

La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico

Massimiliano Grillo*, Carlo Napolitano*, Raffaella Bloise*, Silvia G. Priori*§

*Cardiologia Molecolare, IRCCS Fondazione S. Maugeri, §Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi, Pavia

Key words:
Arrhythmias;
Cardiac arrest;
Implantable
cardioverter-
defibrillator.

Brugada syndrome is an arrhythmogenic disease, characterized by syncope and sudden cardiac death, with a typical electrocardiographic pattern: right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads. Only recently, the first gene causing Brugada syndrome has been demonstrated by the identification of mutations in *SCN5A*, the gene encoding for the cardiac sodium channel, also responsible for the LQT3 subtype of long QT syndrome.

Despite the knowledge on Brugada syndrome has dramatically improved in the recent years, the clinical management is still often empirical and limited by the lack of pharmacological therapies. Therefore, the implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is the only life-saving option for high-risk patients. However, life-long implant in young individuals may have a major impact on the quality of life and it is not free from complications. Therefore, the identification of a robust risk stratification algorithm is of utmost importance to limit the use of ICD to the higher risk individuals. Programmed electrical stimulation has been proposed but this approach appears to have a low positive predictive value, thus leading to implants in many asymptomatic patients.

Recently, we analyzed data from 200 Brugada syndrome patients, one of the largest groups so far reported, and we showed that the best predictor of cardiac events is the presence of a spontaneous abnormal ECG pattern associated with history of syncope. In the present article we will review the clinical characteristic of Brugada syndrome and point out a possible risk stratification scheme.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (9): 919-927)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 10 aprile 2002; nuova stesura il 16 giugno 2002; accettato il 24 giugno 2002.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Silvia G. Priori

Cardiologia Molecolare
IRCCS Fondazione
S. Maugeri
Via Ferrata, 8
27100 Pavia
E-mail: spriori@fsm.it

Introduzione

La sindrome di Brugada (SB) è una malattia aritmogena ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da sincope e/o morte cardiaca improvvisa. Si presenta con un caratteristico pattern elettrocardiografico, caratterizzato da soprasslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre e blocco di branca destra.

La descrizione del tipico quadro elettrocardiografico fu riportata già da Osher e Wolff¹ nel 1953, come aspetto simulante un infarto miocardico acuto ma senza alterazioni strutturali né ischemiche e con quadro elettrolitico normale.

La prima associazione con aritmie ventricolari fu descritta nel 1989: Martini et al.² pubblicarono i dati relativi a 6 pazienti con apparente fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica, 3 dei quali avevano un quadro elettrocardiografico caratterizzato da soprasslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre associato a blocco di branca destra e inversione dell'onda T.

Soltanto nel 1992³ questo pattern elettrocardiografico fu descritto, da P. Brugada e J. Brugada, come parte di una distinta entità clinica associata ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa. I dati si riferivano ad un gruppo di 8 pazienti resuscitati da arresto cardiaco, con cuore strutturalmente integro e con l'evidenza delle tipiche alterazioni elettrocardiografiche.

Nonostante i numerosi tentativi per identificare un approccio farmacologico efficace, o almeno in grado di impedire le manifestazioni aritmiche maligne, a tutt'oggi non è ancora disponibile un trattamento che riduca significativamente il numero e la gravità delle manifestazioni. L'unico presidio in grado di ridurre la mortalità nei pazienti affetti dalla sindrome è il cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (ICD). Poiché l'impianto del defibrillatore è un trattamento non scevro da rischi e che comunque deteriora la qualità di vita del paziente, l'attenzione della comunità scientifica si è oggi focalizzata sull'identificazione dei parametri in grado di quantificare il rischio aritmico.

Epidemiologia

A causa dell'eterogeneo fenotipo clinico, dei criteri diagnostici^{4,5} non univoci e delle conoscenze ancora incomplete sulla malattia, risulta difficile stabilirne l'esatta prevalenza nella popolazione.

Nel 6-10%⁶ dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco non sono dimostrabili patologie strutturali cardiache. Anche l'indagine autoptica, in vittime di morte improvvisa, riporta una percentuale simile di soggetti in cui non viene identificata una patologia cardiaca. La SB sembra responsabile di episodi di FV idiopatica in una percentuale variabile tra il 3 e il 60% dei casi^{5,7}.

Le manifestazioni della SB si presentano più frequentemente in giovani maschi (con rapporto maschi/femmine di 8:1) con età compresa tra 30 e 40 anni^{8,9}. In letteratura sono tuttavia descritti casi in un ampio range di età (0-77 anni)^{4,8-10}.

Gli eventi aritmici della malattia si presentano solitamente di notte, caratteristica per la quale questa patologia viene chiamata con nome diverso in varie regioni asiatiche: "Lai Tai" (morte nel sonno) in Thailandia, "Bangungut" (urlo seguito da morte improvvisa durante il sonno) nelle Filippine, "Pokkuri" (morte improvvisa ed inaspettata durante la notte) in Giappone¹¹.

