

PRELUDE

PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTIVE value in the Brugada syndrome

Steering Committee: S.G. Priori (Coordinatore),
D. Corrado, F. Gaita, M. Gasparini, U. Giordano,
C. Pappone, A. Raviele, M. Santini

Quality Control Committee: M. Grillo,
M. Cerrone, C. Napolitano, C. Giustetto,
C. Pandozi

Database Committee: M. Grillo, M. Pepe

G Ital Aritmol Cardioslim 2004;2:99-106

La sindrome di Brugada: caratteristiche cliniche e genetiche

La sindrome di Brugada (SB) è una malattia aritmogena ereditaria responsabile di sincopi e morte cardiaca improvvisa (MCI) in individui con cuore strutturalmente sano, descritta per la prima volta nel 1992.¹ Tale patologia presenta una trasmissione autosomica dominante ed eterogeneità genetica, anche se attualmente soltanto un gene è stato associato all'eziopatogenesi della malattia.

Si tratta del gene *SCN5A*, le cui mutazioni responsabili del fenotipo SB causano una riduzione nella corrente depolarizzante di sodio.² Mutazioni a carico del gene *SCN5A* vengono diagnosticate nel 20-25% circa dei pazienti con diagnosi clinica di SB.³

La diagnosi della malattia si fonda principalmente sul riconoscimento di un caratteristico pattern elettrocardiografico, costituito dalla presenza di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali V_1 - V_3 , talvolta associato a un blocco completo o incompleto di branca destra.⁴ Tale aspetto ECGrafico può essere intermittente e può essere slatentizzato mediante infusione di farmaci bloccanti del canale del sodio (Classe IC), in particolare flecainide o ajmalina.

Il sopraslivellamento del tratto ST associato alla malattia può presentare almeno due diverse morfologie considerate diagnostiche (Fig. 1). L'ECG di tipo I, o pattern "a tenda", è ritenuto quello con l'aspetto più patognomonico della malattia e la sua presenza, in basale o dopo test con flecainide/ajmalina, è considerata diagnostica. Anche l'ECG di tipo II, con morfologia "a sella", è ritenuto suggestivo per la diagnosi di SB, ma soltanto se il sopraslivellamento del tratto ST è >2 mm e preferibilmente se durante test farmacologico si assiste a una sua conversione nel tipo I. La diagnosi di malattia resta più incerta, invece, qualora sia presente un sopraslivellamento "a sella" di entità inferiore a 2 mm, indicato come ECG di tipo III.⁴

Il problema maggiore nella gestione clinica dei pazienti in cui viene diagnosticata la malattia è l'assenza di terapie farmacologiche efficaci nella prevenzione della MCI, per cui l'unica terapia al momento disponibile è rappresentata dall'impianto di ICD.

Risulta, quindi, fondamentale individuare i criteri di

stratificazione prognostica che permettano di selezionare i pazienti ad alto rischio di MCI, in cui è effettivamente indicato l'impianto di un ICD.

Tutti gli studi di stratificazione prognostica nella SB sono concordi nell'affermare che i pazienti resuscitati da un arresto cardiaco (AC) hanno un rischio elevato di recidive, perciò l'impianto di ICD in prevenzione secondaria è considerato un'indicazione di classe I secondo le Linee Guida internazionali.⁵

Lo studio condotto da Priori et al.,⁶ su una popolazione di 200 pazienti, ha dimostrato che il fattore di rischio maggiore nei pazienti con SB e senza storia di AC è l'anamnesi di sincope associata all'evidenza di un pattern ECG spontaneo. Nella stessa analisi, la sola anamnesi di sincope o la presenza di pattern ECG spontaneo nei pazienti asintomatici identificava due gruppi di pazienti a rischio intermedio. Invece la presenza di un pattern ECG evocato dal test provocativo farmacologico, ma non presente all'ECG basale, indipendentemente da una storia di sincope, selezionava la popolazione di pazienti a basso rischio di MCI (Fig. 2).

La stimolazione elettrica programmata: dati contrastanti in letteratura

Nello studio di Priori et al.⁶ la stimolazione elettrica programmata (SEP) non era risultata un criterio predittivo di eventi nella popolazione affetta da SB, in quanto gravata da un'elevata incidenza sia di falsi positivi sia di falsi negativi.

