

TORINO, 5 APRILE 2014

# TURBE DEL RITMO IN SCLERODERMIA



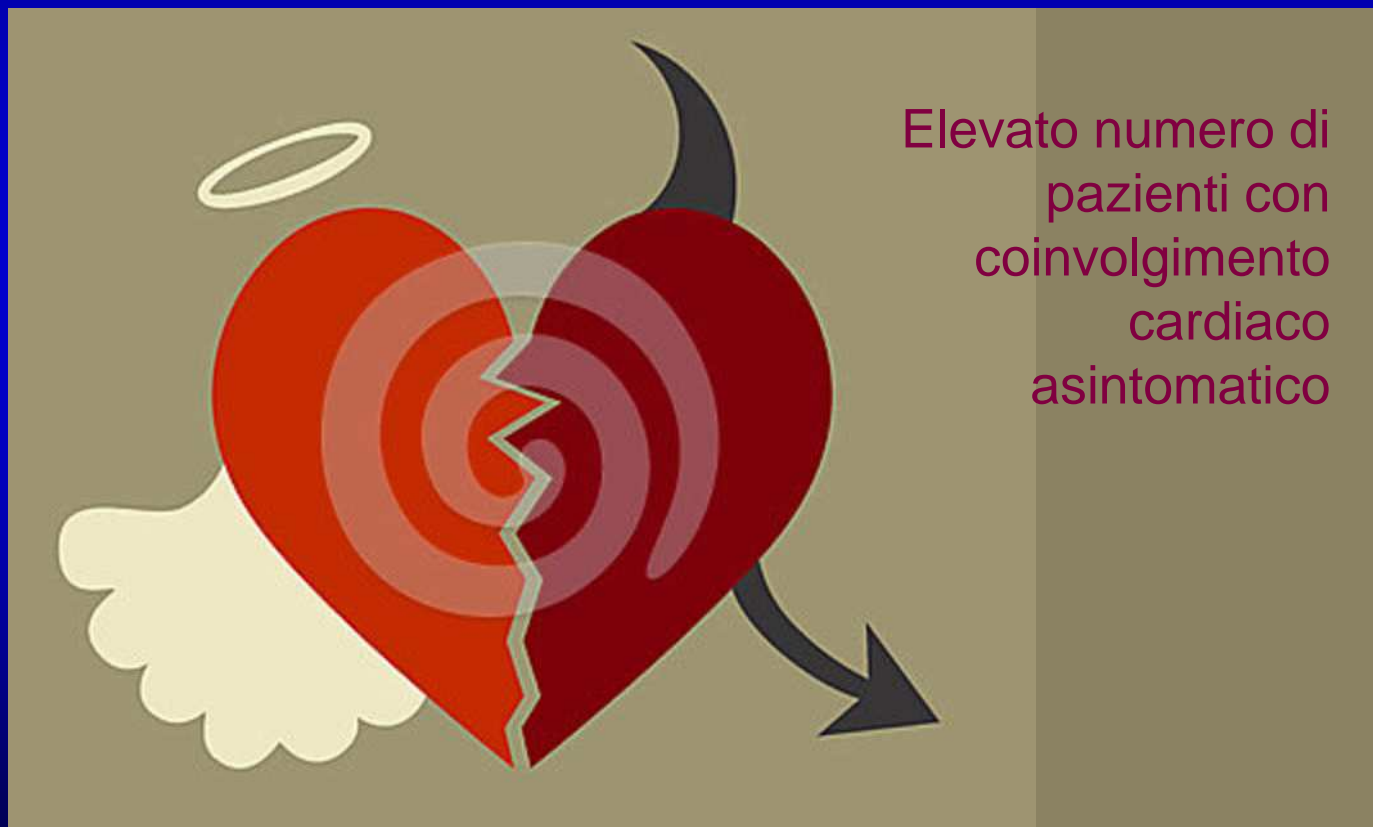
**MATTEO ANSELMINO**

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino



# COINVOLGIMENTO CARDIACO IN SCLERODERMA

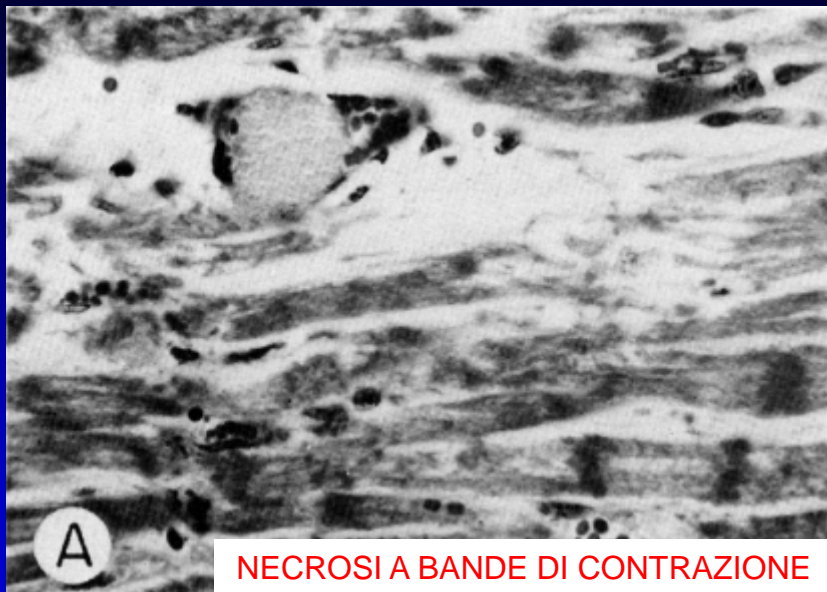
- **Coinvolgimento cardiaco** clinicamente evidente nel **30%** dei pazienti
- Fino al **70%** dei pazienti hanno **fibrosi miocardica** all'**autopsia**, **66%** alla **RM cardiaca**
- 39/52 pz consecutivi (**75%**) almeno un'**alterazione a RM**



