

# Le manifestazioni cardiache: quando e' indicato il defibrillatore?

Matteo Bertini, MD, PhD  
Arcispedale S. Anna  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Cona-Ferrara



# Un mondo ancora da scoprire....

- Malattia X-linked recessiva (Xq22.1)

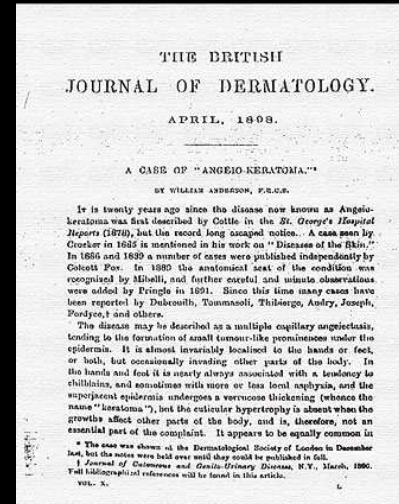
- Penetranza variabile

- Prevalenza 1 : 40.000 – 1 : 117.000

- Prevalente nei soggetti di sesso maschile, ma può colpire anche le donne (inattivazione random cromosoma X)

- Possibile sottostima:

- **4% pz con diagnosi di HCM;**
- 1,2% dialisi per IRC terminale;
- 1,2% dei pz con stroke criptogenico;
- **3-6% dei pz con ipertrofia ventricolare di ndd;**



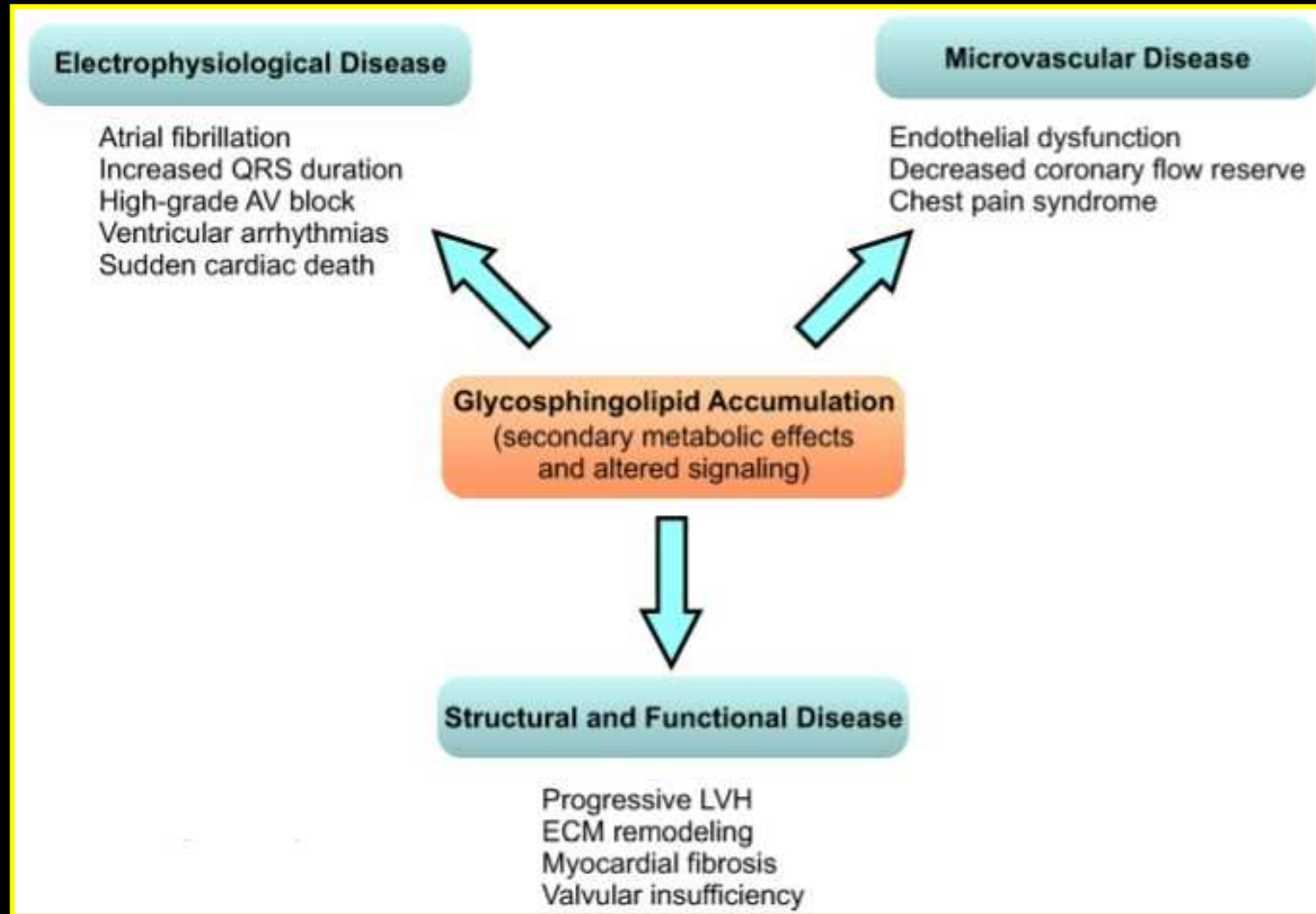
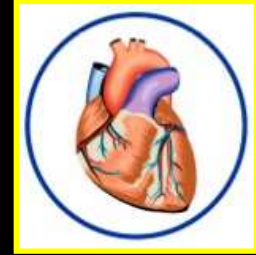
# Fisiopatologia

**Lysosomal storage disorder** → genetic **deficiency/absence** of **alphagalactosidase**

**Table 1** Typical signs and symptoms of Fabry disease according to age

Typical time at onset	Signs and symptoms
Childhood and adolescence ( $\leq 16$ years)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropathic pain</li><li>• Ophthalmological abnormalities (cornea verticillata and tortuous retinal blood vessels)</li><li>• Hearing impairment</li><li>• Dyshidrosis (hypohidrosis and hyperhidrosis)</li><li>• Hypersensitivity to heat and cold</li><li>• Gastrointestinal disturbances and abdominal pain</li><li>• Lethargy and tiredness</li><li>• Angiokeratomas</li><li>• Onset of renal and cardiac signs, e.g. microalbuminuria, proteinuria, abnormal heart rate variability</li></ul>
Early adulthood (17–30 years)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extension of any of the above</li><li>• Proteinuria and progressive renal failure</li><li>• <u>Cardiomyopathy</u></li><li>• Transient ischaemic attacks, strokes</li><li>• Facial dysmorphism</li></ul>
Later adulthood (age $> 30$ years)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Worsening of any of the above</li><li>• <u>Heart disease</u> (e.g. left ventricular hypertrophy, angina, arrhythmia and dyspnoea)</li><li>• Stroke and transient ischaemic attacks</li><li>• Osteopenia and osteoporosis</li></ul>

# Cardiovascular Manifestation



# **CASO CLINICO FABRY**

**PAZIENTE DI 64 ANNI IN FOLLOW-UP**

**C/O**

**CENTRO PER LO SCOMPENSO CARDIACO**

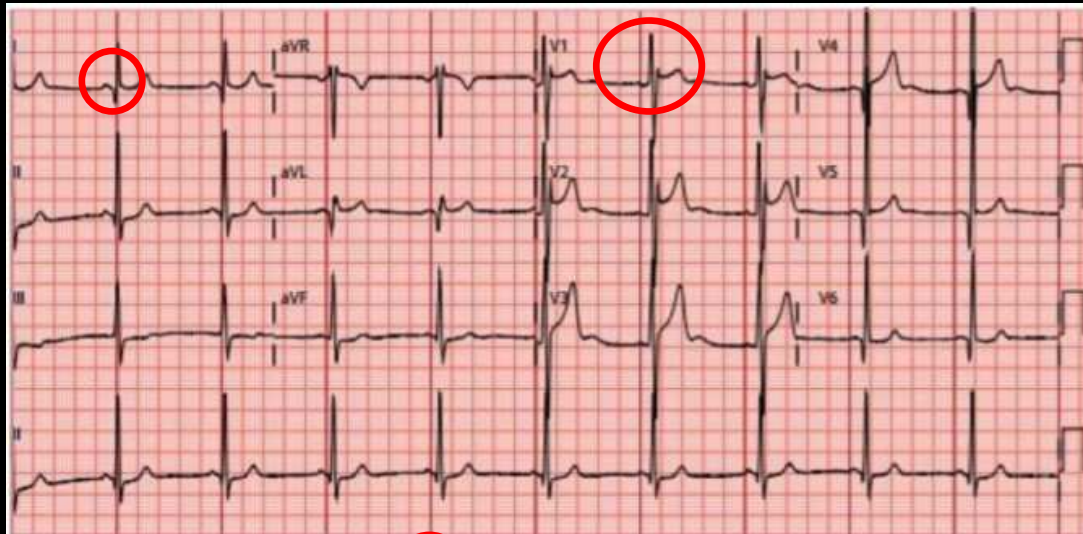
**DAL NOVEMBRE 2004 CON DIAGNOSI INIZIALE (dal 1992!)**

