

CARDIAC PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY

Severa Amiloidosi Cardiaca Associata a Depressione della Funzione Contrattile, Completa Paralisi Elettrica Atriale e Tachicardie Ventricolari Sostenute: Trattamento Efficace con impianto di CRT-D

Luigi FRATTA



L'amiloidosi è un gruppo eterogeneo di malattie da accumulo multiorgano caratterizzate dalla **deposizione extracellulare di proteine misfolded (ripregate in maniera anomala)** con instabilità conformazionale (struttura secondaria e terziaria) che aggregano in oligomeri tossici che assumono una struttura fibrillare β -pleated sheet insolubile

Benchè siano note oltre 30 proteine amiloidogeniche, solo nove si accumulano a livello miocardico causando gravi danni strutturali e funzionali

>95%
Amiloidosi cardiache

Table 1 Amyloidosis subtypes that affect the heart

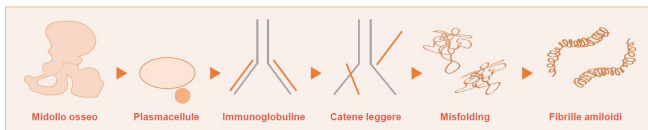
Amyloidosis type	Protein	Hereditary	Frequency of heart involvement	Median survival from diagnosis (months)	Usual extracardiac signs
AL	Immunoglobulin light chain	No	70%	24 6 (if HF at diagnosis and not treated)	Nephropathy, proteinuria, autonomic dysfunction, polyneuropathy, macroglossia, spontaneous bruising, liver involvement
ATTRwt ATTRx	Transthyretin	No	100%	57	CTS, LSS, ruptured biceps tendon
	Transthyretin	Yes	30–100% Depending on the mutation	31 (Val142Ile) 69 (non-Val142Ile)	Polyneuropathy, orthostatic hypotension, vitreous opacities, gastrointestinal problems
AA	Serum amyloid A	No	5%	133	Renal impairment (95%), proteinuria, hepatomegaly, gastrointestinal problems
AFib	Fibrinogen α	Yes	Rare	180	Renal impairment, proteinuria
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Yes	Rare Depending on the mutation	No data. Probably >120	Primarily renal impairment, proteinuria, hepatosplenomegaly, adrenal insufficiency, dysphonia due to laryngeal involvement
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Yes	Rare Depending on the mutation	No data	Primarily renal impairment, proteinuria
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	No	Unknown	79	Primarily renal impairment
Ab2M	b2-microglobulin	No	80%	No data	Long-term dialysis, CTS, joint problems
AGel	Gelsolin	Yes	5% Primarily conduction disease	Near normal life expectancy	Corneal lattice dystrophy, cutis laxa, drooping eyelids, parasthesia, proteinuria (rare)

AA, serum amyloid A amyloidosis; AApoAI, apolipoprotein AI amyloidosis; AApoAII, apolipoprotein AII amyloidosis; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amyloidosis; Ab2M, b2-microglobulin amyloidosis; AFib, fibrinogen amyloidosis; AGel, gelsolin amyloidosis; AL, light-chain amyloidosis; ~~ATTRwt~~, hereditary transthyretin amyloidosis; ~~ATTRx~~, wild-type transthyretin amyloidosis; CTS, carpal tunnel syndrome; HF, heart failure; LSS, lumbar spinal stenosis.

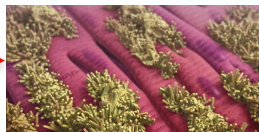
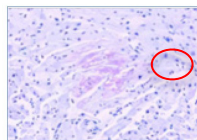


Cardiac Light Chain Amyloidosis

L'amiloidosi cardiaca da catene leggere amiloidi (AL) è caratterizzata dalla **deposizione extracellulare di catene leggere (κ o λ)** di immunoglobuline monoclonali misfolded (ripiegate in maniera anomala) a formare fibrille amiloidi, spesso **causata da una discrasia delle plasmacellule, come le gammopatie monoclonali e il mieloma multiplo (10-15% dei casi)**. Rappresenta **la forma più aggressiva di cardiomiopatia infiltrativa**.



