- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

RASSEGNA

La sindrome di Brugada: aspetti clinici, criteri diagnostici, stratificazione prognostica

Marina Cerrone,[1] Massimiliano Grillo,[2] Silvia G. Priori[2,3]

G Ital Aritmol Cardiostim 2003;3:128-140

[1]IRCCS, Policlinico S. Matteo, Pavia

[2]Cardiologia Molecolare, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

[3]Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia

Riassunto

La sindrome di Brugada è una malattia aritmogena, caratterizzata da un peculiare pattern elettrocardiografico, rappresentato da BBD completo o incompleto e da sopraslivellamento del tratto ST. È una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante che causa sincopi o arresto cardiaco in individui giovani con cuore strutturalmente sano. L'unico gene finora scoperto come responsabile della patologia è il gene *SCN5A*, che codifica il canale ionico cardiaco per la corrente depolarizzante di sodio I_{Na}. Lo stesso gene è responsabile anche della forma LQT3 della sindrome del QT lungo. Tuttavia, solo il 20-25% dei casi di sindrome di Brugada presenta mutazioni su questo gene. Inoltre, il quadro clinico della malattia è complesso, in quanto frequentemente il pattern elettrocardiografico tipico non è presente in basale e deve essere ricercato mediante test provocativi farmacologici, con flecainide o ajmalina. Dal momento che non esiste una terapia medica efficace per la malattia, l'unica possibilità di intervento terapeutico è rappresentata dall'impianto di ICD. È diventato quindi fondamentale ricercare gli strumenti che possano fornire informazioni adeguate per la stratificazione del rischio in questi pazienti, in modo da identificare quali siano realmente candidati all'impianto di ICD. La stimolazione elettrica programmata non si è al momento dimostrata un esame efficace. Un recente studio su 200 pazienti ha dimostrato che la presenza spontanea del pattern ECGrafico e un'anamnesi di sincope rappresentano i più precisi predittori di arresto cardiaco. Questa rassegna presenta gli aspetti clinici e fisiopatologici della sindrome di Brugada, i nuovi criteri diagnostici e di stratificazione prognostica per orientare nella gestione clinica di questi pazienti.

Parole chiave: aritmie, canali ionici, morte cardiaca improvvisa, ICD.

Introduzione

Negli ultimi anni le scoperte della biologia molecolare hanno integrato la cardiologia clinica, contribuendo a spiegare l'eziologia di alcuni casi di morte cardiaca improvvisa in soggetti con cuore strutturalmente sano, che venivano precedentemente considerati affetti da "fibrillazione ventricolare idiopatica". È stato infatti dimostrato che mutazioni a carico di alcuni dei canali

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

ionici cardiaci determinano delle alterazioni puramente elettriche responsabili di tachiaritmie ventricolari e arresto cardiaco in assenza di miocardiopatia.[1,2]

In questa rassegna verranno descritti la presentazione clinica, i criteri diagnostici e le opzioni terapeutiche di una di queste malattie, la sindrome di Brugada (SB). Essa è stata descritta nei primi anni Novanta dai fratelli Brugada,[3] come una patologia responsabile di morte cardiaca improvvisa in giovani adulti con cuore sano e caratterizzata dalla presenza sull'ECG basale di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali associata a BBD completo o incompleto.

Caratteristiche cliniche

Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche della malattia sono estremamente variabili: alcuni pazienti possono mantenersi del tutto asintomatici, altri riferiscono sintomi minori, quali palpitazioni o vertigini e in altri, invece, la malattia può esordire con sincopi o arresto cardiaco, in assenza di sintomi prodromici. Tale eterogeneità nell'espressione clinica rappresenta uno dei fattori che rendono più complessa la diagnosi della malattia.

I sintomi sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne (rapporto M/F 8:1)[4] e, in oltre il 75% dei casi, esordiscono intorno ai 30-40 anni di età. In realtà studi più recenti hanno dimostrato che la malattia può esordire in modo maligno anche nell'infanzia.[5]

Le aritmie responsabili delle sincopi e degli arresti cardiaci nella SB sono TV polimorfe o FV. Spesso il quadro clinico dei pazienti resuscitati da un arresto cardiaco è caratterizzato da fasi di "tempeste aritmiche" con episodi di TV o FV recidivanti nella stessa giornata o nell'arco di pochi giorni, che poi diminuiscono gradualmente.[6,7]

Gli eventi aritmici che caratterizzano la malattia tendono a manifestarsi di notte e, in effetti, nel sud-est asiatico, dove la malattia sembra essere particolarmente diffusa, essa viene descritta proprio come "morte improvvisa durante il sonno". Questo dato è stato confermato da uno studio di Nademanee[8] su 27 uomini tailandesi affetti dalla sindrome e portatori di ICD, in cui la quasi totalità delle aritmie registrate si è verificata durante il sonno.

Proprio in considerazione dell'elevata frequenza di episodi aritmici durante le ore notturne è stato ipotizzato un ruolo dell'attività vagale tra i possibili fattori scatenanti la SB. In alcuni studi è riportato come la manovra di Valsalva[9] o l'iperventilazione[10] siano in grado di accentuare il sopraslivellamento del tratto ST tipico della malattia, così come in altri studi è dimostrato che l'aumento della frequenza cardiaca spontaneo o indotto da pacing possono ridurne l'entità. Poiché un aumento o una comparsa del sopraslivellamento del tratto ST sembrano correlare con una fase di instabilità elettrica nei pazienti, è stato ipotizzato che il sistema nervoso autonomo potrebbe rappresentare uno dei fattori modulanti la sintomatologia della SB.[10,11]

Anche la febbre potrebbe essere un fattore precipitante in grado di scatenare gli episodi aritmici nella malattia, come descritto in uno dei casi riportati già nel primo lavoro di Brugada et al.[3]

Nell'ambito della variabilità delle espressioni cliniche della malattia, è importante ricordare che in circa il 10% dei pazienti affetti sono descritti episodi di fibrillazione atriale parossistica[12] o di tachicardie sopraventricolari,[13] che potrebbero giustificare il cardiopalmo riferito da alcuni di essi.