**DI**

**“CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA NON OSTRUTTIVA”**

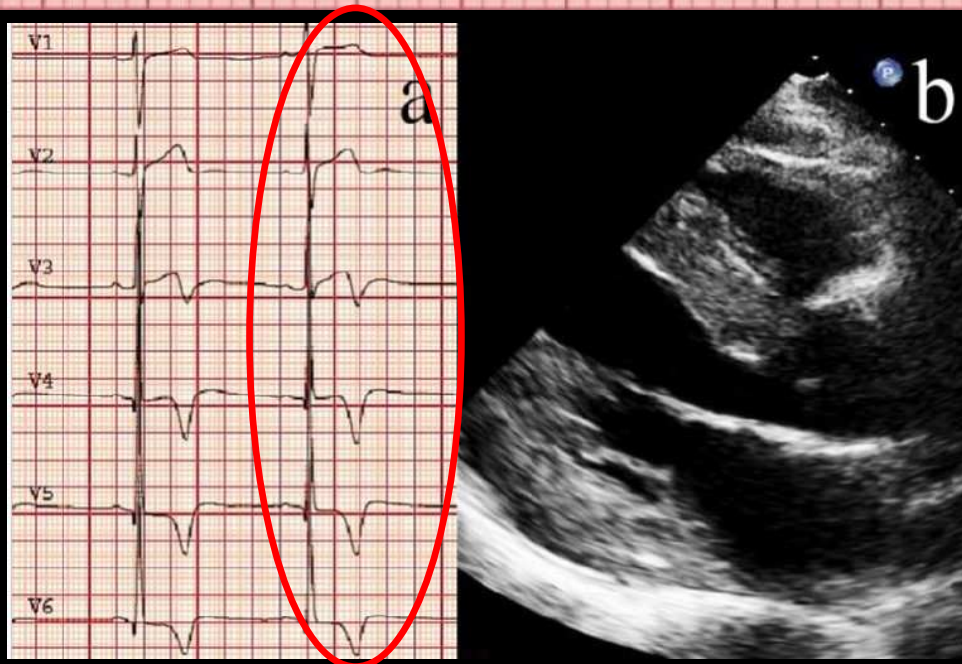
**IN TP DOMICILIARE CON METOPROLOLOLO**

# Fabry's basal ECG

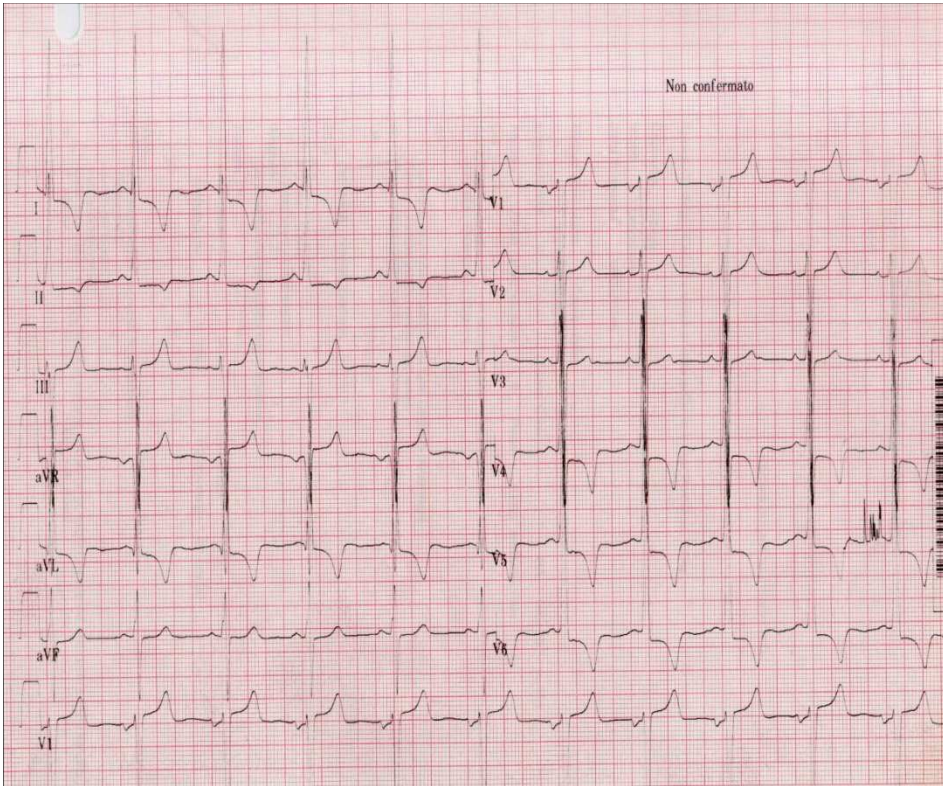


**Devono indurre il sospetto in pz giovane:**

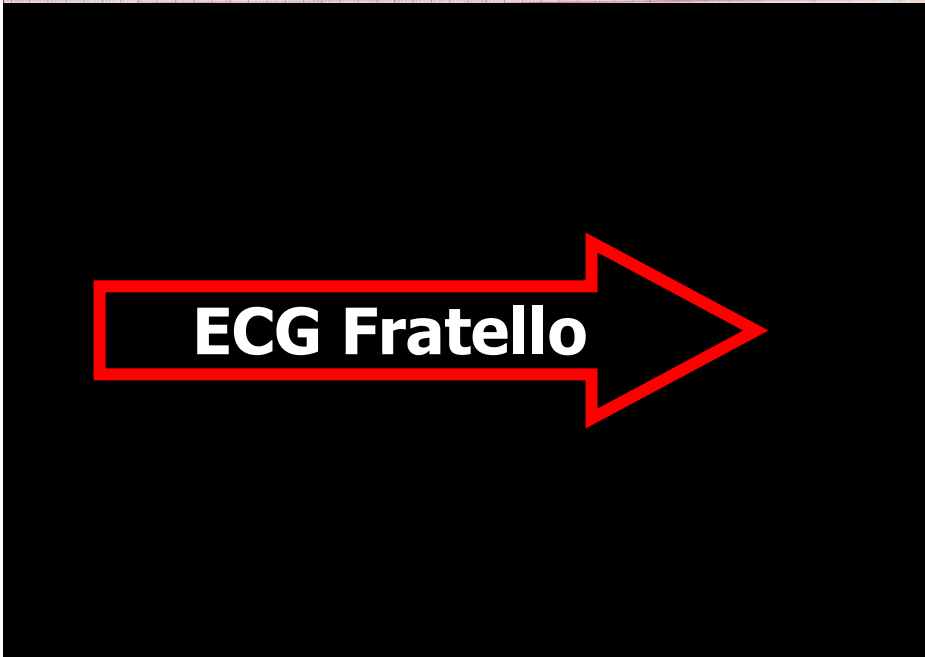
- Intervallo PR corto
- Blocchi di conduzione intraventricolare
- Segni di ipertrofia (bi-) ventricolare
- Anomalie della ripolarizzazione



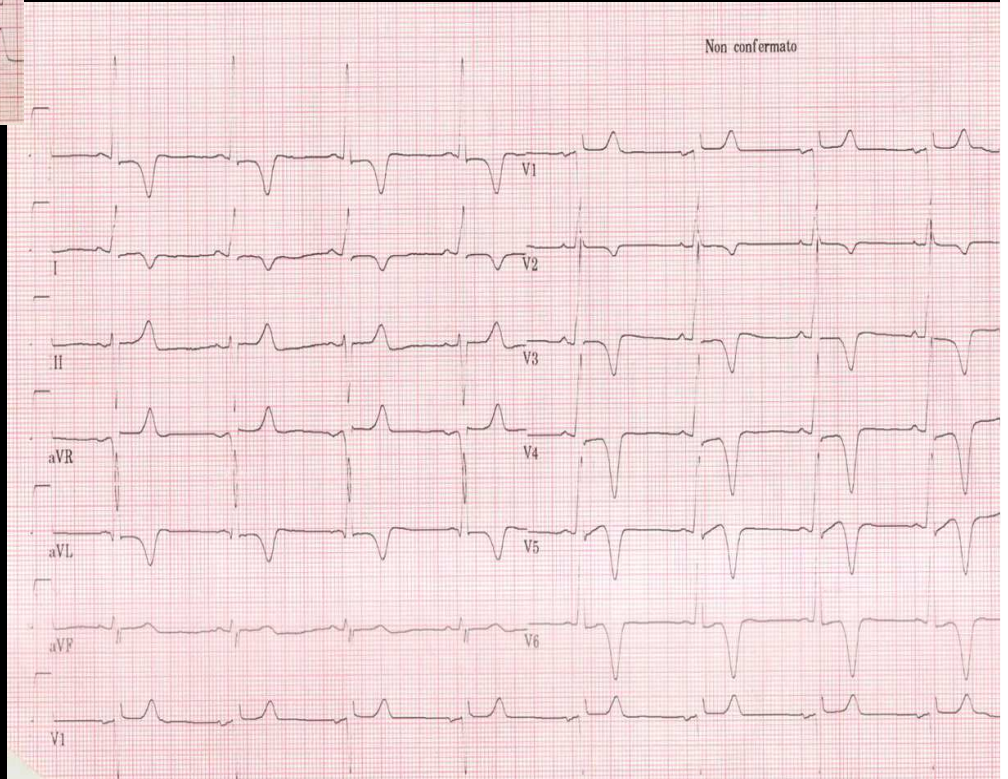
Le anomalie della ripolarizzazione possono precedere e correlare all'entità dell'ipertrofia



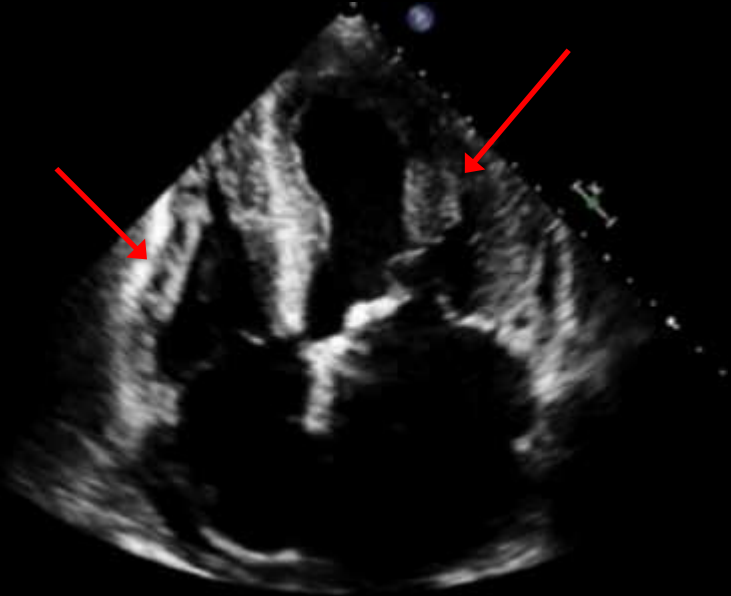
**ECG Probando**



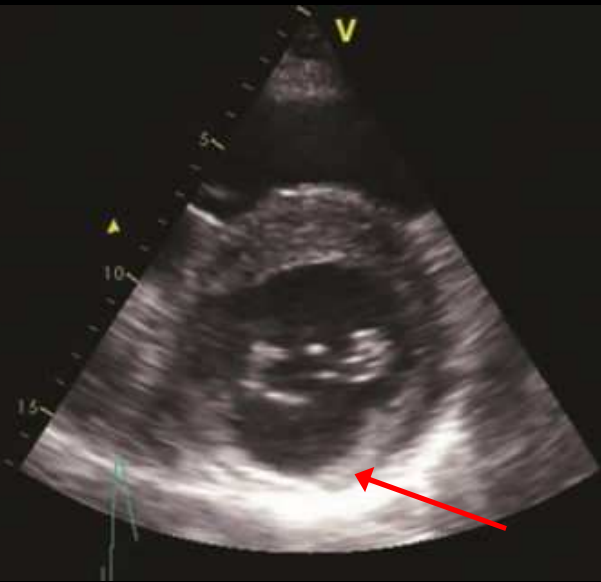
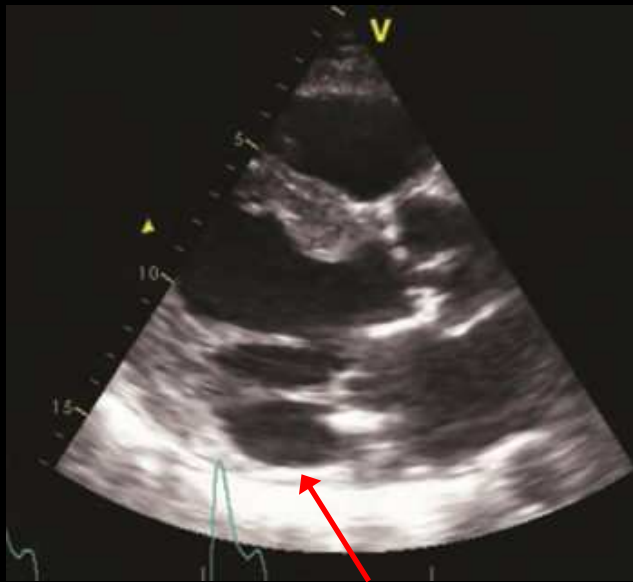
**ECG Fratello**