Tuttavia, altri studi, condotti principalmente dal gruppo dei Brugada,⁷⁻¹¹ avevano presentato questa metodica come un valido strumento nell'identificazione del rischio aritmico, sia nei pazienti sintomatici sia in quelli asintomatici.

Nel lavoro pubblicato nel 1998 su 63 pazienti, Brugada et al.⁷ sottolineavano l'alta malignità della patologia, dal momento che l'incidenza di eventi in un follow-up di 34 mesi era risultata simile nella popolazione dei pazienti sintomatici e in quella degli asintomatici. Questa casistica, però, probabilmente aveva selezionato un particolare gruppo di pazienti ad alto rischio aritmico, condizionando il risultato. Infatti, in studi successivi dello stesso gruppo⁹ era riportato che soltanto il

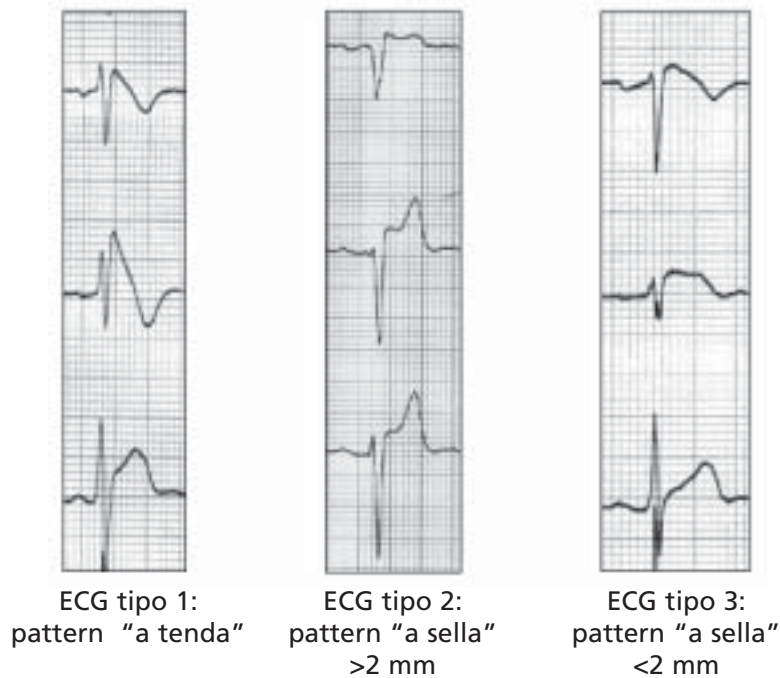
20% dei soggetti asintomatici aveva eventi in un follow-up di 80 mesi. Questi ultimi dati sono più simili a quelli riportati nel 2000 da Priori et al.,³ in cui si evidenzia come la malattia non presenti un'alta incidenza di eventi, soprattutto nei pazienti asintomatici.

In un'analisi sul valore prognostico dello studio elettrofisiologico condotto su 252 pazienti con SB, Brugada et al.⁸ hanno dimostrato che l'accuratezza dell'esame era pari al 67%. Inoltre, il potere predittivo negativo della SEP in questo studio è molto alto, pari al 99%.

Tuttavia, il gruppo dei pazienti asintomatici in questo studio era più giovane rispetto al gruppo di pazienti con sintomi e, in ogni caso, il follow-up breve, di soli 25 mesi, limitava le possibili conclusioni sul reale potere predittivo della SEP nei soggetti asintomatici.

L'ultimo lavoro recentemente pubblicato dallo stesso gruppo ha presentato i risultati dello studio elettrofisiologico sulla popolazione più vasta finora valutata, pari a 443 pazienti.¹⁰ L'accuratezza della SEP in quest'analisi è risultata del 63% in tutta la popolazione e pari, rispettivamente, al 61% nei pazienti con AC progressivo e al 64% nei pazienti senza storia di AC. Analizzando gli stessi dati presentati in questo studio, il nostro gruppo ha, però, dimostrato che la stratificazione prognostica basata su criteri clinici e sull'anamnesi aveva un'accuratezza superiore alla SEP.¹² Infatti sulla base di tale analisi, l'anamnesi per AC presentava un'accuratezza pari all'83% nell'identificare i soggetti a rischio di eventi e l'anamnesi di sincopi aveva un'accuratezza del 73%. In entrambi i casi, quindi, la stratificazione del rischio sulla base dei dati clinici sembra avere un'accuratezza superiore rispetto a quella basata su un esame strumentale quale la SEP.

