

SINCOPE CARDIOGENA ED ATTIVITA SPORTIVA

Canalopatie

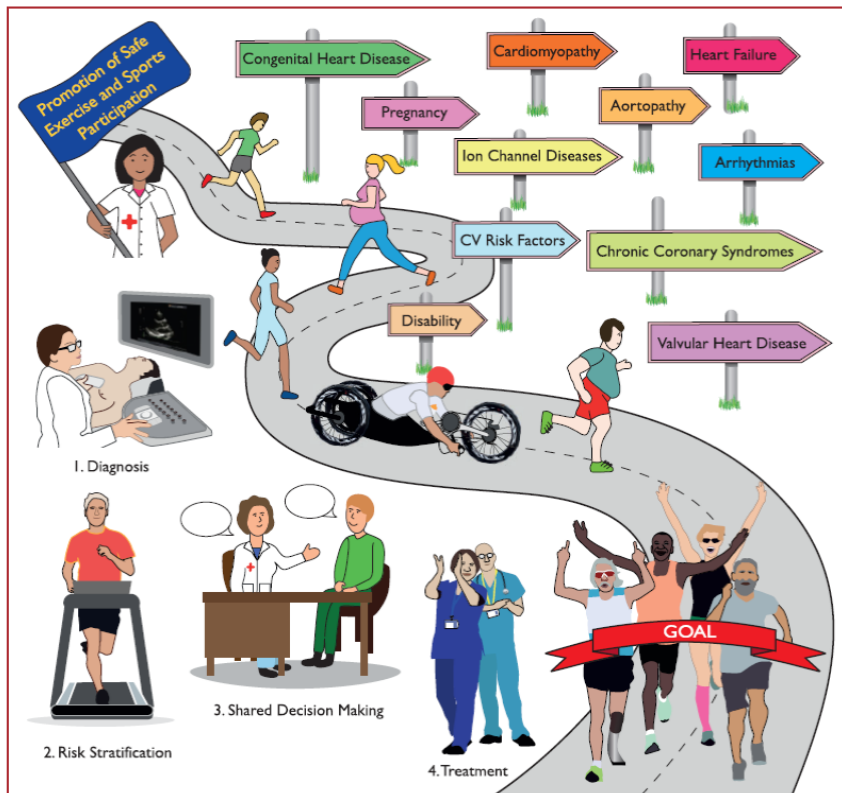
Torri Federica



- I have no disclosure



Sincope e Sport



2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease

- L'esercizio fisico ha effetti benefici su benessere psicofisico e prevenzione cardiovascolare
- Incidenza di SCD nell'atleta agonista: 1:1.000.000 - 1:5.000/anno



Le Canalopatie

- **Il 40-44% delle morti improvvise sotto i 35 anni ha autopsia negativa: le canalopatie ioniche sono le prime indiziate - QT lungo, Brugada e CPVT**
- **Il test genetico è di supporto ma non risolutivo**
- **la sincope aritmica può essere la prima manifestazione clinica**



Pattern di Brugada



Figure 1. Brugada ECG patterns (A: type 1; B: type 2; C: type 3).



Sincope aritmica e relazione con attività sportiva

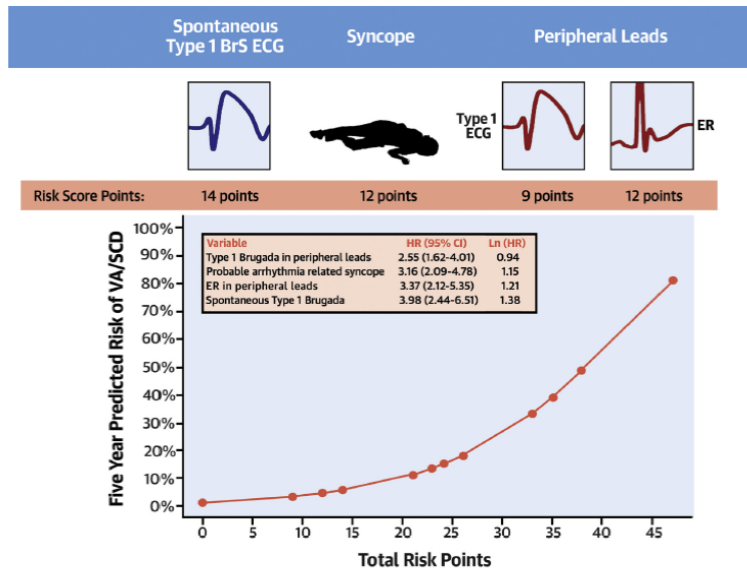
- **A riposo**
- **Attività sportiva**
 - aumento **tono vagale**
 - **L'aumento del parasimpatico** nel recupero
 - Aumento della **temperatura corporea** durante esercizio