Ferri et al. Medicine 2002;81:139-153

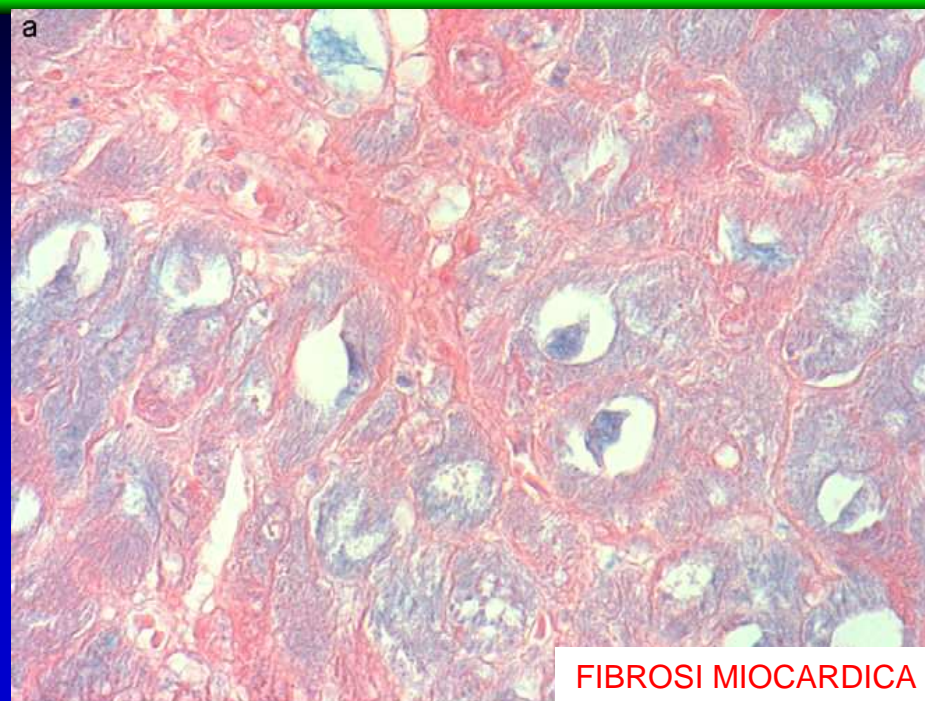
Follansbee et al. J Rheumatol. 1990 May;17(5):656-62

Hachulla et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1878–1884 Tzelepis et al. Arthritis Rheum 2007;56:3827-36



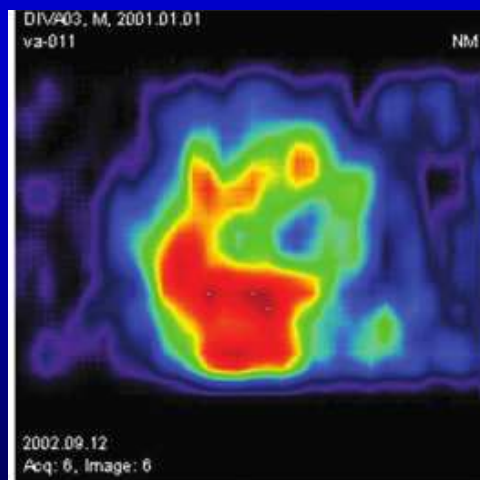
**NECROSI A BANDE DI CONTRAZIONE**

Bulkley BH et al. Circulation 53: 483-490, 1976

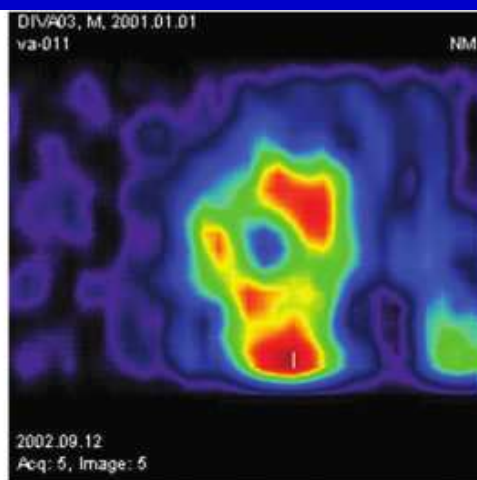


**FIBROSI MIOCARDICA**

Arch Cardiovasc Dis 2010 – Meune



**Long axis**



**Mid-ventricular small axis**



**DIFETTI DI CAPTAZIONE DIFFUSI**

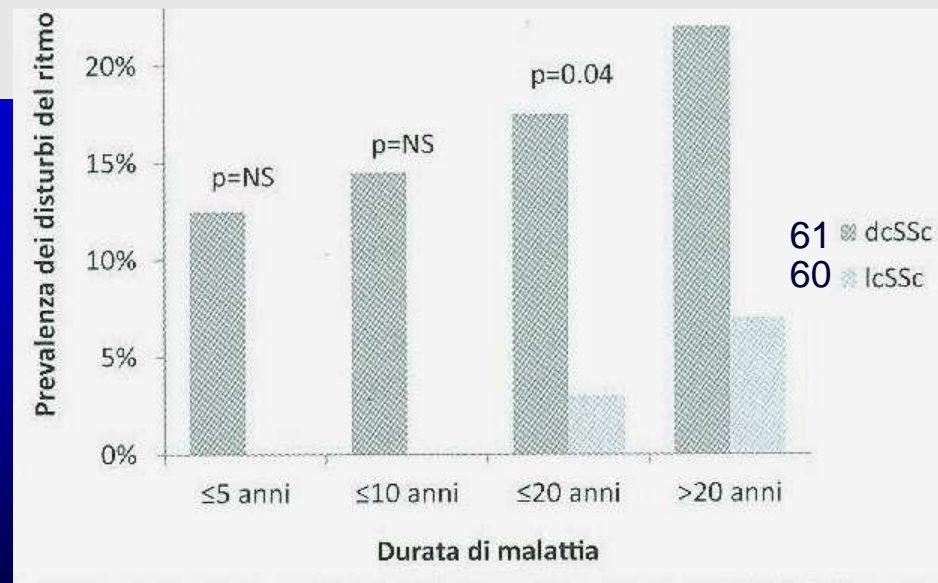
Clin Exp Rheumatol 2010 - Allanore

# MANIFESTAZIONI CLINICHE

- **MIOCARDIO →**
  - Disfunzione sistolica
  - Disfunzione diastolica
  - Aritmie (da fibrosi e miosite)
- **PERICARDIO →**
  - Pericardite
  - Versamento pericardico
- **VIE DI CONDUZIONE →**
  - Blocchi di conduzione atrio-ventricolari e intraventricolari
- **SECONDARIO → alterazioni derivanti da:**
  - Ipertensione sistemica (coinvolgimento renale)
  - Ipertensione Polmonare
- **MAGGIOR ATEROGENESI? VASCULOPATIA PERIFERICA?**