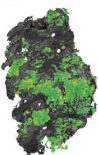
Ematrossilina-Eosina



Patognomonica proprietà istologica

Rosso Congo Birifrangenza color verde

Luce polarizzata



- I dati statunitensi ed europei confermano che l'amiloidosi AL è una patologia rara con una prevalenza stimata in 8-12 casi per milione di abitanti.¹
- Negli Stati Uniti ci sono circa 100.000 soggetti affetti da amiloidosi AL.¹ Ogni anno vi sono circa 3.000 nuovi casi di amiloidosi AL.¹

Prognosi/sopravvivenza se non trattata:

- Con coinvolgimento cardiaco: <6 mesi⁵
- Senza coinvolgimento cardiaco: circa 4 anni⁶

Prognosi/sopravvivenza se trattata:

- Chemioterapia: fino a 5 anni⁷
- Trapianto di cellule staminali per i pazienti con coinvolgimento cardiaco: >10 anni²

L'interessamento cardiaco è il principale determinante prognostico
Responsabile di circa il 75% dei decessi correlati alla malattia

Le fibrille si accumulano:

- nell'interstizio miocardico
- nelle pareti dei piccoli vasi coronarici
- nel sistema di conduzione

- aumento dello spessore parietale (IVS)
- riduzione della compliance ventricolare
- fisiologia restrittiva
- dilatazione atriale
- insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata nelle fasi iniziali
- disturbi conduttivi

Le catene leggere circolanti esercitano una vera **cardiotossicità diretta**:

- stress ossidativo (aumento dei ROS)
- disfunzione mitocondriale
- alterazione dell'omeostasi del calcio
- attivazione di vie apoptotiche
- danno microvascolare



Pz di 61 aa. Maschio.

Motivo del ricovero: episodi sincopali ricorrenti e dispnea

In anamnesi: IRC lieve e sindrome del tunnel carpale bilaterale

Alla EO: Ipotensione. Segni di congestione centrale e periferica

ECG:

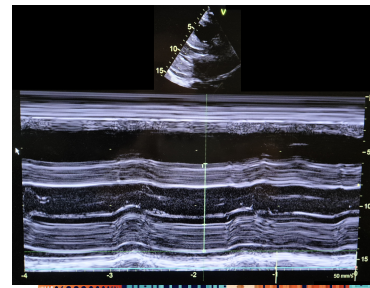
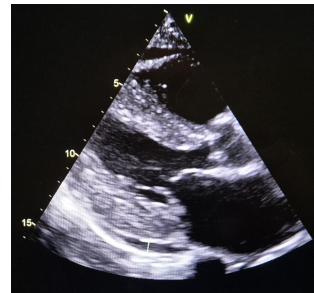
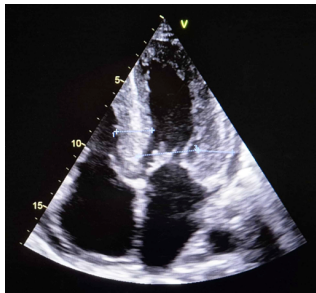
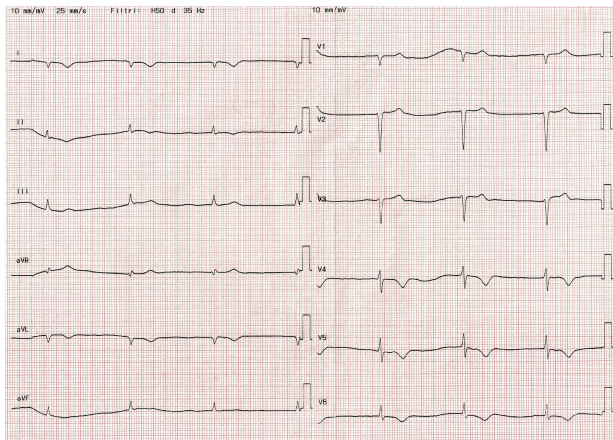
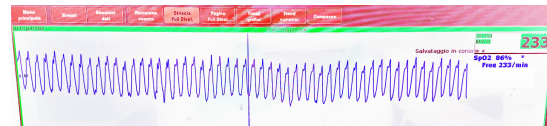
- Ritmo giunzionale a QRS stretto a fcm di 45 bpm.
- Assenza di attività atriale
- Mancata progressione onda R in anteriore
- Bassi complessi QRS nelle derivazioni periferiche
- Anomalie della fase di ripolarizzazione ventricolare in laterale