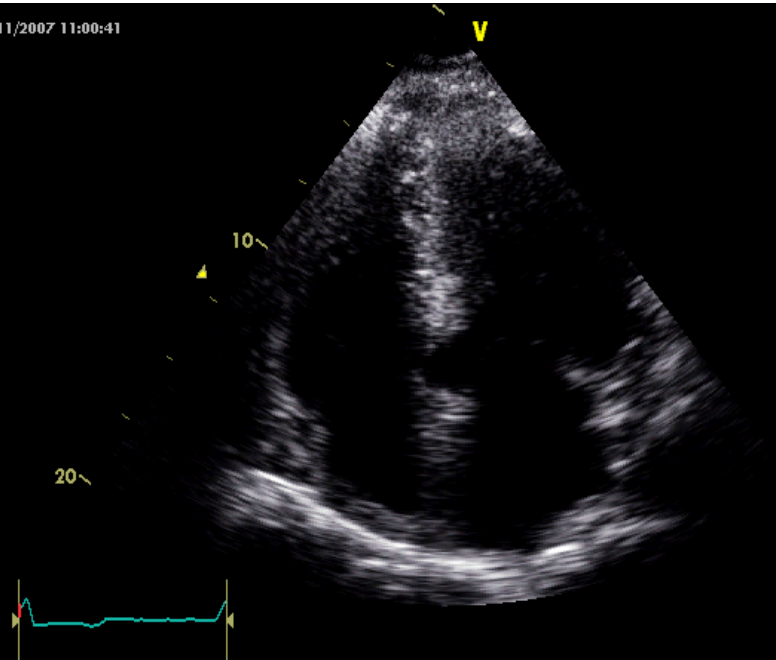
# Cardiac Imaging - Echo



- Ipertrofia ventricolare concentrica (spesso biventricolare)
- Ipertrofia muscoli papillari
- Assottigliamento e fibrosi dei segmenti postero-laterali basali
- Disfunzione diastolica precoce



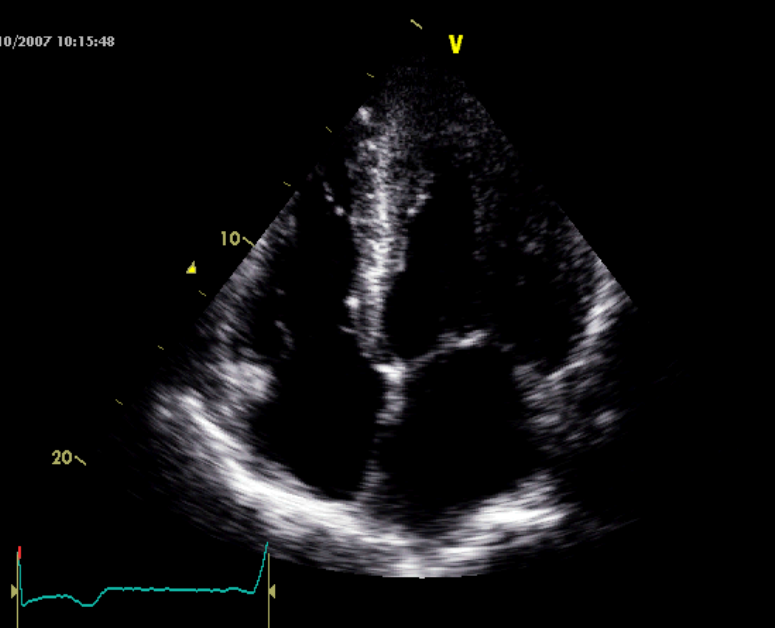
09/11/2007 11:00:41  
8



**ECO probando**

60  
HR

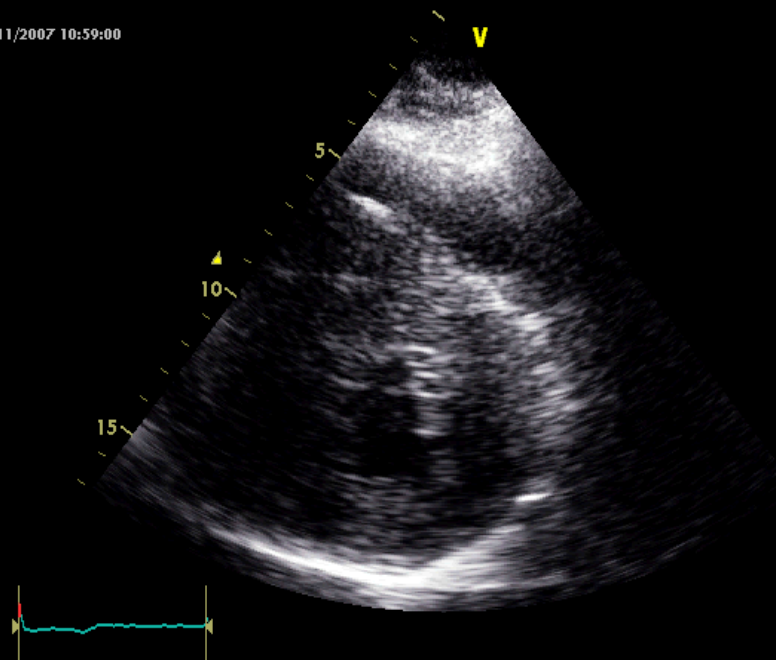
26/10/2007 10:15:48  
12



**ECO fratello**

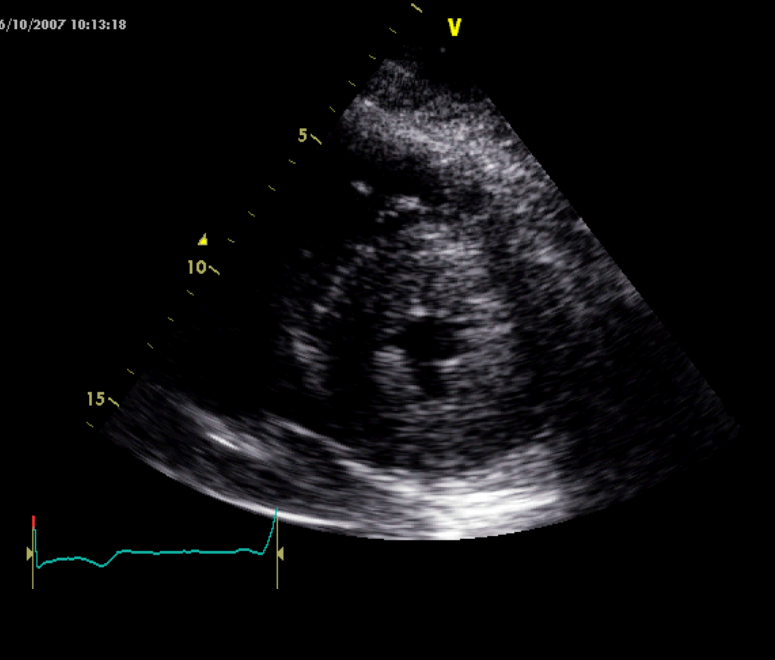
47  
HR

09/11/2007 10:59:00  
7



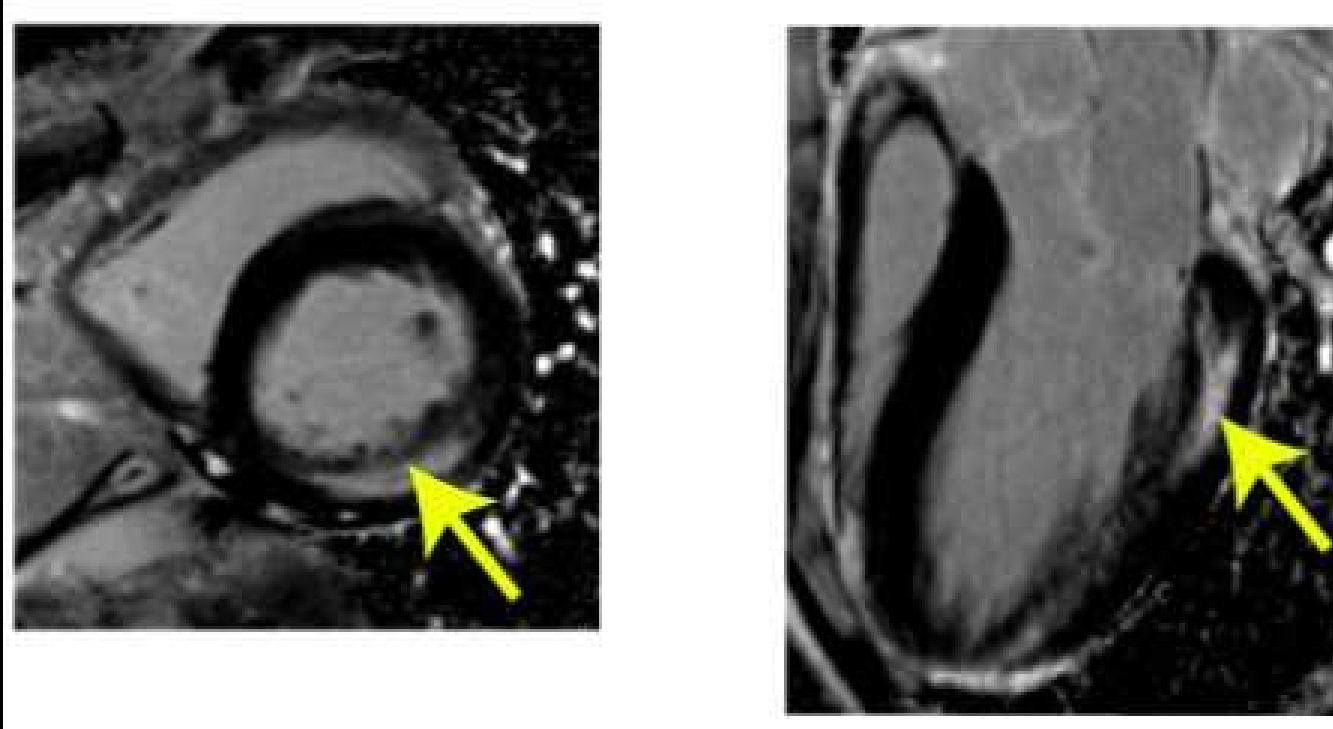
62  
HR

26/10/2007 10:13:18  
6



45  
HR

# Cardiac Imaging - MRI



- Diagnosi differenziale con altre forme di ipertrofia ventricolare;
- Tipico LGE regioni infero-laterali basi con sparing del subendocardio;
- La percentuale di fibrosi si correla al rischio aritmico ;
- Utile per follow-up.