LVEF  
Hypertension



0.59  
0.46  
0.001

Walker UA et al. Ann Rheum Dis 2007;66:754–63  
Faccini A et al. G Ital Cardiol 2014; 15:44-50

# COINVOLGIMENTO CARDIACO scleroderma sine scleroderma

Table 2 Cumulative Clinical Manifestations Among Patients with SSc Patients According to Their Cutaneous Subsets

	a n = 568 lcSSc (%)	b n = 243 dcSSc (%)	c n = 69 ssSSc (%)	P Value a vs b	P Value a vs c	P Value b vs c
Heart involvement	175(31.1)	79 (32.5)	34 (49.3)	ns	0.004	0.015
Pericarditis	19 (3.4)	19 (7.8)	2 (2.9)	0.010	ns	ns
Ischemia	56 (10)	20 (8.2)	16 (21.7)	ns	0.007	0.004
Conduction alteration	67 (11.9)	25 (10.3)	10 (14.5)	ns	ns	ns

QUA

EULA

CO?

,656)

Dyspnoea	ACA negative	Late RO
Palpitations	None	
Conduction block	None	
Diastolic dysfunction	Late RO	
LVEF	None	
Hypertension	Scl70 negative	Late RO

# IMPATTO PROGNOSTICO

**Table 1** Primary causes of death in 234 patients with SSc

	N	%
All death cases	234	100
SSc-related death cases	128	55
Myocardial	33	14
Arrhythmia	14	6
Left heart failure	8	3
Right heart failure	5	2
Biventricular heart failure	4	2
Pericarditis (constriction and/or tamponade)	2	1

- Interessamento cardiaco **28%** di tutte le cause di morte per sclerodermia
- Il **21%** delle morti cardiache legate ad **aritmie**



## Interessamento cardiaco aumenta il rischio di morte:

Kim J	1.03	0.399	2.2%	2.80 [1.28, 6.12]	2010
Tyndall A	0.497	0.201	3.3%	1.64 [1.11, 2.44]	2010
Hissaria P	0.85	0.21	3.3%	2.34 [1.55, 3.53]	2010
Joven BE	0.693	0.302	2.7%	2.00 [1.11, 3.61]	2010
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>31.6%</b>	<b>2.58 [1.98, 3.37]</b>	

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0.13$ ;  $\text{Chi}^2 = 34.86$ ,  $\text{df} = 11$  ( $P < 0.001$ ) ;  $I^2 = 68\%$

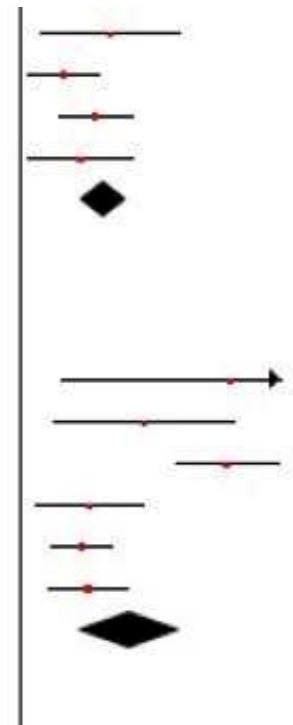
Test for overall effect:  $Z = 6.99$  ( $P < 0.001$ )

### Pulmonary arterial hypertension

Simeón CP	2.382	0.979	0.6%	10.83 [1.59, 73.76]	2003
Trad S	1.409	0.525	1.6%	4.09 [1.46, 11.45]	2006
Hachulla E	2.343	0.296	2.7%	10.41 [5.83, 18.60]	2009
Joven BE	0.788	0.307	2.7%	2.20 [1.20, 4.01]	2010
Tyndall A	0.702	0.172	3.5%	2.02 [1.44, 2.83]	2010
Hissaria P	0.775	0.223	3.2%	2.17 [1.40, 3.36]	2010
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>14.4%</b>	<b>3.50 [1.94, 6.30]</b>	

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0.39$ ;  $\text{Chi}^2 = 27.66$ ,  $\text{df} = 5$  ( $P < 0.001$ ) ;  $I^2 = 82\%$

Test for overall effect:  $Z = 4.17$  ( $P < 0.001$ )