Ecocardiogramma:

- Marcata IVS (SIVd: 25 mm; PPd: 24 mm) con granular sparkling myocardial texture e assenza di ostruzione all'efflusso
- FEVS: 35%
- Pattern restrittivo con severa disfunzione diastolica
- Dilatazione biatriale
- Lieve versamento pericardico circonferenziale. IVD (TAPSE: 12 mm). PAPs: 48 mmHg
- VCI: dilatata ed ipocollassante

Episodi di FVT:

Episodi di tachicardia ventricolare rapida con deterioramento emodinamico



Presentazione Clinica

AZOTEMIA	99 ■	mg/dL	[10 - 50]	SIERO
GLICEMIA	102 ■	mg/dL	[80 - 110]	SIERO
(GFR: 45 ml/min)				
CREATININA	1,76 ■	mg/dL	[0,67 - 1,20]	SIERO
SODIO	126 ■	mmol/L	[135 - 146]	SIERO
POTASSIO	3,6 ■	mmol/L	[3,5 - 5,1]	SIERO
GOT	346 ■	[IU]/L	[0 - 40]	SIERO
GPT	644 ■	[IU]/L	[0 - 41]	SIERO
MAGNESIO	2,33 ■	mg/dL	[1,58 - 2,55]	SIERO
PROTEINA C REATTIVA	1,19 ■	mg/dL	[0,00 - 0,50]	SIERO
ProBNP	> 35000 ■	pg/mL	[0 - 125]	SIERO

➡ **Stabile e costante aumento della Troponina I (senza evidenza di trend)**

Esame Richiesto	Risultato	U.d.M.	Normalità
PROTEINURIA 24h		Materiale: URINE 24h	
PROTEINURIA 24h	35.400		
PROTEINURIA 24h	708 *	mg/(24.h)	[0 - 30] in gravidanza fino a 250



RED FLAGS

Left Ventricular
Wall Thickness
≥ 12 mm

+ ≥1 of

Heart failure in ≥ 65 years
Aortic stenosis in ≥ 65 years
Hypotension or normotensive if previously hypertensive
Sensory involvement, autonomic dysfunction
Peripheral polyneuropathy
Proteinuria
Skin bruising
Bilateral carpal tunnel syndrome
Ruptured biceps tendon
Subendocardial/transmural LGE or increased ECV
Reduced longitudinal strain with apical sparing
Decreased QRS voltage to mass ratio
Pseudo Q waves on ECG
AV conduction disease
Possible family history

SPECIAL ARTICLE

Heart failure and cardiomyopathies

SUSPECT

Screen if

Left ventricle wall
thickness ≥ 12 mm
&
≥ 1 Red Flag or
Clinical Scenario

Heart failure in ≥ 65 years
Aortic stenosis in ≥ 65 years
Hypotension or normotensive if previously hypertensive
Sensory involvement, autonomic dysfunction
Peripheral polyneuropathy
Proteinuria
Skin bruising
Bilateral carpal tunnel syndrome
Ruptured biceps tendon
Subendocardial/transmural LGE or increased ECV
Reduced longitudinal strain with apical sparing
Decreased QRS voltage to mass ratio
Pseudo Q waves on ECG
AV conduction disease
Possible family history

Essential concepts

- Cardiac amyloidosis should be considered in patients with increased wall thickness in the presence of cardiac or extracardiac red flags and/or in specific clinical situations.

