

Cardiale amyloïdose vanuit klinisch perspectief

CONGRES "KLOPPEND HART"

1 OKTOBER 2024

HANS NIENHUIS, INTERNIST



1

Stelling 1

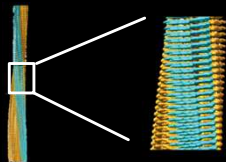
- A. Amyloïdose is de naam van een groep van eiwitstapelingsziekten
- B. Amyloïdose is de naam van een groep van eiwitvouwziekten



2

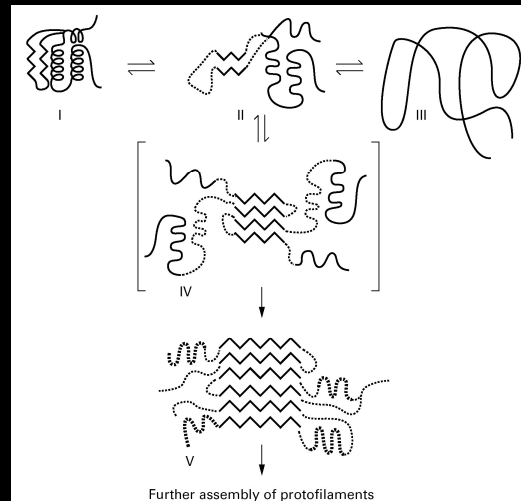
Amyloïdose

- ▶ Groep van ziekten waarbij eiwitten door een afwijkende vouwing extracellulair afgezet worden als onoplosbaar fibrillair materiaal (amyloid)
- ▶ Kleurstof Congorood bindt aan deze fibrillen
- ▶ Orgaandisfunctie of -falen ten gevolge van amyloïdepositie



Schmidt et al. Nature Com, 2019.

Gillmore en Hawkins. Thorax, 1999.



3

Stelling 2

- A. Amyloïdcardiomyopathie is een manifestatie van AL- of ATTR-amyloïdose
- B. Amyloïdcardiomyopathie kan een manifestatie zijn van verschillende typen systemische amyloïdose



4

Cardiale amyloïdose

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	Transthyretin	No	100%	57	CTS, LSS, ruptured biceps tendon
ATTRv	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
A β 2M	β 2-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, paraesthesia, proteinuria (rare)

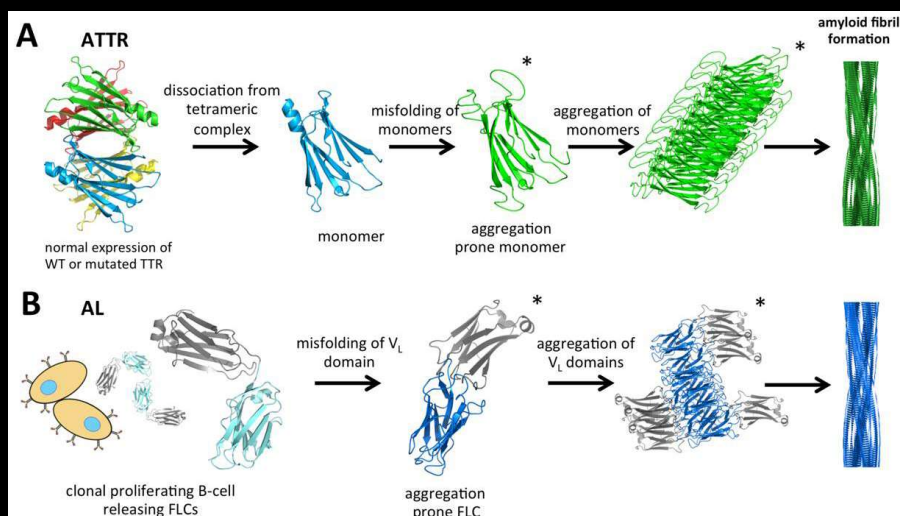


Dubrey and Comenzo. Q J Med 2012;105:617–31. Garcia-Pavia et al. Eur Heart J 2021; 42:1554–1568