extrasistoli ventricolari, ST sopraelevato e induzione di aritmie ventricolari



CENTRAL ILLUSTRATION Brugada Risk Calculator: <http://brugadariskscore.com>: Risk Score Calculation and Predicted Event Rates Presented Graphically Over 5 Years



Honarbaksh, S. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2021;7(2):210-22.

The total number of points for a patient is added up in accordance to the variables present and represented on the x-axis. The red curve above it estimates the predicted risk of ventricular arrhythmias (VAs)/sudden cardiac death (SCD) for the patients in the whole cohort during a 5-year follow-up. The dots on the curves represent actual values that a patient can be assigned with a combination of the 4 variables. BrS = Brugada Syndrome; ECG = electrocardiogram; ER = early repolarization.

ER derivazioni periferiche

HR 3,42

9 punti

Tipo 1 in derivazioni periferiche

HR 2,33

12 punti

Sincope probabile aritmica

HR 3,71

12 punti

Tipo 1 spontaneo

HR 3,80

14 punti

Coorte: 1.110 pazienti, 16 centri, 8 paesi

10,3% VA/SCD in 5,3 anni di follow-up medio (tasso annuo 1,5%)

Sensibilità 71,2% e specificità 80,2% a 5 anni (soglia 10%)

0 fattori = rischio 1,5%;

2 fattori= 11-18%

3 fattori= 33-49%

4 fattori = rischio 80,7%



SHANGAI

Tabella 14 - Shanghai score per la valutazione del rischio nella sindrome di Brugada.

ECG (V1-V3 in II-IV spazio intercostale) Tipo 1 spontaneo = 3.5 Tipo 1 durante febbre = 3 Tipo 1 da farmaci = 2
Storia clinica Arresto cardiaco = 3 Respiro agonico notturno = 2 Sincope sospetta per aritmie = 2 Sincope dubbia = 1 FA/Flutter atriale <30 anni = 0.5
Familiarità (in parenti di I e II grado) Sindrome di Brugada certa = 2 Arresto cardiaco in sospetta sindrome di Brugada = 1 Morte improvvisa prima dei 45 anni = 0.5
Test genetico Positivo per possibile nesso causale = 0.5

Basso rischio: < 4; Alto rischio: > 6.5; Rischio dubbio (zona grigia): 4-6.5.

A 10 anni di follow-up, il rischio di FV era pari a 0 per i pazienti con 3 punti, ma aumentava al 5%, 15% e 25% rispettivamente per 3, 4 e >5 punti.

SIEIRA

Tabella 13 - Score di rischio secondo Siera et al. nella sindrome di Brugada.

Fattori di punteggio

tipo 1 spontaneo = 1
 familiarità per morte improvvisa = 1
sincope = 2
 disfunzione sinusale = 3
 SEE positivo = 2
 arresto cardiaco = 4

Basso rischio: 1; Alto rischio: > 4; Rischio dubbio (zona grigia): 2-4.

- A 10 anni, il rischio di FV spontanea è aumentato gradualmente dal 2% al 15% con score 1, 3
- 22% per i pazienti con score >4 punti



Studio elettrofisiologico: quando ha senso farlo

- Ruolo controverso, non raccomandato di routine dalle linee guida; il valore predittivo dipende fortemente dal contesto clinico.