Un altro problema che rende controverso il valore predittivo della SEP è rappresentato dalla mancanza nei diversi studi pubblicati di un protocollo univoco di SEP e nel riscontro di una scarsa riproducibilità dell'esame. Eckardt et al.¹³ hanno dimostrato che la riproducibilità del risultato della SEP in una popolazione di 41 pazienti affetti da SB era pari soltanto al 55%. Inoltre, in questo studio la percentuale di pazienti inducibili è risultata sovrapponibile nel gruppo dei sintomatici e in quello degli asintomatici. Dallo stesso studio è emerso anche che la scelta di un protocollo più o meno aggressivo può influenzare molto il risultato dell'esame in questi pazienti.



Tre esempi di ECG diagnostici per la sindrome di Brugada. Il primo ECG presenta il sopraslivellamento del tratto ST con morfologia "a tenda"; il secondo ECG mostra un sopraslivellamento del tratto ST con aspetto "a sella"; il terzo esempio rappresenta, invece, il sopraslivellamento del tratto ST "a sella", ma <2 mm, considerato meno patognomnico.

FIGURA 1

Lo studio di Gasparini et al.,¹⁴ come quello di Eckardt et al.,¹³ ha dimostrato che confrontando un gruppo di soggetti affetti da SB con un gruppo di controllo i pazienti affetti da SB risultano più frequentemente inducibili. Tuttavia, anche se l'inducibilità durante SEP a 2 mesi risultava elevata, non si osservava, però, riproducibilità nel protocollo utilizzato per indurre i pazienti, suggerendo quindi che il numero di extrastimoli e l'intervallo di accoppiamento siano fattori fondamentali nel determinare l'inducibilità durante la SEP.

Dai risultati di questi studi emerge, pertanto, che i pazienti affetti da SB presentano una suscettibilità aritmica sicuramente superiore a un gruppo di controllo, ma che essa dipende anche dalla concomitante presenza di fattori modulatori esterni, che limitano la riproducibilità dell'esame, condizionandone un suo utilizzo come mezzo di stratificazione prognostica.

A tutt'oggi mancano dati su un'ampia casistica di soggetti studiati con il medesimo protocollo di induci-

bilità. Colmare questa lacuna è uno degli obiettivi che ci si propone.

Il Progetto "PRELUDE"

L'esigenza di comprendere meglio quale possa essere il ruolo della SEP nell'ambito della SB è un'esigenza comune a diversi gruppi che si occupano di questa patologia. Anche il gruppo dei Brugada, infatti, nonostante abbia prodotto una serie di dati a favore del valore prognostico di questo esame, ne ha sempre presentato le limitazioni, dovute principalmente a follow-up troppo brevi e a differenze demografiche nei due gruppi di pazienti sintomatici e asintomatici.

Proprio la necessità di ottenere dati da uno studio prospettico e non solo dati retrospettivi ha fatto nascere l'esigenza di un protocollo di studio unificato sotto l'egida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiodestimolazione (AIAC). Il PRELUDE (PRogrammed

ELectrical stimUlation preDictivE value in the Brugada syndrome) si propone di arruolare un ampio numero di pazienti affetti dalla malattia e di sottoporli a un'unica linea di trattamento e, soprattutto, a un unico protocollo di studio elettrofisiologico.

Quali pazienti arruolare in PRELUDE

Lo studio PRELUDE si propone di raccogliere i dati di tutti i pazienti con diagnosi di SB, dividendoli in tre diversi gruppi denominati A, B e C. Il gruppo A raccoglie la popolazione di pazienti in cui si intende definire il valore predittivo della SEP, i gruppi B e C rappresentano il "Registro dello studio" e serviranno a definire il denominatore su cui calcolare la percentuale di pazienti italiani con diagnosi di SB con le caratteristiche dei soggetti arruolati nel gruppo A. I dati del Registro saranno anche oggetto di analisi per meglio caratterizzare la malattia. *È fondamentale che gli elettrofisiologi che arruoleranno i pazienti nel progetto PRELUDE arruolino tutti i pazienti consecutivi con diagnosi di SB che giungano alla loro attenzione senza privilegiare l'arruolamento dei soggetti appartenenti al gruppo A, per evitare di creare un artefatto di arruolamento che potrebbe inficiare le conclusioni dello studio.*

