



# Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – relationship with biochemical and echocardiography parameters

Hromádka M, Baxa J\*, Seidlerova-Mlíková J\*\*, Lhotský J, Suchý D\*\*\*, Ludvík J\*, Rokyta R

Kardiologické oddělení FN Plzeň

\*Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

\*\* II.interní klinika FN Plzeň

\*\*\* Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň



# Sklerodermie

- chronické onemocnění pojivové tkáně
- fibrotická sklerotizace periferních a viscerálních tepen
- Raynaudův fenomén s trofickými změnami, tuhnutí kůže a postižení GIT, plic, srdce a ledvin



# Kardiální komplikace

- nízká prevalence, ale negativní prognostický dopad
- mortalita z kardiálních příčin okolo 26%
- PAH prevalence 12%
- perikarditida 7-20 %
- převodní poruchy
- myokardiální fibróza neodpovídající typické lokalizaci koronárních tepen
- opakované ischemie s následnou reperfuční abnormalitou → kardiální insuficience



# Cíl studie

- zhodnocení přínosu parametrů MR v definování lokalizované a difuzní myokardiální fibrózy
- korelace s laboratorními parametry
- echokardiografie
- funkční plicní vyšetření včetně DLCO



# Vstupní kritéria

- pacienti s dg. SSc podle American College of Rheumatology
- sinusový rytmus
- revmatologická poradna FN Bory
- kontrolní soubor
- r. 2015



# Vylučovací kritéria

- současné či prodělané kardiální onemocnění
- KI k provedení MR
- KI k podání Gd kontrastní látky
- renální dysfunkce s  $GF < 30\text{ml/min}$
- těhotenství



# Modifikované Rodnanovo hodnocení

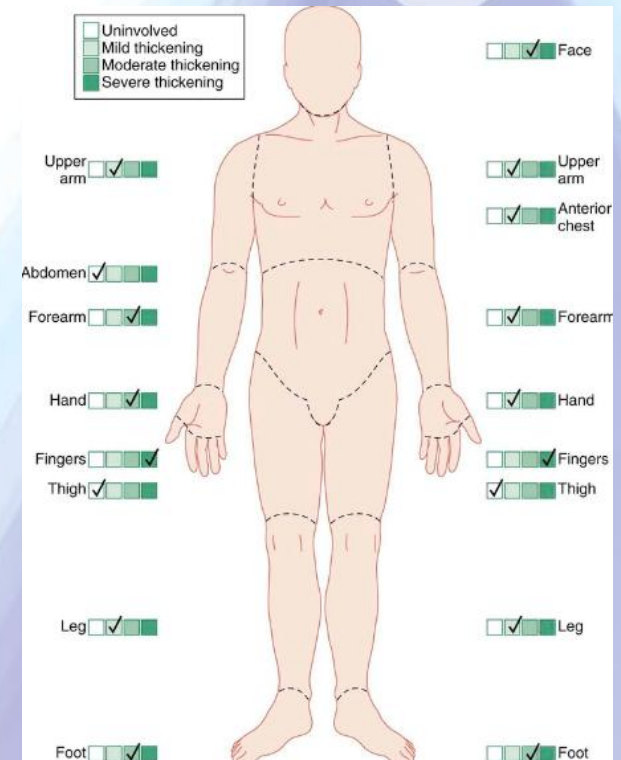
## Hodnocení kožní indurace

0 - normální

1 - při uchopení vzniká řasa, je hůře uchopitelná, zdá se tužší

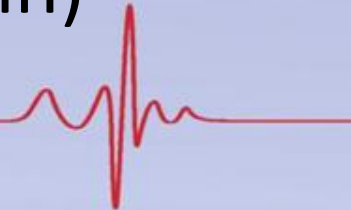
2 - kůže vytváří řasu, ale nelze ji uchopit, je jednoznačně tužší