Ipotesi eziopatogenetiche

Le basi genetiche della SB sono state dimostrate nel 1998^{7,12,13} con l'identificazione di mutazioni a carico del gene *SCN5A*, che codifica per il canale cardiaco del sodio, gene già individuato nel 1995 come responsabile di una variante della sindrome del QT lungo (LQT3)^{14,15}. Il risultato funzionale delle mutazioni è una riduzione della corrente I_{Na} (corrente del sodio che regola la fase 0 del potenziale d'azione) nella fase precoce del potenziale d'azione, causato da un incremento della velocità di inattivazione. Ad oggi, mutazioni di *SCN5A* si riscontrano in circa il 20% dei pazienti con diagnosi clinica di SB.

Si pensa che le basi del quadro elettrocardiografico della SB possano risiedere in un'alterazione delle correnti ioniche ripolarizzanti al termine di fase 1 del potenziale d'azione delle cellule epicardiche del ventricolo destro¹⁶. In questa fase, una perdita della corrente in entrata di sodio, per riduzione o per accelerata inattivazione, altera l'equilibrio dei gradienti di voltaggio, lasciando una maggiore predominanza di corrente ripolarizzante in uscita (I_{to}), responsabile dell'onda J all'ECG. In condizioni normali l'onda J è relativamente piccola, poiché gran parte della ripolarizzazione dell'epicardio del ventricolo destro è inscritta nel QRS. In condizioni patologiche, l'accentuazione dello "spike" di ripolarizzazione del ventricolo destro, che determina un incremento dell'onda J,

si traduce all'ECG come sopraslivellamento del tratto ST¹⁷. In questa situazione, se la ripolarizzazione dell'epicardio precede la ripolarizzazione delle cellule delle regioni endocardiche, si crea una rettilineizzazione del tratto ST con una configurazione elettrocardiografica "saddle-back" (o a sella), con onda T positiva. Mentre un'ulteriore accentuazione dello "spike", accompagnata da un prolungamento del potenziale d'azione epicardico, determina un'inversione dei gradienti di voltaggio transmurali e della direzione della ripolarizzazione attraverso la parete ventricolare destra, con lo sviluppo di un sopraslivellamento del tratto ST "coved-type" (o convesso), seguito da un'onda T negativa¹⁸.

Per quanto riguarda il meccanismo elettrofisiologico delle aritmie nella SB, Antzelevitch⁴ ipotizza un meccanismo di rientro funzionale di fase 2 legato ad una disomogenea ripolarizzazione tra endocardio ed epicardio (ipotesi funzionale). La perdita della normale ripolarizzazione del potenziale d'azione nelle cellule epicardiche, ma non in quelle endocardiche, determina una marcata dispersione transmurale della ripolarizzazione e della refrattarietà, responsabile di una finestra vulnerabile che facilita un circuito di rientro con una conseguente aritmia ventricolare ripetitiva. In diversi studi clinici è stato dimostrato che un'extrasistole ventricolare con un intervallo di accoppiamento breve (250-300 ms) precede episodi di FV o tachicardia ventricolare (TV) polimorfa^{19,20}. Kaki-shita et al.²¹ e Kasanuki et al.²² hanno tuttavia riportato alcuni casi clinici in cui anche un singolo battito ventricolare prematuro, con un intervallo di accoppiamento > 300 ms, è stato in grado di scatenare una FV in pazienti con SB.

Questa teoria eziopatogenetica, in grado di spiegare le caratteristiche del quadro elettrocardiografico, non è però condivisa da tutti i gruppi di studio. Altri autori^{2,21,23-25} sostengono che alla base della SB vi sia una miocardiopatia familiare autosomica dominante, che coinvolge la parete libera del ventricolo destro e il sistema di conduzione, in grado di spiegare sia il pattern elettrocardiografico, sia l'instabilità elettrica ventricolare (ipotesi strutturale). Secondo questa ipotesi, il ritardo di conduzione lungo la branca destra è espressione di una lesione del sistema di conduzione a livello settale e/o a livello periferico nel tratto di efflusso del ventricolo destro.

Nonostante la presenza di diversi lavori a sostegno dell'ipotesi strutturale, tale ipotesi non spiega tuttavia alcune caratteristiche peculiari della sindrome come la natura transiente del pattern elettrocardiografico, la mancanza di modificazioni elettrocardiografiche durante test farmacologico con antiaritmici di classe IC in pazienti con provata displasia aritmogena e l'assenza di alterazioni macroscopiche nei pazienti clinicamente e geneticamente affetti. Inoltre risulta difficile trovare un nesso fisiopatologico tra mutazioni di *SCN5A* e alterazioni strutturali del miocardio.

Eterogeneità fenotipica

Una delle caratteristiche peculiari di questa malattia è l'ampia variabilità fenotipica, sia per quanto riguarda la sintomatologia, sia per l'aspetto elettrocardiografico, sia per la penetranza incompleta.