DIAGNOSIS

Diagnostic criteria

Invasive (all types)	Non-Invasive (only for ATTR)
Cardiac Biopsy positive for amyloid or Extracardiac Biopsy positive for amyloid + Echocardiographic/CMR criteria	Grade 2 or 3 cardiac uptake at diphosphonate Scintigraphy + Negative serum free light chains & negative serum and urine immunofixation (SPE & UPIE) + Echocardiographic/CMR criteria

Diagnostic algorithm

^{99m} Tc-DPD/PYP/HMDP Scintigraphy with SPECT	& Haematologic tests (serum free-light chain quantification & serum and urine immunofixation)
Diagnosis made or proceed to CMR and/or biopsy according to results	

TREATMENT

Cardiac complications and comorbidities

- Heart Failure
- Thromboembolism
- Atrial fibrillation
- Conduction disorders
- Ventricular arrhythmias
- Aortic stenosis

Disease modifying treatment

- ATTR:** genetic silencers, stabilizers and removers.
- AL:** chemotherapy and ASCT.
- AA:** anti-inflammatory, anti-infective and immunosuppressive drugs.

Attiva Windows
Passa a Impostazioni per attivarla



Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

- **Valutazione ematologica:** Sospetta amiloidosi AL da discrasia plasmacellulare
- **Biopsia osseo-midollare:** infiltrazione da clone plasmacellulare a basso grado. Accumulo di amiloide.
- **Colorazione Rosso Congo:** Accumuli di amiloide

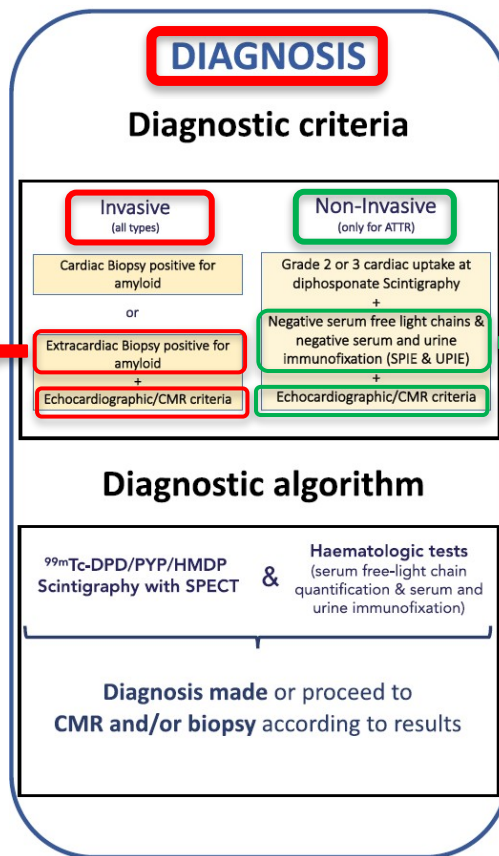
PROTEOMICA

- **Caratterizzazione amiloide alla spettrometria di massa:** catene leggere λ monoclonali



Amiloidosi Cardiaca AL da Mieloma Multiplo

Percorso Diagnostico



CATENE LEGGERE URINE **Materiale: URINE 24h**

CATENE LEGGERE KAPPA URINE	21,1 mg/L	[0.0 – 20.00]
CATENE LEGGERE LAMBDA URINE	854 mg/L	[0.0 – 10.00]
RAPPORTO KAPPA/LAMBDA	0,024	