L'elettrocardiogramma

Il quadro ECGrafico caratteristico della SB ovvero la presenza di BBD completo o incompleto e il sopraslivellamento del tratto ST in V2-V3 ha rappresentato inizialmente l'unico criterio diagnostico della malattia, nelle prime descrizioni di Martini et al.[14] e dei fratelli Brugada.[3] In realtà successivamente si comprese che questo quadro poteva essere soltanto transitoriamente presente nei pazienti affetti o comparire soltanto durante test farmacologici provocativi e che, anche quando presente, poteva mostrare aspetti diversi tra soggetto e soggetto.

Innanzitutto sono note due diverse morfologie del sopraslivellamento del tratto ST: "a tenda" o "a sella" (Figura 1), che possono essere presenti anche nello stesso paziente e a cui si associano sovente anomalie dell'onda T che possono essere negative o più raramente isodifasiche. Viene considerato diagnostico per SB un sopraslivellamento ≥2 mm in V1-V3. La possibilità di diagnosticare la malattia sulla base del quadro ECGrafico è, tuttavia, resa difficoltosa dal comportamento dina-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

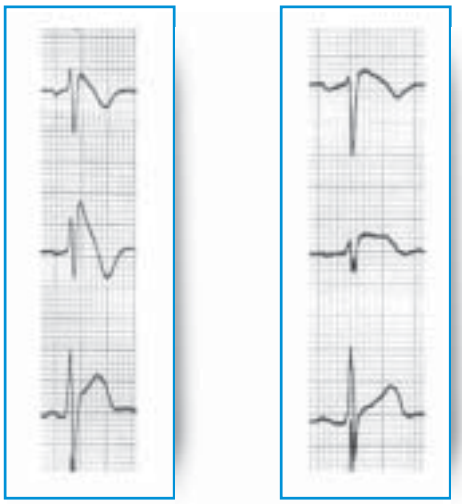

FIGURA 1 Esempio delle due morfologie prevalenti di sopraslivellamento ST nella sindrome di Brugada: pattern concavo o "a tenda" (1A) e pattern convesso o "a sella" (1B).

mico del sopraslivellamento del tratto ST, che può cambiare in aspetto o entità nel tempo, fino a normalizzarsi transitoriamente.

La seconda caratteristica elettrocardiografica associata alla SB è il BBD, completo o incompleto. In realtà è stato ipotizzato che esso sia l'espressione di una ripolarizzazione precoce dell'epicardio del ventricolo destro, anziché un reale ritardo di conduzione lungo la branca destra. In effetti[15] il sopraslivellamento discendente del tratto ST o un'accentuazione dell'onda J possono apparire come un'onda R'. Per questo motivo alcuni autori preferiscono usare il termine di pseudo-BBD, per giustificare l'assenza di onda S in V5-V6 e la durata normale del QRS.[16]

Dal momento, però, che è frequente il riscontro di un aumento della durata dell'intervallo HV e che in alcuni pazienti il BBD è evidente anche durante normalizzazione del tratto ST, entrambe le ipotesi sembrano possibili.

Nel 50% circa dei casi è anche presente un PR lungo con BAV di I grado e deviazione assiale sinistra.[17] Recentemente, inoltre, Smits et al. hanno valutato le differenze esistenti sui tempi di conduzione atrioventricolari e intraventricolari di pazienti con SB con mutazioni sul gene *SCN5A* e pazienti affetti, ma con genotipo negativo: i portatori di mutazioni sul gene *SCN5A* presentavano intervalli PR e HV sia basali, sia dopo infusione di farmaci bloccanti la corrente del sodio, significativamente più prolungati rispetto ai pazienti con genotipo negativo.[18]

Eziopatogenesi

Basi molecolari

Le basi genetiche della SB sono state descritte nel 1998,[19] con l'identificazione di mutazioni a carico del gene *SCN5A* che codifica per il canale ionico cardiaco che conduce la corrente di sodio (Figura 2). Mutazioni a carico di questo stesso gene erano già state associate a partire dal 1995 a una delle varianti della sindrome del QT lungo (LQT3),[20] un'altra malattia aritmogena ereditaria associata a morte cardiaca improvvisa. Nella sindrome del QT lungo le mutazioni sul gene *SCN5A* inducono un prolungamento del potenziale d'azione (e quindi dell'intervallo QT) per un ritardo nell'inattivazione del canale, che comporta un eccesso di corrente entrante al sodio ovvero una maggiore "durata" della corrente e quindi un ritardo dei successivi processi di ripolarizzazione.[21]

Al contrario, le mutazioni identificate come responsabili della SB provocano un incremento della velocità di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

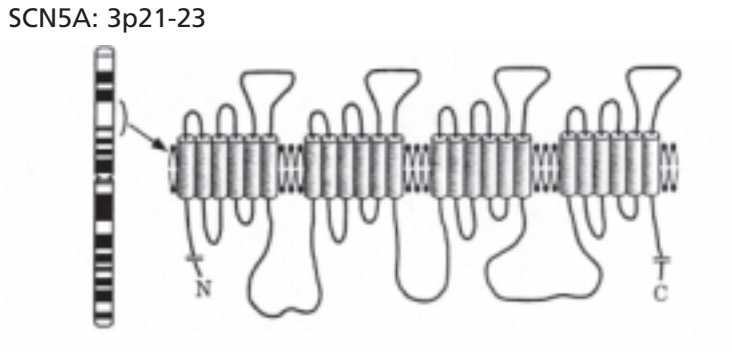

FIGURA 2 A sinistra è rappresentato il cromosoma 3: la regione in cui è presente il gene *SCN5A* è indicata dalla parentesi tonda (p 21-23). La freccia mostra la topologia della proteina codificata dal gene *SCN5A* che forma il canale del sodio cardiaco. Si noti che la proteina è formata da quattro domini comprendenti ciascuno sei segmenti transmembranari.

inattivazione della corrente I_{Na} e quindi una riduzione del suo contributo nella fase precoce del potenziale d'azione. Quindi la presenza di canali mutati e di canali normali nello stesso soggetto aumenta l'eterogeneità nella durata del periodo di refrattarietà e può innescare un meccanismo aritmogeno. Inoltre alcuni studi di espressione hanno dimostrato che una particolare mutazione associata a SB si associa a disfunzione del canale cardiaco del sodio soltanto a temperature vicine al range fisiologico, avvalorando l'ipotesi che la febbre possa avere un ruolo importante nell'innescare la sintomatologia.[22]

La malattia ha una trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta. Quindi, può manifestarsi nei membri affetti appartenenti a una stessa famiglia con grado diverso di malignità, che varia dalla completa assenza di sintomi alla morte improvvisa. Pertanto l'analisi molecolare, al momento, è l'unico mezzo per fare diagnosi sicura di malattia tra i familiari di un paziente, indipendentemente dalla presenza di segni ECGrafici o di sintomi.