Le manifestazioni cliniche, a seconda delle caratteristiche e del grado di malignità delle aritmie alle quali sono correlate, possono comprendere un ampio corteo sintomatologico. I pazienti affetti da SB infatti possono essere del tutto asintomatici o presentare sintomi minori, quali cardiopalmo o vertigine, ma possono anche manifestare sincope e arresto cardiaco. Il quadro elettrocardiografico sottostante gli eventi può variare dalla semplice extrasistolia ventricolare o sopraventricolare, ad episodi di TV, sostenuta o non sostenuta, fino alla FV. Le sincopi, in correlazione alla durata e al tipo di aritmia, possono essere accompagnate da respiro agonico, perdita del controllo degli sfinteri, contrazioni tonico-cloniche e perdita della memoria a breve termine, verosimilmente da anossia cerebrale.

L'eterogeneità fenotipica riguarda anche l'ECG. Il pattern elettrocardiografico può variare come entità, morfologia e slatentizzarsi durante test farmacologico; per tale motivo viene definito "dinamico".

Un'ulteriore variabilità fenotipica è determinata dalla penetranza incompleta all'interno della stessa famiglia. La SB infatti, anche se geneticamente presente in più membri della stessa famiglia, non ha caratteristiche specifiche che possano aiutare il cardiologo al management clinico del paziente. La malattia può manifestarsi in diversi soggetti della stessa famiglia con grado diverso di malignità o anche non manifestarsi. Ad eccezione della diagnostica molecolare, non è a tutt'oggi possibile, una volta identificato un soggetto portatore della malattia, porre o escludere con certezza la diagnosi agli altri membri della famiglia, a seconda della presenza o meno di segni elettrocardiografici o di sintomi o di fattori scatenanti gli eventi aritmici.

Aspetti elettrocardiografici

Le anomalie elettrocardiografiche della SB riguardano il comportamento del sopraslivellamento del tratto ST e il disturbo di conduzione lungo la branca destra.

Il sopraslivellamento del tratto ST può non manifestarsi in tutte le derivazioni precordiali destre e può assumere i due aspetti morfologici caratteristici ("coved-type" o "saddle-back"). In molti soggetti il tratto ST ha un comportamento dinamico, cioè sia la morfologia, sia l'entità del sopraslivellamento del tratto ST possono variare nel tempo^{8,23,26}. Inoltre in più del 40% dei pazienti l'ECG può periodicamente normalizzarsi limitando così le possibilità di diagnosi¹⁶. Si considera significativo un sopraslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm in V_1 - V_3 in basale o dopo test provocativo.

L'altro elemento elettrocardiografico caratteristico è il blocco di branca destra. Non è ancora del tutto chiaro se tale alterazione sia realmente presente in questa sindrome o se rappresenti una ripolarizzazione precoce dell'epicardio del ventricolo destro. Alcuni autori quindi preferiscono parlare di "pseudo-blocco di branca destra" o di "pattern tipo blocco di branca destra" a causa dell'infrequente riscontro dell'onda S in V_5 - V_6 , caratteristica peculiare del blocco di branca destra, e per l'usuale riscontro di una durata normale del QRS²⁷.

Inoltre, in circa il 30-50% dei pazienti affetti da SB, vi è il riscontro di un intervallo PR prolungato con blocco atrioventricolare di I grado^{23,28}.

Le aritmie che caratteristicamente si registrano in questi pazienti sono TV polimorfe e FV. Alcuni degli episodi aritmici terminano spontaneamente, altri persistono causando il collasso cardiocircolatorio. Non di rado nei pazienti resuscitati, l'aritmia si presenta più volte nello stesso giorno e nei giorni seguenti, per poi spegnersi gradualmente (tempeste aritmiche)^{29,30}. In pazienti portatori di ICD è stato osservato che la tachicardia inizia senza precedenti variazioni del ciclo RR³¹, quindi senza una sequenza elettrocardiografica caratteristica che preceda l'evento aritmico.

Resta infine da segnalare che circa il 10% dei pazienti con SB presenta anche episodi di fibrillazione atriale parossistica^{16,32}. Studi recenti³³ hanno dimostrato un'interessante associazione tra SB e tachicardie sopraventricolari. Questo fa supporre che il substrato aritmogeno in questa sindrome potrebbe non essere limitato a livello ventricolare.

Fattori scatenanti

Anche se sono note diverse condizioni che possono modificare in modo significativo il quadro elettrocardiografico dei pazienti con SB, fino ad oggi non si è riusciti ad identificare i fattori scatenanti gli eventi cardiaci maggiori.

Miyazaki et al.³⁴ sono stati i primi a mettere in evidenza la variabilità del quadro elettrocardiografico ed in particolare come l'entità del sopraslivellamento del tratto ST possa essere influenzato da numerosi fattori.

Maggiormente indagato è oggi il ruolo dell'attività vagale e della temperatura come possibili eventi scatenanti delle aritmie nei pazienti con SB.

