

SINDROME DI BRUGADA: MODELLO PREDITTIVO DI RISCHIO DI SD IN PREVENZIONE PRIMARIA

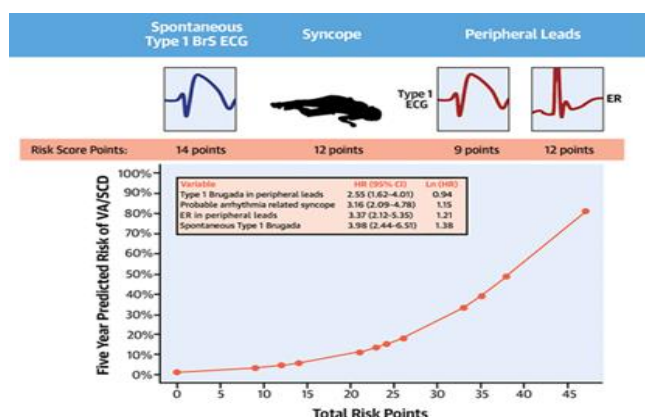
Giuseppe Trisolino – Spec. in Cardiologia, Segretario Regionale ANCE Emilia Romagna

La sindrome di Brugada (BrS) è una malattia genetica del canale ionico caratterizzata dal tipico pattern elettrocardiografico (ECG) di elevazione del segmento ST di tipo “coved” nelle derivazioni precordiali destre. Ha una prevalenza da 1 a 30 per 10.000 a seconda dell’etnia ed è associata ad aritmie ventricolari (AV) e morte cardiaca improvvisa (SD) in assenza di cardiopatia strutturale clinicamente dimostrabile. (1) La valutazione del rischio di aritmia fatale nella BrS è impegnativa, soprattutto nei casi inizialmente asintomatici. Determinante per questa sindrome è una diagnosi tempestiva, dato che il paziente affetto potrebbe essere a rischio, come prima manifestazione, di aritmie potenzialmente fatali. Vi è, quindi, la necessità di individuare, tra i soggetti che presentano un pattern di Brugada, quelli che potrebbero necessitare, in prevenzione primaria, dell’impianto di un defibrillatore. Nel corso degli anni diversi marker clinici ed elettrocardiografici (ECG) sono stati proposti per la quantificazione prognostica del rischio di SD. (2,3,4) Con l’obiettivo di rivedere i principali marcatori clinici ed ECG già utilizzati per determinare il loro ruolo predittivo, in prevenzione primaria, di rischio di morte improvvisa in pazienti con BrS e di sviluppare un modello di punteggio di rischio utilizzando marcatori clinici facilmente acquisibili, un gruppo di ricercatori ha messo a punto un modello in grado di calcolare il rischio di SD. (5) Nello studio, che ha coinvolto una coorte internazionale pluricentrica (8 Paesi), è stato valutato il ruolo di 16 marcatori clinici o elettrocardiografici nel predire aritmie ventricolari/morte cardiaca improvvisa. La aritmia ventricolare era definita come SD interrotta mediante cardioversione di TV/FV o TVS documentata (> 200 battiti / min) o FV con Holter ambulatoriale, registratore di loop e/o interrogazione del defibrillatore impiantabile (ICD). La SD era definita da una aritmia ventricolare documentata al momento del decesso in assenza di altra causa documentata. Lo studio ha incluso 1.100 pazienti (età media $51,8 \pm 13,6$ anni; 71,8% maschi) con sindrome di Brugada e nessun precedente arresto cardiaco. I marcatori ecgrafici/clinici presi in considerazione sono stati: 1-età alla diagnosi; 2-sesso; 3-probabile sincope correlata all’aritmia; 4-diagnosi mediante screening familiare di SD definita come morte inaspettata a ≤ 45 anni di età in un parente di primo grado senza storia nota di malattie cardiache; 5-ECG Brugada tipo 1 spontaneo; 6- mutazione del gene SCN5A (il genotipo più comune che viene ereditato come tratto autosomico dominante con penetranza incompleta); 7-stimolazione ventricolare programmata positiva; 8-periodo refrattario ventricolare effettivo (VERP) <200 ms; 9-malattia nodo del seno; 10-FA/flutter atriale; 11-ripolarizzazione precoce nelle derivazioni periferiche; 12-pattern ECG Brugada di tipo 1 nelle derivazioni periferiche; 13-segno aVR; 14-Onda S significativa nella I derivazione; 15-durata QRS > 120 ms in V2; 16-frammentazione QRS. Nel corso del follow-up medio di 5,33 anni, il 10,3 % dei pazienti arruolati aveva presentato VA/SD, con un tasso di eventi annuale dell’1,5%. Dei 16 fattori di rischio proposti, la sincope di probabile genesi aritmica, il pattern ecgrafico spontaneo di tipo 1, la ripolarizzazione precoce e il pattern ECG Brugada di tipo 1 nelle derivazioni periferiche sono risultate associati a un rischio più elevato di aritmie ventricolari/morte improvvisa. I pazienti con sincope da probabile natura aritmica hanno mostrato una sopravvivenza media inferiore rispetto ai pazienti senza sincope (7,7 anni [IC 95%: da 7,0 a 8,4] vs 9,6 anni [IC 95%: da 9,4 a 9,7]; $p < 0,001$), con un HR di 3,71 (95% CI: da 2,41 a 5,70; $p < 0,001$) per AV/SCD durante il follow-up. Il rischio di eventi a 5 anni nei pazienti con sincope di probabile natura aritmica, in assenza di altri fattori di rischio identificabili, è stato di 4,9%. I pazienti con un pattern ECG spontaneo di tipo 1