Scenario	Utilità del PVS	Nota
Arresto cardiaco / VF documentata	Non serve	ICD già indicato indipendentemente dal risultato
<u>Sincope aritmica + tipo 1 spontaneo</u>	Aggiunge poco	Paziente già classificato ad alto rischio
<u>Asintomatico con tipo 1 spontaneo</u>	Puo aiutare	Utile nella stratificazione del rischio
Tipo 1 solo farmacologico, asintomatico	Utilità bassa	Spesso non indicato di routine
Quadro intermedio o dubbio	Ragionevole	Da valutare in centro esperto

■ utilità bassa/nulla
 ■ utilità marginale
 ■ utilità reale



Test genetico nella sindrome di Brugada

Indicazioni al test genetico

- 1 Diagnosi clinica certa o probabile di Brugada
- 2 Familiari di un probando con variante patogenetica nota
- 3 Forme familiari
- 4 Brugada con disturbi di conduzione o fenotipo severo
- 5 Casi pediatrici o giovani

Non indicato come screening

Non raccomandato come test di primo livello con ECG dubbio o bassa probabilità clinica

Interpretazione clinica

Situazione genetica	Significato pratico
SCN5A negativo	Non esclude Brugada né basso rischio assoluto
SCN5A positivo (VUS)	Non va usato per decisioni cliniche forti
SCN5A patogenetico (LOF)	Marker di fenotipo più severo, maggiore rischio aritmico
SCN5A + disturbi di conduzione	Maggiore attenzione: PR/QRS prolungati, overlap con malattia di conduzione
Familiarità con variante patogenetica nota	Utile per screening a cascata dei familiari

SCN5A: gene con evidenza causale più solida in Brugada, presente nel 20-30% dei casi. La positività genetica non è sufficiente da sola per indicare ICD o definire alto rischio.



Tabella 15 - Raccomandazioni per la concessione dell'idoneità agonistica nei soggetti con pattern di [REDACTED]

	CLASSE	LDE
L'idoneità può essere concessa: - nei soggetti asintomatici con pattern tipo 2 o 3 in assenza di storia familiare di morte improvvisa e altri fattori di rischio; - nei casi con tipo 1, senza fattori di rischio, con SEE negativo.	I	C

L'idoneità può essere concessa nei soggetti asintomatici con pattern tipo 1 spontaneo a basso rischio (senza storia familiare di morte improvvisa e/o sindrome di Brugada, ecc.). L'idoneità dovrebbe essere negata nei soggetti con score di rischio dubbio-alto (vedi Tabella di Sieira e Shanghai Score), salvo eccezioni da valutare su base individuale e in Centri/Esperti ad elevata competenza (vedi Tabelle 13 e 14).	II	C
L'idoneità deve essere negata nei sintomatici per s [REDACTED] o arresto cardiaco con pattern tipo I spontaneo o indotto da farmaci. Va precisato che la non idoneità (legata a un rischio teorico) non equivale a una indicazione all'impianto di ICD, né l'impianto di ICD va indicato al fine di ottenere l'idoneità stessa.	III	B

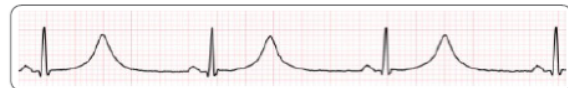


Sindrome del QT Lungo

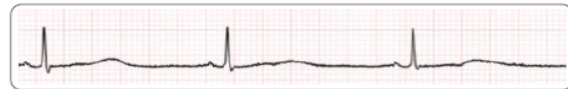
- **Canalopatia congenita dei canali ionici cardiaci**, prevalenza 1:2.500 in Europa
- QT prolungato isolato negli atleti: 0,4% (1:250) - non equivale a diagnosi di LQTS
- Portatori asintomatici della mutazione: 10-36% dei casi

