției biventriculare	31
3.2.2. Fibroza cavităților cardiace	32
3.3. Tomografie computerizată cardiacă multi-slice și tomografia cu emisie de pozitroni (PET)	34
<b>4. Rolul biomarkerilor în IM</b>	36
4.1. Peptidele natriuretice	36
4.1.1. Biomarkerii în IM primară	36
4.1.2. Biomarkerii în IM secundară	37
4.2. Proteomica în IM primară	37
4.3. MicroRNA în IM primară	37
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	40
<b>2. Metodologie generală</b>	42
2.1. Considerente etice	42

2.2. Criterii de includere și excludere din studiu	42
2.3. Ecocardiografia	42
2.4. IRMc	43
<b>3. Studiul 1. Identificarea fibrozei miocardice prin utilizarea IRMc la pacienții cu IM</b>	45
3.1. Introducere	45
3.2. Pacienți și metodă	47
3.4. Rezultate	52
3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	62
<b>4. Studiul 2. Rolul deformării longitudinale globale în urmărirea pacienților asimptomatici cu IM primară cronică</b>	63
4.1. Introducere	63
4.2. Material și metodă	64
4.3. Rezultate	68
4.4. Discuții	73
4.5. Concluzii	75
<b>5. Studiu 3. Valoarea biomarkerilor – NT proBNP și galectina 3- la pacienții cu IM primară cronică- corelații clinice și imagistice</b>	76
5.1. Introducere	76
5.2.. Material și metodă	77
5.3. Rezultate	82
5.4. Discuții	89
5.5.. Concluzii	90
<b>7. Concluzii generale</b>	91
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	93
<b>REFERINȚE</b>	95

**Cuvinte cheie :** insuficiența mitrală cronică primară, imagistica multimodală, ecocardiografie, imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică nucleară, strain global longitudinal, fibroza miocardică, remodelare cardiacă, disfuncție subclinică de ventricul stâng, biomarkeri

## Introducere

Insuficiența mitrală (IM) rămâne o importantă problemă de sănătate publică, datorită morbi-mortalității asociate insuficienței cardiace (IC) ce se instalează în evoluție, secundar supraîncărcării cronice de volum a cavităților cardiace. Soluția terapeutică constă în corectarea chirurgicală sau prin tehnici intervenționale a regurgitării valvulare mitrale (VM). Însă, la un procent de pacienți, IC evoluează postoperator chiar dacă sunt respectate recomandările ghidurilor în vigoare în legătură cu momentul intervenției chirurgicale de protezare sau reparare a VM.

Substratul persistenței și evoluției IC postoperator, constă în apariția modificărilor ireversibile la nivelul miocardului ventricular stâng (VS) preoperator. Aceste modificări constau într-o alterare a contractilității fibrelor longitudinale și, inițial, apariția fibrozei interstițiale, cu creșterea volumului extracelular (VEC)- modificări reversibile, urmate de instalarea progresivă, ireversibilă a fibrozei miocardice de înlocuire.

Ghidurile actuale își bazează indicația de intervenție chirurgicală pe severitatea IM, însoțită de prezența simptomelor de IC sau de dovezi ecocardiografice de disfuncție a VS, respectiv scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) sub 60% sau dilatarea VS, cu un diametru telesistolic peste 45mm. Datele actuale subliniază însă faptul că instalarea disfuncției ireversibile subclinice a VS precede modificările indicate de ghiduri ca și prag pentru intervenția chirurgicală. O provocare importantă în managementul pacienților asimptomatici cu IM, o constituie alegerea între o strategie de monitorizare atentă a pacientului și respectiv, o abordare precoce invazivă de reparare/ protezare VM.

## Stadiul actual al cunoașterii

Stadiul actual al cunoașterii este structurat în patru capitole majore, care acoperă subiectele legate de mecanismele fiziopatologice ale IM, utilizarea metodelor imagistice multimodale pentru diagnosticul IM și evaluarea consecințelor acesteia asupra remodelării cardiace și, respectiv, rolul incremental al biomarkerilor în algoritmul diagnostic și terapeutic.

Ecocardiografia rămâne piatra de temelie în diagnosticul și evaluarea severității IM. Ghidurile actuale recomandă o evaluare multiparametrică bazată pe integrarea parametrilor calitativi, semicantitativi și calitativi, conform unui algoritm diagnostic. Ecocardiografia este grevată însă de anumite limitări legate de habitusul pacientului, fereastra ecografică și caracteristicile jetului, excentricitate și jeturi multiple, aspecte care fac uneori dificilă evaluarea corectă a severității IM. Ecografia 3D și ecografia transesofagiană depășesc parțial aceste limite, însă nu sunt suficient de precise în cazul jeturilor multiple sau excentrice. Evaluarea ecocardiografică a funcției sistolice a VS se bazează în principal pe măsurarea fracției de ejeție a VS, însă acesta este un parametru extrem de dependent de presarcină, care poate rămâne multă vreme cvasinormal, în ciuda apariției modificărilor ireversibile ale miocardului VS. Imagistica avansată prin evaluarea ecocardiografică a deformării miocardice longitudinale poate identifica modificările precoce subclinice ale funcției sistolice a VS.

Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică nucleară (IRMc) rămâne standardul de aur pentru evaluarea funcției ventriculare sistolice biventriculare, nefiind limitată de habitusul pacientului sau de planurile de achiziție. Ea permite și cuantificarea acurată a

severității IM prin măsurarea parametrilor cantitativi – volumul și fracția regurgitantă, prin metoda indirectă, ca diferență între debitul bătaie al VS și fluxul aortic anterograd. Capacitatea unică a IRMc de caracterizare tisulară permite identificarea modificărilor fibrotice de la nivelul miocardului VS.