# *Le Aritmie*

## **Aritmie Ipocinetiche**

- Disfunzione del nodo del seno
- Incompetenza cronotropa
- Blocchi di conduzione A-V

## **Aritmie Ipercinetiche**

### Sopraventricolari:

Fibrillazione atriale

Flutter atriale

Tachicardia atriale

### Ventricolari:

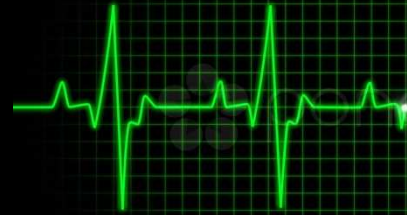
NSVT

VT

FV



# Le aritmie ipocinetiche



Disfunzione del nodo del seno, blocchi di conduzione A-V (1,4%)\*

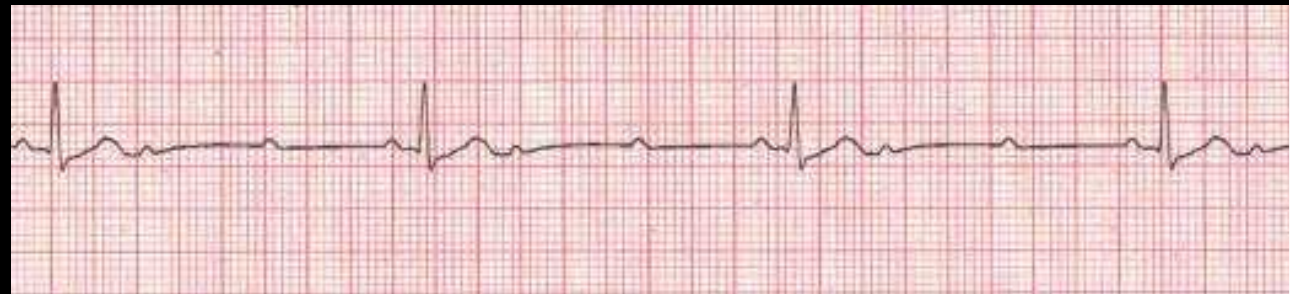
Importante **causa di SCD!!!**

**Fisiopatologia:** infiltrazione del tessuto di conduzione (NSA, NAV, etc...)  
→ spiccata tendenza alla bradicardia (B-bloccanti!), tipica delle fasi tardive della patologia;



Arresto sinusale

Blocco AV completo



\* Acharya, Card Electrophysiol Clin, 2015

# ***Le aritmie ipocinetiche***



**Disfunzione del nodo del seno, blocchi di conduzione A-V**

## **Monitoraggio**

Pz «asintomatici» ad alto rischio (ad es alto grado di fibrosi alla MRI)  
Pz sintomatici per vertigini/sincope sine causa

## **HOLTER ECG 24H**



## **LOOP RECORDER**

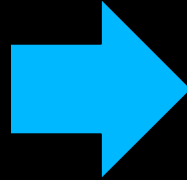


# ***Le aritmie ipocinetiche***



**Disfunzione del nodo del seno, blocchi di conduzione A-V**

**TERAPIA**



**NB:**

Alte percentuali di stimolazione atriale (70%) e ventricolare (50%)

→ (considerare CRT)!!!

Nei pazienti con disfunzione ventricolare ICD!!!

# ***Le aritmie ipercinetiche***

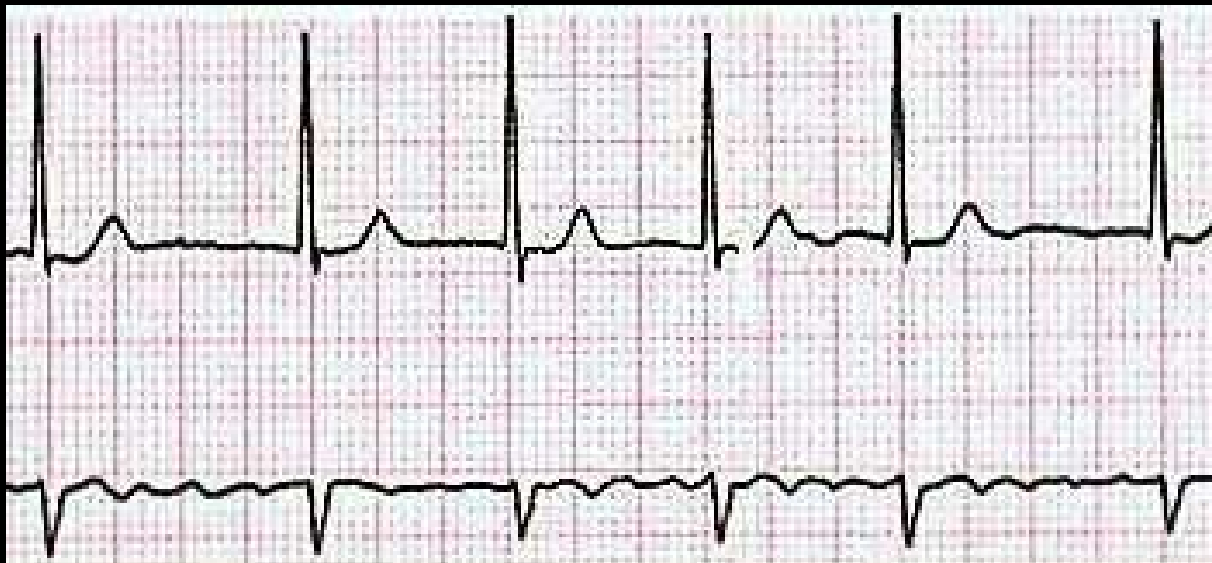
## ***Forme Sopraventricolari***



**Fibrillazione e flutter atriale** sono le forme prevalenti (5% M, 3% F) per lo più in forma parossistica (13%)\*

La loro prevalenza aumenta con l'età\*\*.

**Fisiopatologia:** infiltrazione/fibrosi delle camere atriali, disfunzione diastolica



- \* Acharya, Card Electrophysiol Clin, 2015
- \*\* Shah, Am J Cardiol, 2005

# ***Le aritmie ipercinetiche***

***Forme Sopraventricolari  
Fibrillazione e flutter atriale***



## **Difficile gestione farmacologica:**

- Cautela con B-bloccanti e Ca<sup>2+</sup> antag (→tendenza alla bradicardia);
- Flecainide e Sotalolo controindicati se eGFR < 50 ml/min;
- Flecainide e Propafenone controindicati nelle forme con spiccata ipertrofia ventricolare\*;
- **Cautela con Amiodarone** (specie se in corso ERT) per interferenza con la funzione lisosomiale\*\*;
- Dronedarone controindicato se eGFR < 30 ml/min o se NYHA III/IV;
- **ALTO RISCHIO TROMBOEMBOLICO → INDICATA ANTICOAGULAZIONE!!!!**  
(indipendentemente dal CHADSVASC SCORE - nessun dato di comparazione Warfarin/NAO)

**Ablazione efficace in casi selezionati!**

- \* ESC Guideline Atrial Fibrillation
- \*\* Reasor, Exp Biol Med 2001

# Le aritmie ipercinetiche

## Forme Ventricolari

Incidenza: ♂ 13%, ♀ 20%

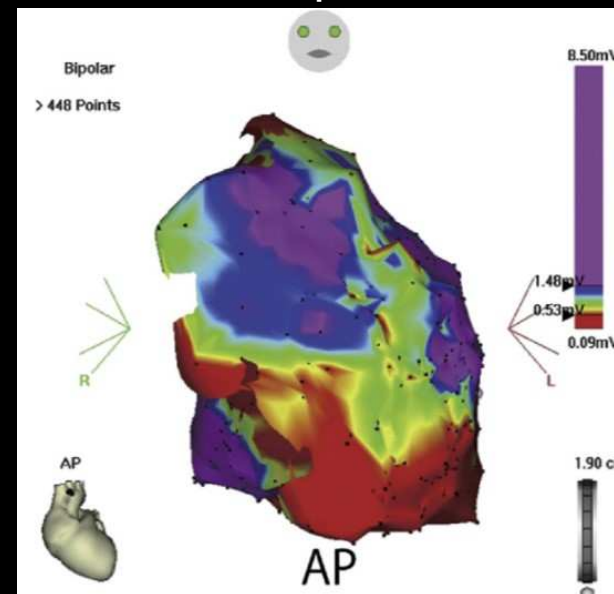
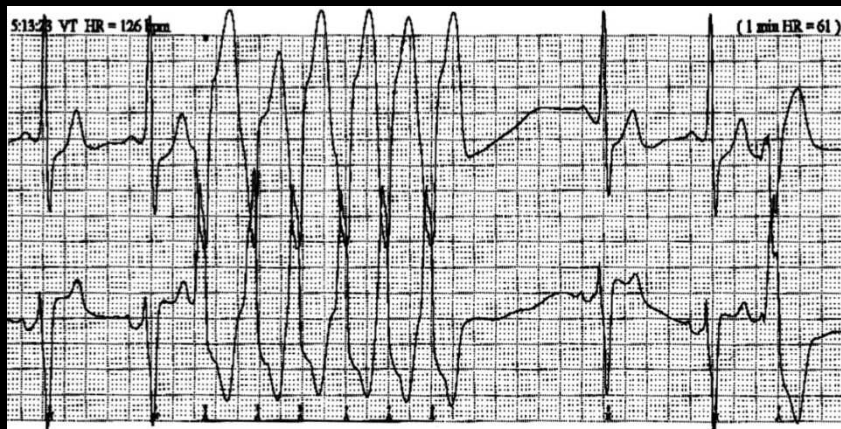
→ alto rischio aritmico nelle donne



**CAUSA di SCD!!!!**

**Fisiopatologia:** circuiti di rientro sostenuti da aree di ipertrofia, fibrosi, infiltrazione di sfingolipidi, disfunzione ventricolare grave.