A

LQT1

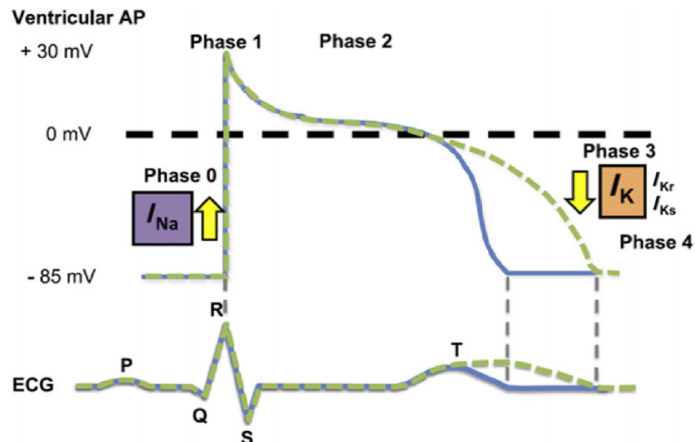


LQT2



LQT3

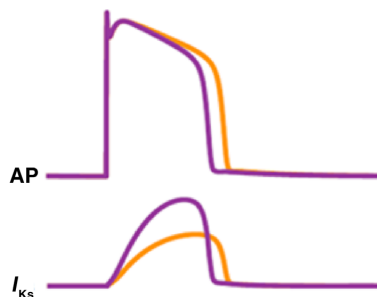




- test genetico positivo nel 75% dei casi
- 90% → KCNQ1, KCNH2, SCN5A
- Il prolungamento del potenziale d'azione e la diminuzione delle correnti di ripolarizzazione causano un sovraccarico di Ca^{2+} citosolico, che facilita le post-depolarizzazioni precoci e l'insorgenza di torsioni di punta (TdP) → Sintomi: sincope aritmica, arresto cardiaco

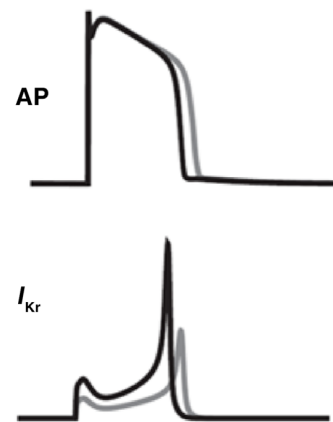
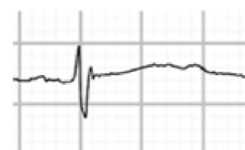
• LQT1 → loss of function mutation in KCNQ1

(A)

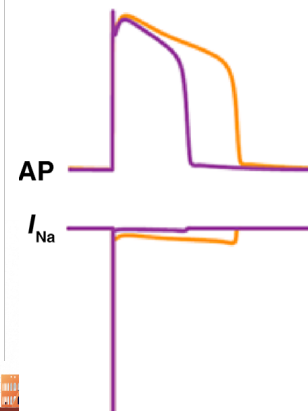
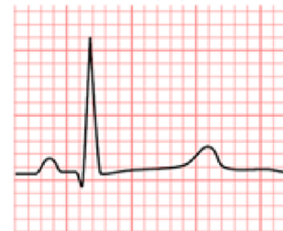


• LQT2 → loss of function mutation in KCNH2

(B)



• LQT3 → gain of function in SCN5A (C)



- **LQT1:** l'esercizio fisico attiva il simpatico e prolunga il QT – trigger tipico: nuoto, immersione del volto, acqua fredda, apnea (bradicardia, extrasistolia)
- **LQT2:** stimoli uditivi improvvisi (sveglia, telefono) scatenano rilascio di catecolamine e post-depolarizzazioni precoci
- **LQT3:** riposo
- **Esito comune:** torsioni di punta / TV polimorfa → sincope aritmica / morte cardiaca improvvisa

LONG QT SYNDROME	SUBTYPE 1	SUBTYPE 2	SUBTYPE 3
ELECTROCARDIOGRAM PATTERN			
GENE	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNH2</i>	<i>SCN5A</i>
SUDDEN CARDIAC DEATH RELATED TO	 Adrenergic stimulation Exercise, stress, water sports	 Sudden awakening and auditory stimulus	 Sleep / Rest
QT RESPONSE TO EXERCISE	 Prolongation	 Normal	 Supranormal
QT RESPONSE DURING EXERCISE TEST RECOVERY	 Prolongation remained or increased during the early recovery (higher heart rate)	 Prolongation during the late recovery (lower heart rate)	 Without prolongation during recovery

Figure 1 Long QT syndrome main subtypes: electrocardiographic, genetics, clinical, and exercise response characteristics.