5

Pathogenese ATTR en AL amyloïdose



6

Stelling 3

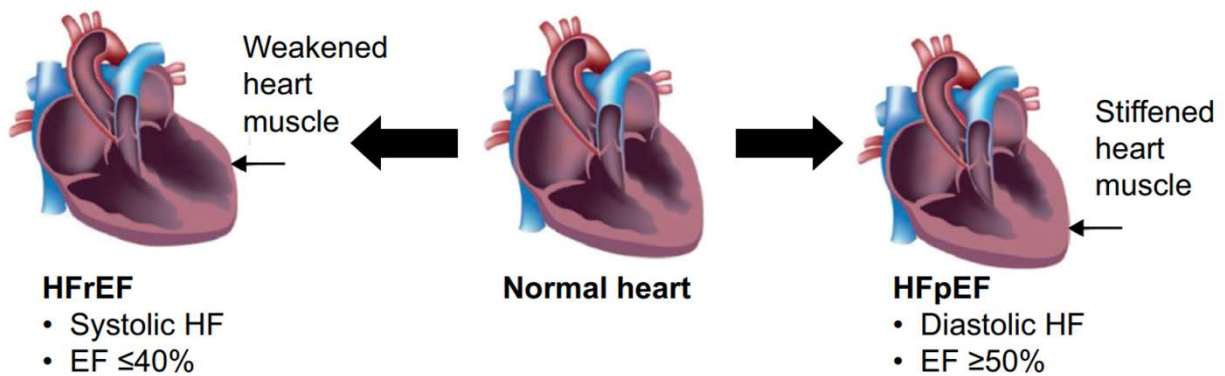
Kenmerkend voor cardiale amyloïdose is:

- A. Hartfalen met behouden kamerfunctie
- B. Hartfalen met verminderde kamerfunctie



7

Hartfalen



Toth et al. Postgraduate Medicine 2020; 133:140-145



8

Denken aan cardiale amyloïdose

- ▶ ECG: ritme- en geleidingsstoornissen, discrepant lage voltages, pseudo-infarct patroon
- ▶ Echo:
 - ▶ verdikte wanden,
 - ▶ diastolische disfunctie met **behouden systolische kamerfunctie**,
 - ▶ verminderde global longitudinal strain met apical sparing,
 - ▶ pericard effusie
 - ▶ 'sparkling'
- ▶ MRI: verdikte wanden met diffuse subendocardiale of transmurale late gadolinium enhancement

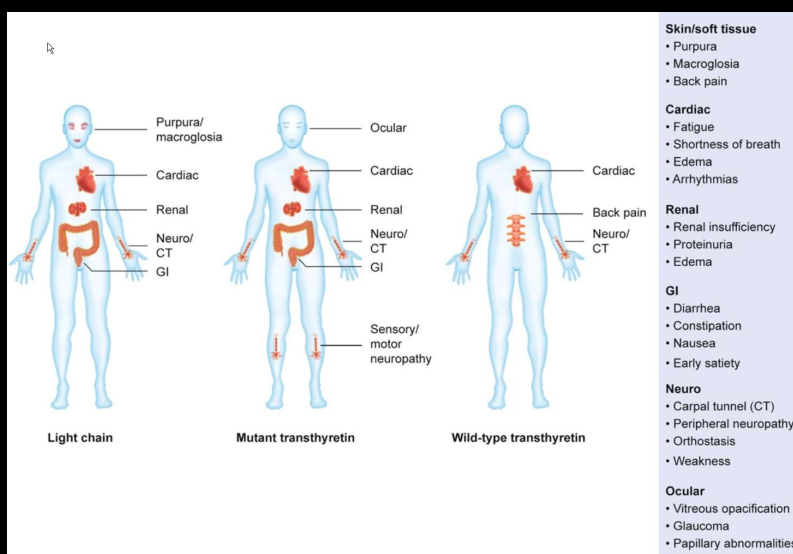


Nativi-Nicolau, Maurer. Current Opinion in cardiology 2018;5:571-579.