Vari studi hanno ipotizzato che l'aritmia possa instaurarsi con meccanismo bradicardia-dipendente^{17,22,26,35,36}. Questa caratteristica giustificherebbe l'alta incidenza di morte cardiaca improvvisa durante la notte. Anche tra i portatori di ICD, il 30% degli episodi aritmici documentati, si colloca tra la mezzanotte e le sei di mattina. Bisogna però sottolineare che non in tutti i pazienti gli episodi aritmici si verificano di notte³².

Dati interessanti stanno emergendo sulla possibilità della temperatura di influenzare le manifestazioni fenotipiche. P. Brugada e J. Brugada³, nel lavoro del

1992, hanno riportato il caso di 1 paziente che è andato incontro a episodi multipli di TV durante episodi febbrili. Anche dati sperimentali sembrano avvalorare questa ipotesi mettendo in evidenza come la temperatura sia in grado di modulare l'espressione di specifiche mutazioni a carico del gene *SCN5A*³⁷.

Diagnosi

L'iter per porre diagnosi di SB risulta complesso: le manifestazioni cliniche eterogenee, la variabilità nel tempo del quadro elettrocardiografico e le incomplete conoscenze delle basi genetiche limitano le possibilità di diagnosi.

Il *gold standard* per la diagnosi di SB è costituito dall'analisi molecolare. L'identificazione di una mutazione genetica sul gene *SCN5A* pone diagnosi di certezza della patologia ma a tutt'oggi è possibile solo in una ridotta percentuale dei casi, si stima circa il 20% dei pazienti sicuramente affetti clinicamente.

Pertanto il principale strumento diagnostico è costituito dall'ECG a 12 derivazioni. Viene considerato diagnostico un tracciato con la presenza di un sopraslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm, in almeno due delle derivazioni precordiali destre e blocco di branca destra, completo o incompleto. In caso di più registrazioni elettrocardiografiche di uno stesso paziente si fa riferimento al tracciato dove il sopraslivellamento del tratto ST è di maggiore entità⁵ (Tab. I).

In alcuni pazienti il riscontro di un pattern elettrocardiografico tipico, unitamente alla storia personale di episodi sincopali e/o arresto cardiaco resuscitato, permettono di porre diagnosi di SB. Risulta invece più complesso individuare e diagnosticare come affetti i pazienti asintomatici ed i pazienti sintomatici ma con un quadro elettrocardiografico normale, per i quali sono necessari ulteriori esami clinici e strumentali.

Alcuni autori sostengono che il posizionamento degli elettrodi in spazi intercostali superiori (II, III) aumenti la sensibilità e la specificità dell'indagine elettrocardiografica^{38,39}.

L'iniziale ottimismo che la diagnosi di SB si potesse porre semplicemente sul riscontro di precise alterazioni elettrocardiografiche, è stato mitigato sia dall'alta incidenza di falsi positivi che di falsi negativi. I falsi positivi sono probabilmente dovuti all'assunzione di farmaci o alla presenza di malattie diverse dalla SB (per

esempio il timoma) che possono dare un pattern "Brugada-like" all'ECG; i falsi negativi sono invece correlabili al comportamento dinamico del quadro elettrocardiografico nei pazienti affetti da SB²⁷. A tutt'oggi l'esame fondamentale per slatentizzare le anomalie elettrocardiografiche nascoste è il test farmacologico con farmaci bloccanti i canali del sodio, somministrati per via endovenosa in bolo lento (ajmalina 1 mg/kg; procainamide 10 mg/kg; flecainide 2 mg/kg).

I bloccanti dei canali del sodio sembrano facilitare la perdita della fase di "plateau" delle cellule epicardiche del ventricolo destro, dovuto ad uno sbilanciamento tra correnti in entrata ed in uscita alla fine della fase 1 del potenziale d'azione. Vanno quindi a ridurre il gradiente di I_{Na} , che nei pazienti con mutazioni a carico del gene *SCN5A* è già ridotto.

In seguito all'infusione di farmaci antiaritmici di classe IA e IC si può quindi evidenziare la comparsa o l'accentuazione del sopraslivellamento del tratto ST all'ECG di superficie (Fig. 1). Brugada et al.⁴⁰ hanno indicato la somministrazione di ajmalina o flecainide come test diagnostico per identificare le forme frustre di SB, attribuendo a tale test una sensibilità ed una specificità del 100%. Affermano infatti che nel loro studio hanno registrato una correlazione tra fenotipo (ECG tipico della sindrome, spontaneo o slatentizzato dal farmaco) e genotipo (presenza del difetto genetico) nel 100% dei casi⁴¹.

Lo stesso risultato non è stato confermato dal nostro studio⁴² con la dimostrazione di una minore sensibilità del test con farmaci bloccanti i canali del sodio, rivelatosi incapace di smascherare diversi "silent gene carriers" (valore predittivo positivo 35%)⁴³.

Un altro strumento utile per confermare la diagnosi è il test ergometrico. Anche se la specificità del test non è elevata, è stato rilevato che nel 35%³⁶ dei pazienti affetti si ha una riduzione del sopraslivellamento del tratto ST durante l'incremento di lavoro e un ritorno al basale in recupero. Si pensa che questo possa essere correlato alle variazioni di frequenza¹⁸ e al tono autonomo.