Nel gruppo A verranno inclusi i pazienti con diagnosi di SB che presentino un pattern ECG con sopraslivellamento del tratto ST "a tenda" (Fig. 1) o a un ECG

basale o dopo test provocativo con flecainide/ajmalina e che non abbiano avuto un precedente AC. Questi pazienti dovranno eseguire lo studio elettrofisiologico secondo il protocollo definito dallo Steering Committee e presentato nella Tabella I.

I pazienti con sospetta SB, ma che presentino un pattern ECGrafico "a sella" (Fig. 1) >2 mm o in basale o indotto durante test con flecainide/ajmalina (*gruppo B*) verranno arruolati nel Registro e sarà lasciata al Centro arruolante la decisione se sia appropriato eseguire la SEP. I dati clinici di questi pazienti dovranno essere raccolti con cadenza semestrale e, qualora in un successivo momento essi sviluppino un pattern ECG "a tenda", potranno rientrare nel gruppo A (e quindi dovranno essere sottoposti a SEP).

I pazienti con diagnosi di SB, indipendentemente dal pattern ECG, che abbiano già avuto un AC entreranno, invece, nel Registro come *gruppo C*. Infatti questi pazienti sono considerati ad alto rischio di MCI, per cui le Linee Guida consigliano l'impianto di ICD in prevenzione secondaria, indipendentemente dal risultato di uno studio elettrofisiologico, la cui esecuzione verrà lasciata alla decisione del Centro arruolante.

Gruppo A: che cosa prevede il protocollo

La Tabella I mostra il protocollo con cui si debba svolgere lo studio elettrofisiologico cui sottoporre i pa-

TABELLA I

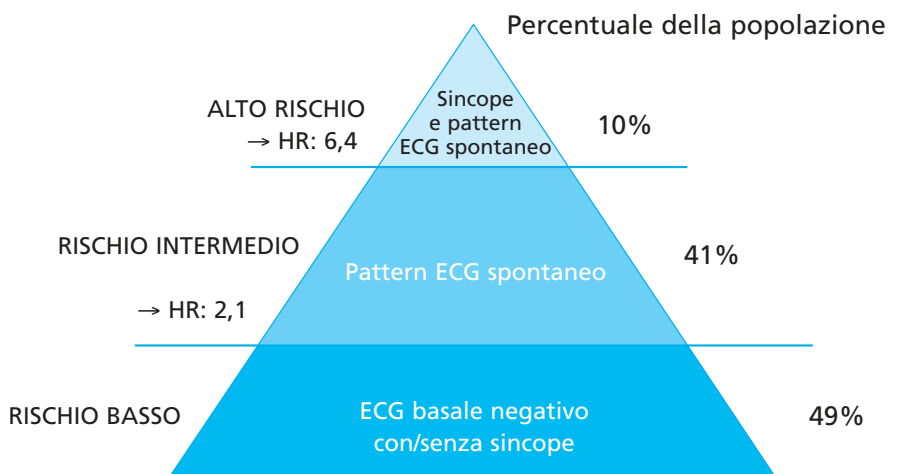
Studio PRELUDE: protocollo di studio elettrofisiologico

1. Due sedi di stimolazione (apice e RVOT) con due cateteri.
2. Effettuare la stimolazione prima dall'apice e poi dal tratto di efflusso per ogni fase.
3. Due drive (600-400 msec) e fino a 3 extrastimoli.
4. Accoppiamento minimo del primo e del secondo extrastimolo 200 msec.
5. Accoppiamento del terzo extrastimolo fino alla refrattarietà.
6. Decremento per ciascun extrastimolo di 20 msec fino a 300 msec, da 300 msec di 10 msec.
7. Ottenuta l'inducibilità dell'aritmia da una sede, il protocollo viene comunque ripetuto anche dalla II sede; inoltre il protocollo con cui si è ottenuta l'induzione dell'aritmia deve essere ripetuto *una singola volta* per valutarne la riproducibilità.