9

Klinische presentatie

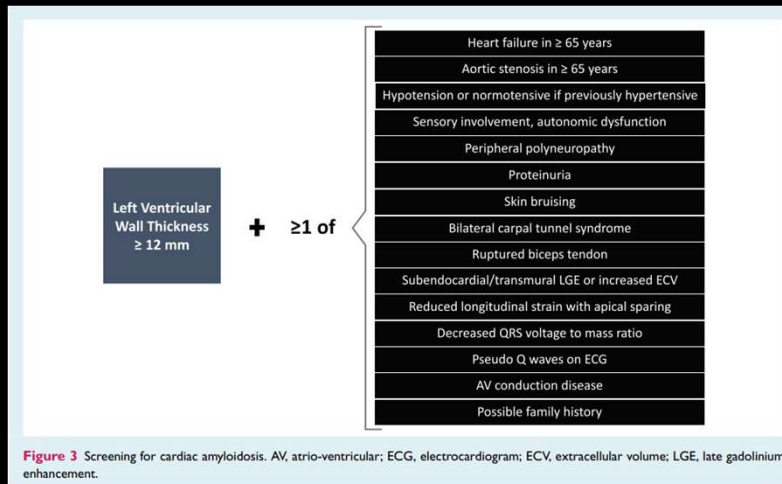


Nativi-Nicolau, Maurer. Current Opinion in cardiology 2018;5:571-579.



10

Rode vlaggen



Garcia-Pavia et al. Eur Heart J 2021; 42:1554-1568



11

Stelling 4

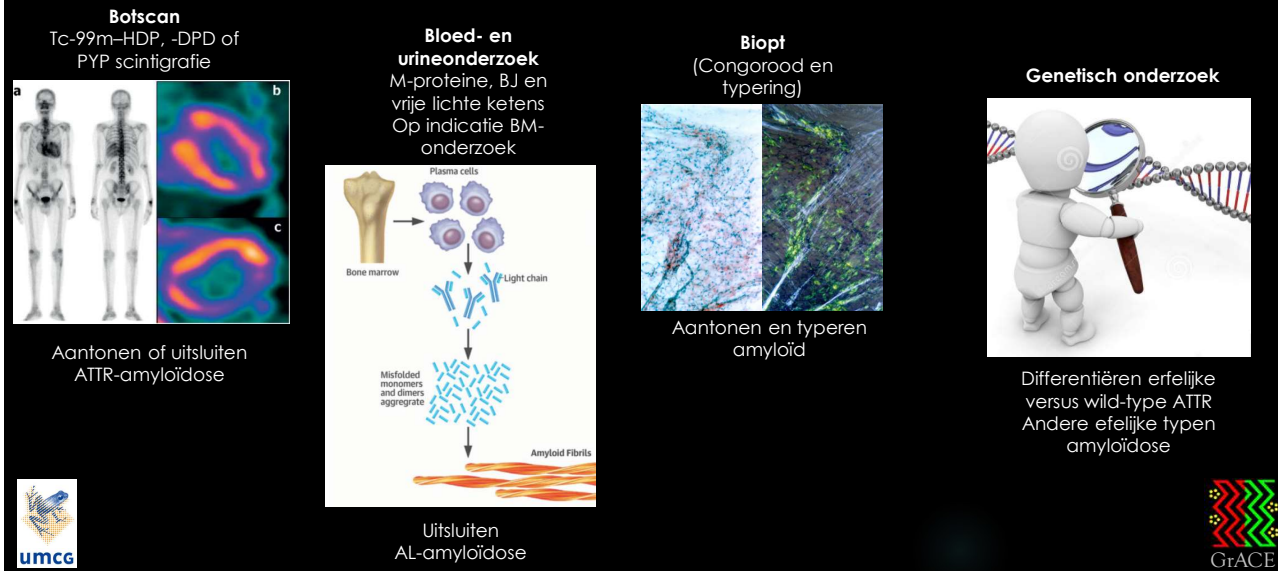
De belangrijkste pijlers om de diagnose cardiale amyloïdose te bevestigen zijn:

- A. Echo cor, MRI-scan, biopt
- B. Botscan en bepaling van M-proteïne en vrije lichte ketens, biopt

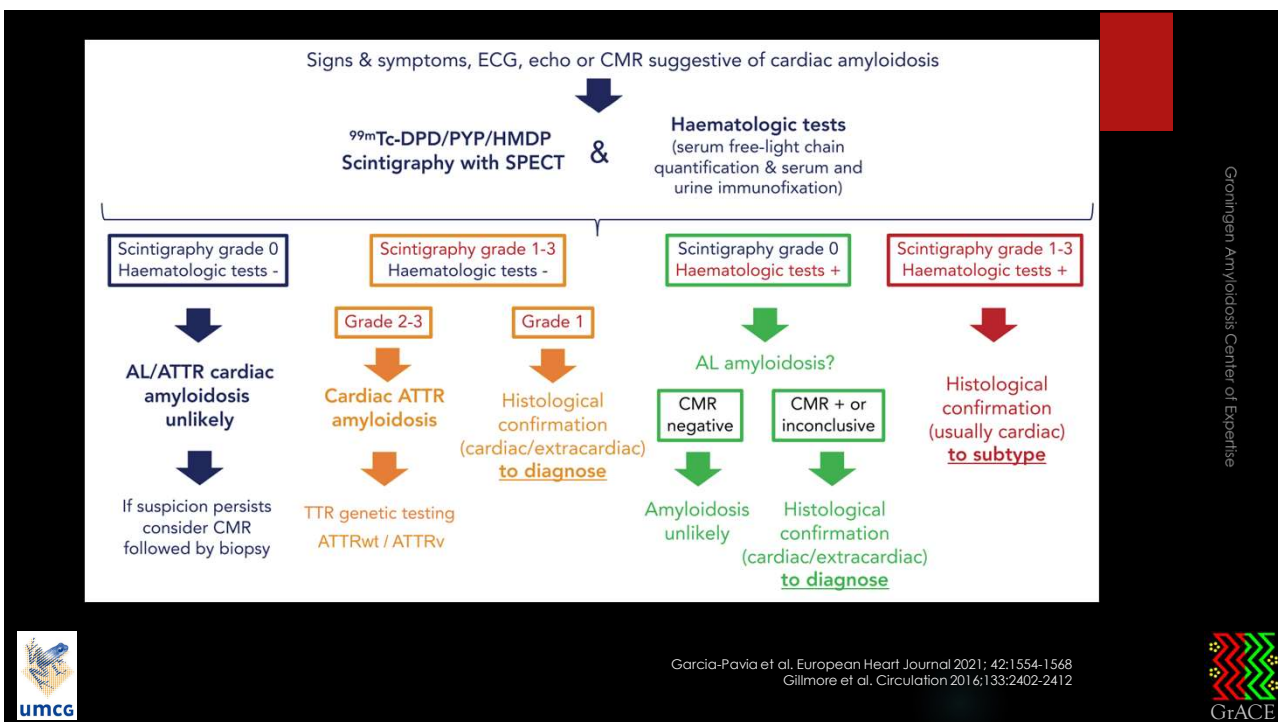


12

Bevestigen diagnose en typering:



13



14

Amyloïd aantonen en typeren

- ▶ Myocardiobiopsie: hoogste sensitiviteit, klein risico op ernstige complicaties
- ▶ Buikvetbiopsie iem klinische verdenking cardiale amyloïdose (echo, MRI, biomarkers)
- ▶ Typing: immuno(histo)chemisch, Massaspectometrie, Immuno-electronenmicroscopie
- ▶ Bij negatief biopsie maar blijvende verdenking cardiale amyloïdose → revisie door ervaren patholoog!