Tehnicile de T1 mapping secvențial pre și post administrare de contrast permit măsurarea volumului extracelular și cuantificarea astfel a fibrozei interstițiale, manifestare precoce și reversibilă. Tehnicile de captare tardivă de gadolinium permit identificarea fibrozei de înlocuire, modificare miocardică ireversibilă, cu impact prognostic asupra evoluției pe termen lung, a persistenței disfuncției sistolice VS postoperator și a instalării IC. Avantajele și limitările metodelor imagistice sunt descrise pe larg în capitolele doi și trei din partea teoretică.

Rolul biomarkerilor este explorat în ultimul capitol al părții teoretice, cu accentuarea rolului markerilor de insuficiență cardiacă și fibroză miocardică în relație cu explorările imagistice.

## **Contribuția personală**

### **Ipoteza de lucru și obiective**

Proiectul de cercetare are ca scop evaluarea rolului tehnicilor de imagistică multimodală – respectiv IRMc și tehnicile ecografice de imagistică a deformării miocardice în identificarea modificărilor miocardice subclinice, de tipul fibrozei miocardice interstițiale și de înlocuire, și, respectiv, a modificărilor LV GLS, și corelarea acestora cu factori clinco-evolutivi, la pacienții cu IM. Proiectul de cercetare este organizat în trei studii prospective. Primul studiu vizează evaluarea fibrozei miocardice interstițiale și de înlocuire prin tehnici de IRMc T1 mapping și captarea tardivă de gadolinium. Al doilea studiu descrie rolul imagisticii ecocardiografice de deformare miocardică – speckle tracking, în principal a LV GLS, în urmărirea pe termen lung a pacienților asimptomatici cu IM de diverse grade de severitate. Al 3-lea studiu își propune evaluarea rolului incremental al biomarkerilor, NT ProBNP și galectina 3, în urmărirea pe termen lung a pacienților cu IM.

### **Metodologie generală**

**Criteriul de includere** au fost reprezentat de IM diagnosticată și evaluată ecocardiografic. **Criteriile de excludere** au cuprins: prezența simptomelor de IC, FE VS sub 60% sau dilatarea ventriculară stângă – ESD VS peste 45 mm, valvulopatia aortică cu severitate mai mult decât moderată, cardiomiopatia hipertrofică, boala coronariană ischemică, bolile de țesut conjunctiv, speranța redusă de viață, contraindicații pentru efectuarea IRMc (corpi străini metalici, schije, clipsuri de anevrisme, pompe de insulină, stimulatoare cardiace nonRMN compatibile, claustrofobie severă), fereastră ecografică improprie, boala renală cronică severă cu clearance creatininic <30 ml/min.

Examinările ecocardiografice au fost efectuate cu un ecocardiograf General Electric Vivid E90, cu evaluarea multiparametrică severității IM. Imagistica de deformare miocardică a fost efectuată prin tehnicile speckle tracking, cu măsurarea deformării globale longitudinale

folosind modelul AHA de 17 segmente. IRMc au fost efectuate folosind un sistem IRMc de 1,5 T (Signa Voyager, General Electric în apnee completă, la sfârșitul expirului. Protocolul de examinare a respectat recomandările ghidurilor internaționale în vigoare. Modificările fibrotice la nivelul miocardului VS au fost evaluate prin tehnici de T1 mapping – pentru fibroza interstițială, respectiv de captare tardivă de contrast – pentru fibroza de înlocuire.

### **Studiul 1. Identificarea fibrozei miocardice prin utilizarea IRMc la pacienții cu IM**

Am efectuat un studiu prospectiv, caz-control, pe un lot 137 de pacienți cu IM primară cronică moderată și severă, respectiv un grup de control de 130 de subiecți cu IM ușoară, înrolați într-un interval de patru ani (2019-2023) în două centre: Clinica Medicală II Departamentul de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca România, și Institutul Inimii "Niculae Stancioiu" Cluj Napoca.

Toți subiecții au fost supuși evaluării clinice și evaluării simptomelor, conform clasificării New York Heart Association (NYHA); prelevarea de sânge, inclusiv hemoleucogramă, hematocrit, creatinină, NT proBNP și galectină 3; ecocardiogramă transtoracică; și IRMc multiparametrică. Boala coronariană semnificativă a fost exclusă prin angiografie coronariană sau tomografie computerizată a arterei coronariene. Urmărirea mediană a fost de 2,9 ani.

Fibroza de înlocuire evidențiată prin LGE a fost semnificativ mai frecventă în grupul de studiu față de grupul de control; 39 (28,4%) pacienți din grupul de studiu au prezentat diferite modele de LGE față de 10 pacienți (7,69%) din grupul de control ( $p < 0,05$ ). Au fost identificate mai multe modele de LGE – mid miocardică, parcelară și subepicardică. Prezența fibrozei de înlocuire la LGE s-a corelat cu o FR mitrală măsurată prin IRMc peste 37% și cu o creștere a EDV VSi la IRMc. FR măsurată ecocardiografic nu s-a corelat cu prezența LGE. Pacienții din grupul de studiu au avut valori native ale timpului T1 semnificativ mai mari comparativ cu grupul de control:  $1167 \pm 58,5\text{ms}$  versus  $971 \pm 51,4\text{ms}$  ( $p < 0,05$ ). În plus, VEC a fost semnificativ mai mare la pacienții din studiu față de martori:  $32,3 \pm 3,5\%$  față de  $23,9 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Atât valorile native mai mari ale T1, cât și VEC calculat s-au corelat cu volumele AS măsurate prin IRMc și FR măsurată prin IRMc, însă nu cu FR mitrală măsurată ecocardiografic.