SEP POSITIVA SE INDUCIBILE:

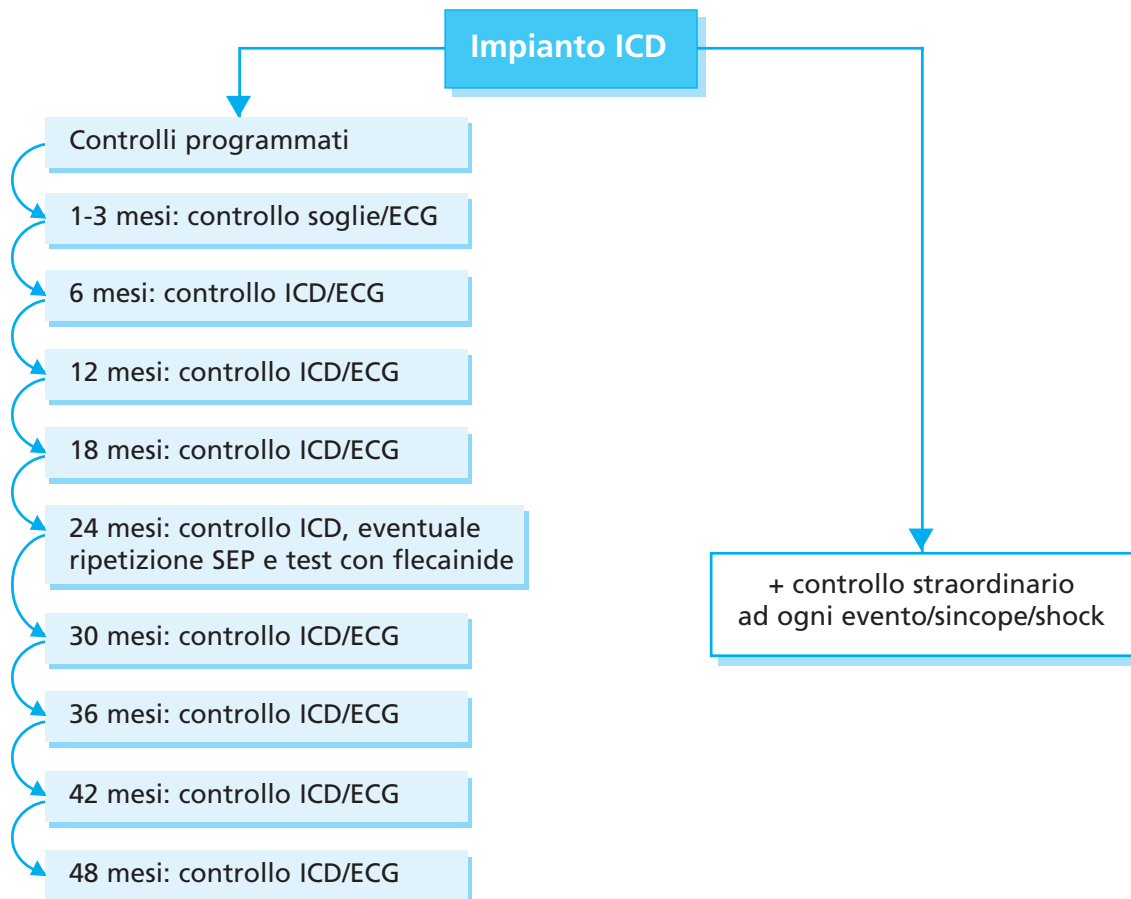
- Fibrillazione ventricolare
- Tachicardia ventricolare sostenuta
- Tachicardia ventricolare non sostenuta ma sincopale

PRogrammed ELectrical stimulation predictivE value in the Brugada syndrome



Stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa in pazienti con sindrome di Brugada, sulla base dei parametri clinici. HR: hazard ratio. (Modificata da Priori et al., 2000.)

FIGURA 2



Schema dei controlli clinici programmati secondo il protocollo PRELUDE nei pazienti in cui viene impiantato un ICD.