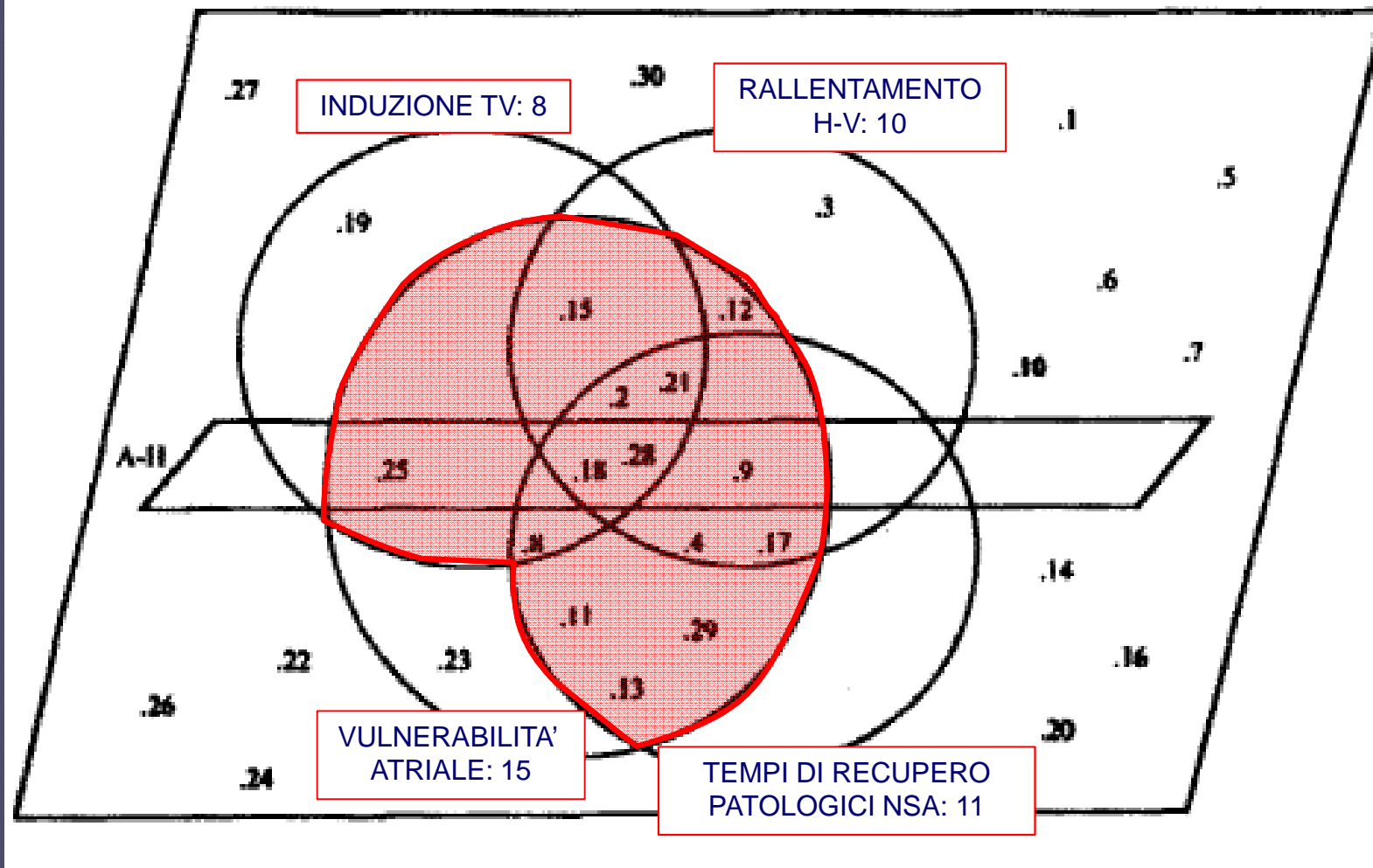


Standard definition for cardiac involvement included pericarditis verified by echocardiography, recurrent arrhythmia and/or conduction abnormalities on ECG, or clinical signs of heart failure. Pulmonary arterial hypertension

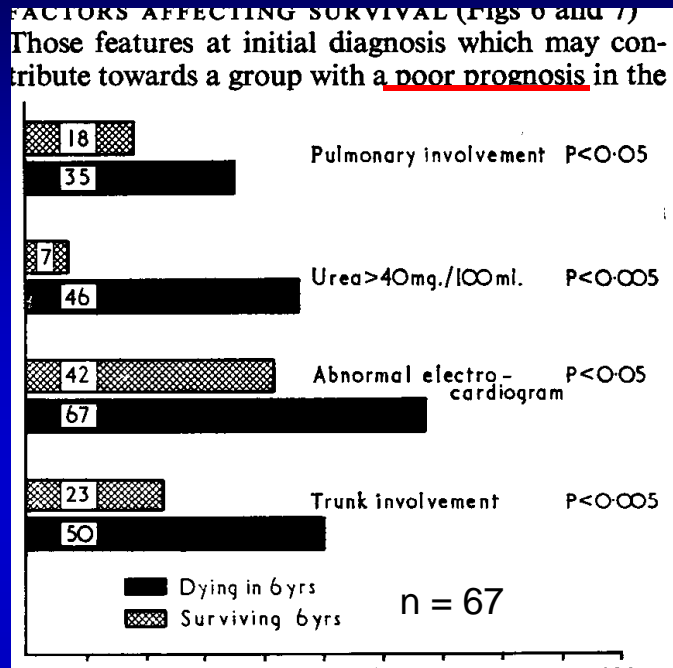
...ma **pochi dati** sul significato prognostico del riscontro strumentale di **interessamento cardiaco asintomatico**

# ALTERAZIONI ECG 12 DERIVAZIONI

**SEF** in pazienti senza segni clinici di cardiopatia → almeno un'**alterazione nel 57%** (17/30) dei pazienti



# ALTERAZIONI ECG 12 DERIVAZIONI



- **pattern infarto settale** (10-13.8%) → associato ad **alterazioni eco** (soprattutto cinesi segmentaria) e a **difetti perfusione scintigrafici**

- **alterazioni non specifiche ST T** (13,8-14%) → associate ad **alterazioni eco** (soprattutto PAH)

Bennett et al. Ann Rheum Dis 1971; 30:581-8  
 Follansbee WP et al. Am J Med. 1985; 79: 183-192  
 Morelli S et al. Int J Cardiol. 1996;57(2):151-60

# ANOMALIE DI CONDUZIONE

Atrio–ventricolari:

	Roberts et al. 1981 n = 50	Ferri et al. 1985 n = 53	Kostis et al. 1988 n = 183
BAV I grado	8%	11%	4%
BAV $\geq$ II grado	4%	3,8%	1,1%

2/286 pz (0,7%) BAV III grado

Kostis JB et al. Am J Med 1988; 84:1007-15  
Roberts NK et al. Ann Intern Med. 1981; 94: 38-40  
Ferri C et al. Arthritis Rheum. 1985; 28: 1259-1266

# ANOMALIE DI CONDUZIONE

Intraventricolari:

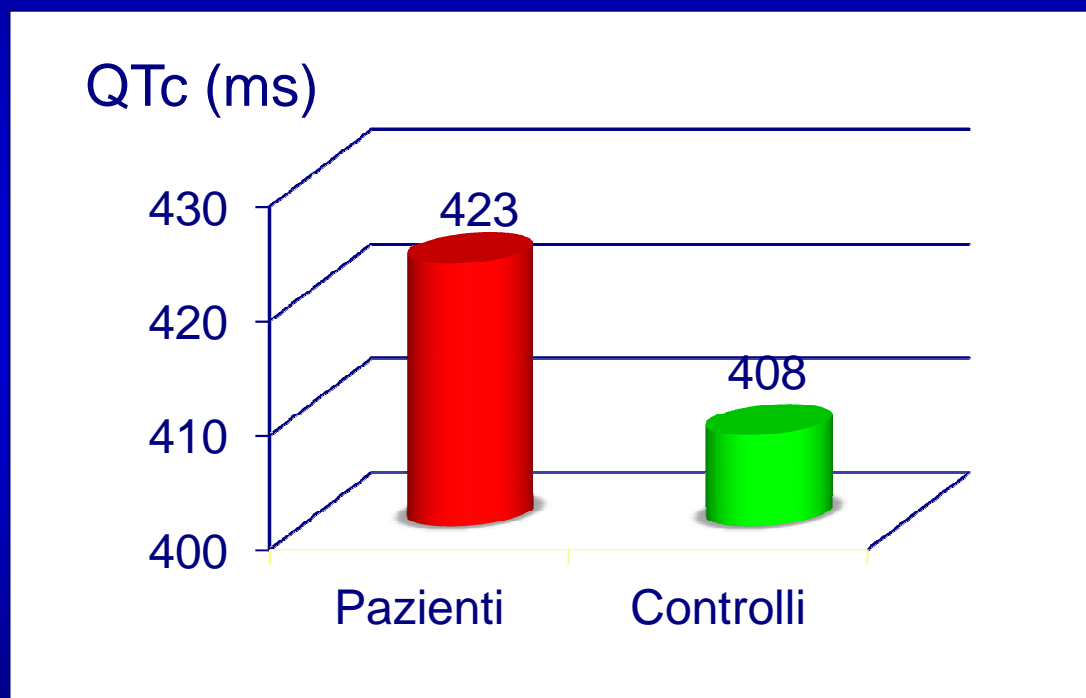
	Roberts et al. 1981 n = 50	Ferri et al. 1985 n = 53	Follansbee et al. 1985 n = 102	Nordin et al. 2013 N = 110
BBS	0%	0	3%	<1%
BBD	0%	7%	3%	7%
BFA	16%	0	10%	2%
Altro	0%	0	3%	<1%
<b>Totale</b>	<b>16%</b>	<b>7%</b>	<b>19%</b>	<b>≈10%</b>

- **BBS e BBD+BFA** correlati con **difetti di captazione scintigrafici**, soprattutto fissi in assenza di danno coronarie epicardiche
- **BBD** è talora risultato correlato ad **alterazioni VDX** in presenza di **PAH**, ma dato non costante
- Presenti in **33%** pz con segni **disfunz VSn** vs. **9%** con **FE di norma**

Follansbee WP et al. Am J Med. 1985; 79: 183-192  
 Nordin et al. Scand J Rheumatol 2013; 1:1-5  
 Allanore Y et al. Ann Rheum Dis 2010;69:218-21

# Intervallo QT

Electrocardiographic findings			
	Patients (n=72)	Controls (n=64)	p-value
Normal	37 (51.3)	50 (78.1)	0.0022
Long QTc	10 (13.8)	0	0.0016



Inoltre, **maggior dispersione QT**, soprattutto in pz con **difetti di captazione** scintigrafici a riposo

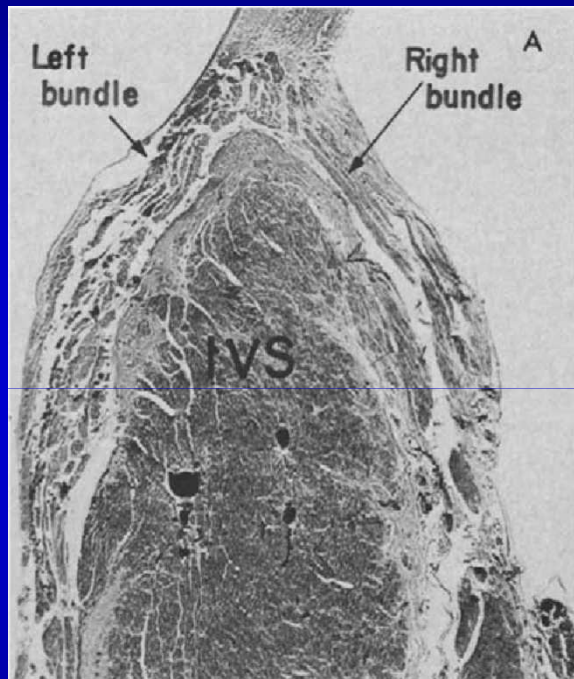
Morelli S et al. Int J Cardiol. 1996; 57(2):151-60

Sgreccia A et al. J Intern Med. 1998; 243(2):127-32;



## Danno specifico al tessuto di conduzione?

Riscontro di **alterazioni autoptiche del NSA** in 13/35 pz e delle vie di **conduzione ventricolari prossimali** in 6/35 pz.



myocardial fibrosis. Despite the greater frequency of electrocardiographic abnormalities in patients with progressive systemic sclerosis heart disease, conduction system disease per se was rarely the cause.

Ridolfi RL et al. Am J Med 1976; 61:361-366

Roberts NK et al. Br Heart J 1980; 44: 529-33



complete heart block in this case. All the cases, however, showed a remarkably consistent finding—namely, that while the microscopical structure of the proximal atrioventricular node appeared to be within normal limits, the macroscopical appearance was not. The normally bulbous, pear-shaped