Tuttavia l'analisi genetica condotta da diversi gruppi di ricerca su ampie casistiche ha dimostrato che mutazioni a carico di *SCN5A* sono presenti in non più del 20-25% dei pazienti clinicamente affetti, facendo quindi ritenere che anche nella SB, come nella sindrome del QT lungo, sia presente eterogeneità genetica e che, quindi, ci si debba attendere che altri geni-malattia saranno identificati in futuro.

L'ipotesi "funzionale"

Lo studio delle conseguenze elettrofisiologiche delle mutazioni su *SCN5A* associate alla SB ha permesso di sviluppare alcune ipotesi per giustificare il peculiare quadro ECGrafico della malattia.

È stato, infatti, ipotizzato che il sopraslivellamento del tratto ST possa essere dovuto a un'alterazione delle correnti ioniche ripolarizzanti al termine della fase 1 del potenziale d'azione delle cellule epicardiche del ventricolo destro.[23] In questa fase, una perdita della corrente di sodio in ingresso nella cellula altera l'equilibrio dei gradienti di voltaggio e permette una predominanza della corrente I_{to} ripolarizzante in uscita responsabile dell'onda J sull'ECG di superficie. Dal momento che normalmente la maggior parte della ripolarizzazione del ventricolo destro è inscritta nel QRS, in condizioni fisiologiche l'onda J è relativamente piccola. Invece, in condizioni patologiche, l'accentuazione dello spike di ripolarizzazione del ventricolo destro determina un incremento dell'onda J e si traduce sull'ECG come sopraslivellamento del tratto ST.[23,24]

Quindi, se la ripolarizzazione delle cellule epicardiche precede la ripolarizzazione di quelle endocardiche si crea una rettilineizzazione del tratto ST che si esprime come una configurazione "a sella" sull'ECG e con onda T positiva. Invece, un'ulteriore accentuazione dello spike, accompagnata da un prolungamento della dura-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

ta del potenziale d'azione epicardico, determina un'inversione dei gradienti di voltaggio transmurali e della direzione della ripolarizzazione attraverso la parete del ventricolo destro determinando la morfologia "a tenda" del sopraslivellamento del tratto ST con onda T negativa.[25]

Antzelevitch ha ipotizzato che il meccanismo elettrofisiologico delle aritmie nella SB sia dovuto a un rientro funzionale di fase 2 legato a una disomogenea ripolarizzazione tra endocardio ed epicardio.[25] La perdita di una normale ripolarizzazione nelle cellule epicardiche, ma non in quelle endocardiche, comporta una marcata dispersione transmurale della ripolarizzazione e della refrattarietà responsabile di un periodo vulnerabile. Inoltre la propagazione del potenziale d'azione dalle regioni normali a quelle patologiche può generare una locale via di rieccitazione e lo sviluppo di un'extrasistole ventricolare con breve intervallo di accoppiamento. Se questo avviene durante la fase vulnerabile delle regioni epicardiche si può instaurare un circuito di rientro e quindi un'aritmia ventricolare ripetitiva. In effetti, è stato dimostrato[26] che un'extrasistole ventricolare con intervallo di accoppiamento breve (250-300 msec) precede episodi di FV o di TV polimorfe.

L'ipotesi "strutturale"

L'ipotesi eziopatogenetica che la SB sia un disordine puramente elettrico in assenza di anomalie strutturali del cuore è, però, stata contrastata fin dalle prime descrizioni da diversi gruppi.

Martini et al.[14] suggeriscono che la SB sia da considerarsi una miocardiopatia con alterazioni di tipo "strutturale" a carico del sistema di conduzione e della parete libera del ventricolo destro. Secondo tale teoria vi sarebbero delle lesioni morfologiche a livello settale e/o nel tratto di efflusso del ventricolo destro, che giustificherebbero la presenza del BBD e del sopraslivellamento del tratto ST.[27] Sempre il gruppo di Martini[17] ha riportato a sostegno di questa ipotesi la documentazione istologica di un danno strutturale a livello della biforcazione del fascio di His e della sostituzione fibro-adiposa del tratto di efflusso del ventricolo destro.

Uno studio giapponese[28] ha inoltre descritto come dalle registrazioni di episodi aritmici in pazienti con SB portatori di ICD spesso le aritmie vengano innescate da un'extrasistole ventricolare prematura con morfologia simile non solo in diversi episodi dello stesso paziente, ma anche con morfologia molto simile tra paziente e paziente. Secondo gli autori questi dati suggerirebbero che l'extrasistole possa originare da un punto preciso del ventricolo destro e che, quindi, la SB debba essere considerata una miocardiopatia del ventricolo destro.

L'ipotesi "strutturale", tuttavia, non è ancora riuscita a giustificare alcuni aspetti della malattia, quali la transitorietà del quadro ECGrafico e l'assenza di alterazioni morfologiche macro- e microscopiche nella maggior parte dei soggetti con diagnosi clinica e genetica della malattia.

Diagnosi

La diagnosi clinica di SB risulta tuttora difficile: infatti sia la variabilità nella sintomatologia, sia la natura transitoria del quadro ECGrafico, sia l'individuazione di uno solo dei geni responsabili limitano le possibilità di riconoscere la malattia. Recentemente sono stati pubblicati i criteri diagnostici della malattia, redatti dal Gruppo di Studio sulle Basi Molecolari delle Aritmie della Società Europea di Cardiologia, con l'obiettivo di delineare quali siano i parametri da considerare per identificare la malattia.[29]

Al momento attuale i principali mezzi per porre diagnosi di SB in un paziente sono i criteri ECGrafici, rappresentati sia dall'ECG basale, sia dal test da sforzo e soprattutto dalle variazioni ECGrafiche indotte da test farmacologici provocativi.