Diagnosi differenziale

Il riscontro di un sopraslivellamento del tratto ST è stato osservato in svariate condizioni cliniche e sperimentali e quindi non risulta una caratteristica unica e diagnostica per la SB.

Ci sono diverse patologie cardiache che possono presentare questa caratteristica elettrocardiografica come ad esempio l'ischemia acuta settale, la displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVD), gli aneurismi ventricolari e la ripolarizzazione precoce.

Anche alcune patologie extracardiache possono associarsi a questa caratteristica elettrocardiografica: squilibri elettrolitici (ipercalcemia, iperkaliemia), disordini metabolici, accidenti polmonari (tromboembo-

Tabella I. Criteri diagnostici della sindrome di Brugada.

Blocco di branca destra completo o incompleto
Sopraslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm in V_1 - V_3 in basale o dopo somministrazione di farmaci bloccanti i canali del sodio
Esclusione di patologie cardiache strutturali e farmaci che simulano il quadro elettrocardiografico della sindrome
Presenza di mutazione su <i>SCN5A</i> associato a deficit funzionale del canale del sodio

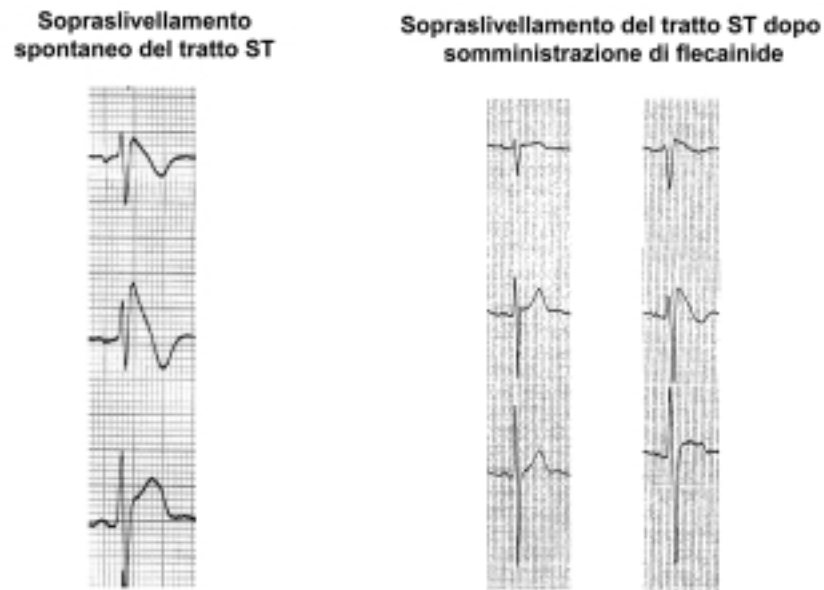


Figura 1. Pattern elettrocardiografico spontaneo (a sinistra) e diagnostico solo dopo somministrazione di flecainide (a destra).

lia polmonare acuta), malattie infiammatorie (malattia di Chagas), patologie a carico del sistema nervoso centrale e periferico (lesioni cerebrali, emorragia subaracnoidea, atassia di Friedrich, deficit di tiamina), tumori del mediastino, miopatie (distrofia di Duchenne, malattia di Steinert), il *pectus excavatum*, gli aneurismi aortici dissecanti, il sovradosaggio di antidepressivi eterociclici⁴⁴ e l'intossicazione da cocaina.

La patologia più frequentemente posta in diagnosi differenziale con la SB è l'ARVD. Esistono opinioni discordanti sulla possibile relazione tra le due malattie, alcuni autori ritengono che la SB sia una forma frustra dell'ARVD. Quest'ultima è una malattia del muscolo cardiaco, caratterizzata da un rimodellamento fibroadiposo del ventricolo destro. Interessa solitamente in modo segmentario il ventricolo destro, ma in alcuni casi anche massivamente, diventando responsabile di insufficienza cardiaca⁴⁵. L'ARVD viene diagnosticata più frequentemente in giovani maschi, anche se è stata osservata ad ogni età ed in entrambi i sessi. I sintomi propri della sindrome vanno dal cardiopalmo alla sincope. La malattia è spesso familiare (30%) e mostra una trasmissione di tipo autosomico dominante. La diagnosi definitiva di ARVD si basa sulla dimostrazione istologica del rimodellamento transmurale fibroadiposo del miocardio ventricolare. Risulta però difficile porre diagnosi basandosi su biopsie del ventricolo destro, sia per la natura segmentaria della malattia, sia per il raro coinvolgimento del setto interventricolare, con conseguenti falsi negativi⁴⁶.

La risonanza magnetica riveste un ruolo fondamentale nell'evidenziare un'eventuale sostituzione adiposa del ventricolo destro. L'ecografia bidimensionale è invece un'indagine tuttora discussa per quanto riguarda la sua capacità di identificare correttamente potenziali

alterazioni minime delle strutture esplorate, in particolare del ventricolo destro. Nei pazienti con SB questi esami strumentali risultano negativi così come l'esame istologico.