Pe parcursul unei urmăriri mediane de 2,9 ani (IQR 1 până la 27 luni), 28 de pacienți (20,4%), toți din grupul de studiu, au îndeplinit endpointul compozit, necesitând intervenție VM, din cauza apariției simptomelor de IC la 11 pacienți, scăderea FE VS la 12 pacienți și dilatarea VS la 5 pacienți. Nu au existat decese cardiovasculare.

Incidența endpointului compozit a fost semnificativ mai mare la pacienții cu fibroză de substituție prin LGE comparativ cu pacienții LGE negativi din grupul de studiu ( $n = 22$ , 78,5% vs.  $n = 6$ , 21,4%,  $p < 0,05$ ). Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără evenimente au arătat rate semnificativ mai mari de evenimente cardiovasculare majore (ECVM) la pacienții LGE + (CI 95%,  $p < 0,01$ ), pacienții cu VEC crescut  $> 30\%$  (CI 95%,  $p < 0,01$ ), FR crescută  $> 37\%$  (măsurat prin IRMc) (CI 95%,  $p < 0,01$ ) și un EDV VSi crescut (IRMc)  $> 45\text{ ml/m}^2$  (CI 95%,  $p < 0,01$ ) (Figura 16).

Limitele studiului au fost mecanismele diverse ale IM și lipsa de standardizare pentru T1 mapping și măsurătorile VEC; prin urmare, o valoare limită pentru intervenție este dificil de stabilit.

În concluzie la pacienții cu IM severă și moderată care nu îndeplinesc criteriile actuale pentru intervenție asupra VM, există un grad semnificativ de fibroză de înlocuire și

fibroză interstițială, demonstrată prin tehnicile de IRMc, comparativ cu grupul de control.

## **Studiul 2. Rolul deformării longitudinale globale în urmărirea pacienților asimptomatici cu IM primară cronică**

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a evalua rolul modificărilor seriate ale LV GLS într-o cohortă de pacienți asimptomatici cu diferite grade de IM și de a corela aceste modificări cu obiectivul compozit, care a constat în criteriile actuale de intervenție VM, în timpul urmăririi.

Acest studiu a fost efectuat pe 218 pacienți cu IM primară cronică ușoară, moderată și severă, asimptomatici, înrolați prospectiv, într-un interval de patru ani (2019-2023).

La includere, valorile medii ale LV GLS au fost semnificativ mai mici la pacienții cu IM moderată (19,5%) și severă (19,1%), comparativ cu cei cu IM ușoară (22,3%), în ciuda unei valori normale a FEVS în toate grupurile ( $p < 0,01$ ). Majoritatea pacienților cu IM ușoară au avut valori normale ale LV GLS la momentul inițial (90%), în timp ce doar 52% dintre pacienții cu IM moderată și 40,2% dintre pacienții cu IM severă s-au încadrat în valori normale ale LV GLS la momentul inițial. Valorile medii ale LV GLS au scăzut în toate cele trei subgrupuri în timpul urmăririi. La pacienții cu IM ușoară, această scădere a fost evidentă mai târziu în timpul urmăririi (la 24 de luni) comparativ cu pacienții cu IM moderată și severă, ambele grupuri prezentând o scădere semnificativă a LV GLS medie în primele 12 luni de urmărire ( $p < 0,01$ ).

Scăderea relativă a LV GLS a fost calculată ca scăderea LV GLS la 30 de luni raportată la valorile GLS la includere. Scăderea relativă a valorilor medii ale GLS a fost semnificativ mai mare în subgrupurile cu IM moderată și severă, 13,6% și, respectiv, 14,5%, comparativ cu subgrupul cu IM ușoară, 6,72% ( $p < 0,01$ ). Pe parcursul unei urmăriri medii de 30 de luni, un total de 31 (8,7%) pacienți au atins endpointul compozit. O scădere a FEVS  $< 60\%$  a fost observată la 19 pacienți, dintre care 15 au dezvoltat simptome, 4 rămânând asimptomatici. Doar 4 pacienți au necesitat spitalizare pentru simptome de IC. O creștere a VS ESD  $> 45\text{mm}$  a fost observată la 11 pacienți. Fibrilația atrială s-a instalat la 8 pacienți. Nu au existat decese cardiovasculare. Incidența obiectivului compozit a fost semnificativ mai mare la pacienții cu IM severă (17 pacienți, 23,6%) și moderată (11 pacienți, 14,4%), comparativ cu IM ușoară (3 pacienți, 4,2%) ( $p = 0,021$ ).

Folosind analiza univariată și analiza de regresie Cox multivariată, am găsit doi predictori independenți ai endpointului compozit: un LV GLS inițial  $< 18\%$  (RR = 1,59, CI 95% 1.17 -2.86,  $p < 0,01$ ) și o scădere relativă a LV GLS  $> 10\%$  (RR = 1,74, CI 95% 1.2-2.91,  $p < 0,01$ ). Curbele logaritmice pentru supraviețuirea fără evenimente au arătat rate semnificativ mai mari de ECVM la pacienții cu LV GLS inițial  $< 18\%$  (CI 95%,  $p = 0,018$ ) și la cei cu o scădere relativă a LV GLS  $> 10\%$  (CI 95%,  $p = 0,021$ ).

LV GLS este un marker de încredere al disfuncției subclinice a VS, care ar putea fi utilizat în urmărirea pacienților asimptomatici cu IM, pentru a optimiza momentul intervenției, înainte de apariția disfuncției ireversibile a VS. Rezultatele acestui studiu sugerează că un LV GLS mai mic de 18% sau o scădere relativă a LV GLS mai mare de 10% față de momentul inițial sunt predictive pentru necesitatea intervenției valvulare.