ECG basale e da sforzo

Per migliorare la sensibilità dell'analisi dell'ECG sono stati condotti studi mediante *Body Surface Mapping*. In uno di questi lavori, il gruppo di Shimizu[30] ha effettuato un mappaggio mediante registrazione di 87 derivazioni di superficie, dimostrando che in tutti i pazienti affetti, il maggior sopraslivellamento del tratto ST è distribuito nell'area del tratto di efflusso del ventricolo destro. Nel 72% dei pazienti la massima ampiezza si è osservata in corrispondenza delle derivazioni V1-V2; nei restanti pazienti è stato invece registrato un sopra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

slivellamento "a tenda" in corrispondenza del II spazio intercostale. Sulla base di questi risultati, è indicato effettuare un ECG con le derivazioni V1-V2 a livello del II e III spazio intercostale per aumentare la sensibilità della diagnosi in pazienti con ECG basali dubbi, tuttavia non è ancora chiaro se con questo approccio non si rischi di aumentare il numero dei "falsi positivi".

Resta fondamentale, quando possibile, effettuare più registrazioni dell'ECG basale in giorni diversi nel singolo paziente e registrare un Holter-24ore per documentare eventuali alterazioni transitorie dell'ECG.

Il test da sforzo può aiutare ad avvalorare la diagnosi, in quanto è documentato che in circa il 35% dei pazienti[17] si assiste a una riduzione del sopraslivellamento del tratto ST durante sforzo, con nuova accentuazione durante la fase di recupero. Verosimilmente questo dato è correlato all'influenza esercitata dal sistema nervoso autonomo sul quadro ECGrafico della malattia.

Il test con flecainide

L'esame fondamentale per porre diagnosi di SB resta, al momento, il test provocativo mediante infusione endovenosa di farmaci bloccanti i canali del sodio.

Il razionale del test si basa sul presupposto che i farmaci bloccanti i canali del sodio facilitano la perdita della fase di plateau delle cellule epicardiche del ventricolo destro per sbilanciamento tra correnti in ingresso e in uscita al termine della fase 1 del potenziale d'azione. Nei pazienti con mutazioni a carico del gene *SCN5A*, che già hanno una corrente I_{Na} ridotta, questi farmaci riducono ulteriormente la corrente depolarizzante e, quindi, possono provocare la comparsa o l'accentuazione di sopraslivellamento del tratto ST (Figura 3).

Sulla base della diversa cinetica di legame dei vari farmaci bloccanti i canali del sodio la flecainide (2 mg/kg ev in bolo lento) e l'ajmalina (1 mg/kg ev in bolo lento) vengono considerate i farmaci più indicati per diagnosticare la SB.

Inizialmente Brugada et al.[31] avevano attribuito al test una sensibilità e una specificità del 100%. Questo risultato non è stato però confermato da studi successivi. Infatti Priori et al.[32] hanno dimostrato che il test con flecainide ha un potere predittivo positivo molto inferiore, in quanto è risultato inefficace nello smascherare numerosi portatori silenti del difetto genetico. Inoltre, tenendo conto che la ricerca di mutazioni sul gene *SCN5A* permette di identificare solo il 20-25% dei pazienti affetti dalla malattia, andrebbe rivalutato il ruolo dei farmaci bloccanti i canali del sodio sui pazienti con SB non correlata a mutazioni su questo gene.

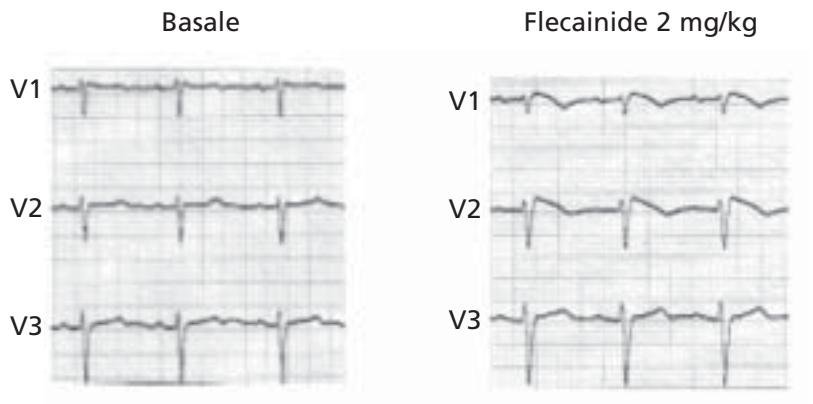

FIGURA 3 Elettrocardiogramma (derivazioni V1-V2-V3) registrato in un paziente affetto da SB che non presenta il pattern ECGrafico diagnostico in basale (*sinistra*), ma che presenta un ECG diagnostico dopo somministrazione di flecainide (*destra*).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

Diagnosi differenziale

Dal momento che la presenza occasionale di sopraslivellamento del tratto ST e di BBD minore è un riscontro frequente sull'ECG basale di molti individui, soprattutto giovani, è importante individuare tutte le situazioni cliniche che possono entrare in diagnosi differenziale con la SB.

Al di là dell'ischemia miocardica transmurale o della presenza di aneurisma ventricolare, alcune condizioni cliniche che possono associarsi alla presenza di sopraslivellamento del tratto ST sull'ECG sono: la ripolarizzazione precoce, il pectus excavatum, malattie infiammatorie come la malattia di Chagas, patologie a carico del sistema nervoso centrale o periferico (lesioni cerebrali, emorragia subaracnoidea, atassia di Friederic, deficit di tiamina), miopatie (distrofia di Duchenne, miotonia di Steinert), tumori del mediastino, disordini metabolici, disionie, come l'iperkaliemia o l'ipercalcemia. Anche l'assunzione di cocaina o il sovradosaggio di farmaci antidepressivi eterociclici si associano a questo aspetto ECGrafico.