Score di rischio: i 3 modelli principali

1 1-2-3-LQTS Risk Calculator

Modello probabilmente più usato oggi per LQT1, LQT2, LQT3

Stima a 5 anni

morte improvvisa, arresto cardiaco abortito o TV polimorfa non tollerata emodinamicamente

Punto forte

Semplicità: combina solo QTc e genotipo

Limite

Si applica ai genotipi classici; non a forme rare (CALM, TRDN, CACNA1C) né genotipo-negativi

Mazzanti et al. 2018; validazione esterna 2022

2 Rochester / Wang 2022

Modello più "clinico" e dinamico

Variabili incluse

età, sesso, QTc, storia di sincope, genotipo, terapia beta-bloccante

Sviluppato sul Rochester LQTS Registry, validato esternamente sulla coorte di Pavia

Punto forte

Considera il trattamento in atto: più aderente alla pratica clinica rispetto a score statici

Wang et al. 2022, Rochester LQTS Registry

3 M-FACT score

Score datato, tornato attuale dopo la rivalutazione 2024 su European Heart Journal

Concetto chiave emerso

il rischio deve essere ricalcolato dopo l'inizio della terapia: beta-bloccanti, LCSD o altre strategie modificano il rischio in modo sostanziale

Messaggio chiave

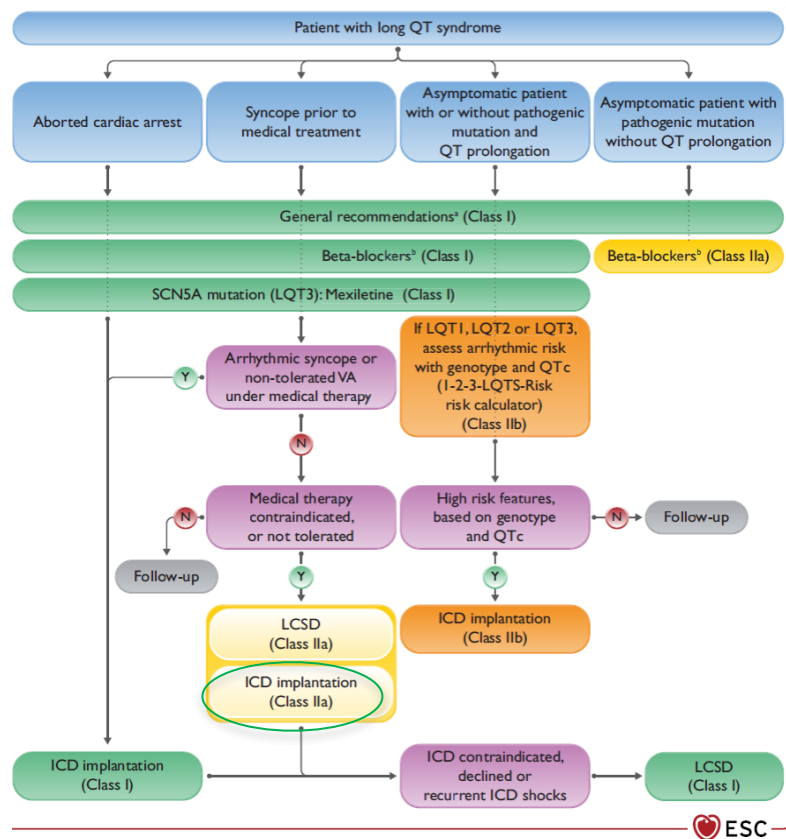
Non "usa M-FACT per decidere automaticamente ICD", ma: non basarti su un rischio pre-trattamento per decisioni definitive

Schwartz/Crotti 2010; Dusi et al. 2024, Eur Heart J

Nel LQTS congenito non esiste attualmente uno score con una soglia validata che, da sola, indichi l'impianto di ICD in prevenzione primaria!!



Linee Guida Morte improvvisa 2022



Genetica e stratificazione del rischio

Il rischio non dipende solo dal gene, ma da 4 elementi chiave

1

Gene coinvolto
quale gene è alterato

2

Localizzazione
della variante nella proteina

3

Tipo di mutazione
missense, nonsense, frameshift

4

Effetto funzionale
su riduzione/aumento corrente

Mutazioni associate al rischio più elevato

1

KCNQ1 (LQT1)
dominant-negative

Mutazioni missense transmembrana con effetto dominant-negative sono le più pericolose

Rischio maggiore di

- Sincope
- Arresto cardiaco
- Eventi durante esercizio (es. nuoto)