hanno mostrato una sopravvivenza media inferiore rispetto ai pazienti senza questo pattern (8,8 anni [IC 95%: da 8,6 a 9,1] vs 9,8 anni [IC 95%: da 9,7 a 9,9]; $p < 0,001$). Ciò ha rivelato un HR di 3,80 (IC 95%: da 2,31 a 6,24; $p < 0,001$). Il rischio di evento a 5 anni nei pazienti con un pattern ECG di tipo 1 spontaneo, in assenza di altri fattori di rischio identificabili, è stato del 5,9%. La presenza di ripolarizzazione spontanea nelle derivazioni periferiche ha determinato una sopravvivenza media inferiore rispetto ai soggetti senza aspetti riferibili a ripolarizzazione spontanea nelle derivazioni periferiche (7,9 anni [95% CI: da 7,3 a 8,4] vs. 9,6 anni [95% CI: da 9,5 a 9,7]; $p < 0,001$) con un HR di 3,42 (IC 95%: da 2,17 a 5,41; $p < 0,001$). Il rischio di evento previsto a 5 anni nei pazienti con ripolarizzazione spontanea nelle derivazioni periferiche e nessuno degli altri fattori di rischio identificabili è stato del 4,9%. I pazienti con un pattern ECG Brugada di tipo 1 nelle derivazioni periferiche hanno mostrato una sopravvivenza media inferiore rispetto ai soggetti senza questo pattern (7,71 anni [95% CI: da 7,0 a 8,4] vs 9,6 anni [95% CI: da 9,4 a 9,7]; $p < 0,001$) con un HR di 2,33 (95% CI: da 1,48 a 3,67; $p < 0,001$). Il rischio di evento previsto a 5 anni nei pazienti con un pattern ECG Brugada di tipo 1 nelle derivazioni periferiche in assenza di altri fattori di rischio identificabili, è stato del 3,6%. Il modello di punteggio ha avuto una sensibilità del 71,2% (IC 95% 61,5-84,6) e una specificità dell'80,2% (IC 95%: 75,7-82,3) nel prevedere AV/SD a cinque anni.

	Separate Univariate Models			Multivariate Model			Log(HR)	Score
	HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value		
Age at diagnosis	1.00	0.99-1.01	0.90					
Male sex	0.99	0.64-1.51	0.95					
Probable arrhythmia-related syncope	5.92	4.05-8.63	<0.001	3.71	2.41-5.70	<0.001	1.15	12
Diagnosis by family screening of SCD	3.31	1.85-5.91	<0.001	4.56	2.39-8.71	<0.001		
Spontaneous type 1 Brugada ECG pattern	5.93	3.71-9.48	<0.001	3.80	2.31-6.24	<0.001	1.38	14
SCN5A mutation	1.19	0.71-1.99	0.52					
Positive programmed ventricular stimulation (induction of polymorphic VT or VF)	1.46	0.83-2.54	0.19					
VERp <200 ms	0.88	0.42-1.86	0.74					
SND	1.01	0.32-3.20	0.99					
AF/atrial flutter	0.91	0.44-1.86	0.79					
ER in peripheral leads	6.07	4.12-8.94	<0.001	3.42	2.17-5.41	<0.001	1.21	9
Type 1 Brugada ECG pattern in peripheral leads	6.86	4.69-10.04	<0.001	2.33	1.48-3.67	<0.001	0.94	12
aVR sign	1.62	1.04-2.52	0.03					
Significant S-wave in lead I	1.25	0.84-1.87	0.27					
QRS interval >120 ms in V ₂	1.26	0.75-2.11	0.39					
QRS fragmentation	1.09	0.61-1.95	0.77					

HRs From Cox Regression Models and Derived Points Per Risk Factor
da: Honarbakhsh, S. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2020



Calcolo del punteggio di rischio e tassi di eventi previsti in 5 anni

da: Honarbakhsh, S. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2020

Questi risultati appaiono compatibili con quelli di Delise (4) che aveva dimostrato che un approccio multiparametrico che includeva sincope, storia familiare di SD e studio elettrofisiologico positivo aiutava ad identificare le popolazioni a più alto rischio e che i soggetti a più alto rischio erano quelli con un pattern di Brugada di tipo 1 spontaneo e almeno altri due fattori di rischio. In conclusione, esaminando i principali fattori di rischio proposti nello studio policentrico, gli autori giungono alla

determinazione che 4 fattori (sincope di probabile genesi aritmica, il pattern ecgrafico spontaneo di tipo 1, la ripolarizzazione precoce e il pattern ECG Brugada di tipo 1 nelle derivazioni periferiche) giocano un ruolo significativo nella stratificazione del rischio di AV/SD nella Sindrome di Brugada. L'utilizzo di un modello predittivo semplice nella pratica clinica potrebbe, quindi, consentire una stratificazione del rischio personalizzata e migliorare l'accuratezza predittiva delle raccomandazioni per l'impianto dell'ICD in prevenzione primaria.

Riferimenti

- 1) Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:606–16.
- 2) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation* 2010;121:635–43.
- 3) Tokioka K, Kusano KF et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2131–8
- 4) Delise P, Allocca G. et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011;32:169–76
- 5) Shohreh Honarbakhsh, Pier D. Lambiase, et. al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol*. Oct 28, 2020. Epublished DOI: 10.1016/j.jacep.2020.08.032