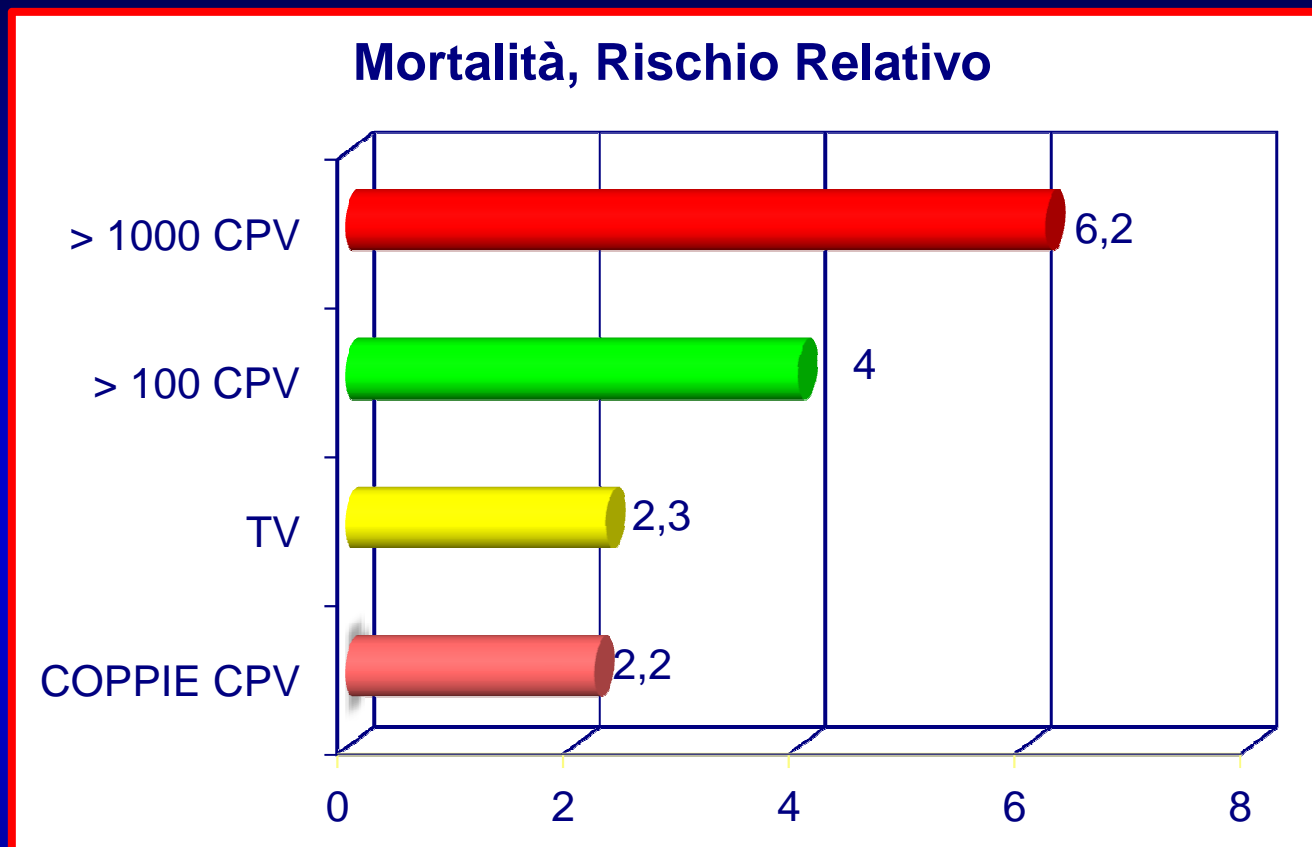
# TACHIARITMIE

**TABLE II** Cardiac Arrhythmias in 183 Patients with Systemic Sclerosis

Arrhythmias	Number	Percent
Supraventricular		
Premature atrial contractions	111	61
Supraventricular tachycardia	38	21
Ventricular		
>0 PVCs/24 hours*	123	67
>100 PVCs/24 hours	46	25
>1,000 PVCs/24 hours	16	9
PVC pairs	36	20
VT	12	7

- **Aritmie ventricolari** riscontrate in **fino al 50%** dei pazienti con ECG normale
- Presenti in fino al **90%** dei pazienti **con coinvolgimento cardio-polmonare**

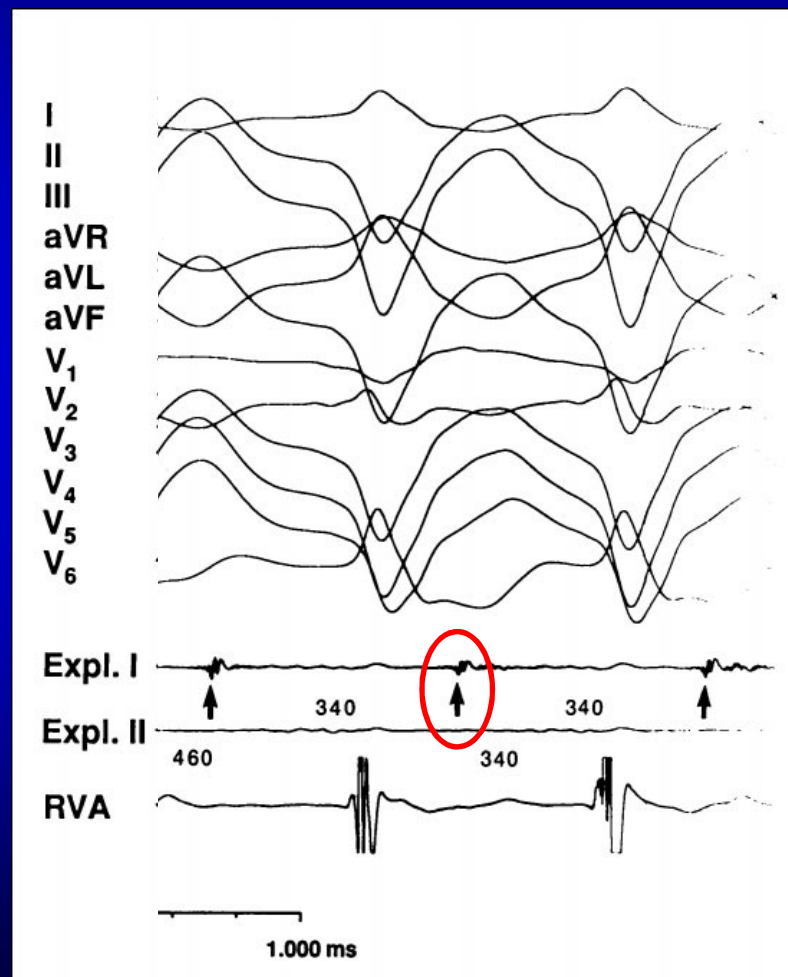
## ARITMIE VENTRICOLARI: QUALE SIGNIFICATO PROGNOSTICO?