Spesso la genesi avviene nella porzione epicardica della parete laterale.  
Il ruolo della stimolazione ventricolare programmata al SEF nel predire il rischio aritmico **non è noto.**



# ***Le aritmie ipercinetiche***

## ***Forme Ventricolari***



**Fondamentale attento monitoraggio!!!!**

•Annuale in tutti i pazienti → **HOLTER ECG 24H**



•Nei pazienti **sintomatici** (cardiopalmo, vertigini, sincope) **sine causa** (monitoraggio Holter ECG negativo) → **LOOP RECORDER**

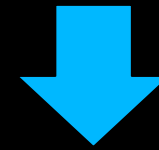
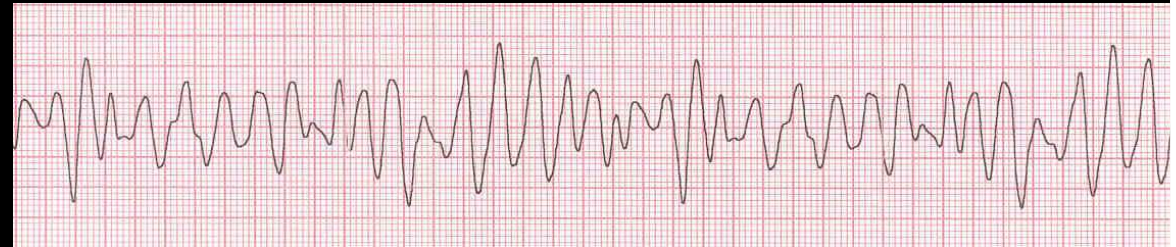
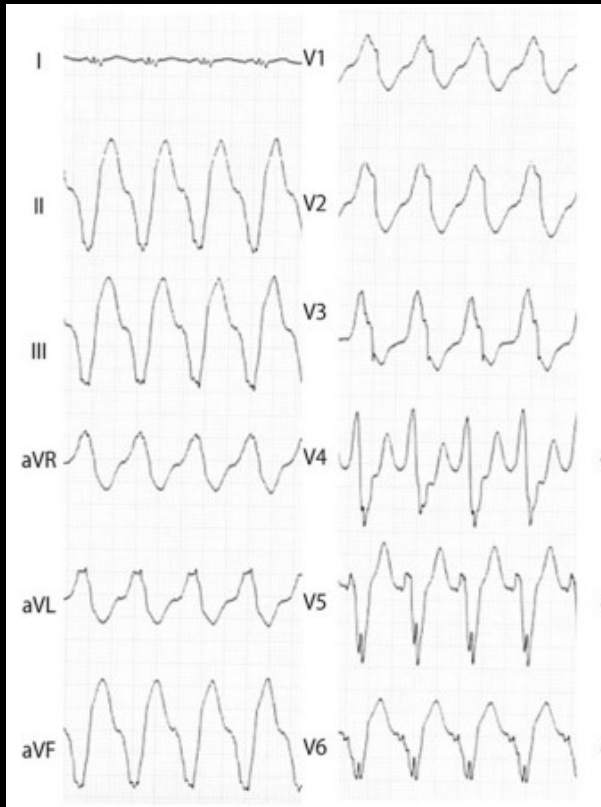


# ***Le aritmie ipercinetiche***

***Forme Ventricolari***



## **Prevenzione secondaria SCD**



**ICD**

# **CASO CLINICO**

## **ESAMI STRUMENTALI ESEGUITI:**

▪ **TEST ERGOMETRICI** (dal 2004): negativi per ischemia ed anomala risposta pressoria all'esercizio.

▪ **HOLTER ECG** (2004-2005): negativi per aritmie ventricolari maligne, brevi salve di TSV ed una tripletta ventricolare.

# **CASO CLINICO**

## **QUADRO CLINICO**

**PAZIENTE sempre ASINTOMATICO per:**

**-CARDIOPALMO**

**-SINCOPE**

**-LIPOTIMIA**

**-ANGOR**

**Dal 2004 classe NYHA II**

**Novembre 2006** Riscontro all'ECG Holter, programmato di controllo, di Flutter Atriale ad elevata risposta ventricolare.

Intrapresa tp con Warfarin e Cordarone.

**Febbraio 2007** Holter: RS, negativo per TVNS.

**Luglio 2007** Holter: RS un run TVNS (4 battiti).

FC max 84 media 60 min 37.

**Settembre 2007** Holter: RS, un breve run di TSV, nessun episodio ventricolare.

..... **INTERROGATIVO**

**IMPIANTO DEFIBRILLATORE**

**???????**



# ***Le aritmie ipercinetiche***

***Forme Ventricolari***



**La vera sfida è la **Prevenzione Primaria****



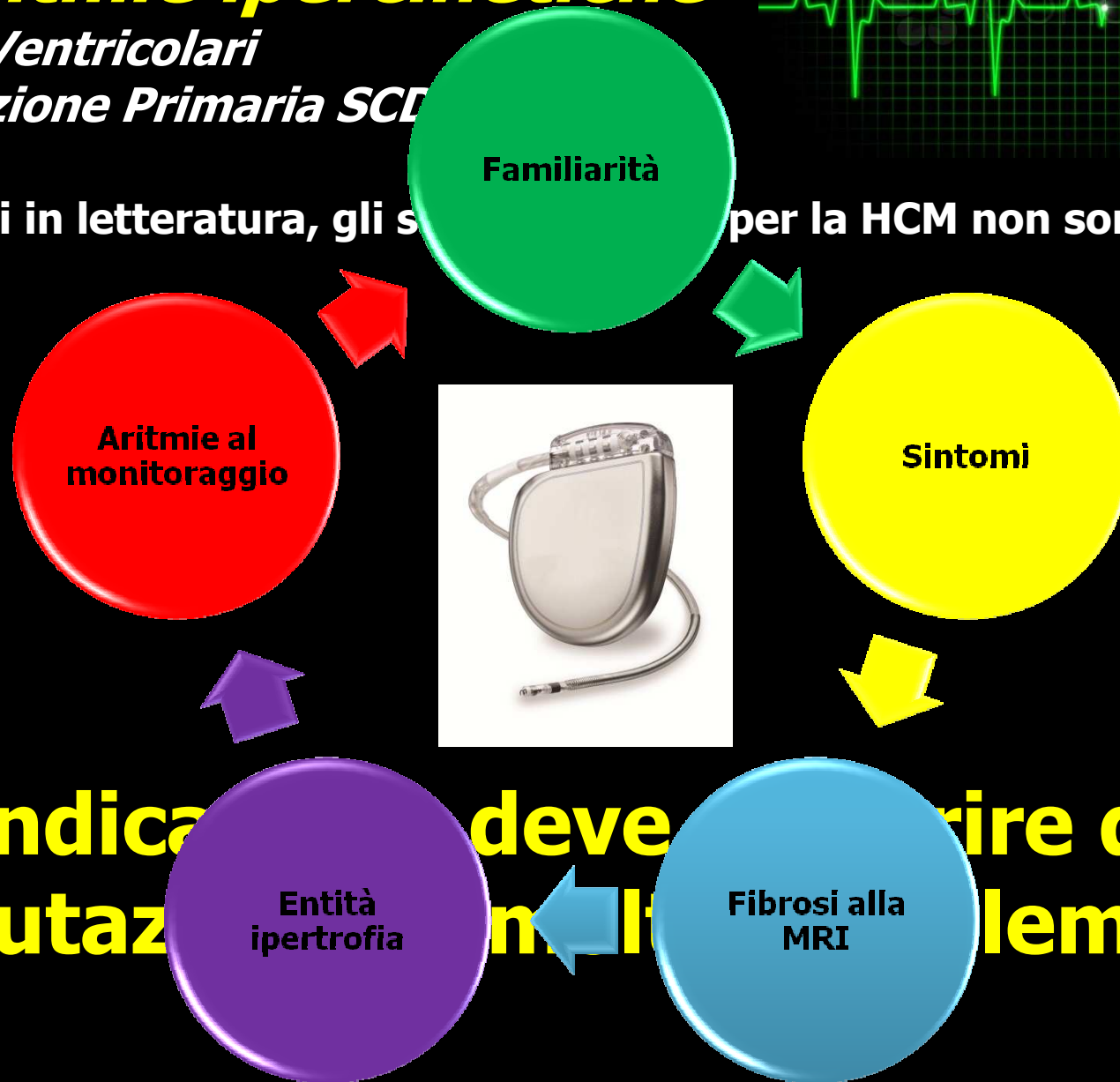
# Le aritmie ipercinetiche

Forme Ventricolari

Prevenzione Primaria SCD



Pochi dati in letteratura, gli studi per la HCM non sono utilizzabili



L'indicazione deve partire dalla valutazione di tutti i elementi!