3 - výrazně tuhá kůže, nelze vyzdvihnout řasu



# MR vyšetření

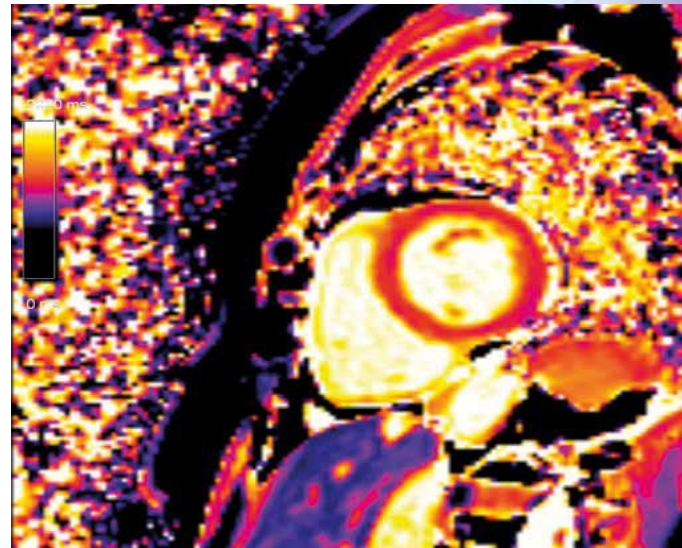
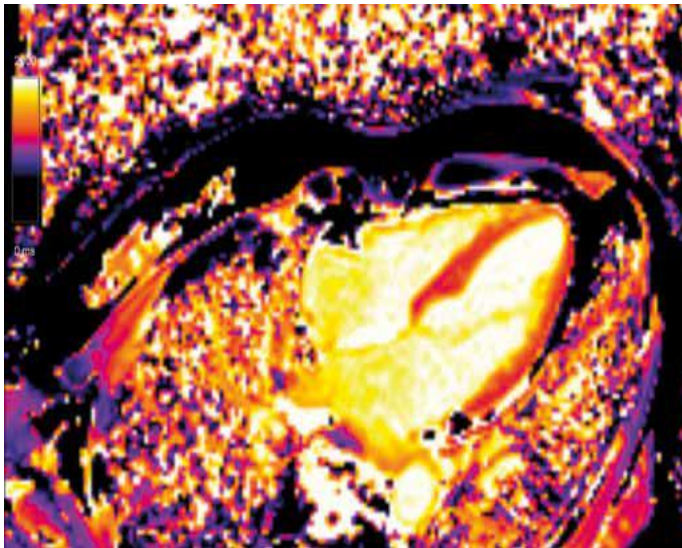
- 3 T MR přístroj (MAGENTOM Skyra, Siemens Healthcare, Forcheheim, Německo)
- T1 mapování pomocí MOLLI (Modified Look-Locker Inversion Recovery)
- čtyřdutinová projekce a krátká osa od baze po apex před a po podání Gd (odstup 12 min)