Gli autori che sostengono la teoria che la SB e l'ARVD siano due varianti della stessa malattia, focalizzano l'attenzione sull'inadeguatezza degli strumenti diagnostici a disposizione per identificare le anomalie cardiache strutturali di minima entità.

Per giungere alla diagnosi è necessario quindi integrare i dati provenienti da una minuziosa raccolta anamnestica, da un attento esame clinico e da mirati esami strumentali e di laboratorio. L'analisi genetica attualmente serve a confermare una diagnosi clinica, ma, poiché fino ad ora non sono noti tutti i geni-malattia, un risultato negativo non può escludere la presenza della SB. Questa analisi mostra inoltre la sua utilità nell'identificare i possibili familiari "gene carriers", dopo che la mutazione è stata individuata nel probando.

Terapia

Una terapia farmacologica con una provata efficacia nell'aumentare la sopravvivenza nei pazienti con SB non è al momento disponibile.

Su basi teoriche la chinidina, vagolitico che blocca I_{to} , potrebbe essere utile nella terapia di questa sindrome, almeno nei casi con chiara azione del sistema parasimpatico nell'accentuazione del sopraslivellamento del tratto ST^{5,9,47,48}.

L'amiodarone ed i betabloccanti non hanno mostrato alcun effetto positivo. Dal confronto tra le curve di sopravvivenza di pazienti trattati con questi farmaci e pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore, non si

sono evidenziate differenze significative nell'incidenza di nuovi eventi.

Van Den Berg et al.³² hanno suggerito l'impianto di pacemaker a scopo terapeutico basandosi sul razionale che c'è una variante della SB con TV e FV bradicardia-dipendente.

L'unico trattamento con provata efficacia oggi disponibile è l'impianto di un defibrillatore automatico. Questo tipo di intervento comporta però un deterioramento della qualità di vita dei pazienti (presenza di corpo estraneo, parziale limitazione di alcuni movimenti dell'arto superiore vicino all'impianto, rottura dei cateteri, infezione della tasca che accoglie il defibrillatore, scariche inappropriate e malfunzionamenti). L'approccio con ICD non può essere messo in dubbio in presenza di pazienti sintomatici con SB. Discutibili sono invece le indicazioni all'impianto in soggetti asintomatici che presentino il solo aspetto elettrocardiografico tipico della sindrome⁴². L'uso dell'ICD nella SB è stato recentemente valutato dalla Task Force sulla morte cardiaca improvvisa della Società Europea di Cardiologia (Fig. 2)⁴⁹.

Stratificazione del rischio

Da alcuni dati epidemiologici riportati in letteratura³ emerge che il 30% dei pazienti con eventi cardiaci in anamnesi sviluppa episodi di TV polimorfa durante un follow-up di 3 anni.

Per indirizzare la gestione clinica dei pazienti affetti da SB sarebbe importante individuare gli indici in grado di stratificare il rischio di questi soggetti. Diversi gruppi di studio hanno preso in considerazione numerosi parametri per raggiungere questo scopo (l'età, il sesso, la familiarità per morte cardiaca improvvisa in età giovanile^{5,50,51}, la presenza/assenza di sintomi⁵²,

l'entità, la morfologia¹⁵ e il carattere dinamico o persistente del sopraslivellamento del tratto ST, la presenza di potenziali tardivi^{27,53} e la facile inducibilità di aritmie maggiori con stimolazione elettrica programmata), ma fino ad ora non sono riusciti a dimostrarne chiaramente l'utilità.

Brugada et al.⁵⁴ hanno proposto la stimolazione elettrica programmata come importante strumento nel determinare il rischio dei pazienti affetti da SB. Nell'algoritmo proposto per la gestione di questi pazienti⁴⁰, è proprio il risultato della stimolazione elettrica programmata che guida la decisione di porre l'indicazione all'impianto del defibrillatore automatico nei pazienti asintomatici, se positivo, o di eseguire controlli periodici nei pazienti in cui il test risulta negativo.

Il ruolo della stimolazione elettrica programmata rimane comunque controverso. Dato che circa il 60-90% dei pazienti con SB sono inducibili alla stimolazione elettrica programmata⁵⁴, questo approccio conduce all'impianto del defibrillatore automatico in un ampio numero di individui asintomatici. Un nostro recente studio⁴², condotto su 60 pazienti, mostra, inoltre, un limitato valore della stimolazione elettrica programmata nell'identificare i pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa, avendo un valore predittivo positivo del 50% e un valore predittivo negativo nel 46% dei casi. La mancanza però di un protocollo standard per l'esecuzione dell'esame (riguardo all'intervallo di accoppiamento, al numero e alla sede degli extrastimoli e alla concomitanza o meno di test provocativi con farmaci antiaritmici) rende difficile il confronto dei risultati provenienti da centri diversi, limitando la possibilità di valutare in modo preciso l'utilità e la riproducibilità del test. Recentemente diversi autori^{55,56} hanno pubblicato i risultati di una casistica di pazienti sottoposti a stimolazione elettrica programmata con l'evidenza di un elevato valore predittivo negativo. Purtroppo ad oggi nes-