## **Studiul 3. Valoarea biomarkerilor – NT proBNP și galectina 3- la pacienții cu IM primară cronică- corelații clinice și imagistice**

Scopul acestui studiu a fost corelarea biomarkerilor de IC, NT proBNP și markerului de fibroză miocardică - galectina 3, cu modificările imagistice care reflectă disfuncția subclinică

sistolică a VS- în principal fibroza miocardică- și cu evoluția clinică a pacienților, în scopul stratificării riscului în IM moderată și severă.

Am efectuat un studiu prospectiv, caz-control, pe un lot de 117 pacienți cu IM primară cronică moderată și severă, respectiv un grup de control de 120 de subiecți cu IM ușoară, înrolați într-un interval de patru ani (2019-2023).

Valorile medii la includerea în studiu pentru cei doi biomarkeri- NT proBNP și galectina 3- au fost semnificativ mai crescute în grupul de studiu față de grupul de control. Valorile NTProBNP au fost semnificativ mai mari în grupul de studiu la includere, iar pe parcursul urmăririi acestea au crescut semnificativ mai mult față de grupul de control, înregistrând o creștere constantă, mai evidentă după 12 luni de urmărire, în timp ce pacienții din grupul de control au avut o curbă relativ plată a valorilor NTProBNP pe parcursul urmăririi. Valorile NTProBNP s-au corelat cu VolR ( $r=0.58$ ) și FR ( $r=0.61$ ) măsurate prin IRMc, nu însă și cu aceiași parametrii măsurați ecocardiografic. Valorile Galectinei 3 au fost de asemenea mai crescute în grupul de studiu față de subiecții de control, panta ascendentă a acestora s-a menținut la grupul de studiu, însă cu un pattern diferit față de cea demonstrată de valorile NT proBNP, valorile Galectinei 3 crescând semnificativ față de cele de bază la 18 luni de urmărire.

Valorile galectinei 3 la includere nu s-au corelat cu parametrii de severitate ai IM (VolR și FR), însă s-au corelat cu VEC măsurat la T1 mapping ( $r=0.73$ ) și cu prezența fibrozei de înlocuire pe secvențele de captare tardivă de contrast ( $r=0.81$ ).

În grupul de studiu, 71 de pacienți au prezentat fibroză interstițială (60.6%), semnificativ mai mult decât în lotul de control (7 pacienți, 5,8%) ( $p<0.01$ ), iar fibroza de înlocuire a fost înregistrată la 27 pacienți (23%) din lotul de studiu, comparativ cu 3 pacienți (2,5%) în grupul de control ( $p<0.01$ ). Pacienții LGE pozitivi au avut valori medii ale galectinei 3 semnificativ mai crescute, comparativ cu pacienții LGE. Atât pacienții cu fibroză interstițială la T1 mapping, cât și cei cu fibroză de înlocuire au prezentat valori medii semnificativ mai crescute ale galectinei 3, cu o creștere semnificativă față de valoarea de bază începând cu luna 6 de urmărire. Prin contrast, pacienții cu IM fără fibroză au pantă a valorilor galectinei 3 similară cu grupul martor.

În ceea ce privește LV GLS, pacienții din grupul de studiu, cu valori normale ale LV GLS la includere, au prezentat valori medii mai scăzute atât ale NT proBNP, cât și ale galectinei 3, la includere, comparativ cu cei cu LVGLS < 21%. La grupul de pacienți cu LVGLS < 21%, s-a remarcat o creștere mai accelerată și mai precoce, atât a NT- ProBNP, cât și a galectinei 3, cu un trend similar pentru ambii biomarkeri. Pe parcursul urmăririi, în grupul de studiu 27 de pacienți au atins endpointul compozit, necesitând intervenție de reparare sau protezare VM. În urma analizei multivariate doar valoarea Galectinei 3 la includere a fost un factor predictiv pentru endpointul compozit (HR 1.9, 95% CI 1.7-2.8), valoarea NTProBNP nefiind asociată cu un risc crescut de intervenție VM.

Atât NT proBNP, cât și galectina 3, sunt markeri utili în monitorizarea pacienților asimptomatici cu IM primară. Rolul prognostic al NT proBNP în IM este încă controversat. Datele din studiul de față nu au relevat NT ProBNP ca și predictor independent de prognostic, însă acest lucru se poate datora lotului relativ mic de pacienți. Sunt necesare trialuri mari, randomizate, pentru stabilirea rolului NT proBNP în urmărirea acestor pacienți și identificarea unor valori limită care să fie implicate în ghidarea terapiei.

Galectina 3 s-a corelat cu prezența fibrozei miocardice interstițiale și de înlocuire, jucând probabil un rol activ în declanșarea și augmentarea acesteia în evoluție, cu implicații prognostice negative asupra revers remodelării VS post corecție a IM. În studiul de față,



galectina 3 s-a corelat cu endpointul compozit, însă cutoff ul care ar putea sugera o intervenție precoce asupra VM rămâne de stabilit prin trialuri multicentrice randomizate.