Ad **analisi multivariata** confermato solo il ruolo della **TV** come predittore indipendente

# TV SOSTENUTE

- Descritte **raramente**
- Meccanismo di **rientro** (fibrosi)



# MORTE CARDIACA IMPROVVISA

STUDIO	MI su n° tot decessi	
Follansbee 1993 n = 1258	5% (18/391)	67% (12/18) in pz con miopatia scheletrica
Bulkley 1976 n = 52	13% (6/52)	Casistica autoptica

- Presenza di **coinvolgimento muscoli scheletrici** determina un netto aumento del rischio di **cardiopatìa**, di **aritmia**, di **mortalità** e di morte improvvisa
- Nella casistica autoptica, **associazione tra morte improvvisa** e grado **severo** di **coinvolgimento miocardico** (5/6 pz)

Follansbee WP et al. Am Heart J 1993;125:194–203  
Tyndall AJ et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1809  
Bulkley et al. Circulation 1976; 53:483-490

## ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI: QUALCHE CORRELAZIONE?

Pochi dati in letteratura focalizzati sulle problematiche relative alle aritmie sopraventricolari, vi sono tuttavia una serie di **condizioni elettromeccaniche** che **predispongono** questi pazienti allo sviluppo di aritmie sopraventricolari

	Roberts et al. 1981 n = 50	Ferri et al. 1985 n = 53	Kostis et al. 1988 n = 183	Tzelepis et al. 2007 n = 36
CPSV	60%	54%	61%	16%
SVT	34%	13%	21%	10,5%
FA	Non specif	6%	Non specif	10,5%

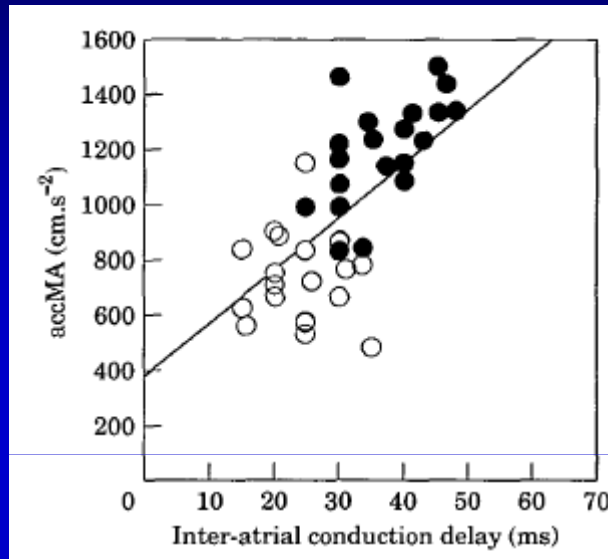
Nelle casistiche **spesso non specificata** la natura delle aritmie sopraventricolari

Tzelepis et al. Arthritis Rheum 2007;56:3827-36  
Ferri C et al. Arthritis Rheum. 1985; 28: 1259-1266  
Roberts NK et al. Ann Intern Med. 1981; 94: 38-40  
Kostis JB et al. Am J Med.1988; 84: 1007-1015



# Dispersion elettromeccanica atriale

**Ritardo** nella conduzione **intra-atriale** e **inter-atriale**



Assente una evidente  
correlazione con  
**dilatazione Asn**

	Scleroderma (n = 26)	Controls (n = 24)	P
PA lateral <sub>c</sub> [ms]	63.78 ± 7.91 63.15 (52.40–79.48)	58.31 ± 5.52 58.50 (5.52–71.06)	0.003*
PA septum <sub>c</sub> [ms]	58.22 ± 5.95 57.25 (50.62–72.00)	53.00 ± 6.08 51.81 (42.58–70.87)	0.001**
PA tricuspid <sub>c</sub> [ms]	47.34 ± 6.00 45.83 (34.56–58.89)	48.92 ± 5.52 48.16 (39.95–61.15)	0.290*
PA lateral–PA tricuspid [ms]	16.44 ± 5.30 16.50 (7.28–26.38)	9.39 ± 2.84 9.44 (3.79–15.78)	0.000**
PA septum–PA tricuspid [ms]	10.89 ± 3.25 11.33 (4.88–16.06)	4.08 ± 3.57 4.00 (0–12.90)	0.000**

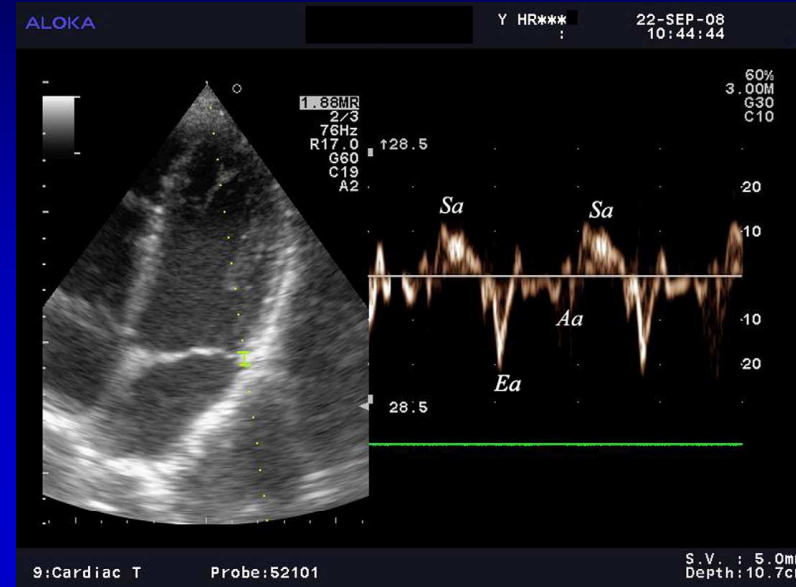
Mizuno R et al. Eur Heart J, 1997; 18: 1995–2001  
Aktoz et al. Cardiol J 2011; 18, 3: 261–269

# Disfunzione diastolica

**Pattern diastolico** riscontrato nel **17,7%** (101/576 pz) di pz senza interessamento cardiaco/polmonare noto:

- 48 pz (8,4%) pattern **restrittivo**
- 53 pz (9,3%) **alterato rilasciamento**
- 67 pz (11,8%) **dilatazione ASn**

de Groote et al. Ann Rheum Dis 2008;67:31–36



**TABLE III.** Pulsed-Wave Tissue Doppler Variables\*

Variable	Study Group (n=24)	Control Group (n=24)	P Value
Lateral LV segment			
Sm, cm/sec	9.1 ± 2	11.7 ± 1.8	<0.001
Em, cm/sec	11.4 ± 3.3	15.4 ± 2.5	<0.001
Am, cm/sec	10.1 ± 2.4	10.3 ± 1.8	0.8
Em/Am ratio	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.3	0.03
E/Em ratio	7.3 ± 2.6	5.2 ± 1	0.01