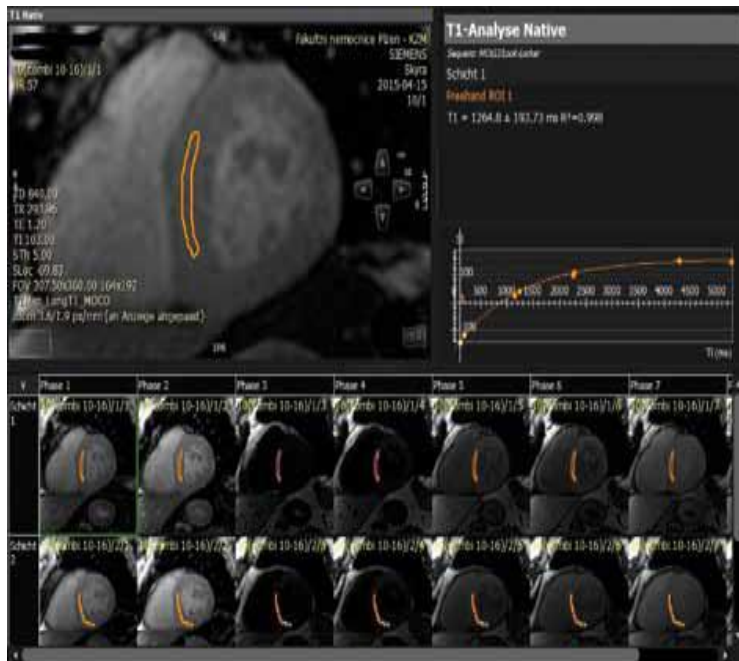
# T1 mapping

- barevné mapy T1 relaxačního času (ms)
- vyšší hodnoty u edému a vazivové přeměny



# Měření T1 relaxačního času před a po Gd

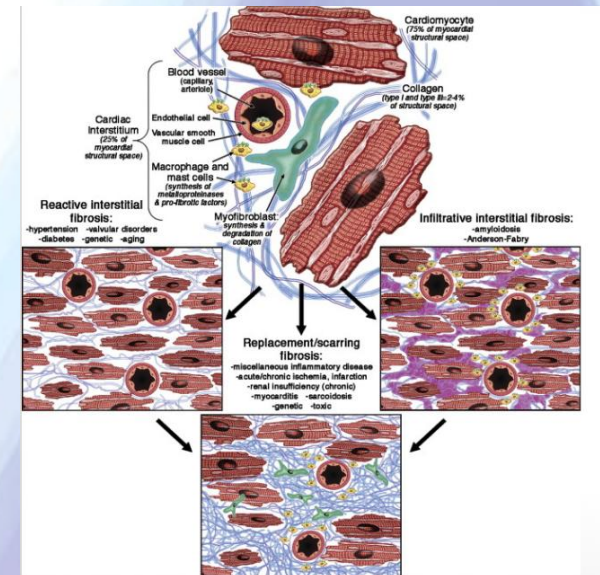
- speciální software
- kvantifikace pomocí ROI (region of interest) umístěného manuálně do intramyokardiální části septa LK



# Extracelulární objem

- zvětšení ECV (%) při vazivové přeměně
- výpočet z T1 map (před a po k.l. + HTK)

$$ECV (\%) = \frac{(1-HTK) \times \left( \frac{1}{T1(Gd)} - \frac{1}{T1(nat)} \right)}{\frac{1}{T1(Gd)} - \frac{1}{T1(nat)}}$$



# Soubor nemocných

|                              | SSc n = 33   | kontroly n = 20 | <i>p</i> |
|------------------------------|--------------|-----------------|----------|
| ženy, n (%)                  | 29 (87,9)    | 10 (50)         | 0,0024   |
| věk, roky                    | 56,6 ± 12,2  | 53,7 ± 13,1     | 0,41     |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>       | 26,4 ± 4,8   | 28,5 ± 5,2      | 0,15     |
| STK, mmHg                    | 136,6 ± 16,6 | 137,6 ± 15,4    | 0,84     |
| DTK, mmHg                    | 82,0 ± 8,7   | 81,5 ± 11,8     | 0,87     |
| TF, a min                    | 75,9 ± 9,7   | 73,0 ± 12,3     | 0,35     |
| kouření, n (%)               | 8 (24,2)     | 7 (35,0)        | 0,40     |
| arteriální hypertenze, n (%) | 14 (42,4)    | 13 (65,0)       | 0,11     |
| diabetes mellitus, n (%)     | 3 (9,1)      | 3 (15,0)        | 0,51     |
| hyperlipidémie, n (%)        | 10 (30,3)    | 9 (45,0)        | 0,28     |