### **Concluzii generale**

1. La pacienții cu IM, criteriile actuale de tratament nu identifică în timp util disfuncția sistolică subclinică reversibilă a VS, pentru alegerea momentului operator optim.
2. Prognosticul pe termen lung al pacienților cu IM severă este influențat de posibilitatea revers remodelării VS postoperator.
3. Revers remodelarea VS este condiționată de absența modificărilor ireversibile la nivel miocardic, respectiv absența fibrozei de înlocuire.
4. IRMc, prin capacitatea sa unică între metodele imagistice de caracterizare tisulară, poate identifica cu precizie, atât fibroza de înlocuire- prin metoda captării tardive de gadoliniu, cât și fibroza interstițială – prin tehnicile de mapping T1 secvențial.
5. Pacienții asimptomatici cu IM cronică severă și moderată, care nu îndeplinesc criteriile actuale pentru intervenție asupra VM, au totuși un procent semnificativ de fibroză de înlocuire și fibroză interstițială, demonstrată prin tehnicile de IRMc, comparativ cu grupul de control.
6. Fibroza de înlocuire - evidențiată prin tehnicile IRMc de captare tardivă de contrast- are un rol prognostic predictiv pentru evenimentele adverse cardiovasculare și necesitatea intervenției VM.
7. Strainul global longitudinal al VS este un marker sensibil al disfuncției sistolice longitudinale, subclinice a VS, înaintea deprecierii FE VS.
8. Datorită dependenței de presarcină și a variabilității valorilor de referință între producători, este dificil de stabilit dacă valorile stabilite ca referință pentru parametri ecografici de deformare miocardică într-o populație sănătoasă pot fi extrapolate la pacienții cu IM severă.
9. În lipsa unor valori clare de referință pentru LV GLS, o determinare unică a acestuia are valoare limitată în decizia terapeutică.
10. O valoare a LV GLS sub 18% a fost predictivă în studiul nostru pentru necesitatea intervenției VM.
11. Determinările seriate ale LV GLS au valoare prognostică superioară în urmărirea pacienților cu IM severă.
12. O reducere relativă cu 10% a LV GLS a fost predictivă pentru necesitatea intervenției VM.
13. NT proBNP este un marker util de monitorizare a pacienților cu IM severă, deși impactul prognostic este neclar.
14. Valorile NT proBNP sunt semnificativ mai crescute la pacienții cu IM moderată și severă, în ciuda statusului asimptomatic, comparativ cu grupul de control.
16. Pacienții cu LV GLS sub 21% asociază valori crescute ale NT ProBNP.
17. Galectina 3 este un marker de fibroza miocardică, în studiul nostru fiind semnificativ crescută la pacienții cu IM care prezentau fibroza miocardică interstițială sau de înlocuire la IRMc.
18. Valorile crescute ale galectinei 3 au fost predictive pentru necesitatea intervenției VM.
19. Integrarea parametrilor ecocardiografici - inclusiv celor de imagistică avansată de deformare miocardică (în special LV GLS), demonstrarea fibrozei miocardice prin tehnicile de IRMc și respectiv urmărirea în dinamică a biomarkerilor IC și fibroză miocardică, pot rafina abordarea terapeutică a pacienților cu IM severă pentru evitarea disfuncției ireversibile VS și alegerea momentului operator optim.

PhD Thesis

# The role of multimodality imaging in identifying predictive factors of cardiac remodeling in chronic mitral regurgitation

---

PhD student

**Cătălina Ileana Bădău Riebel**

---

Scientific leader

**Conf.dr. Lucia Agoșton- Coldea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# Table of contents

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	17
<b>1. Pathophysiological aspects in chronic mitral regurgitation (MR)</b>	18
<b>2. Assessment of MR severity</b>	18
2.1. Echocardiography	18
2.1.1. Qualitative assessment of	18
2.1.2. Semi-quantitative assessment of MR	20
2.1.3. Quantitative assessment of M	21
2.1.4. The role of 3D echocardiography in the Assessment of MR severity	23
2.2. Cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) in the evaluation of chronic MR	24
<b>3. Imaging modalities for the evaluation of cardiac remodeling in chronic MR</b>	27
3.1. Echocardiography	27
3.1.1. Dimensions of cardiac cavities	27
3.1.2. Mitral annulus dynamics and atrial dysfunction	27
3.1.3. Left ventricular systolic function	29
3.1.4. Tissue Doppler ultrasound and myocardial deformation imaging (speckle tracking – strain, strain rate)	29
3.2. cMRI	31
3.2.1. Assessment of heart chamber size and biventricular function	31
3.2.2. Myocardial fibrosis	32
3.3. Cardiac computer tomography and positron emission CT	34
<b>4. The role of biomarkers in MR</b>	36
4.1 Natriuretic peptides	36
4.1.1. Biomarkers in primary MR	36
4.1.2. Biomarkers in secondary MR	37
4.2. Proteomics in MR	37
4.3. MicroRNA in primary MR	37
<b>PERSONAL RESEARCH</b>	
<b>1. Working hypothesis and objectives</b>	40
<b>2. General methodology</b>	42

2.1. Ethical aspects	42
2.2. Inclusion and exclusion criteria	42
2.3. Ecocardiography	42
2.4. cMRI	43
<b>3. Study 1. Identification of myocardial fibrosis using cMRI in patients with chronic MR</b>	45
3.1. Introduction	45
3.2. Patients and methods	47
3.4. Results	52
3.5. Discussion	59
3.6. Conclusions	62
<b>4. Study 2. The role of global longitudinal strain in the follow-up of asymptomatic patients with chronic primary MR</b>	63
4.1. Introduction	63
4.2. Patients and methods	64
4.3. Results	68
4.4. Discussion	73
4.5. Conclusions	75
<b>5. Study 3. The value of biomarkers – NT proBNP and galectin 3- in patients with chronic primary MI - clinical and imaging correlations</b>	76
5.1. Introduction	76
5.2.. Patients and methods	77
5.3. Results	82
5.4. Discuții	89
5.5. Conclusions	90
<b>7. General conclusions</b>	91
<b>8. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	93
<b>REFERENCES</b>	95

Keywords : primary chronic mitral regurgitation, multimodality imaging, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, speckle tracking, global longitudinal strain, myocardial fibrosis, cardiac remodeling, subclinical left ventricular dysfunction, biomarkers

## **Introduction**

Mitral regurgitation (MR) remains an important public health problem, due to the morbidity and mortality associated with heart failure (HF) that sets in during follow up, secondary to the chronic volume overload of cardiac chambers. The therapy consists of surgical or interventional correction of MR. However, in a percentage of patients, HF evolves postoperatively even if the recommendations of the guidelines regarding the time of intervention for MV repair are followed.