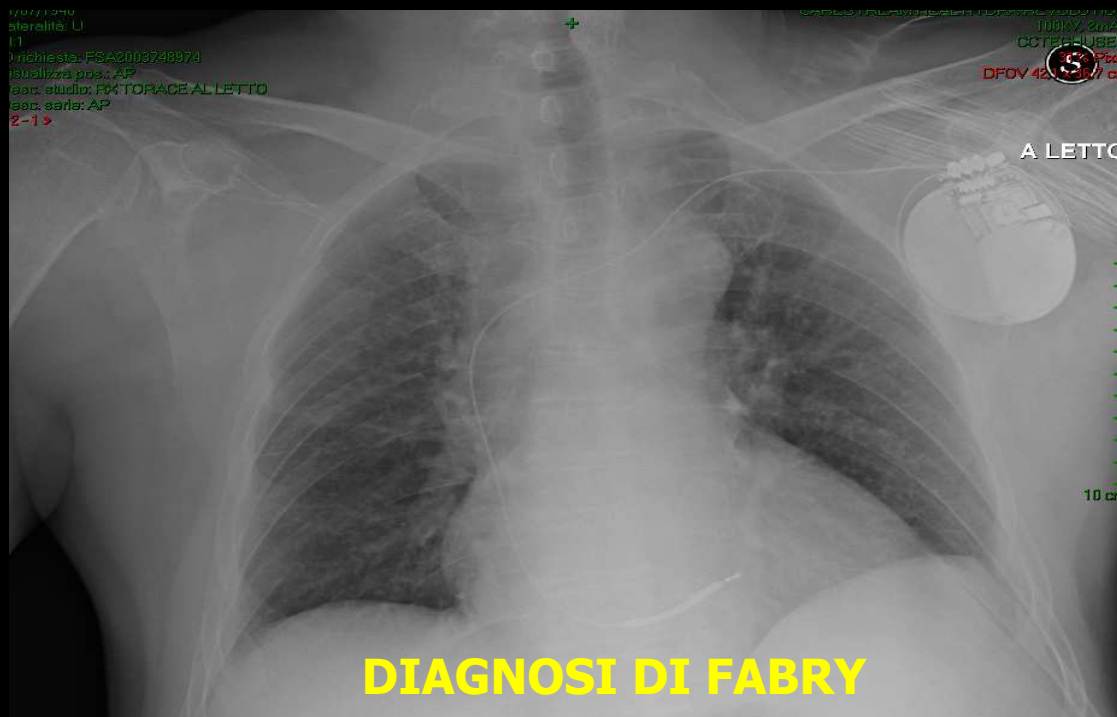
**Al paziente è stato proposto l'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria.**

**Il paziente non ha accettato di sottoporsi a tale procedura.**

**ECG Holter **Novembre 08**: RS, FC max 70, min 40, sporadici BEV polimorfi isolati, in coppie e in runs (max 10 battiti).**

# 2011

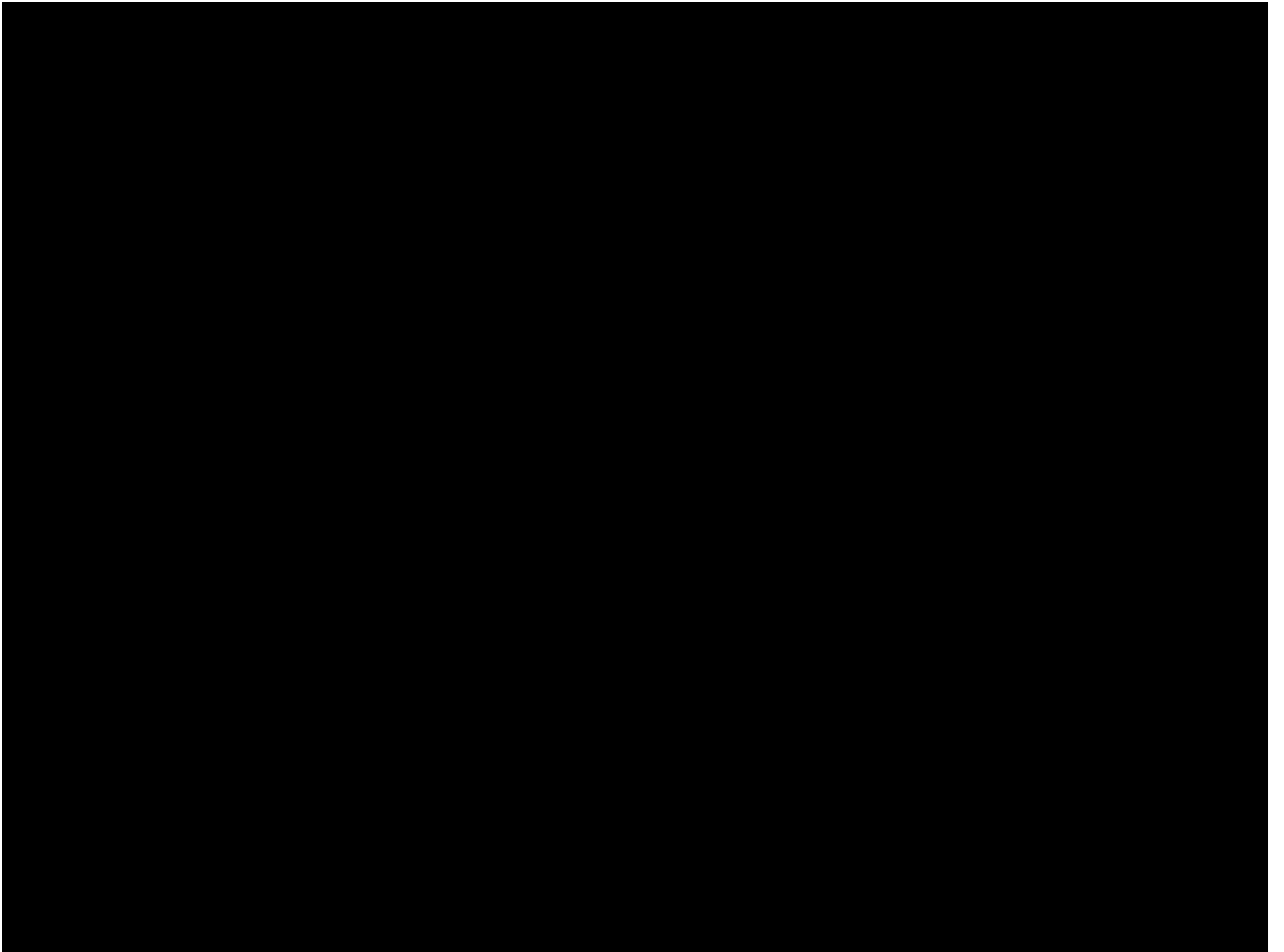
**Si sottoponeva pertanto il paziente  
ad impianto di ICD monocamerale  
in prevenzione secondaria**



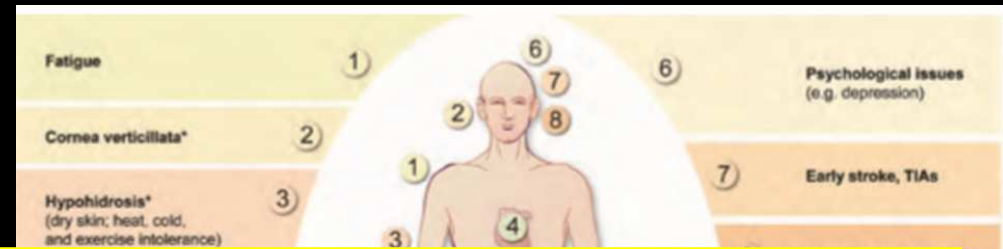
**DIAGNOSI DI FABRY**

Thanks!





## Forma «Classica»



**Table 1** Typical signs and symptoms of Fabry disease according to age

Typical time at onset	Signs and symptoms
Childhood and adolescence ( $\leq 16$ years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathic pain</li> <li>• Ophthalmological abnormalities (cornea verticillata and tortuous retinal blood vessels)</li> <li>• Hearing impairment</li> <li>• Dyshidrosis (hypohidrosis and hyperhidrosis)</li> <li>• Hypersensitivity to heat and cold</li> <li>• Gastrointestinal disturbances and abdominal pain</li> <li>• Lethargy and tiredness</li> <li>• Angiokeratomas</li> <li>• Onset of renal and cardiac signs, e.g. microalbuminuria, proteinuria, abnormal heart rate variability</li> </ul>
Early adulthood (17–30 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extension of any of the above</li> <li>• Proteinuria and progressive renal failure</li> <li>• <u>Cardiomyopathy</u></li> <li>• Transient ischaemic attacks, strokes</li> <li>• Facial dysmorphism</li> </ul>
Later adulthood (age $> 30$ years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Worsening of any of the above</li> <li>• <u>Heart disease</u> (e.g. left ventricular hypertrophy, angina, arrhythmia and dyspnoea)</li> <li>• Stroke and transient ischaemic attacks</li> <li>• Osteopenia and osteoporosis</li> </ul>



## ECOCARDIOGRAMMA:

IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA DI GRADO MODERATO (SIVd 17 mm, PPtd 17 mm) CON INTERESSAMENTO APICALE (Tipo IV MARON)

VTD 135 ml; VTS 58 ml

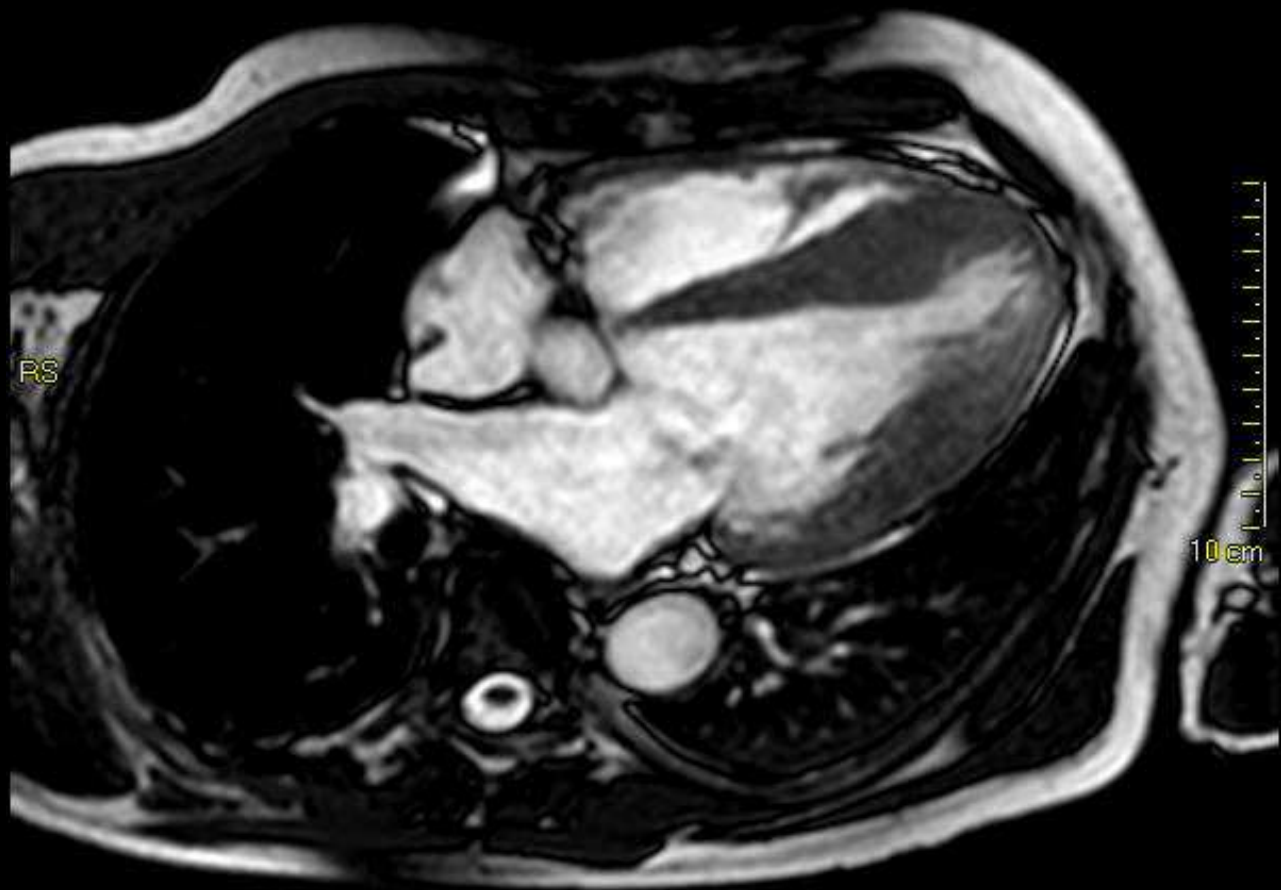
FRAZIONE DI EIEZIONE CONSERVATA(60%)