# Sklerodermičky

|                            | n = 33      |
|----------------------------|-------------|
| doba trvání nemoci         | 10 (5-15)   |
| difuzní / ohraničená forma | 29 / 4      |
| mRSS                       | 17,4 ± 4,4  |
| kortikoidy, n (%)          | 22 (66,7)   |
| NSAIDs, n (%)              | 2 (6,1)     |
| DMARDs, n (%)              | 15 (45,5)   |
| plicní postižení, n (%)    | 7 (21,2)    |
| DLCO                       | 77,1 ± 15,7 |
| FEV1/FVC                   | 101,3 ± 9,9 |
| FVC                        | 91,4 ± 15,0 |



# Aktivita onemocnění

|                     | SSc n = 33       | kontroly n = 20  | <i>p</i> |
|---------------------|------------------|------------------|----------|
| FW, mm/hod          | 10,0 (7,0-14,0)  | 6,0 (4,0-8,5)    | 0,0068   |
| CRP, mg/l           | 4,6 ± 6,7        | 2,2 ± 1,6        | 0,063    |
| Hb, g/l             | 137,3 ± 9,7      | 145,9 ± 11,4     | 0,0049   |
| HTK, %              | 42 ± 3           | 44 ± 3           | 0,029    |
| kreatinin, μmol/l   | 65,8 ± 12,3      | 74,9 ± 13,7      | 0,016    |
| cystatin C, mg/l    | 0,94 ± 0,18      | 0,92 ± 0,14      | 0,63     |
| ENA, arb.j.         | 9,8 (1,0-22)     | 0,15 (0,10-0,20) | <0,0001  |
| interleukin 6, ng/l | 3,2 (1,9-4,6)    | 2,3 (1,4-2,9)    | 0,055    |
| CIK, arb.j.         | 16,1 (12,0-31,2) | 13,0 (7,0-20,0)  | 0,046    |
| C3, g/l             | 1,11 ± 0,16      | 1,12 ± 0,33      | 0,84     |
| C4, g/l             | 0,22 ± 0,07      | 0,23 ± 0,07      | 0,44     |



# Biochemie

|                   | SSc n = 33    | kontroly n = 20 | <i>p</i> |
|-------------------|---------------|-----------------|----------|
| hsTnI, ng/l       | 3,7 (2,3-9,2) | 8,0 (2,9-13,9)  | 0,16     |
| NT-proBNP, ng/l   | 127 (98-174)  | 47 (33-123)     | 0,0041   |
| GDF 15, ng/ml     | 1,24 ± 0,51   | 0,81 ± 0,43     | 0,0027   |
| Galectin-3, ng/ml | 5,1 ± 8,8     | 1,5 ± 0,9       | 0,028    |
| PIIINP, pg/ml     | 437,8 ± 648,3 | 240,8 ± 108,6   | 0,097    |

GDF 15 – growth differential factor 15

PIIINP – procollagen III N terminal propeptide



# Echokardiografie

|                       | SSc n = 33       | kontroly n = 20  | <i>p</i> |
|-----------------------|------------------|------------------|----------|
| LK EF, %              | 63,1 ± 2,8       | 64,5 ± 2,3       | 0,074    |
| LKd, mm               | 44,4 ± 6,2       | 46,3 ± 5,4       | 0,25     |
| LK hmotnost, g        | 87,3 ± 18,6      | 93,2 ± 25,5      | 0,33     |
| E, cm/s               | 71,7 ± 13,2      | 75,9 ± 18,2      | 0,34     |
| A, cm/s               | 70,1 ± 18,1      | 73,8 ± 25,4      | 0,55     |
| E/A                   | 0,95 (0,85-1,18) | 1,04 (0,86-1,40) | 0,70     |
| LS, ml/m <sup>2</sup> | 31,5 ± 7,6       | 28,3 ± 4,3       | 0,054    |
| GLPS, %               | 18,6 ± 1,6       | 21,1 ± 1,2       | < 0,0001 |
| APLAX, %              | 18,7 ± 1,7       | 20,7 ± 1,4       | < 0,0001 |
| 4CH, %                | 18,4 ± 1,9       | 21,4 ± 2,3       | < 0,0001 |
| 2CH, %                | 18,7 ± 1,5       | 21,0 ± 1,0       | < 0,0001 |