The substrate of the persistence and evolution of postoperative HF consists in the appearance of irreversible changes in the preoperative left ventricular (LV) myocardium. These changes consist of an alteration of the contractility of the longitudinal fibers and, initially, the appearance of interstitial fibrosis, with an increase in extracellular volume (ECV) – reversible changes, followed by the progressive, irreversible onset of myocardial fibrosis.

The indication for surgery according to the current guidelines is based on MR severity, accompanied by the presence of HF symptoms or echocardiographic evidence of LV dysfunction, respectively a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) below 60% or LV dilation, with an end-systolic diameter above 45mm. However, the current data emphasize that the onset of irreversible subclinical dysfunction of VS precedes the changes indicated by the guidelines as a threshold for surgery. An important challenge in the management of asymptomatic patients with MI is the choice between a watchful waiting strategy or an invasive early approach.

## **Current state of knowledge**

The current state of knowledge is structured in four major chapters, covering topics related to the MR pathophysiology, the use of multimodal imaging methods for the diagnosis of MR and the evaluation of its consequences on cardiac remodeling, and respectively, the incremental role of biomarkers in the diagnostic and therapeutic algorithm.

Echocardiography remains the cornerstone in the diagnosis and evaluation of MR severity. The current guidelines recommend a multiparametric evaluation based on the integration of qualitative, semi-quantitative and quantitative parameters, according to a diagnostic algorithm. However, echocardiography is limited by patient related factors, the acoustic window and the characteristics of the jet, eccentricity and multiple jets, aspects that sometimes render the MR severity difficult to assess. 3D ultrasound and transesophageal ultrasound partially exceed these limits, but are not precise enough in the case of multiple or eccentric jets. The echocardiographic assessment of LV systolic function is mainly based on the measurement of the LV ejection fraction, but this is a highly preload-dependent parameter, which can remain quasi-normal for a long time, despite the occurrence of irreversible changes in the LV myocardium. Advanced speckle tracking imaging can identify early subclinical changes in LV systolic function by measuring the left ventricular global longitudinal strain.

Cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) remains the gold standard for assessing biventricular systolic ventricular function. It also allows accurate quantification of MR severity by measuring quantitative parameters – volume and regurgitant fraction, by indirect method, as difference between LV stroke volume and forward aortic flow. The unique ability of cMRI of tissue characterization allows the identification of fibrotic changes in the LV myocardium .

T1 mapping techniques, before and after contrast administration allow the measurement of extracellular volume and thus to quantify interstitial fibrosis, an early and reversible change in the LV myocardium. Late gadolinium enhancement techniques (LGE) allow the identification of replacement fibrosis, an irreversible myocardial change, with prognostic impact on the long-term evolution, persistence of systolic LV postoperative dysfunction and HF onset. The advantages and limitations of each imaging method are described in detail in chapters two and three of the theoretical part.

The role of biomarkers is explored in the last chapter with emphasis on the role of heart failure and myocardial fibrosis biomarkers in relation with imaging modalities.

## **Personal contribution**

### **Working hypothesis and objectives**

The research project aims to evaluate the role of multimodal imaging techniques – respectively cMRI and speckle tracking, in the identification of subclinical myocardial changes, such as interstitial and replacement myocardial fibrosis, and LV GLS changes, respectively, and their correlation with clinical and prognostic factors, in patients with MR. The research project is organized into three prospective studies. The first study aims to evaluate interstitial myocardial fibrosis and replacement by cMRI techniques, T1 mapping and LGE. The second study describes the role of speckle tracking, mainly of LV GLS , in the long-term follow-up of asymptomatic patients with MR of various degrees of severity. The 3rd study aims to evaluate the incremental role of biomarkers, NT ProBNP and galectin 3, in the follow-up of MR patients.

### **General methodology**

The inclusion criteria was MR diagnosed by echocardiography.

Exclusion criteria consisted of : presence of HF symptoms, LV EF below 60% or LV ESD over 45 mm, aortic valve disease with more than moderate severity, hypertrophic cardiomyopathy, ischemic coronary artery disease, connective tissue diseases, reduced life expectancy, contraindications for cMRI (metal foreign bodies, shrapnel, aneurysm clips, insulin pumps, non-MRI pacemakers compatible, severe claustrophobia), improper acoustic window, severe chronic kidney disease with creatinine clearance <30 ml/min.

Echocardiographic examinations were performed with a General Electric Vivid E90

echocardiograph, with multiparametric evaluation of MI severity.

Myocardial strain imaging was performed by speckle tracking techniques, with measurement of global longitudinal strain using the 17-segment AHA model. cMRI were performed using a 1.5 T cMRI system (Signa Voyager, General Electric) in complete apnea, at the end of expiration. The examination protocol complied with the recommendations of the international guideline. The fibrotic changes in the VS myocardium were evaluated by T1 mapping techniques – for interstitial fibrosis and LGE for replacement fibrosis.

### **Study 1. Identification of myocardial fibrosis using cMRI in patients with chronic MR**

We conducted a prospective, case-control study on 137 patients presenting with moderate and severe chronic primary MR and 130 controls with mild mitral regurgitation, enrolled over an interval of four years (2019–2023). The participants were recruited in two centers: the Department of Internal Medicine, “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca Romania, and “Niculae Stancioiu” Heart Institute Cluj.

All subjects underwent clinical assessment and symptom assessment, according to New York Heart Association (NYHA) classification; blood sampling, including full blood count, hematocrit, creatinine, NT proBNP, and galectin 3; transthoracic echocardiogram; and multiparametric CMR. Significant coronary artery disease was excluded by coronary angiogram or coronary artery computer tomography. The median follow up was 2.9 years.