2

KCNH2 (LQT2)
mutazioni pore region

Non tutte le mutazioni LQT2 sono uguali

Regione S5-pore-S6

Caratteristiche

- Rischio maggiore di torsione di punta
- Particolarmente pericolose nelle donne
- Alta sensibilità a trigger

3

SCN5A (LQT3)
gain-of-function severa

Mutazioni con marcata **corrente tardiva del sodio**

Associate a

- QT molto lungo
- Eventi durante sonno e riposo (bradicardia)

4

CALM1-3
(calmodulinopatie)

Forme probabilmente più maligne di LQTS

Caratteristiche

- Esordio nell'infanzia
- QTc spesso >600 ms
- Arresto cardiaco precoce
- Eventi nonostante beta-bloccante
- Spesso necessita ICD

Rischio nettamente superiore rispetto a LQT1-LQT3

5

TRDN
(triadin knockout)

Forma rara ma molto aggressiva

Caratteristiche

- Fenotipo misto LQTS/CPVT
- Arresti cardiaci pediatrici
- Alta penetranza



LQTS e sport: cosa dicono i dati clinici

Studio	Popolazione	Risultato chiave	Disegno
Chambers (2017) Coorte LQTS in terapia	172 pz, terapia anti-adrenergica; 62% sport agonistico, 53% in deroga alle linee guida	Nessun evento cardiaco né decesso negli agonisti	Retrospectivo monocentrico
Peterson (2020) Surveillance atleti USA	179 arresti cardiaci/decessi in atleti competitivi	LQTS diagnosticata nel 6% degli atleti con SCD/arresto	Prospettico (sorveglianza)
Nei pazienti LQTS selezionati valutati e trattati in centri esperti, lo sport agonistico non aumenta il rischio di eventi cardiaci rispetto alla restrizione			
Davydoff (2022) Coorte francese	246 pz, 4092 anni-sport totali (1376 dopo diagnosi, 238 in agonismo)	0,0007 eventi/anno dopo diagnosi; nessun evento con buona compliance al beta-bloccante	Retrospectivo multicentrico
Lampert (2024) LIVE-LQTS Circulation	1.413 LQTS trattata: esercizio vigoroso vs non vigoroso	Eventi a 3 anni simili: 2,6% vs 2,7%	Prospettico multinazionale



nei soggetti con diagnosi di sindrome del QT lungo o di sindrome del QT corto.

	CLASSE	LDE
L'idoneità deve essere negata in tutti i soggetti con diagnosi di LQTS (sia per genetica positiva, sia per cumulo di parametri clinici) tranne che nei casi sottoelencati, e nei soggetti con sindrome del QT Corto. Va precisato che la non idoneità (legata a un rischio teorico) non equivale a una indicazione all'impianto di ICD, né l'impianto di ICD va indicato al fine di ottenere l'idoneità stessa.	III	B

L'idoneità potrebbe essere presa in esame nei soggetti con mutazione nei geni associati alla LQTS asintomatici, con fenotipo negativo o borderline, in terapia beta bloccante. L'analisi deve in primo luogo tener conto di un'approfondita valutazione dell'attività sportiva per cui è richiesto il certificato e degli aspetti legati alla terapia farmacologica in atto (beta bloccanti). Inoltre, deve essere strettamente individualizzata in base al tipo di difetto (LQT1, LQT2, LQT3, ecc.), alla storia familiare, ai valori del QTc a riposo, nel recupero dopo TE massimale e all'Holter. Infine, il giudizio deve essere affidato a centri di elevata competenza scientifica in materia.