Inoltre un'altra patologia aritmogena ereditaria, la Displasia Aritmogena del Ventricolo Destro (ARVD)[33] può essere associata alla presenza di sopraslivellamento del tratto ST. Su questa base è stata anche ipotizzata da alcuni gruppi la teoria che la SB e l'ARVD siano varianti di una stessa malattia. Finora, però, gli esami strumentali e istologici condotti su pazienti affetti da SB non hanno documentato i peculiari aspetti necessari a porre diagnosi di ARVD, ovvero la presenza di sostituzione fibro-adiposa localizzata o diffusa del miocardio del ventricolo destro.

Merita un commento particolare la ripolarizzazione precoce, in quanto essa è una condizione parafisiologica estremamente frequente soprattutto tra individui giovani di sesso maschile, quindi la medesima fascia di popolazione ad alto rischio per SB. Inoltre essa condivide molte analogie con la SB, per cui è importante individuare quei criteri che permettono una corretta diagnosi differenziale. Come la SB, anche la ripolarizzazione precoce può essere transitoria, il sopraslivellamento del tratto ST è ridotto dall'esercizio fisico o dalla stimolazione con agenti β-adrenergici e viene accentuato dall'uso di β-bloccanti.

A differenza della SB, però, il sopraslivellamento del tratto ST nella ripolarizzazione precoce ha un'entità minore, è più evidente nelle derivazioni precordiali sinistre, ha una morfologia con concavità verso l'alto ed è seguito da onde T positive di voltaggio ampio.[34,35]

Terapia

Una terapia farmacologica di provata efficacia nell'aumentare la sopravvivenza nella SB non è al momento disponibile. Infatti, né i farmaci β-bloccanti, né l'amiodarone hanno dimostrato effetto positivo sulla sopravvivenza.[36]

Inoltre è importante ricordare che l'uso dei β-bloccanti è stato associato[11] a un'accentuazione del sopraslivellamento del tratto ST e, quindi, a un marker di instabilità elettrica nell'ambito della malattia.

Proprio in base all'effetto della stimolazione adrenergica sull'aspetto ECGrafico della patologia, l'isoproterenolo o altre molecole β-agoniste potrebbero contribuire a ristabilire l'equilibrio tra le correnti ioniche nella fase 1 del potenziale d'azione, grazie alla loro azione vagolitica.

Inizialmente era stato proposto l'uso della chinidina come farmaco antiaritmico nella SB. Il razionale si basava sul presupposto che questa molecola ha azione vagolitica e blocca la corrente I_{to}. In effetti uno studio[37] ha dimostrato che un paziente asintomatico in terapia con chinidina per 6 anni è morto improvvisamente alla sospensione del farmaco, così come lo stesso farmaco è stato in grado di controllare una fase di tempeste aritmiche in un caso di SB pediatrica.[38]

Tuttavia il fatto che altri studi[9] abbiano, invece, riportato casi di morte improvvisa in pazienti con SB nonostante la terapia con chinidina e la scarsa maneggevolezza di questo farmaco hanno ridimensionato la fiducia nel suo uso come terapia cronica.

In conclusione, l'unico trattamento attualmente disponibile e di provata efficacia per questa malattia è rappresentato dall'ICD.

Stratificazione del rischio

Dal momento che l'impianto di un ICD rappresenta l'unico mezzo protettivo valido per i pazienti affetti da SB, è diventato fondamentale orientare gli strumenti diagnostici disponibili per individuare quei pazienti ad

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

elevato rischio aritmico che si gioverebbero realmente dell'ICD.

Infatti, questo intervento comporta sia elevati costi sanitari, sia una serie di rischi correlati alla procedura e, soprattutto, un deterioramento della qualità di vita dei pazienti, sia per il rischio di scariche inappropriate sia per l'impatto psicologico legato alla presenza del defibrillatore. Inoltre è stato dimostrato che i soggetti che sono asintomatici[32] al momento della diagnosi hanno una prognosi decisamente benigna rispetto ai pazienti con pregressi episodi sincopali o di arresto cardiaco: infatti dai dati di Priori et al. su un follow-up di 3 anni, i pazienti affetti, ma asintomatici, non hanno presentato eventi cardiaci, al contrario di quelli già sintomatici al momento della diagnosi che hanno dimostrato una tendenza a sviluppare recidive aritmiche. Quindi i diversi gruppi di studio si sono orientati alla ricerca di quegli indicatori prognostici che potrebbero aiutare nella stratificazione del rischio aritmico per la malattia.

Brugada et al.[36] avevano proposto la stimolazione elettrica programmata (SEP) come mezzo per individuare i pazienti ad elevato rischio aritmico. Però è successivamente emerso dall'analisi di Priori et al.[32] che, nonostante il 60-90% dei pazienti con SB risultino inducibili con SEP, essa ha un valore predittivo positivo solo del 50% e predittivo negativo pari al 46% nell'identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa.

La possibilità di valutare in modo preciso l'utilità e la riproducibilità della SEP nei pazienti con SB è anche limitata dalla mancanza di un protocollo standard per l'esecuzione dell'esame per quanto riguarda l'intervallo di accoppiamento, il numero e la sede degli extrastimoli e l'uso concomitante o meno di farmaci antiaritmici.

Eckardt et al.[39] hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio su 41 pazienti con diagnosi di SB, sottoposti allo stesso protocollo di SEP. Questo studio ha innanzitutto dimostrato che nella maggior parte dei pazienti è necessario utilizzare intervalli di accoppiamento molto brevi, inferiori a 200 msec per indurre aritmie ventricolari sostenute, a differenza di quanto è noto per i protocolli di SEP in altre cardiopatie, verosimilmente proprio perché si tratta di cuori strutturalmente sani.

Inoltre questo studio ha evidenziato la scarsa riproducibilità dei risultati della SEP. Infatti, è risultato inducibile il 68% dei pazienti, rispettivamente il 70% dei pazienti con un'anamnesi positiva per arresto cardiaco o sincope e il 64% dei pazienti asintomatici. Tra i pazienti inducibili non si è rilevata un'uniformità nel protocollo di induzione, né in quanto a sede di stimolazione né in quanto a numero di extrastimoli utilizzati. Inoltre la positività alla SEP non correlava con la prognosi, in quanto nessuno dei pazienti asintomatici ha sviluppato sintomi durante il successivo follow-up, seppure questo risulti ancora relativamente breve.