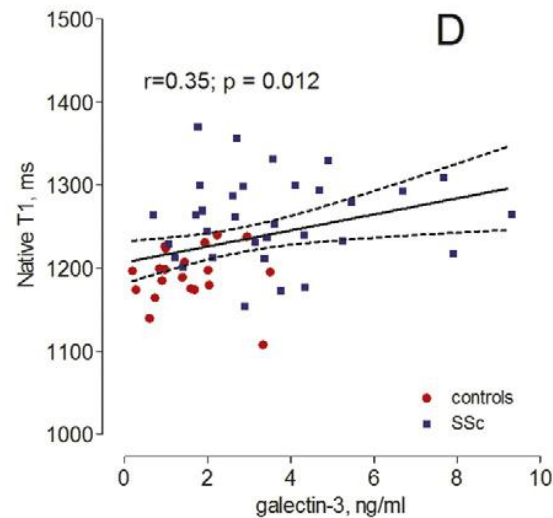
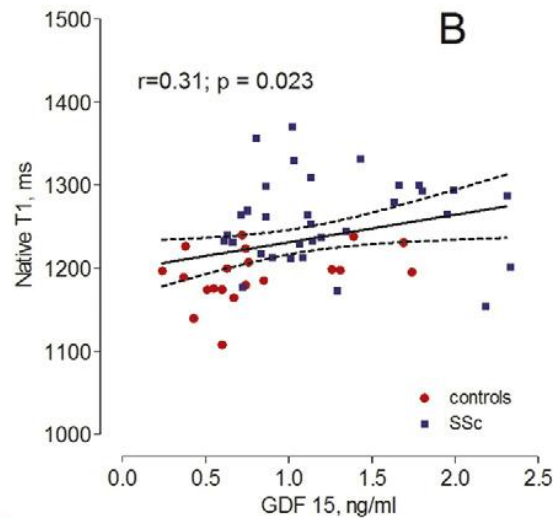
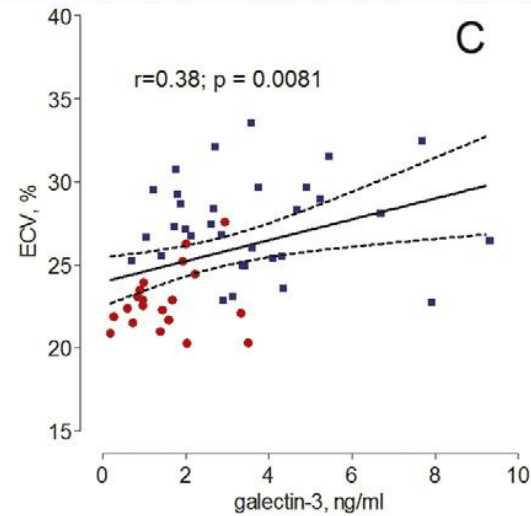
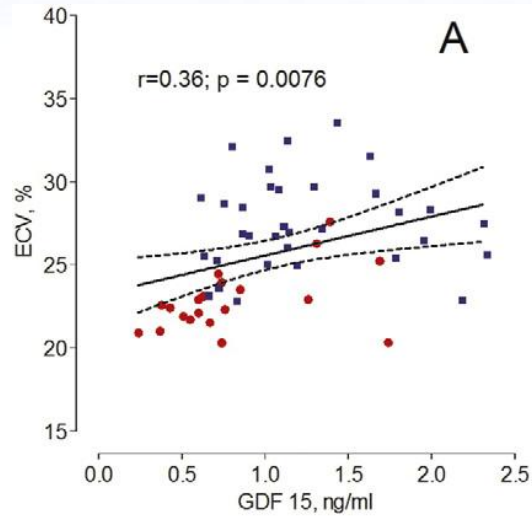