CATENE KAPPA/LAMBDA LIBERE **Materiale: SIERO**

CATENE KAPPA LIBERE	16,2 mg/L	[3.3 – 19.4]
CATENE LAMBDA LIBERE	837 mg/L	[5.71 – 26.3]
KAPPA/LAMBDA LIBERE	0.02	[0.26 – 1.65]

(Freelite assay)

dFLC 820,8 mg/L

TIPIZZAZIONE PICCO MONOCLONALE URINE POSITIVA PER CATENE LEGGERE

Nei pazienti con amiloidosi AL:

Catene λ : circa 70–80% dei casi

Catene κ : circa 20–30% dei casi

- Le **lambda** sono particolarmente frequenti nelle forme con interessamento cardiaco e renale.
- Le **kappa** tendono a essere relativamente più rappresentate nelle forme con coinvolgimento epatico o in alcune varianti meno comuni



TREATMENT

Cardiac complications and comorbidities

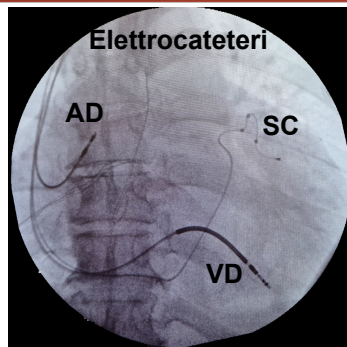
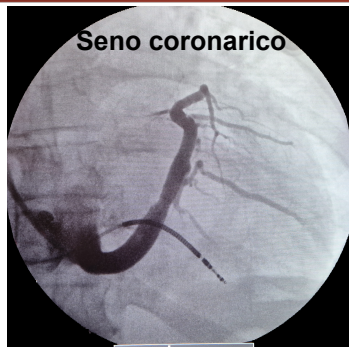
- Heart Failure
- Thromboembolism
- Atrial fibrillation
- Conduction disorders
- Ventricular arrhythmias
- Aortic stenosis

Disease modifying treatment

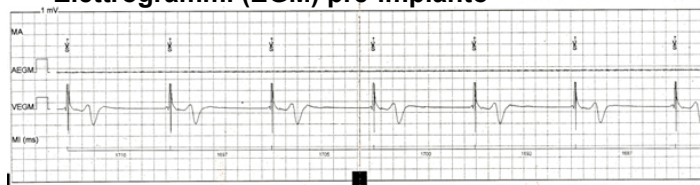
- ATTR:** genetic silencers, stabilizers and removers.
- AL:** chemotherapy and ASCT.*
- AA:** anti-inflammatory, anti-infective and immunosuppressive drugs.

* Autologous Stem Cell Transplantation

Passa a impostazioni per attivare Windows.



Elettrogrammi (EGM) pre-impianto



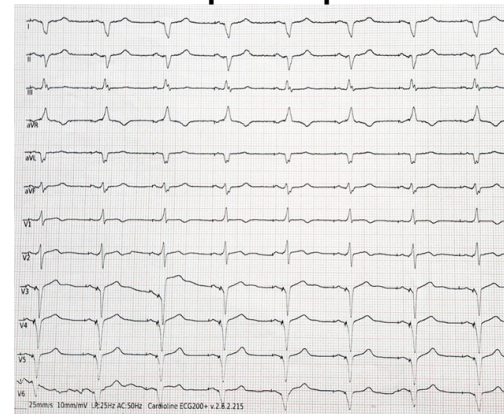
Parametro

Terapia Tachy
Modalità
Frequenza Base
Ritardo AV Stimolato
Stimolazione Ventricolo
Ampiezza Impulso A/VD/VS
Durata Impulso A/VD/VS
Conf. Imp. A/VD/VS
Tipo Elettr. Alto Volt.
A/RV/LV Cap™ Confirm
Timeout MRI