Nel tentativo di delineare ulteriormente il ruolo dello studio elettrofisiologico nell'ambito della valutazione prognostica nei pazienti con SB, Gasparini et al. hanno recentemente pubblicato i risultati di un altro studio sulla riproducibilità dei risultati della SEP nella malattia.[40] In questo studio sono stati sottoposti a SEP 21 pazienti con SB, con un medesimo protocollo di induzione. Per valutare sia la riproducibilità dei risultati sia il loro valore predittivo, la procedura è stata ripetuta, coi medesimi protocolli, dopo 2 mesi e i risultati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo, costituito da 25 pazienti con cuore sano, che effettuavano lo studio elettrofisiologico di controllo a due mesi dall'ablazione di tachicardia da rientro nodale.

L'85% dei pazienti con SB è risultato inducibile per tachiaritmie ventricolari sostenute, indipendentemente dalla storia clinica precedente; invece soltanto il 4% del gruppo di controllo è risultato inducibile. Tuttavia, nonostante l'82% dei pazienti con SB sia risultato nuovamente inducibile al controllo a 2 mesi dalla prima SEP, non è stata riscontrata una riproducibilità nei risultati dei protocolli di stimolazione. Infatti, soltanto il 28% dei pazienti è risultato inducibile con il medesimo protocollo e la medesima sede di stimolazione. In 5 pazienti su 14 (36%) è stato sufficiente un protocollo meno aggressivo di stimolazione per indurre una tachicardia ventricolare polimorfa e altri 5 dei 14 pazienti (36%) sono risultati inducibili, invece, con protocolli più aggressivi rispetto alla prima SEP, confermando la scarsa riproducibilità dei risultati della SEP in questa patologia (Figura 4).

I risultati di questo studio su un piccolo gruppo di pazienti, pur non fornendo ancora indicazioni precise sul ruolo della SEP nella stratificazione del rischio, ha comunque sottolineato la presenza di una maggior vulnerabilità aritmica in questi pazienti rispetto ai controlli, riproducibile nel tempo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

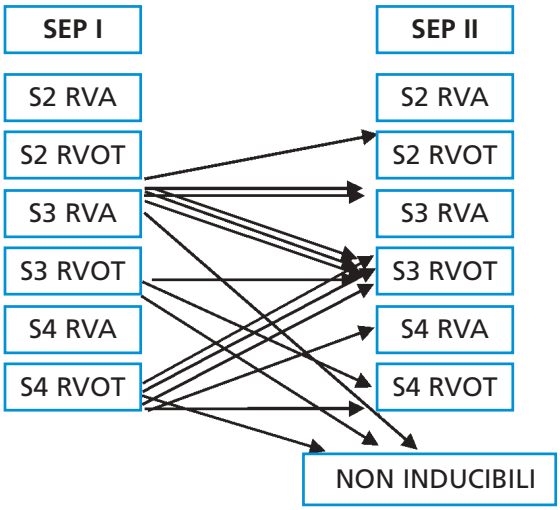

FIGURA 4 Riproducibilità dell'induzione di tachiartimie ventricolari durante stimolazione elettrica programmata. Tutti i pazienti erano inducibili nel primo studio (SEP I): nei box sono indicati il protocollo utilizzato per indurre una tachiaritmia ventricolare e il corrispondente sito di stimolazione (RVA, apice del ventricolo destro; RVOT, tratto di efflusso ventricolare destro). A destra sono indicati il risultato del secondo studio elettrofisiologico (SEP II) e il risultato della stimolazione elettrica programmata. Solo 4 pazienti (28%) su 14 sono risultati inducibili con lo stesso protocollo; 5 pazienti (36%) su 14 sono risultati inducibili con un protocollo meno aggressivo e 5 pazienti (36%) su 14, invece, con protocolli più aggressivi. Tre pazienti non sono più risultati inducibili al SEP II. (Riprodotta da Gasparini M, et al.[40])

Gli altri parametri clinici su cui si è orientata la ricerca di indici di stratificazione di rischio aritmico si basano sull'età, il sesso, l'anamnesi familiare positiva per morte improvvisa e la presenza/assenza di sintomi o le caratteristiche dell'ECG basale.

Recentemente è stato condotto uno studio da Priori et al.[41] su 200 pazienti appartenenti a 130 diverse famiglie con l'obiettivo di individuare attraverso analisi multivariata i fattori predittivi di rischio aritmico. Poiché i pazienti sopravvissuti a un pregresso arresto cardiaco hanno un'indicazione assoluta all'impianto di ICD e sono comunque già riconosciuti come ad alto rischio di recidive, quest'analisi ha escluso questa categoria di pazienti, in modo da delineare delle strategie cliniche soprattutto per quei pazienti con quadro clinico "intermedio", il cui trattamento è rimasto a lungo empirico.

Innanzitutto lo studio ha permesso di descrivere la storia naturale della malattia, proprio grazie all'assenza di terapie farmacologiche efficaci nel ridurre gli episodi aritmici. È emerso che gli individui di sesso maschile hanno una prevalenza maggiore, ma non significativa (13% versus 9%) di eventi cardiaci rispetto alle donne. Questo dato ha dimostrato che anche se i maschi affetti da SB sono più numerosi rispetto alle femmine, quando queste sono sintomatiche non possono essere considerate un gruppo a rischio inferiore. A questo proposito, un'ipotesi che potrebbe giustificare la differenza esistente nella prevalenza della malattia legata al sesso è stata recentemente avanzata dal gruppo di Anztelevitch.[42] Sulla base di studi su preparati cellulari e tissutali di miocardio canino maschile e femminile si è riscontrato che nei maschi la corrente I_{to} è maggiore, in quanto nelle femmine vi è una cinetica di inattivazione più rapida e verosimilmente una densità di canali inferiore. Quindi, dal momento che la predominanza della corrente I_{to} durante la fase 1 del potenziale d'azione in condizioni di riduzione della corrente I_{Na} favorirebbe il meccanismo aritmico nella malattia,[25] questa diversità nell'intensità della corrente I_{to} potrebbe risultare "protettiva" nel sesso femminile.

