

Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies— External validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator

Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjølsvik ET, Chivulescu M, Vissing CR, Bundgaard H, Aabel EW, Bogsrud MP, Hasselberg NE, Lie ØH, Haugaa KH. Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies-External validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. *Heart Rhythm*. 2023 Mar;20(3):423-429. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.11.024. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36494026.

Cel: weryfikacja kliniczna przydatności kalkulatora LMNA (LMNA-risk VTA calculator; <https://lmna-risk-vta.fr/>) w przewidywaniu wystąpienia arytmii komorowej u pacjentów z rozpoznaną laminopatią.

Populacja: norwesko-duńska grupa 118 pacjentów z rozpoznaną laminopatią z ujemnym wywiadem w kierunku VT

Metodyka & okres obserwacji: 5-letnie ryzyko wystąpienia arytmii komorowej (*Ventricular tachyarrhythmia* VTA; zdefiniowanej jako nagły zgon sercowy, *aborted cardiac arrest*, adekwatna terapia z implantowanego ICD lub niestabilny hemodynamicznie VT) było oszacowane za pomocą kalkulatora na początku okresu obserwacji i podczas każdej kontrolnej wizyty. 5-letnie ryzyko wystąpienia VTA wynoszące >7% było przyjęte jako punkt odcięcia i osoby z takim ryzykiem traktowane były jako wysokiego ryzyka. Mediana obserwacji wynosiła 6.1 lat, wizyty kontrolne miały miejsce z częstotliwością 1x na rok.

Wyniki: 23 pacjentów (19%) doświadczyło epizodu arytmii komorowej przez 6.1 lat (średnia roczna częstość = 3.0% (95% CI 2.0%–4.5%). 11 epizodów stanowiło monomorficzne VT, 7 epizodów polimorficzne VT, rodzaju arytmii 5 epizodów nieokreślono; średni cykl VT wyniósł 290ms (207/min); średni wiek podczas wystąpienia pierwszego VTA 49 lat.

Spośród parametrów używanych przez kalkulator do obliczenia ryzyka arytmii komorowej (nsVT, blok AV, LVEF, mutacja typu non-missense, płeć męska) jedynie blok AV oraz obniżona LVEF stanowiły niezależne czynniki ryzyka wystąpienia VTA.

Kalkulator LMNA wykazał 83% czułość oraz 26% specyficzność w przewidywaniu wystąpienia arytmii komorowej dla ww punktu odcięcia.

Wyjściowo, Pacjenci określani jako wysokiego ryzyka stanowili 75% grupy (89 osób), a w ciągu pięciu lat obserwacji VTA wystąpiło o 10 z nich (u 11%). Pięcioletnie przeżycie wolne od VTA było takie samo w grupie niskiego ryzyka (<7%) jak i grupie z ryzykiem 7-25%.

Spośród pacjentów z 5-letnim ryzykiem VTA wynoszącym <25% jedynie u 5% z nich wystąpiło VTA w przeciągu 5 lat obserwacji. Wydaje się, że czynniki ryzyka: mutacja typu non-missense oraz płeć męska były w największym stopniu odpowiedzialne za „przeszacowywanie” kalkulatora. U pacjentów, u których wystąpiło VTA wyjściowa mediana ryzyka wynosiła 47.7% (IQR 12.6%–64.7%). U pacjentów, u których wystąpiło VTA, a wyjściowe ryzyko wynosiło <25%, ocena ryzyka na wizycie przed wystąpieniem VTA wykazała istotny wzrost (najniższe ryzyko wynosiło 12.9%). Specyficzność zatem wzrosła do 100% analizując ocenę kalkulatora LMNA z ostatniej wizyty przed wystąpieniem VTA.

Krótki komentarz:

Kalkulator przeszacowywał ryzyko wystąpienia arytmii komorowej u pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem arytmicznym. Musimy pamiętać, że nie każdy pacjent z chorobą o zwiększonym ryzyku SCD wymaga implantacji ICD. Dostępne kalkulatory ryzyka (nie tylko dla LMNA) mają tendencję do przeszacowywania ryzyka SCD i promowania implantacji ICD. Przedstawione badanie jasno wykazało, że wystąpienie VTA jest w znacznym stopniu przewidywalne i implantacji ICD wymagają wyłącznie pacjenci z **wyraźnie** wysokim ryzykiem SCD (wyjściowa mediana ryzyka wynosiła 47.7%). Ryzyko wystąpienia VTA rośnie z czasem i znajduje to odzwierciedlenie w kalkulatorze- obliczane ryzyko także rośnie; finalnie specyficzność kalkulatora wzrosła do 100% (dla ostatniej wizyty sprzed wystąpienia VTA). Podsumowując pacjenci z LMNA z niskim ryzykiem VTA nie wymagają niezwłocznej implantacji ICD, ale regularnych wizyt kontrolnych z każdorazową oceną ryzyka wystąpienia VTA.