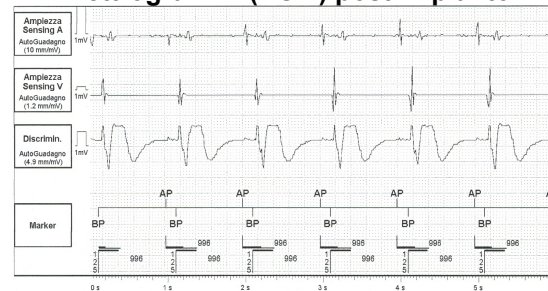
Permanente (attualmente programmato)

ATTIVATO
DDDR
60 min-1
130 ms
VS+VD (Simultaneo)
2.5 / 2.5 / 3.0 V
0.5 / 0.5 / 0.5 ms
Bi / Bi / M2-VDc
Doppio coil
Off / Off / Off
n/d

ECG post-impianto

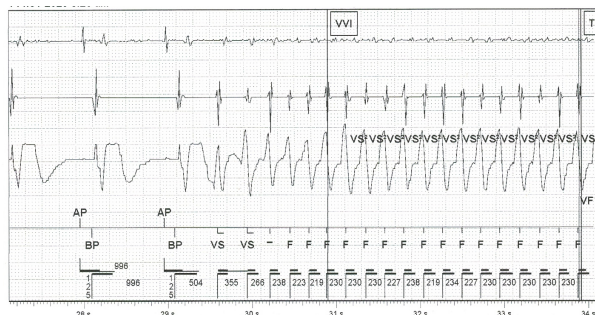


Elettrogrammi (EGM) post-impianto



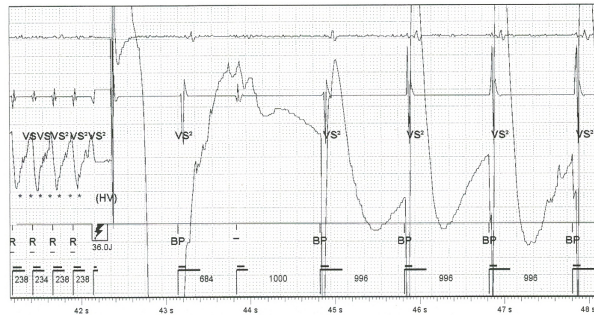
Controllo Remoto CRT-D

- >95% biventricular pacing
- 100% rate responsive atrial pacing
- TVS trattate con ATP e DC shock
- Parametri di sensing, stimolazione ed impedenza nella norma



1: Ampiezza Sensing A. AutoGain (10 mm/mV)
2: Ampiezza Sensing V. AutoGain (1.2 mm/mV)
3: Discrimin. AutoGain (4.9 mm/mV)
4: Marker

Velocità di scorrimento: 25 mm/s



1: Ampiezza Sensing A. AutoGain (10 mm/mV)
2: Ampiezza Sensing V. AutoGain (1.2 mm/mV)
3: Discrimin. AutoGain (4.9 mm/mV)
4: Marker

Velocità di scorrimento: 25 mm/s

Ecocardiogramma

- FEVS: 37%. Assenza di dissincronia
- PAPs: 35 mmHg
- Flusso transmitralico bifasico
- Pattern restrittivo
- VCI ai limiti alti ed ipocollassante con gli atti del respiro

Ematochimica

Creatininemia	1,45 mg/L	[0.67 – 1.20]
ProBNP	1230 pg/ml	[0 -125]
GOT	39 IU/L	[0 – 40]
GPT	66 IU/L	[0 – 41]
Troponina I	0,25 ng/ml	[0.0 – 0,16]