15

Casus 1, 74-jarige man

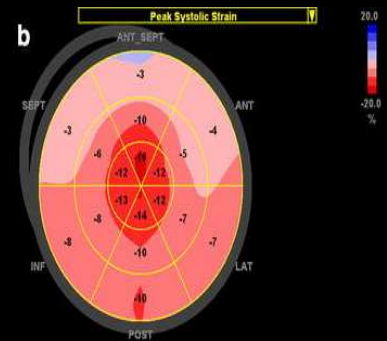
- ▶ **Anamnese:** was aan het wandelen maar moest enkele malen stoppen om op adem te komen. Geen pijn op de borst maar wel sinds laatste maanden dyspnoe d'effort
- ▶ **Voorgeschiedenis:** 2004: bilateraal carpaal tunnelsyndroom wv CTS-release bdz. 2017: atriumfibrilleren.
- ▶ **Aanvullend onderzoek:**
 - ▶ Lab: troponine T 38 ng/L, NT-proBNP 2058 ng/L, CRP en D-dimeer normaal.
 - ▶ ECG: AF 80/min, RBTB
 - ▶ X-thorax: vergroot hart, enkele Kerley-B lijntjes



16

Vervolg casus 1, 74-jarige man

- ▶ CAG: geen significant coronairlijden
- ▶ Echo:



Groningen Amyloidosis Center of Expertise



Liu et al. Eur J Med Res (2016) 21:21



17

Signs & symptoms, ECG, echo or CMR suggestive of cardiac amyloidosis

^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP
Scintigraphy with SPECT



Haematologic tests
(serum free-light chain
quantification & serum and
urine immunofixation)

Scintigraphy grade 0
Haematologic tests -

Scintigraphy grade 1-3
Haematologic tests -

Scintigraphy grade 0
Haematologic tests +

Scintigraphy grade 1-3
Haematologic tests +

AL/ATTR cardiac
amyloidosis
unlikely

If suspicion persists
consider CMR
followed by biopsy

Grade 2-3

Cardiac ATTR
amyloidosis

TTR genetic testing
ATTRwt / ATTRv

Grade 1

Histological
confirmation
(cardiac/extracardiac)
to diagnose

AL amyloidosis?

CMR
negative

Amyloidosis
unlikely

CMR + or
inconclusive

Histological
confirmation
(cardiac/extracardiac)
to diagnose

Histological
confirmation
(usually cardiac)
to subtype

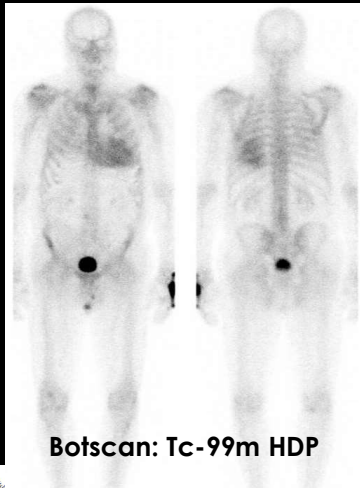


García-Pavía et al. European Heart Journal 2021; 42:1554-1568
Gillmore et al. Circulation 2016;133:2402-2412

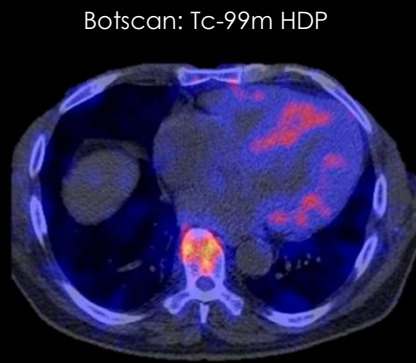


18

Vervolg casus 1, 74-jarige man



Botscan: Tc-99m HDP



SPECT-image: tracer opname
myocard

Groningen Amyloidosis Center of Expertise



19

Vervolg casus 1, 74-jarige man

- ▶ Geen M-proteïne, VLK kappa en lambda normaal, geen BJ eiwit
- ▶ Genpanel amyloïdose: geen pathogene mutatie

Conclusie: wild-type ATTR-amyloïdose gekenmerkt door cardiomyopathie en CTS

- ▶ Behandeling met tafamidis gestart. 3 jaar later: klinisch stabiele situatie



20

Casus 2, 64-jarige man

► Voorgeschiedenis:

2008: hypertensie

2020: artrose vv totale heupprothese. Nadien onverklaard gewichtsverlies.