# Magnetická rezonance

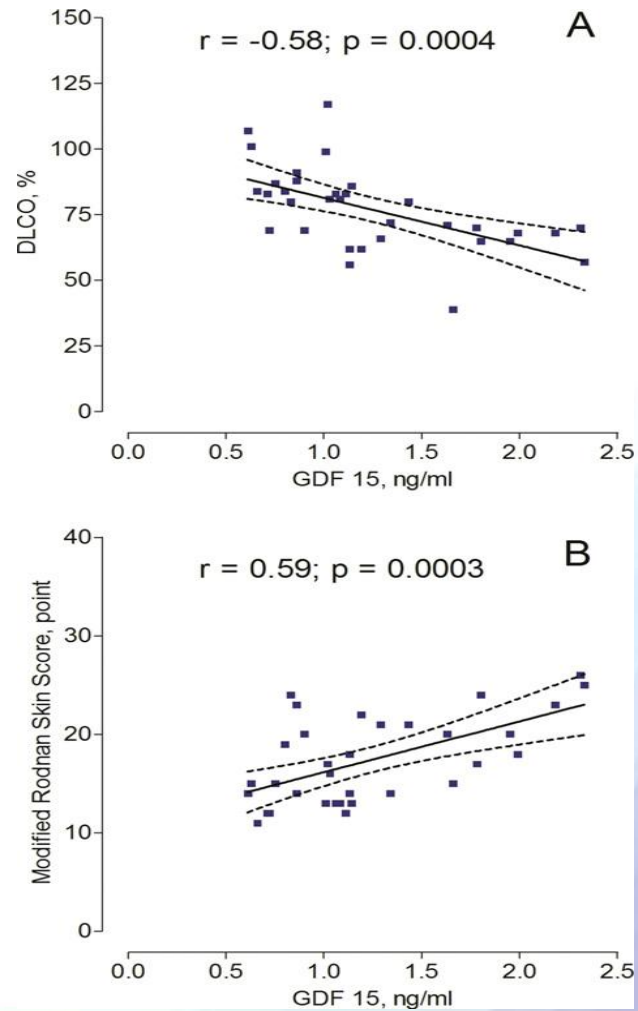
|                                 | SSc n = 33    | kontroly n = 20 | p        |
|---------------------------------|---------------|-----------------|----------|
| LGE, n (%)                      | 14 (42,4)     | 0               | 0,0007   |
| ECV, %                          | 27,5 ± 2,8    | 22,8 ± 1,9      | < 0,0001 |
| T1 nativní, ms                  | 1258,9 ± 51,2 | 1192,2 ± 32,6   | < 0,0001 |
| T1 po Gd, ms                    | 586,7 ± 64,3  | 629,3 ± 28,1    | 0,0018   |
| Myokardiální edém, n (%)        | 1 (3,0)       | 0               | 0,43     |
| LK EF, %                        | 57,3 ± 10,8   | 61,1 ± 5,2      | 0,16     |
| LK hmotnost, g                  | 97,5 ± 22,5   | 120,8 ± 40,2    | 0,029    |
| LK EDV index, ml/m <sup>2</sup> | 77 ± 18       | 67 ± 20         | 0,051    |
| LK ESV index, ml/m <sup>2</sup> | 33 ± 6        | 26 ± 9          | 0,18     |
| PK EDV index, ml/m <sup>2</sup> | 88 ± 25       | 82 ± 23         | 0,13     |
| PK ESV index, ml/m <sup>2</sup> | 38 ± 9        | 29 ± 8          | 0,09     |
| PK EF, %                        | 57 ± 9        | 65,8 ± 8        | 0,12     |