DILATAZIONE BIATRIALE MODERATA

DILATAZIONE BULBO AORTICO ED AORTA ASCENDENTE DI GRADO MODERATO

ALBERTI QUINTO  
Desc. serie: BTFE bh  
Desc. studio: CRM  
< 701 - 201 >

13.12.2007, 10:02:47 AZ.USL-FE OSPEDALE DEL DELTA  
LF 7,0 mm  
156% Pixel



3/2  
Con perdita

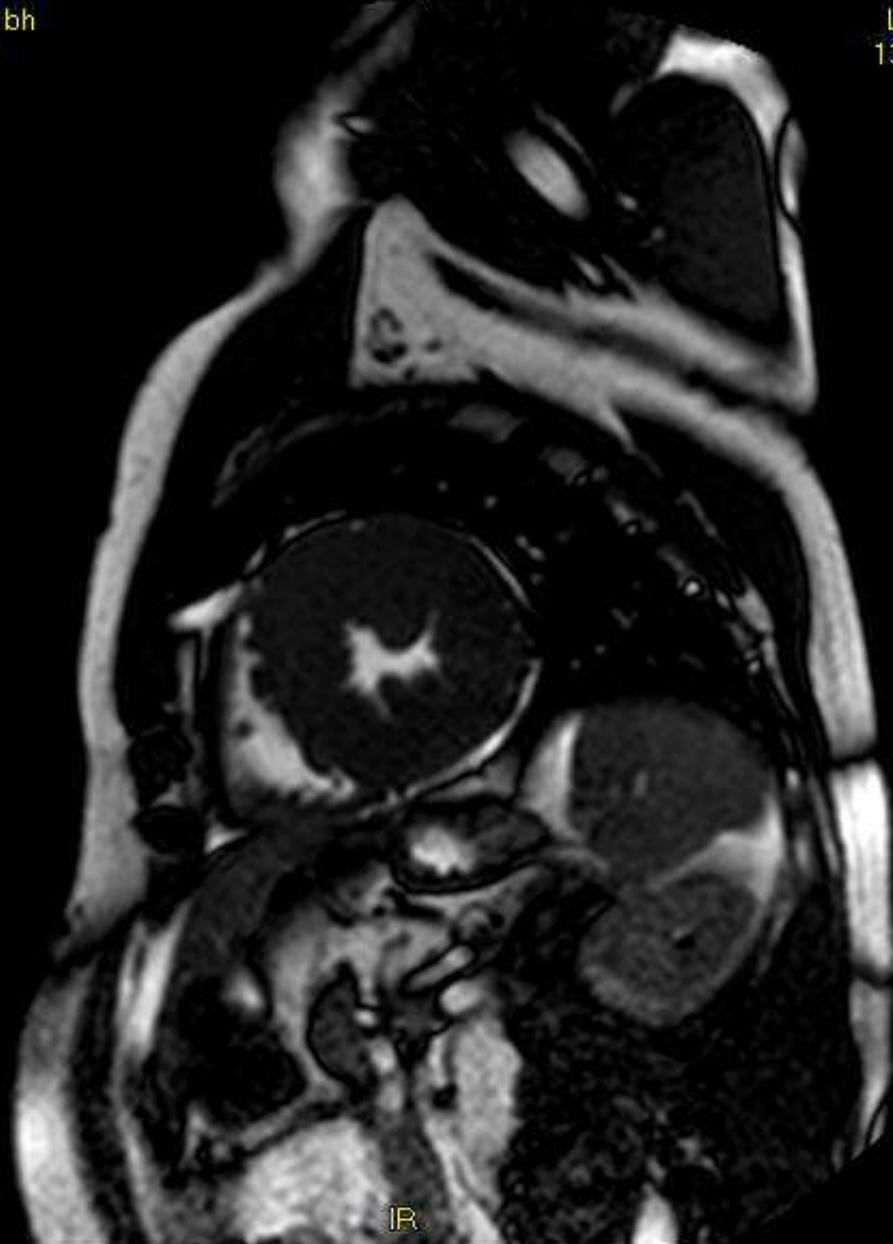
P

C 178  
W 310

ALBERTI QUINTO  
Desc. serie: BTFE bh  
Desc. studio: CRM  
< 401 - 163 >

13.12.2007 ,09:52:30 AZ.USL-FE OSPEDALE DEL DELTA  
LF 8,0 mm  
139% Pixel

AR



10 cm

3/2  
Con perdita

IR

C 263  
W 458

# RISONANZA MAGNETICA

... Vsn non dilatato caratterizzato da diffusa e cospicua ipertrofia parietale specie nei segmenti medi e apicali ove in telediastole si misura spessore max a livello settale pari a 25 mm e a livello della parete libera pari a 22 mm. L'ipertrofia diviene ancora più evidente in telesistole con obliterazione della cavità ventricolare.

Funzione sistolica conservata pari a 55% ...

In seguito a tale evento al paziente è stato proposto l'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria.

Il paziente non ha accettato di sottoporsi a tale procedura.

ECG Holter **Ottobre 08**: FA per tutta la durata della registrazione, frequentissimi BEV isolati e in coppie.

Ripristinata TAO.

Al controllo del **24/10/08** riproposto impianto ICD che il paziente non ha accettato.

# CURIOSITA'

IN FOLLOW-UP C/O  
CENTRO PER LO SCOMPENSO CARDIACO  
DAL NOV 2004

IN TP DOMICILIARE CON METOPROLOLO

## ECOCARDIOGRAMMA:

IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA DI GRADO SEVERO (SIVd 27 mm, PPtd 23 mm)

VTD 80 ml; VTS 20 ml

FRAZIONE DI EIEZIONE CONSERVATA (70%)