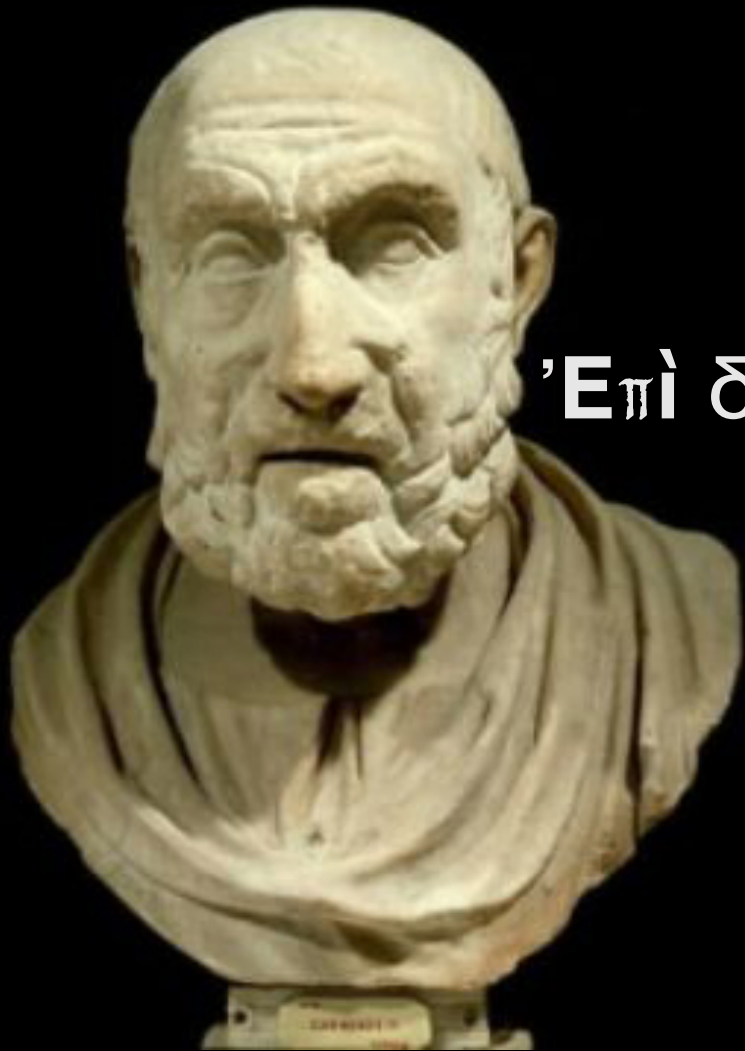
Valutazione clinica

- Stabilità emodinamica (assenza di stasi centrale e/o periferica)

Terapia farmacologica

- Diuretici
- Antialdosteronici
- ACE-inibitori (low dose)
- Gliflozina
- Chemioterapia per il mieloma multiplo





Ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίᾳ εἴρξω

Ἰπποκράτης, IV sec a.C.

Ricerca dell'amiloide in alcuni siti anatomici

Siti anatomici	Sensibilità
Biopsia del grasso peribombale	• Complessiva: 80–90% (agoaspirato)²⁸ • AL: 79–84% (agoaspirato)^{29,30} • ATTRv: 45% (agoaspirato);³⁰ fino a 91% (biopsia con punch)³¹ • ATTRwt: 15% (agoaspirato);³⁰ fino al 73% (biopsia)³²
Biopsie delle ghiandole salivari minori del labbro	• In ATTR con mutazione V30M: 91%³³ • Nell'amiloidosi con AFT negativo: positive nel 58%³⁴
Biopsia d'organo	• Nervi (surali): ~80%³⁵ • Biopsia endomiocardica (EMB): ~100%^{36,37} • La EMB ha una sensibilità molto alta in pazienti con ATTR cardiaca³⁷
Biopsia del midollo osseo	• AL: 69%²⁹ • ATTRv: 41%³⁷ • ATTRwt: 30%³⁷

La biopsia endomiocardica (EMB) rimane il gold standard per la diagnosi *

AFT: grasso peribombale; AL: amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR: amiloidosi da transtiretina; ATTRv: amiloidosi da transtiretina ereditaria; ATTRwt: amiloidosi da transtiretina wild-type; EMB: biopsia endomiocardica.

* Fine et al. Am J Cardiol. 2014;113(10):1723-7.