II

C



Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

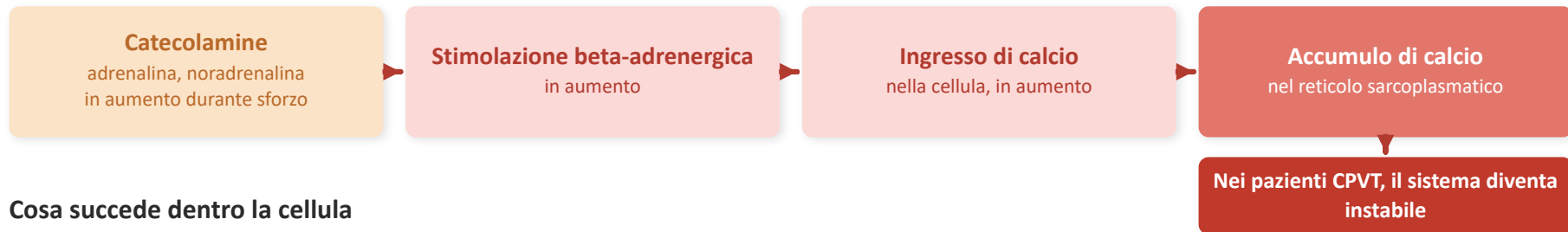
- **Canalopatia ereditaria con cuore strutturalmente normale**
- Esordio tipicamente precoce (2-21 anni); rientra nello spettro eziologico della sincope aritmica da sforzo morte cardiaca improvvisa

50%

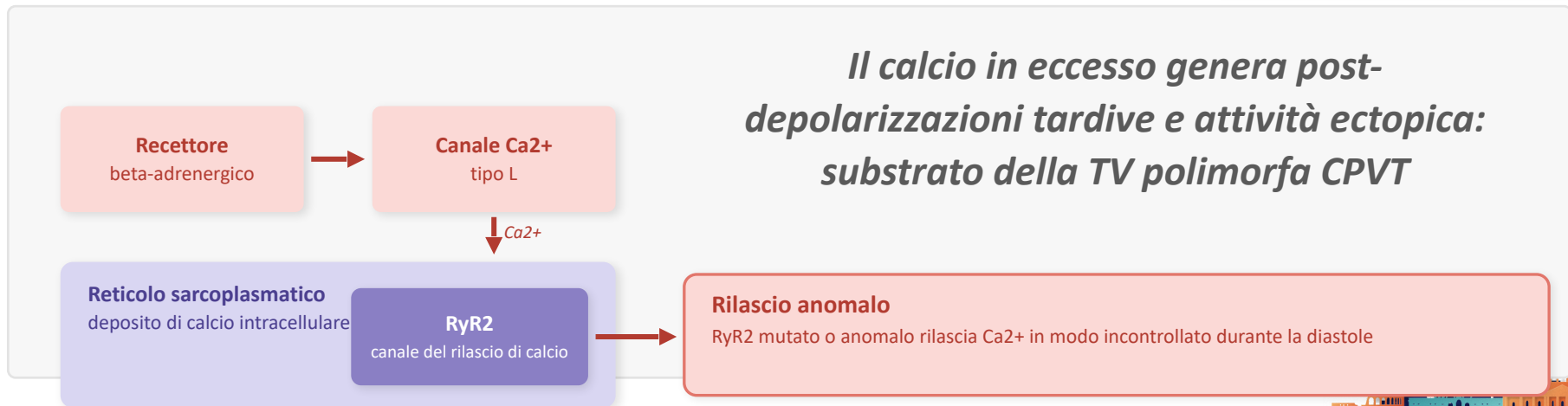
mortalità se non
trattata



Il problema è il **controllo intracellulare del calcio durante lo sforzo**



Cosa succede dentro la cellula



	CLASSE	LDE
L'idoneità è normalmente negata, salvo eccezioni da valutare su base individuale, nei soggetti portatori del difetto genetico senza aritmie documentate.	II	C
L'idoneità deve essere negata in tutti i casi con aritmie documentate, <u>sintomatici o asintomatici</u> , anche se portatori di ICD.	III	B



Take home message

- Lo sport è fondamentale per il benessere psico-fisico
- Le canalopatie, in particolar modo la BrS, LQTS e CPVT sono associati ad un rischio di morte improvvisa in giovani atleti e nei non atleti
- La sincope nel paziente sportivo deve essere indagata con attenzione per identificare categorie ad alto rischio in cui lo sport deve essere valutato
- Una eccessiva e non necessaria restrizione puo' potenzialmente creare problemi di natura fisica e psicologica specialmente in giovani atleti
- Necessaria la creazione e intensificazione di percorsi adatti a garantire l'attività sportiva anche ai pazienti a cui viene negata l'idoneità agonistica



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Sincope nelle canalopatie e sport:
conoscere, riconoscere,
proteggere.



SCIENZA, PREVENZIONE, PASSIONE.
INSIEME PER CUORI CHE CONTANO.