ATRIO SN LIEVEMENTE DILATATO

RADICE AORTICA ed AORTA ASCENDENTE LIEVEMENTE DILATATE

ALBERTI LEONARDO  
Desc. serie: BTFE bh  
Desc. studio: CRM  
< 701 - 196 >

13.12.2007 ,10:48:01 AZ.USL-FE OSPEDALE DEL DELTA  
LF 7,0 mm  
156% Pixel



3/2  
Con perdita

P

C 215  
W 375

ALBERTI LEONARDO  
Desc. serie: BTFE bh  
Desc. studio: CRM  
< 401 - 200 >

13.12.2007, 10:35:07 AZ.USL-FE OSPEDALE DEL DELTA

LF 8,0 mm  
156% Pixel

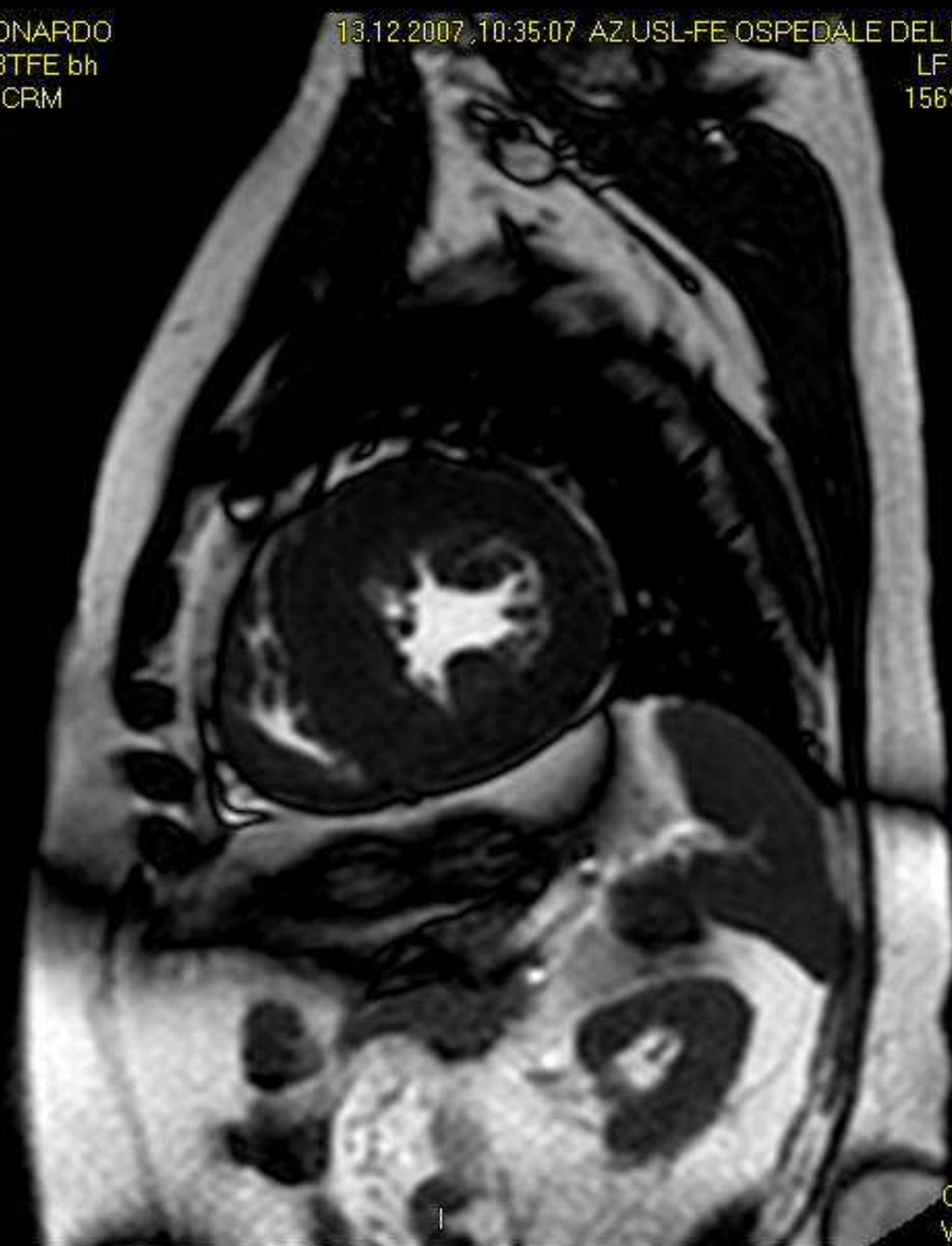
AR



10 cm

3/2  
Con perdita

C 318  
W 553



ALBERTI LEONARDO  
Desc. serie: BTFE bh  
Desc. studio: CRM  
< 401 - 250 >

13.12.2007,10:35:07 AZ.USL-FE OSPEDALE DEL DELTA  
LF 8,0 mm  
156% Pixel

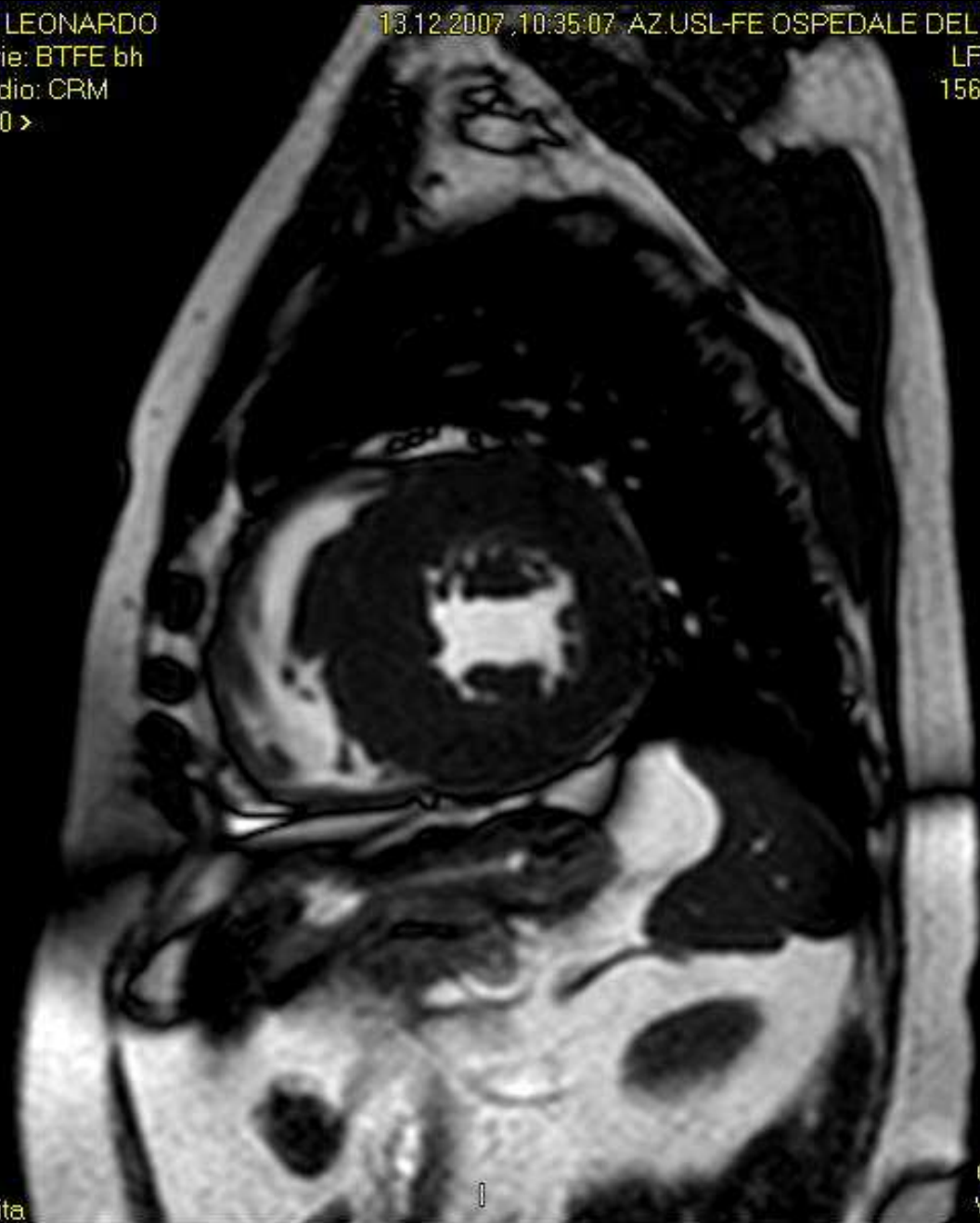
AR



10 cm

3/2  
Con perdita

C 333  
W 580



## RISONANZA MAGNETICA

... Vsn non dilatato caratterizzato da severa e diffusa ipertrofia parietale (a livello settale 30 mm, a livello della parete libera 25 mm). L'ipertrofia diviene ancora più evidente in telesistole con oblitterazione della cavità ventricolare. Funzione sistolica conservata pari a 55% ...

## ESAMI STRUMENTALI ESEGUITI:

- **TEST ERGOMETRICI** (dal 2004): tutti negativi per ischemia ed anomala risposta pressoria all'esercizio.
- **HOLTER ECG** dal 2004: RS con presenza di brevi runs di TVNS (3-4 battiti)

## QUADRO CLINICO

PAZIENTE sempre ASINTOMATICO per:

-CARDIOPALMO

-SINCOPE

-LIPOTIMIA

-ANGOR

Dal 2004 classe NYHA II

Ottobre 2008

settembre

..... INTERROGATIVO

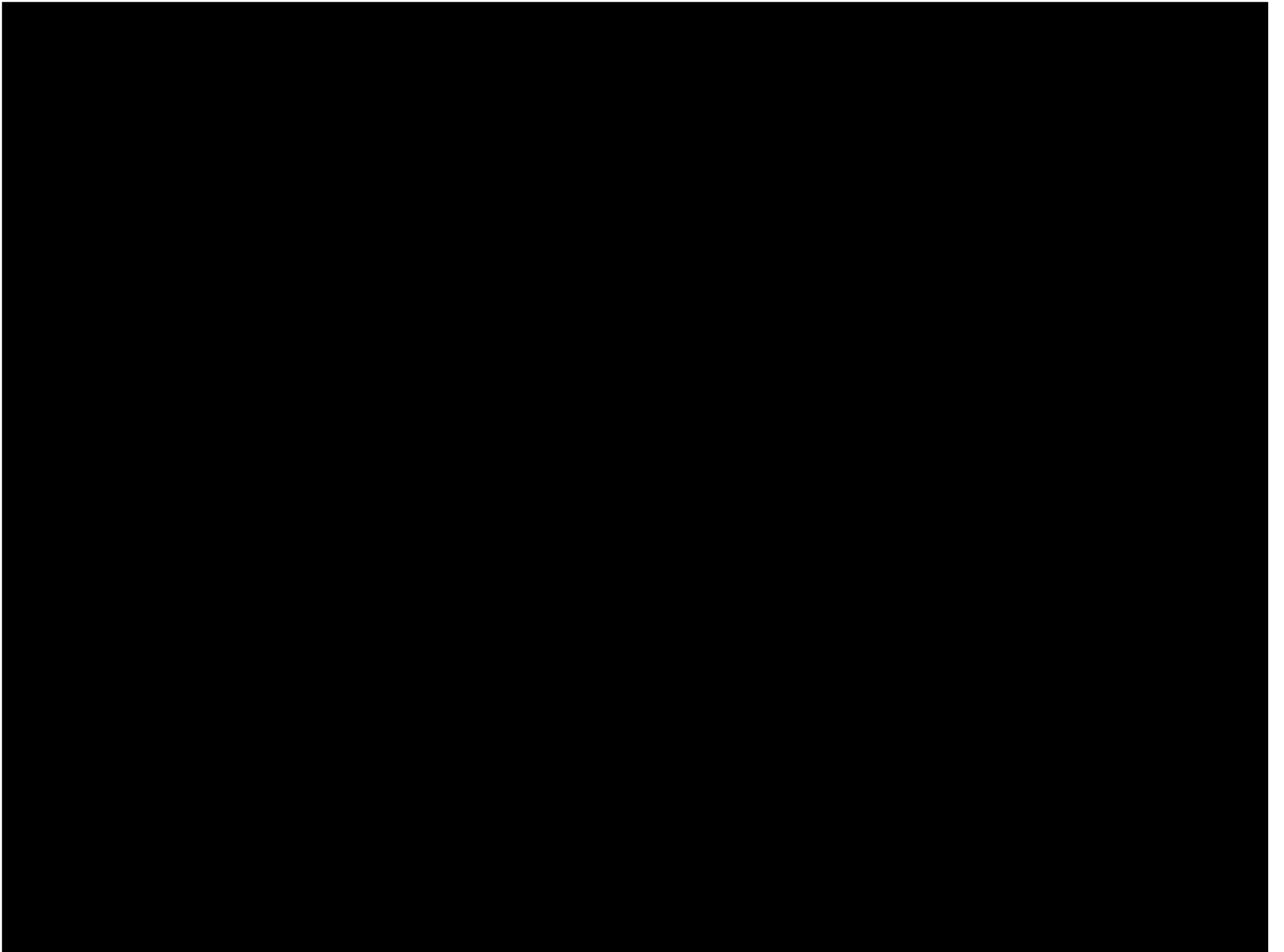
IMPIANTO AICD O NO

???????

In seguito a tale evento al paziente è stato proposto l'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria.

Il paziente non ha accettato di sottoporsi a tale procedura. E' stata intrapresa tp con Cordarone previo controllo tiroideo.

ECG Holter **Novembre 08**: RS, FC max 70, min 40, sporadici BEV polimorfi isolati, in coppie e in runs (max 10 battiti).



# Le aritmie ipercinetiche

## Forme Ventricolari



incidenza: ♂ 13%, ♀ 20%

→ **alto rischio aritmico nelle donne**

**Fisiopatologia:** circuiti di rientro sostenuti da aree di ipertrofia, fibrosi, infiltrazione di sfingolipidi.

Spesso la genesi avviene nella porzione epicardica della parete laterale.  
Il ruolo della stimolazione ventricolare programmata al SEF nel predire il rischio aritmico **non è noto**.