Laminopatie – niezbędne informacje.

Laminy to grupa białek fibrylarnych zlokalizowanych w jądrach komórkowych. Mutacje w obrębie genów kodujących laminy powodują heterogenną grupę chorób nazywanych laminopatiami. Obraz kliniczny laminopatii jest bardzo zróżnicowany, najczęściej przyjmuje jedną z fenotypowych form: dystrofia mięśniowa, lipodystrofia, neuropatia, laminopatie układowe i progeria lub może stanowić forę mieszaną wyżej wymienionych cech (zespoły nakładania). Z kardiologicznego punktu widzenia najważniejsze znaczenie ma fenotyp dystrofii mięśniowej z zajęciem mięśnia sercowego, klinicznie przebiegający jako kardiomiopatia rozstrzeniowa (*dilated cardiomyopathy*, DCM). Laminopatie z zajęciem serca bywają określane jako tzw kardiolaminopatie

Początek objawów przypada najczęściej na drugą i trzecią dekadę życia. Jako pierwsze pojawiają się zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz arytmie nadkomorowe (głównie migotanie przedsionków), które wyprzedzają o kilka lat wystąpienie objawów niewydolności serca i arytmii komorowych. Progresja niewydolności serca u Pacjentów z laminopatią ma szczególnie złośliwy i oporny na farmakoterapię przebieg w porównaniu do innych etiologii DCM. Pacjenci z DCM związanym z LMNA wykazywali największą (do 27%) konieczność przeszczepienia serca w porównaniu do innych grup zmutowanych genów DCM. Częstość występowania złośliwych arytmii komorowych (*Malignant Ventricular Arrhythmias*, MVA) jest bardzo duża. Wśród pacjentów z implantowanym ICD odsetek adekwatnych terapii wynosi 24-52%.

Dla rozpoznania NDLVC kluczowe znaczenie mają wywiad, EKG, techniki obrazowania oraz diagnostyka genetyczna.

Wywiad: obecność migotania przedsionków w młodym wieku, rodzinne występowanie kardiomiopatii, SCD u krewnego pierwszego stopnia (w wieku <50 lat)

EKG: obecność zaburzeń przewodzenia av, obecność „septal remodeling” (parametr elektrokardiograficzny obecny u 81% nosicieli LMNA)- obecność co najmniej jednej cechy w odprowadzeniach V1-V3: (1) patologiczny załamek Q w ≥ 2 sąsiednich odprowadzeniach, (2) fragmentacja zespołu QRS w ≥ 2 sąsiednich odprowadzeniach, (3) mała progresja załamka R z fragmentacją zespołu QRS (4) odwrócona progresja załamka R albo $RV2 > RV3$ albo $RV1 > RV2$.

UKG: W badaniu UKG mogą być obecne cechy DCM/NDLVC, ale brak jest specyficznych, unikatowych cech dla LMNA.

MRI: obszary LGE zlokalizowane w środkowej części przegrody międzykomorowej (*septal mid-wall*)

Genetyka: Mechanizm dziedziczenia LMNA jest autosomalny dominujący. Penetracja genu jest związana z wiekiem i jest widoczna u 100% pacjentów >60 r.ż. ze zmienną fenotypową ekspresją genu (różne nasilenie objawów chorobowych). Zgodnie z zaleceniami diagnostyka genetyczna jest zalecana u wszystkich pacjentów z DCM i z klinicznymi cechami sugerującymi konkretną jednostkę chorobową (np. zaburzenia przewodzenia av w laminopatii).

Ocena ryzyka nagłego zgonu sercowego. Dla pacjentów z laminopatią utworzono internetowy kalkulator ryzyka (<https://lmna-risk-vta.fr/>). Na podstawie analiz zidentyfikowano czynniki ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca: obecność nsVT; LVEF <50%; zaburzenia przewodzenia AV; płeć męska; mutacje inne niż zmiany sensu (non-missense). Wg zaleceń ESC dot komorowych zaburzeń rytmu serca (2022r) u pacjentów z DCM/HNDCM z patogenną mutacją w obrębie LMNA, należy rozważyć wszczepienie ICD, jeśli szacowane 5-letnie ryzyko wystąpienia VA zagrażających życiu wynosi $\geq 10\%$

(obliczone na podstawie ww kalkulatora) i w przypadku występowania nsVT lub LVEF <50% lub zaburzeń przewodzenia AV (klasa IIa/B).