Can et al. Tex Heart Inst J 2009; 36:31-7

Poanta et al. Eur J Int Med 2009; 20:378-382

# In conclusione...

Clinical manifestation	Electrical assessment	Heart assessment
Fatigue Palpitations Syncope, fall Dizziness	<p>Routine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CV risk factor assessment</li> <li>● <u>Standard 12-lead ECG</u></li> <li>● <u>24-h Holter monitoring</u></li> </ul> <p>Second level:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Exercise testing</li> <li>● Upright tilt-table testing</li> <li>● Invasive electrophysiological studies</li> <li>● Measurement of HRT and HRV</li> </ul>	<p>Routine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Doppler echocardiography</u></li> <li>● <u>Tissue Doppler echocardiography</u></li> <li>● Natriuretic peptides</li> </ul> <p>Second level:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Coronary angiography</li> <li>● Right heart catheterization</li> <li>● Cardiac MRI</li> </ul>

- Attenzione a **disturbi elettrolitici** (patologia renale) e **infezioni** intestinali che possono **favorire/precipitare aritmie**

# In caso di coinvolgimento cardiaco:

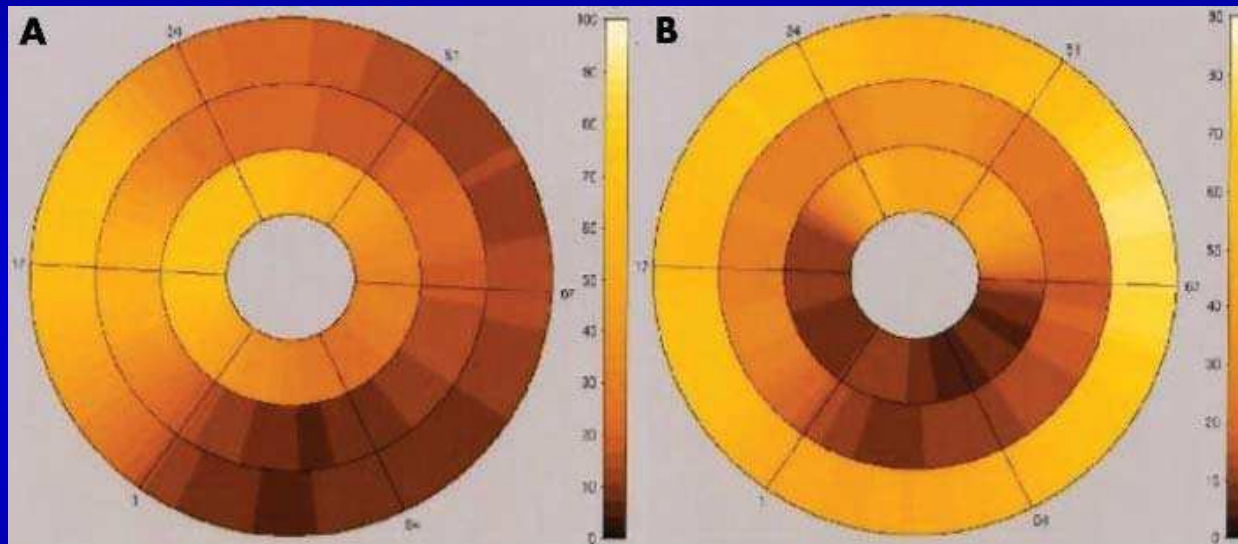
- Trattamento della **condizione di base**
- Attenzione alle **interazioni con i farmaci** per il trattamento della patologia di base:

CORTISONE →	TACHIARITMIE
MTX →	BBD
DOMPERIDONE →	ARITMIE MALIGNI E MI

- Trattare le condizioni cardiovascolari secondo le **abituale indicazioni**; da considerare però:
  - **BETA-BLOCCANTI**: possibile effetto negativo su Raynaud → testato con buona sicurezza Metoprololo associato a Ca-antagonisti

## Tenere presente:

- **Ca-ANTAGONISTI**: effetto benefico su Raynaud e probabile beneficio su perfusione miocardica



Vignaux O et al.  
Ann Rheum Dis  
2005; 64:1268–73

Kahan et al.  
N Engl J Med 1986

- **ANTIARITMICI DI CLASSE I**: cautela data la natura spesso ischemica del danno cardiaco da scleroderma
- **AMIODARONE**: assenza di evidenze circa un effetto negativo su una pre-esistente condizione di fibrosi polmonare

## Indicazione interventistiche...

- **PM** → secondo raccomandazioni generali
- **ICD** → secondo raccomandazioni generali
- In caso di **TVS monomorfa** resistente ad AADs possibile ricorso ad **ablazione transcatetere**

J Rheumatol. 2011 Aug;38(8):1617-21. doi: 10.3899/jrheum.100480. Epub 2011 Jun 1.

**Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis.**

Bernardo P<sup>1</sup>, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, Guiducci S, Porta F, Padeletti L, Gensini GF, Matucci-Cerinic M.

Gallagher JJ et al. *Circulation* 1978;57:190–197  
Rankin et al. *Am J Cardiol* 1999; 83:633-636  
Chung et al. *J Korean Med Sci* 2012; 27:215-217



# CONCLUSIONI

- Il **coinvolgimento cardiaco** è **frequente** in tutte le forme cliniche della sclerodermia ed **inficia** significativamente la **prognosi**
- Le **anomalie elettriche** sono **frequenti**. I **disturbi del ritmo** e la presenza di **aritmie** ventricolari sono, invece, spesso un **epifenomeno** di un sottostante ed **esteso interessamento miocardico** e correlano con la **prognosi**.
- Le caratteristiche fisiopatologiche del coinvolgimento cardiaco predispongono allo sviluppo di **aritmie sopraventricolari**, ma le casistiche disponibili non affrontano tale problematica
- Vista l'importanza prognostica **screening e diagnosi precoce** svolgono potenzialmente un **ruolo cruciale** e necessitano di un **approccio multidisciplinare**

*Grazie per l'attenzione!*