FIGURA 3

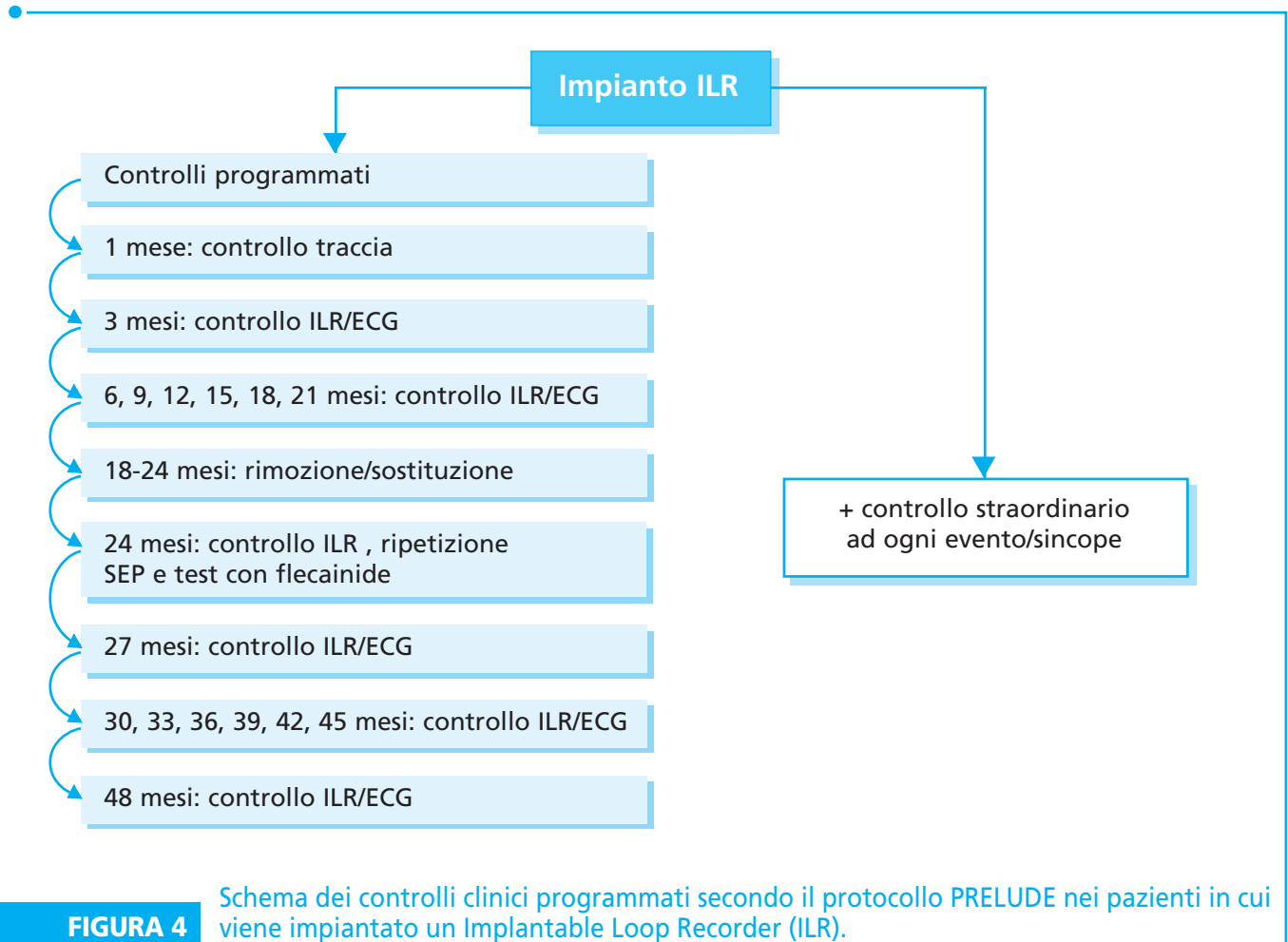


FIGURA 4

Schema dei controlli clinici programmati secondo il protocollo PRELUDE nei pazienti in cui viene impiantato un Implantable Loop Recorder (ILR).

zienti inclusi nel gruppo A. La SEP sarà ritenuta positiva qualora induca una fibrillazione ventricolare (FV) o una tachicardia ventricolare (TV), monomorfa o polimorfa, sostenuta (<30 sec) o una TV non sostenuta, ma con compromissione emodinamica del paziente (sincope).