Replacement fibrosis by LGE was significantly more frequent in the study group versus controls; 39 (28.4%) patients in the study group presented with various patterns of LGE versus 10 (7.69%) of controls ( $p < 0.05$ ). Several patterns of LGE were identified—mid myocardial, patchy, subepicardial—as shown in Figure 2, the most frequent being midmyocardial fibrosis. The presence of replacement fibrosis on LGE correlated with the RF measured by CMR, with a cutoff of 37%, and an increase in the LVEDVI by CMR. RF measured by echocardiography did not correlate with the presence of LGE. Patients in the study group had significantly higher native T1 compared with controls:  $1167 \pm 58.5$  versus  $971 \pm 51.4$  ( $p < 0.05$ ). In addition, the ECV was significantly higher in patients in the study versus controls:  $32.3 \pm 3.5$  versus  $23.9 \pm 2.2$  ( $p < 0.05$ ). Both the higher native T1 values and the calculated ECV correlated with left atrial volumes measured by CMR and the regurgitant fraction measured by CMR. Neither correlated with the regurgitant fraction measured by echocardiography.

During a median follow up of 2.9 years (IQR 1 to 27 months), 28 patients (20.4%), all in the study group, met the composite outcome, requiring mitral valve intervention, due to the occurrence of heart failure symptoms in 11 patients, the decrease in the LVEF in 12 patients, and the dilation of the LV in 5 patients. There were no cardiovascular deaths. The incidence of the composite outcome was significantly higher in patients with replacement fibrosis on LGE versus patients LGE-

negative in the study group ( $n = 22, 78.5\%$  vs.  $n = 6, 21.4\%$ ,  $p < 0.05$ ). The Kaplan-Meier curves for event-free survival showed significantly higher rates of MACEs in patients LGE+ (95% CI,  $p < 0.01$ ), patients with increased ECV  $> 30\%$  (95% CI,  $p < 0.01$ ), increased RF  $> 37\%$  (measured by CMR) (95% CI,  $p < 0.01$ ), and an increased LVEDVi (CMR)  $> 45 \text{ mL/m}^2$  (95% CI,  $p < 0.01$ ).

The limitations of the study were the diverse mechanisms of MI and the lack of standardization for T1 mapping and VEC measurements; therefore, a limit value for intervention is difficult to establish.

In conclusion, in patients with severe and moderate MR who do not meet the current criteria for MV intervention, there is a significant degree of replacement fibrosis and interstitial fibrosis, demonstrated by cMRI techniques, compared to the control group.

## **Study 2. The role of global longitudinal strain in the follow up of**

### **asymptomatic patients with chronic primary mitral regurgitation**

The main objective of this study was to assess the role of serial LV GLS changes in a cohort of asymptomatic patients with different degrees of mitral regurgitation and to correlate these changes with the development of symptoms and the need for intervention during follow-up. We conducted a prospective study on 218 patients with mild, moderate, and severe chronic asymptomatic, primary MR, enrolled over a four-year period (2019-2023).

At baseline, the mean LVGLS values were significantly lower in patients with moderate (19.5%) and severe MR (19.1%), compared to those with mild MR (22.3%), despite all groups having a normal LVEF ( $p < 0.01$ ). Most patients with mild MR had normal LVGLS values at baseline (90%), whereas only 52% of patients with moderate MR and 40.2% of patients with severe MR had normal LVGLS values at baseline.

Mean GLS LV values decreased in all three subgroups during follow-up. In patients with mild MR, this decrease was evident later during follow-up (at 24 months) compared to patients with moderate and severe MI, with both groups showing a significant decrease in mean GLS LV in the first 12 months of follow-up ( $p < 0.01$ ).

The relative decrease in LVGLS was calculated as the decrease of LVGLS at 30 months divided by the baseline LVGLS. The relative decrease of mean LVGLS was significantly higher in the subgroups with moderate and severe MR, 13.6% and 14.5% respectively, compared with the mild MR subgroup, 6.72% ( $p < 0.01$ ). During a median follow-up of 30 months, a total of 31 (8.7%) patients achieved the composite endpoint. A decrease in FEVS  $< 60\%$  was observed in 19 patients, of whom 15 developed symptoms, 4 remaining asymptomatic. Only 4 patients required hospitalization for HF symptoms. An increase in ESD  $> 45\text{mm}$  VS was observed in 11 patients. Atrial fibrillation occurred in 8 patients. There were no cardiovascular deaths. The incidence of composite objective was significantly higher in patients with severe (17 patients, 23.6%) and moderate (11 patients, 14.4%) MR



compared to mild MR (3 patients, 4.2%) ( $p=0.021$ ). Using univariate analysis and multivariate Cox regression analysis, we found two independent predictors of the composite endpoint: a baseline GLS  $< 18\%$  (RR = 1.59, 95% CI 1.17 -2.86,  $p < 0.01$ ) and a relative decrease in LV GLS  $>10\%$  (RR = 1.74, 95% CI 1.2-2.91,  $p < 0.01$ ). Logarithmic curves for event-free survival showed significantly higher LVC rates in patients with baseline LVGLS  $<18\%$  (95% CI,  $p = 0.018$ ) and in those with a relative decrease in GLS  $>10\%$  (95% CI,  $p = 0.021$ ).

LV GLS is a reliable marker of subclinical LV dysfunction that could be used in the follow-up of asymptomatic MR patients to optimize the timing of intervention before irreversible LV dysfunction occurs. The results of this study suggest that a LV GLS of less than 18% or a relative decrease in GLS of more than 10% from baseline are predictive for the need of valve intervention.

### **Study 3. Value of biomarkers – NT proBNP and galectin 3 – in patients with chronic primary MI – clinical and imaging correlations**

The aim of this study was to correlate the biomarkers of HF, NT proBNP and the marker of myocardial fibrosis - galectin 3, with imaging changes reflecting subclinical systolic dysfunction of VS - mainly myocardial fibrosis - and with the clinical evolution of patients, in order to stratify the risk of moderate and severe MR.