2021: (aug) atriumfibrilleren. Echocardiografie: evidente LVH geduid bij hypertensie

2021: (sept) controle echo: sterke verdenking op amyloïdose

2021: (nov) MRI-scan: verdikte wanden, restrictief contractiepatroon met LGE aankleuring. Botscan: geen cardiale tracerstapeling.

2021: (dec) opname ivm toenemende dyspnoe d'effort.



21

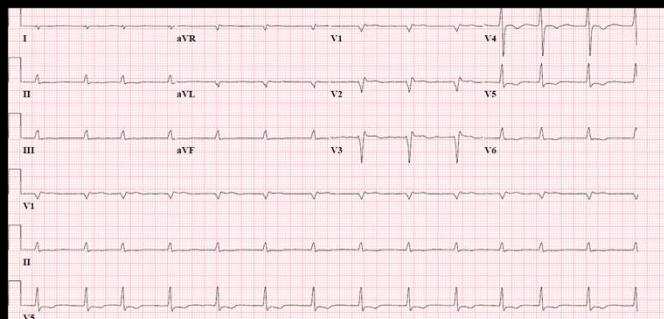
Vervolg casus 2, 64-jarige man

- A/ Sinds heupoperatie in 2020 niet meer goed opgeknapt. 10kg afgevallen. Kortademig bij geringe inspanning.

- LO/ Spoortje pitting oedeem. Pulmones: basaal crepiteren.

► AO/

- ECG: atriumfibrilleren. Microvoltages extremiteitsafleidingen
- X-thorax: versterkte longvaattekening
- Laboratoriumonderzoek: NT-proBNP 1609, Troponine T 70, geen M-proteïne aantoonbaar

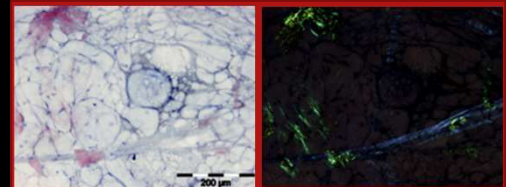


22

Vervolg casus 2, 64-jarige man

- ▶ Analyse UMCG:
 - ▶ Laboratoriumonderzoek: Trop T 83, NT-proBNP 19682, kreatinine 110.
 - ▶ Buikvetbipt: Congerood 3+
 - ▶ Beenmergdiagnostiek: 27% monoklonale plasmacellen
 - ▶ SAP-scan: amyloïdstapeling in lever en milt
- ▶ Conclusie: AL-amyloïdose, type kappa, gekenmerkt door depositie in het hart, milt en de lever

	referentiewaarden	
M-proteïne diagnostiek		geen M-proteïne aantoonbaar.
Kappa VLK	2,3 - 20,0 mg/L	1.180,0 (H)
Lambda VLK	4,4 - 32,0 mg/L	6,8
VLK ratio	0,28 - 1,40	173,53 (H)



23

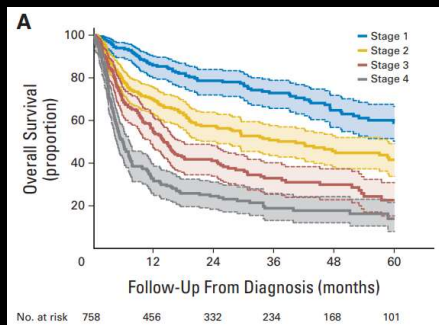
Vervolg casus 2, 64-jarige man

- ▶ Behandeling met daratumumab/bortezomib/dexamethason gestart
- ▶ Na 1^e kuur opname met een wegraking bij hypotensie. Te zwak om behandeling te continueren. Palliatief beleid gericht op comfort.