Ai pazienti in cui la SEP risulterà positiva verrà proposto l'impianto di ICD e successivamente verranno sottoposti a periodici controlli almeno semestrali, per raccogliere i dati clinici e di interrogazione del dispositivo (Fig. 3).

Ai pazienti non inducibili con il protocollo di SEP verrà proposto l'impianto di un Implantable Loop Recorder (ILR) con controlli periodici successivi a cadenza semestrale (Fig. 4).

Qualora, tuttavia, i pazienti rifiutino l'impianto di un dispositivo non verranno esclusi dallo studio, dal

momento che l'endpoint primario del PRELUDE è la valutazione del valore predittivo della SEP. L'intero protocollo dello studio è riassunto nella Figura 5.

Come arruolare i pazienti

La raccolta dei dati di arruolamento e di follow-up dello studio PRELUDE si svolgerà mediante la compilazione di moduli on-line. Il sito internet dello studio è consultabile all'indirizzo: www.RDES.com/prelude.

Nel momento in cui un operatore si collega per la prima volta al sito Web, troverà le istruzioni per la registrazione del proprio Centro, in modo da ottenere un codice identificativo del Centro e una password. Questa procedura iniziale permette di inserire i dati anagrafici di un paziente e ricevere un codice che lo renda anonimo per il Centro Coordinatore. I dati immessi da