We conducted a prospective, case-control study on a group of 117 patients with moderate and severe chronic primary MR, respectively a control group of 120 subjects with mild MR, enrolled within a four-year interval (2019-2023).

The mean values at study inclusion for the two biomarkers - NT proBNP and galectin 3 - were significantly higher in the study group compared to the control group. NTProBNP values were significantly higher in the study group at baseline, and during follow-up they increased significantly more than in the control group, registering a steady increase, more evident after 12 months of follow-up, while patients in the control group had a relatively flat curve of NTProBNP values during follow-up. NTProBNP values correlated with RVol ( $r=0.58$ ) and RF ( $r=0.61$ ) measured by cMRI, but not with the same parameters measured echocardiographically. Galectin 3 values were also higher in the study group than in the control subjects, their upward slope was maintained in the study group, but with a different pattern than that demonstrated by NT proBNP values, Galectin 3 values increasing significantly compared to baseline at 18 months of follow-up. The values of galectin 3 at inclusion did not correlate with the severity parameters of the MR (RVol and RF), but they correlated with the ECV measured at T1 mapping ( $r=0.73$ ) and with the presence of replacement fibrosis LGE ( $r=0.81$ ).

In the study group, 71 patients experienced interstitial fibrosis (60.6%), significantly more than in the control group (7 patients, 5.8%) ( $p<0.01$ ), and replacement fibrosis was recorded in 27 patients (23%) in the study group, compared to 3 patients (2.5%) in the control group ( $p<0.01$ ).

Patients who experienced LGE on cMRI examination (LGE-positive) had significantly higher mean galectin 3 values compared to LGE negative patients. Both patients

with interstitial fibrosis on T1 mapping and those with replacement fibrosis had significantly higher mean galectin 3 values, with a significant increase from baseline starting at month 6 of follow-up. By contrast, patients with MR without fibrosis have a similar increase curve of galectin 3 values to the control group. With regard to LV GLS, patients in the study group with normal LV GLS values at baseline had lower mean values of both NT proBNP and galectin 3 at baseline compared to those with LVGLS < 21%. In the group of patients with LVGLS < 21%, there was an accelerated and earlier increase in both NT-ProBNP and galectin 3, with a similar trend for both biomarkers .

During the follow-up, 27 patients in the study group reached the composite endpoint, requiring MV intervention .Following the multivariate analysis, only the value of Galectin 3 at baseline was a predictive factor for the composite endpoint (HR 1.9, 95% CI 1.7-2.8), the value of NTProBNP not being associated with an increased risk of MV intervention.

Both NT proBNP and galectin 3 are useful markers in the monitoring of asymptomatic patients with primary MR. The prognostic role of NT proBNP in MR is still controversial. The data from the present study did not reveal NT ProBNP as an independent predictor of prognosis, but this may be due to the relatively small number of patients. Large, randomised trials are needed to establish the role of NT proBNP in the follow-up of these patients and to identify cut-off values to guide therapy.

Galectin 3 correlated with the presence of interstitial and replacement myocardial fibrosis, probably playing an active role in its onset and progression, with negative prognostic implications on the reverse of remodeling VS post-MR correction. In the present study, galectin 3 correlated with the composite endpoint, but the cutoff that might suggest a precautionary intervention on the MV remains to be determined by randomized multicenter trials.

## **General conclusions**

1. In patients with MR, current treatment criteria do not identify reversible LV subclinical systolic dysfunction in a timely manner, in order to choose the optimal operative time.
2. The long-term prognosis of patients with severe MR is influenced by the possibility of LV postoperative reverse remodeling.
3. LV Reverse remodeling is conditioned by the absence of irreversible changes at the myocardial level, respectively the absence of replacement fibrosis.
4. cMRI, through its unique capacity of tissue characterization can accurately identify both replacement fibrosis – by LGE, and interstitial fibrosis – by T1 mapping techniques.
5. Asymptomatic patients with severe and moderate chronic MR, who do not meet the current criteria for MV intervention, still have a significant percentage of

replacement fibrosis and interstitial fibrosis, demonstrated by cMRI techniques, compared to the control group.

6. Replacement fibrosis – by LGE has a predictive prognostic role for cardiovascular adverse events and the need for MV intervention.

7. LV global longitudinal strain is a sensitive marker of longitudinal, subclinical LV systolic dysfunction.

8. Due to the dependence on preload and the variability of reference values between manufacturers, it is difficult to determine whether the values established as a reference for strain parameters in a healthy population can be extrapolated to patients with severe MR.

9. In the absence of clear reference values for LV GLS LV, a single determination of GLS is of limited value in the therapeutic decision.

10. LV GLS below 18% was predictive in our study for the need for MV intervention.

11. Serial determinations of LV GLS have superior prognostic value in the follow-up of patients with severe MR.

12. A 10% relative reduction in LV GLS was predictive for the need of MV intervention.

13. NT proBNP is a useful marker for monitoring patients with severe MR, although the prognostic impact is unclear.

14. NT proBNP values are significantly higher in patients with moderate and severe MI, despite asymptomatic status, compared to the control group.

15. Patients with GLS LV below 21% associate with elevated NT ProBNP values.

16. Galectin 3 is a marker of myocardial fibrosis, in our study it was significantly increased in MI patients who had interstitial or replacement myocardial fibrosis on cMRI.

17. Increased galectin 3 values were predictive of the need for MV intervention.

18. The integration of echocardiographic parameters - including those of speckle tracking imaging, the demonstration of myocardial fibrosis by cMRI techniques and respectively the dynamic follow-up of HF and myocardial fibrosis biomarkers , can refine the therapeutic approach of patients with severe MR to avoid irreversible LV dysfunction and choose the optimal time for intervention.