24

Mayo revised prognostic stage AL-amyloidosis



Tabel 3. Revised MAYO 2012*

Stadium	Mediane OS (mnd) (NT-proBNP)	Mediane OS (mnd) (BNP)
I	94.1	Niet bereikt
II	40.3	68.8
III	14	16.7
IV	5.8	6.7

*Elk item hieronder benoemd, is 1 punt. Geen punten is stadium I, 1 punt is stadium II, 2 punten stadium III en 3 punten stadium IV:

- NT-proBNP ≥ 1800 pg/ml of BNP ≥ 400 ng/ml
- cTnT ≥ 0.025 ng/ml of hs-TnT 40 ng/l
- dVLK ≥ 180 mg/dl



1. Kumar et al, J Clin Oncol 2012;30:989-95
2. Wechalekar et al, Blood 2013;121:3420-7



25

Conclusie

- ▶ Amyloïdose is de naam van een groep van eiwitvouwziekten
- ▶ Amyloïdcardiomyopathie in de meeste gevallen een manifestatie van ATTR- of AL-amyloïdose
- ▶ Rode vlaggen: dikte linkerventrikelwand ≥ 12 mm in combinatie met o.a. CTS, aortaklepstenose, man > 65 .
- ▶ Diagnostiek: Botscan en bepalen M-proteïne in bloed en urine en bepaling van vrije lichte ketens, en in een deel van de gevallen een biopsie
- ▶ Vroege diagnose betere uitkomst → behandelbare ziekten

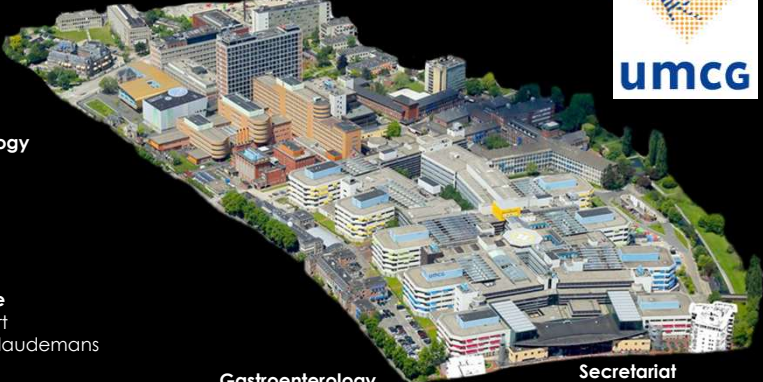


26



www.amyloid.nl





Internal Medicine Dr. HLA Nienhuis Dr. EJ Houwerzijl Dr. FLH Muntinghe Rheumatology Dr. BPC Hazenberg Cardiology Prof. Dr. P van der Meer Dr. LMG Meems Hematology Dr. WWH Roeloffzen Dr. WJ Plattel Nephrology Prof. Dr. CA Stegeman Dr. M Eijgelsheim	Otorhinolaryngology Dr. JE Wachters Pathology Dr. A Diepstra Dr. S Rosati Nuclear Medicine Prof. Dr. RHJA Slart Prof. Dr. AWJM Glaudemans Ophthalmology Drs. FG Junoy Montolio Neurology/Clinical Neurophysiology Dr. G Drost Dr. F Lange	Gastroenterology Dr. J Blokzijl Medical Immunology Drs. J Bijzet Dr. BJ Kroesen Clinical Genetics Dr. P van der Zwaag	Secretariat A van Veen M Evers-Kootstra Researchers Drs. AF Bronger Drs. M Berends Drs. HSA Tingesn Drs. D Groothof Drs. A Tubben
---	---	---	---