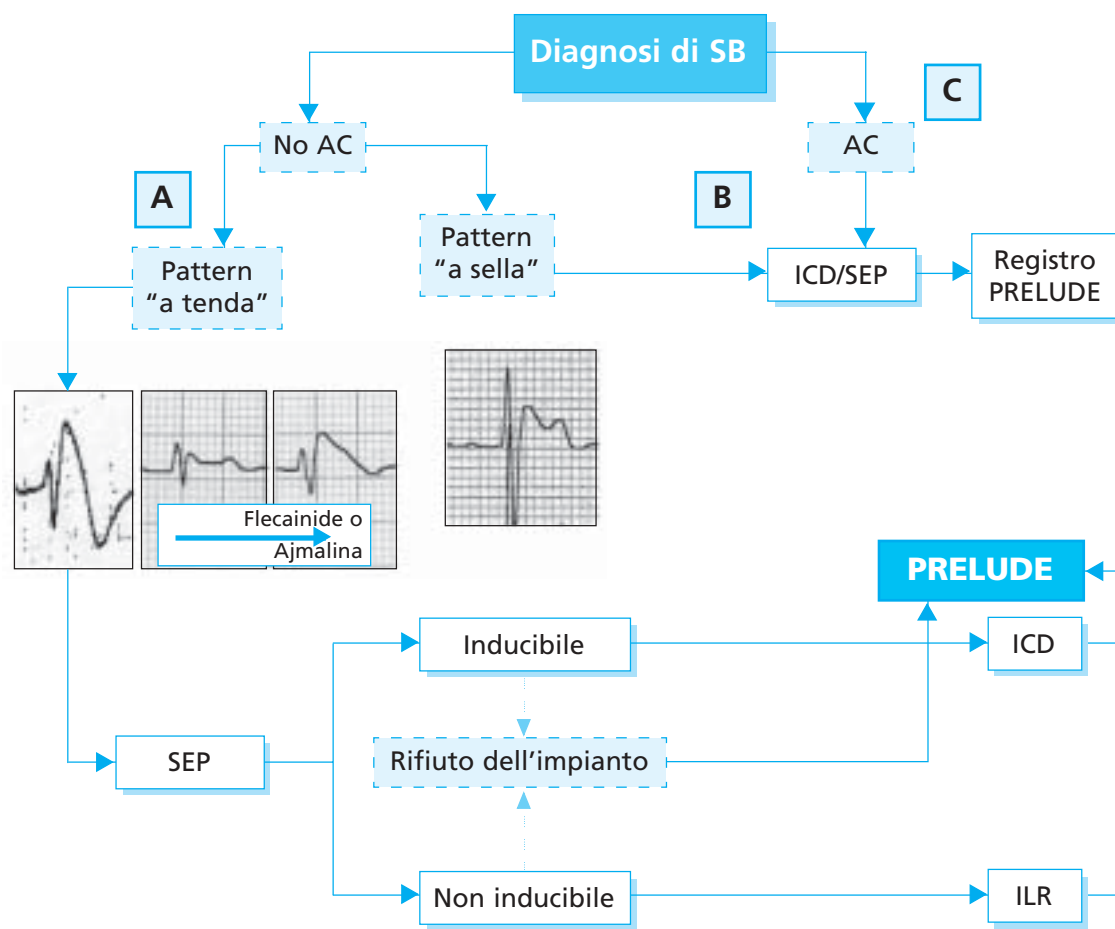


FIGURA 5 Schema riassuntivo del protocollo PRELUDE. Diverse strategie di trattamento dei pazienti in base al gruppo di arruolamento cui vengono assegnati. AC: arresto cardiaco; SEP: stimolazione elettrica programmata; ILR: implantable loop recorder.

ciascun Centro saranno consultabili dagli operatori di quel Centro in modo tale che sia possibile recuperare informazioni sui pazienti arruolati in qualunque momento. Ogni Centro può accedere solo ai propri pazienti, mentre il Centro Coordinatore può accedere in sola lettura ai dati di tutti i pazienti arruolati. Una volta ottenuto il codice del paziente, il Centro arruolante dovrà inviare via fax al Centro Coordinatore (0382-592094) un singolo ECG del paziente da arruolare che ne mostri il pattern ECG. Questa procedura permette di ricevere da parte del Centro Coordinatore l'ok per l'arruolamento e la conferma del gruppo di appartenenza del paziente e procedere, pertanto, all'inserimento dei dati relativi allo studio. Una volta completato l'inserimento dei dati e confermata la "chiusura" della

scheda, i dati non saranno più modificabili.

Lo studio si propone di avere una durata di 5 anni, i medici che arruolano i pazienti nello studio potranno inviare campioni di sangue (10 cc in sodio citrato) al Centro Coordinatore presso la Cardiologia Molecolare Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia per l'esecuzione dell'analisi genetica.

Aspetti etici e medico-legali di PRELUDE

Il Protocollo PRELUDE è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione Salvatore Maugeri che ha pure approvato il consenso informato che i pazienti dovranno firmare qualora accettino di acconsentire che

i propri dati vengano inseriti nel database. Poiché PRELUDE applica le raccomandazioni internazionali per la gestione dei pazienti con sindrome di Brugada, esso si configura non come un "protocollo di ricerca clinica", ma come un Registro di dati clinici sul territorio Nazionale.

Conclusioni

PRELUDE è sorto dall'esigenza di comprendere più a fondo il ruolo che lo studio elettrofisiologico riveste nella stratificazione prognostica di una malattia di recente descrizione, quale è la SB. Infatti, soltanto la valutazione prospettica di un'ampia casistica di pazienti raggruppati secondo criteri di diagnosi e trattamento univoci permetterà di chiarire se questa metodica può rivelarsi utile nella stratificazione del rischio di MCI anche in questa patologia, come in altre cardiopatie o se sia necessario identificare altri criteri per selezionare i pazienti ad alto rischio di MCI.

Inoltre, la possibilità di raccogliere i dati dei pazienti affetti da SB non arruolabili nel braccio di studio in un Registro permetterà di disporre di una casistica molto ampia di pazienti e di ampliare, di conseguenza, le conoscenze sulle caratteristiche cliniche di questa malattia.

Ringraziamenti. Il PRELUDE è un progetto ufficiale dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC). L'organizzazione per il data-entry e il supporto informatico sono stati realizzati grazie a un grant di Medtronic Italia e di Guidant Italia.

Bibliografia

1. 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.
2. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296.
3. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and gene-

tic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-2515.

4. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2002;23:1648-1654 e *Circulation* 2002;106:2514-2519.
5. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
6. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
7. 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.
8. Brugada P, Geelen P, Brugada R, et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1004-1007.
9. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-78.
10. Brugada P, Brugada R, Mont L, et al. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:455-457.
11. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092-3096.
12. Priori SG, Grillo M. To the editor. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1131-1133.
13. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002;23:1394-1401.
14. 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.

Indirizzo per la corrispondenza

Silvia G. Priori
Cardiologia Molecolare
IRCCS Fondazione S. Maugeri
Via Ferrata, 8
27100 Pavia
Tel.: 0382592040
Fax: 0382592094
E-mail: spriori@fsm.it