Lo studio di Priori et al.[41] ha anche ribadito lo scarso valore predittivo della SEP come parametro prognostico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

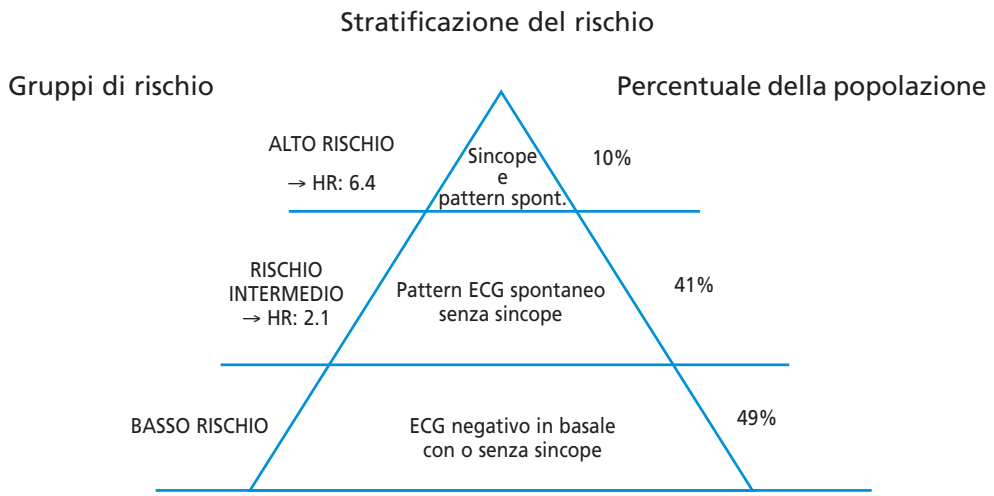

FIGURA 5 Schema elaborato per la stratificazione non invasiva del rischio nei pazienti con sindrome di Brugada. (Modificata da Priori SG.[41])

L'analisi multivariata ha mostrato che la presenza di sincopi in anamnesi in soggetti che presentano sopraslivellamento del tratto ST in basale rappresenta la variabile più significativa di rischio di morte improvvisa. È stato, quindi, delineato un algoritmo prognostico, che permette di dividere i pazienti in tre gruppi di rischio: elevato, intermedio e basso (Figura 5).

Ad alto rischio vanno considerati quei pazienti con pregresse sincopi e che presentano anche sopraslivellamento spontaneo >2 mm all'ECG di superficie; la sola presenza di sincopi in anamnesi, con ECG basale normale non è invece risultata un fattore prognostico indipendente. I soggetti con sopraslivellamento del tratto ST in basale, ma asintomatici, si collocano in una fascia di rischio intermedio. Invece i pazienti che mostrano un ECG diagnostico soltanto durante test con flecainide, anche se portatori di un difetto genetico, rientrano nel gruppo a basso rischio di eventi aritmici. L'analisi di sopravvivenza di pazienti ad alto e a basso rischio ha confermato i risultati dell'analisi multivariata dimostrando la differenza significativa nell'incidenza di arresto cardiaco tra i due gruppi (Figura 6).

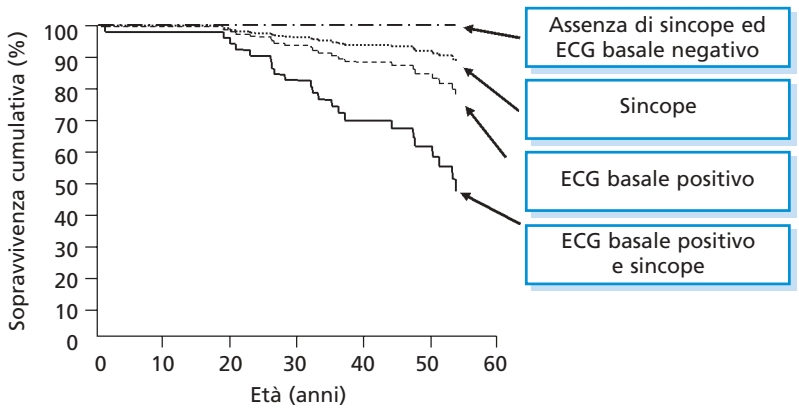

FIGURA 6 Analisi del tempo libero da arresto cardiaco in gruppi di pazienti identificati sulla base delle caratteristiche elettrocardiografiche e della storia clinica. (Riprodotta da Priori SG.[41])

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

TABELLA I Farmaci da evitare nella sindrome di Brugada

CONTROINDICAZIONE ASSOLUTA			
Gruppo	**Categoria**	**Principio attivo**	**Effetto**
Antiaritmici	Classe IA	Ajmalina, disopiramide, procainamide	Proaritmico
	Classe IC	Encainide, flecainide, pilsicainide, propafenone	Proaritmico
Antidepressivi	Triciclici	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, imipramina, lofepramina, ecc.	Proaritmico
CONTROINDICAZIONE RELATIVA			
Gruppo	**Categoria**	**Principio attivo**	**Effetto**
Analgesici	Oppiodi	Propoxifene cloridrato	Sopra ST
Antidepressivi	Non-triciclici	Venlafaxina	Sopra ST
Antiemetici		Dimenidrinato	Sopra ST
Psicolettici	Antipsicotici	Litio	Sopra ST

Gestione clinica dei pazienti

Sulla base di questi risultati, per i pazienti considerati ad alto rischio va preso in considerazione l'impianto di ICD. Invece i pazienti che rientrano nella fascia a basso rischio possono essere rassicurati in merito alla loro prognosi favorevole, vanno seguiti con follow-up regolari al fine di individuare prontamente la comparsa di alterazioni ECGrafiche o manifestazioni aritmiche e vanno informati sulla necessità di comunicare qualunque sintomo, in modo da poter rivalutare periodicamente la loro condizione clinica.