# GDF-15 a galectinu-3 a ECV a nativní T1



# GDF-15 a DLCO a Rodnan Skin Score



# Závěry

- nemocní se sklerodermií měli vyšší hodnoty ECV a T1 nativ
- korelace MR parametrů se stupněm postižení kůže
- korelace MR parametrů s hladinou GDF 15 a galactinu-3
- GDF-15 koreloval se stupněm postižení kůže a DLCO
  
- screeningové stanovení GDF 15 a galectinu-3 ?
- indikace MR vyšetření ?
- indikace Holter EKG



# Děkuji za pozornost

International Journal of Cardiology 249 (2017) 448–453



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



## Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters



Milan Hromádka<sup>a,1</sup>, Jitka Seidlerová<sup>b,c,\*</sup>, David Suchý<sup>d</sup>, Daniel Rajdl<sup>e</sup>, Jan Lhotský<sup>a</sup>, Jaroslav Ludvík<sup>f</sup>, Richard Rokyta<sup>a</sup>, Jan Baxa<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Department, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen and Faculty Hospital, Charles University, Czech Republic

<sup>b</sup> Internal Department II, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Czech Republic

<sup>c</sup> Biomedical Centre, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Czech Republic

<sup>d</sup> Department of Clinical Pharmacology, Rheumatology, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Czech Republic

<sup>e</sup> Department of Clinical Biochemistry and Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Czech Republic

<sup>f</sup> Department of Imaging Methods, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 30 April 2017

Received in revised form 13 July 2017

Accepted 29 August 2017

Available online 18 September 2017

#### Keywords:

Systemic sclerosis  
Cardiovascular magnetic resonance  
T1 mapping  
Extracellular volume estimation  
Growth differentiation factor 15  
Galectin-3

### ABSTRACT

**Objectives:** Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease presenting with fibrosis affecting skin and internal organs. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) with quantification of extracellular volume (ECV) and T1 mapping might help to detect heart involvement. We aimed to evaluate whether myocardial involvement correlates with functional and laboratory parameters.

**Methods:** Thirty-three asymptomatic SSc patients (29 women, aged  $56.6 \pm 12.2$  years) and 20 controls (10 women,  $53.7 \pm 13.1$  years) were examined using CMR, echocardiography, functional pulmonary test and laboratory assessment.

**Results:** SSc patients had higher ECV ( $27.5 \pm 2.8$  vs.  $22.8 \pm 1.9\%$ ;  $P < 0.0001$ ) and native T1 values ( $1258.9 \pm 51.2$  vs.  $1192.2 \pm 32.6$ ;  $P < 0.0001$ ) compared to controls. Plasma level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) and galectin-3 correlated with ECV ( $r = 0.35$ ;  $P = 0.0076$  and  $r = 0.38$ ;  $P = 0.0081$ ) and native T1 ( $r = 0.31$ ;  $P = 0.023$  and  $r = 0.35$ ;  $P = 0.012$ ). GDF-15 was also negatively correlated with diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ( $r = -0.58$ ;  $P = 0.0004$ ) and positively correlated with modified Rodnan skin score ( $r = 0.59$ ;  $P = 0.0003$ ). Conventional echocardiography parameters were similar in SSc patients and controls. However, the global longitudinal peak systolic strain (GLPS) was lower in SSc patients compared to controls ( $18.6 \pm 1.6$  vs.  $21.1 \pm 1.2\%$ ;  $P < 0.0001$ ). GLPS also negatively correlated with native T1 ( $r = -0.35$ ;  $P = 0.0097$ ), ECV ( $r = -0.33$ ;  $P = 0.014$ ), GDF-15 ( $r = -0.31$ ;  $P = 0.022$ ), and galectin-3 ( $r = -0.37$ ;  $P = 0.0076$ ).

**Conclusions:** Asymptomatic heart involvement is common in SSc patients and includes focal and diffuse myocardial fibrosis. GDF-15 and galectin-3 were positively correlated with myocardial fibrosis parameters. Future outcome studies must show whether measurement of GDF-15 and galectin-3 in SSc patients might be useful in clinical practice.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.