Classe	I	Ila	Ilb
Stratificazione del Rischio	•FV-TV	•Sincope •Storia familiare di MCI	•Inducibilità •TVs-FV
Prevenzione Primaria	•ICD in pazienti con sincope o TV		•ICD in pazienti asintomatici inducibili alla SEP
Prevenzione Secondaria	•ICD		

Figura 2. Stratificazione del rischio e indicazione all'impianto di defibrillatore automatico, secondo le linee guida della Task Force della Società Europea di Cardiologia. FV = fibrillazione ventricolare; ICD = cardiovertitore-defibrillatore impiantabile; MCI = morte cardiaca improvvisa; SEP = stimolazione elettrica programmata; TV = tachicardia ventricolare; TVs = tachicardia ventricolare sostenuta. Da Priori et al.⁴⁹, modificata.

suno è in grado di stabilire dopo quanto tempo da un risultato negativo bisognerebbe ripetere il test provocativo.

Da alcuni lavori di Brugada et al.^{41,54} emerge inoltre che la prognosi sembra essere uguale tra pazienti sintomatici e asintomatici con pattern elettrocardiografico tipico, e che i pazienti che mostrano un sopraslivellamento del tratto ST permanente hanno la stessa probabilità di sviluppare aritmie maggiori di quelli che mostrano un sopraslivellamento del tratto ST transiente o slatentizzato dal test con ajmalina.

Questi dati non sono stati confermati da altri studi^{27,50,52} i quali hanno dato invece risultati nettamente diversi, soprattutto per i pazienti asintomatici⁴² (nessun evento a 3 anni). Nel 2001 la Società Europea di Cardiologia ha pubblicato le linee guida per la morte cardiaca improvvisa, che includono il parere di esperti sul valore prognostico della stimolazione elettrica programmata nei pazienti con SB⁴⁹.

Nel 2002 abbiamo dimostrato come la presenza di un pattern elettrocardiografico spontaneo e dell'eventuale associazione con episodi sincopali in anamnesi, siano fattori principali nella stratificazione prognostica²⁸. L'analisi dei dati provenienti da 200 soggetti affetti da SB ha evidenziato come l'associazione di questi due fattori sia indice di maggiore probabilità di andare incontro ad arresto cardiaco. L'identificazione di questi indici prognostici ha permesso di classificare i pazienti affetti da SB in tre gruppi principali (Tab. II):

- pazienti ad alto rischio: sono quelli che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco, o che presentano all'ECG basale un sopraslivellamento del tratto ST e che hanno in anamnesi un episodio sincopale. Nella nostra popolazione il 10% dei pazienti sono rientrati in questa categoria. Questi pazienti vanno considerati come candidati all'impianto del ICD;
- pazienti a rischio intermedio: sono i pazienti che manifestano un sopraslivellamento spontaneo del tratto ST, senza storia di eventi sincopali. Presentano una tendenza ad avere un aumentato rischio, ma non statisticamente significativo. Nella nostra popolazione questo gruppo include il 41% dei pazienti: la loro gestione clinica rimane empirica. La valutazione mediante "insertable loop recorder" potrebbe essere utile in questo gruppo al fine di stabilire l'eventuale presenza di aritmie a

decorso asintomatico che potrebbero influire sulla prognosi;

- pazienti a basso rischio: sono i pazienti con fenotipo negativo o pazienti che mostrano un ECG diagnostico solo dopo test provocativo: questi pazienti rappresentano il 49% della popolazione in studio, hanno una prognosi probabilmente favorevole e vengono considerati come tali fino all'eventuale comparsa di indici prognostici negativi (eventi sincopali associati ad aritmie documentate, comparsa di pattern elettrocardiografico spontaneo).

Riassunto

La sindrome di Brugada è una malattia aritmogena ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un pattern elettrocardiografico tipico (sopraslivellamento del tratto ST in V₁-V₃ e blocco di branca destra) e da sincope e/o morte cardiaca improvvisa in giovani maschi. Le basi genetiche della sindrome di Brugada sono state dimostrate con l'identificazione di mutazioni a carico del gene *SCN5A*, che codifica per i canali cardiaci del sodio, già conosciuto come responsabile della variante 3 della sindrome del QT lungo.

A tutt'oggi non è ancora disponibile un trattamento che riduca significativamente le manifestazioni della sindrome. L'unico presidio in grado di ridurre la mortalità è il defibrillatore impiantabile. Poiché l'impianto del defibrillatore è un trattamento non scevro da rischi e che peggiora la qualità di vita del paziente, l'attenzione della comunità scientifica si è focalizzata sull'identificazione dei parametri in grado di quantificare il rischio aritmico.

Diversi gruppi di studio hanno preso in considerazione numerosi parametri, ma fino ad ora non sono riusciti a dimostrarne l'utilità. Anche il ruolo della stimolazione elettrica programmata rimane controverso e le ultime indicazioni confermano un basso valore predittivo positivo (14-37%) e una buona capacità di identificare i soggetti a basso rischio (valore predittivo negativo 86-97%).