Più complessa è la gestione dei pazienti a rischio intermedio, in cui la strategia terapeutica rimane affidata ancora alla discrezione del clinico. In questo gruppo può essere preso in considerazione l'impianto di un loop recorder, come già proposto da Priori et al. nel 2000,[32] in quanto l'interrogazione periodica del loop recorder potrebbe aiutare a individuare la presenza di aritmie ventricolari clinicamente silenti.

È, inoltre, importante evitare in tutti questi pazienti l'uso sia di farmaci antiaritmici che bloccano il canale del sodio, inclusi gli antidepressivi che presentano tale effetto elettrofisiologico, sia quelli che potrebbero slantentizzare un sopraslivellamento del tratto ST e aumentare il rischio aritmico (Tabella I).

Conclusioni

L'eterogeneità clinica con cui può manifestarsi la SB, unitamente alla scarsa disponibilità di mezzi terapeutici efficaci, rappresenta ancora uno dei più importanti problemi nel delineare una corretta strategia di trattamento per i pazienti.

Verosimilmente un valido aiuto nella conoscenza delle caratteristiche della malattie può derivare dai progressi ottenuti attraverso le scoperte di biologia molecolare. L'analisi genetica permette già di identificare all'interno della famiglia di un soggetto affetto anche i familiari affetti geneticamente con un quadro clinico silente.

Il problema clinico più pressante nella gestione del paziente con sindrome di Brugada riguarda la gestione del soggetto asintomatico in cui il clinico, in assenza di farmaci di efficacia comprovata, è chiamato a scegliere tra l'impianto profilattico di un defibrillatore e la semplice osservazione clinica. Come discusso in questa revisione dell'evidenza pubblicata in letteratura, il ruolo della stimolazione elettrica programmata rimane un importante quesito irrisolto nella stratificazione del rischio dei pazienti affetti da sindrome di Brugada. Pertanto, appare auspicabile che la comunità scientifica collabori allo svolgimento di uno studio multicentrico prospettico per chiarire con una metodologia univoca il ruolo di tale metodica nella valutazione dei soggetti affetti dalla sindrome.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

Bibliografia

1. Priori SG, Barharin J, Hauer RNW, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. Part I and II. *Circulation* 1999;99:518-528; *Eur Heart J* 1999;20:174-195.
2. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management-Part III. *Circulation* 1999; 99: 674-681; *Eur Heart J* 1999;20:174-195.
3. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396.
4. Antzelevitch C. The Brugada Syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 2001;22:356-363.
5. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al. Brugada Syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-809.
6. Miyanuma H, Sakurai M, Odaka, et al. Two cases of idiopathic ventricular fibrillation with interesting electrocardiographic findings. *Kokyu to Junkan. Respiration and Circulation* 1993; 41:287-291.
7. Nakamura M, Isobe M, Imamura H. Incessant ventricular fibrillation attacks in a patient with Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 1998;64:205-206.
8. Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-2600.
9. Remme CA, Wever EF, Wilde AA, et al. Diagnosis and long term follow up of the Brugada Syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:400-409
10. Kasanuki H, Ohmishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277-2285
11. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and Antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-1070.
12. Van Der Berg MP, Wilde AA, Viersma JW, et al. Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of Long QT Syndrome type 3 and Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:630-636.
13. Eckardt L, Kirchof P, Loh P, et al. Brugada Syndrome and supraventricular Tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:680-685.
14. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989;118:1203-1209.
15. Gussak I, Antzelevich C, Bjerregard P, et al. The Brugada Syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *JACC* 1999;33:5-15.
16. Gussak I, Bjerregard P, Hammil SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada Sindrome. *JACC* 2001; 37:1635-1638.
17. Martini B, Nava A, Cannas S, et al. La sindrome "Morte improvvisa giovanile, blocco di branca destra e sopraslivellamento del tratto ST". *GIAC* 1999;3.
18. Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada Syndrome: electrocardiographic features differentiate *SCN5A*-related patients from non-*SCN5A*-related patients. *JACC* 2002;40:357-359.
19. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296.
20. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. *SCN5A* mutation associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-811.
21. Dumaine R, Wang Q, Keating MT, et al. Multiple mechanisms of Na-channel-linked Long QT Syndrome. *Circ Res* 1996;78:916-924.
22. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanism responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada Syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85:803-809.
23. Naccarelli GV, Anztelevich C. The Brugada Syndrome: clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001;110:573-581.
24. Yan GX, Antzelevich C. Cellular basis for the Brugada Syndrome and other mechanism of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-1666.
25. Antzelevich C. The Brugada Syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:268-272.
26. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M. Short-coupled variant of Torsade de Pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206-215.
27. Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *JACC* 1996;27:443-448.
28. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada Syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy *JACC* 2000;36:1646-1653.
29. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome. Consensus Report. *Circulation* 2002;106:2514-2519; *Eur Heart J* 2002;23:1648-1654.
30. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation syndrome: clinical implication of eighty-seven lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:396-404.
31. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The Syndrome of right bundle branch block and ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death-the Brugada Syndrome. *Europace* 1999;1:156-166.
32. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:945-947.
33. Mc Kenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular displasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group of Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on cardiomyopathies of the International Society and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.180.244 Fri, 26 Apr 2024, 22:16:28

Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-218.
34. Bianco M, Bria S, Gianfelici A, et al. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada Syndrome? *Eur Heart J* 2001;22:504-510.
35. Towbin JA. Early repolarization syndrome and the Brugada Syndrome: forme frustes? *Eur Heart J* 2001;22:448-449.
36. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-460.
37. Belhassen B, Viskin S, Fish R. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1301-1312.
38. Suzuki H, Torigoe K, Numata O. Infant case with a malignant form of Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1277-1280.
39. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada Syndrome. Yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002;23:1394-1401.
40. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, et al. Programmed Electrical Stimulation in Brugada Syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:880-887.
41. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural History of Brugada Syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
42. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow JR, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada Syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004-2011.

Indirizzo per la corrispondenza

Silvia G. Priori
Cardiologia Molecolare
IRCCS Fondazione S. Maugeri
via Ferrata, 8
27100 Pavia
Tel.: 0382/592040
Fax: 0382/592059
E-mail: spriori@fsm.it