Recentemente abbiamo dimostrato, con l'analisi dei dati provenienti da 200 pazienti, come la presenza di un

Tabella II. Classificazione del rischio nei pazienti affetti da sindrome di Brugada.

Fascia di rischio	Hazard ratio	Popolazione	Caratteristiche cliniche
Alto	6.4	10%	ECG basale positivo ed eventi in anamnesi
Intermedio	2.1	41%	ECG basale positivo senza eventi in anamnesi
Basso	1.0	49%	ECG basale negativo con o senza eventi in anamnesi

Da Priori et al.²⁸, modificata.

pattern elettrocardiografico spontaneo, in associazione a episodi sincopali in anamnesi, sia indice di maggior rischio di andare incontro ad arresto cardiaco. Pertanto i soggetti con queste caratteristiche cliniche dovrebbero essere sottoposti ad impianto preventivo di defibrillatore automatico.

Parole chiave: Aritmie; Arresto cardiaco; Defibrillatore automatico impiantabile.

Bibliografia

1. Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953; 226: 541-5.
2. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-9.
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: 1391-6.
4. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 2001; 22: 356-63.
5. Remme CA, Wever EF, Wilde AA, Derksen R, Hauer RN. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 400-9.
6. Priori SG, Napolitano C, Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res* 2001; 50: 218-23.
7. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.
8. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-9.
9. Suzuki H, Torigoe K, Numata O, Yazaki S. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1277-80.
10. Douard H, Sagardiluz J, Chevalier L, Labbe L, Broustet JP. Fortuitous discovery of Brugada syndrome in an asymptomatic 70-year-old sportsman. *Ann Cardiol Angeiol* 1996; 45: 577-80.
11. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 337-45.
12. Alshinawi C, Mannens M, Wilde A. Mutations in the human cardiac sodium channel gene (SCN5A) in patients with Brugada's syndrome. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 98 (Suppl): 78.
13. Rook MB, Alshinawi C, Groenewegen WA, et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 507-17.
14. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-11.
15. Bezzina C, Veldkamp MW, Van Den Berg MP, et al. A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999; 85: 1206-13.
16. Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001; 110: 573-81.
17. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-6.
18. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmic mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268-72.
19. Leenherdt A, Glaser E, Burguera M, Nurnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994; 89: 206-15.
20. Viskin S, Lesh MD, Eldar M, et al. Mode of onset of malignant ventricular arrhythmias idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1115-20.
21. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1646-53.
22. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2277-85.
23. Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 443-8.
24. Martini B, Nava A, Cannas S, Bauce B, Muriago M. La sindrome "morte improvvisa giovanile, blocco di branca destra e sopraslivellamento del tratto ST". *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 1999; 2: 7-11.
25. Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, et al. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2001; 22: 1032-41.
26. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666-73.
27. Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1635-8.
28. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.
29. Miyanuma H, Sakurai M, Odaka H, et al. Two cases of idiopathic ventricular fibrillation with interesting electrocardiographic findings. *Kokyu To Junkan* 1993; 41: 287-91.
30. Nakamura M, Isobe M, Imamura H. Incessant ventricular fibrillation attacks in a patient with Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 1998; 64: 205-6.
31. Matsuo K, Kurita M, Inagaki M, et al. Circadian patterns of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20: 465-70.
32. Van Den 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: 630-6.
33. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 680-5.
34. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa SO. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-70.
35. Nomura M, Nada T, Endo J, et al. Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 1998; 80: 194-6.
36. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Ka-

- makura S. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1998; 9: 508-12.
37. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85: 803-9.
 38. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada 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.
 39. Veerakul A, Lertlak C, Nademanee K. Usefulness of positioning ECG leads at V_1 - V_3 at higher intercostal spaces to detect Brugada syndrome. (abstr) *Circulation* 2000; 102: 677.
 40. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V_1 to V_3 and sudden death - the Brugada syndrome. *Europace* 1999; 1: 156-66.
 41. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V_1 to V_3 and sudden death. *Eur Heart J* 2000; 21: 321-6.
 42. 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: 2509-15.
 43. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation* 2000; 102: 945-7.
 44. Goethals P, Debruyne P, Saffarian M. Drug-induced Brugada syndrome. *Acta Cardiol* 1998; 53: 157-60.
 45. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.
 46. Zeppilli P. The athlete's heart: differentiation of training effects from organic heart disease. *Pract Cardiol* 1988; 10: 14-61.
 47. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 513-6.
 48. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. 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: 1301-12.
 49. 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: 1374-450.
 50. Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, et al. Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 2-6.
 51. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Asymptomatic patients with a Brugada electrocardiogram: are they at risk? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 7-8.
 52. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al, for the Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-20.
 53. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1628-34.
 54. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V_1 through V_3 : a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
 55. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1004-7.
 56. Priori SG. Foretelling the future in Brugada syndrome: do we have the crystal ball? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1008-9.