

**U.O.C. CARDIOLOGIA
SINDROME DI
BRUGADA**



**Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri**



U.O.C. CARDIOLOGIA
LA SINDROME
DI BRUGADA



A young woman with long brown hair and glasses is smiling and looking down at something in her hands. She is wearing a green lab coat. The background is a blurred laboratory or office setting with shelves and equipment. A teal circular graphic is in the top right corner.

INDICE

Il team della Cardiologia Molecolare

pag. 5

L'attività clinica

pag. 6

Il ritmo del cuore

pag. 7

La genetica

pag. 9

Le basi della genetica umana

pag. 10

Come si svolge un'analisi genetica?

pag. 11

Cos'è la *Sindrome di Brudaga*

pag. 13

I dispositivi impiantabili

pag. 21

Domande frequenti

pag. 25

Come affrontare l'emergenza di un arresto cardiaco

pag. 27

La catena della sopravvivenza

pag. 28



IL TEAM DELLA CARDIOLOGIA MOLECOLARE



L'Unità Operativa Complessa di Cardiologia dell'IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia (www.icsmaugeri.it) comprende l'Ambulatorio di Cardiologia molecolare che è riferimento nazionale per le patologie aritmogene su base genetica e per lo studio della morte improvvisa giovanile. Il gruppo è diretto da Silvia G. Priori, professore ordinario di Cardiologia presso l'università di Pavia, ed appartiene alla rete di eccellenza Europea *ERN-GuardHeart*, che è stata creata per migliorare l'assistenza ai pazienti con malattie cardiache rare (<http://www.eurordis.org/european-reference-networks>).

Dal 1997 il team della Cardiologia Molecolare ha costruito un patrimonio di competenze cliniche e genetiche di rilievo, il cui valore è riconosciuto a livello internazionale e permette di offrire cure integrate e personalizzate ai pazienti con patologie aritmogene ereditarie. Affiancando all'attività clinica un'intensa attività di ricerca, il gruppo diretto dalla professoressa Priori ha ottenuto nel corso degli anni importanti successi scientifici, grazie all'identificazione di nuovi geni associati a patologie aritmogene ereditarie e responsabili di morte improvvisa giovanile. Inoltre, grazie all'approfondita conoscenza dei meccanismi che sono alla base delle malattie aritmogene, la professoressa Priori e il suo gruppo hanno sviluppato terapie mirate a curare specifici difetti genetici.

Più recentemente, il gruppo ha iniziato un programma per lo sviluppo di terapie geniche, volte a correggere il difetto genetico che causa alcune fra le forme più severe di aritmie ereditarie.



L'ATTIVITÀ CLINICA

L'attività clinica del Servizio di Cardiologia Molecolare è svolta in una struttura ad alta specializzazione dove opera un team medico ed infermieristico multidisciplinare, che è formato per accogliere e curare i pazienti con patologie aritmogene su base genetica. I cardiologi del gruppo valutano quotidianamente pazienti con patologie che causano aritmie nel contesto di un cuore strutturalmente sano (ad esempio la Sindrome del QT lungo o la Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica) e pazienti con cardiomiopatie (ad esempio la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro). L'attività clinica è supportata dal lavoro del laboratorio per lo svolgimento delle analisi genetiche. Il laboratorio è dotato di strumentazione all'avanguardia per il sequenziamento genico e di personale qualificato per l'interpretazione delle varianti genetiche identificate nei pazienti. Il lavoro coordinato tra il medico ed il biologo rappresenta un punto caratterizzante il team della Cardiologia Molecolare, poiché la corretta interpretazione dei risultati del test genetico è uno dei passaggi più delicati

nella gestione dei pazienti e richiede specifiche conoscenze multidisciplinari.

La prima valutazione clinica presso il nostro Centro potrà includere, in relazione al sospetto diagnostico, un'ampia gamma di analisi per la valutazione della funzione elettrica (elettrocardiogramma, monitoraggio Holter delle 24 ore, test da sforzo, test farmacologici provocativi, elettrocardiografia ad alta amplificazione, monitoraggio elettrocardiografico a lungo termine) e strutturale del cuore (ecocardiogramma 2D e 3D, risonanza magnetica).

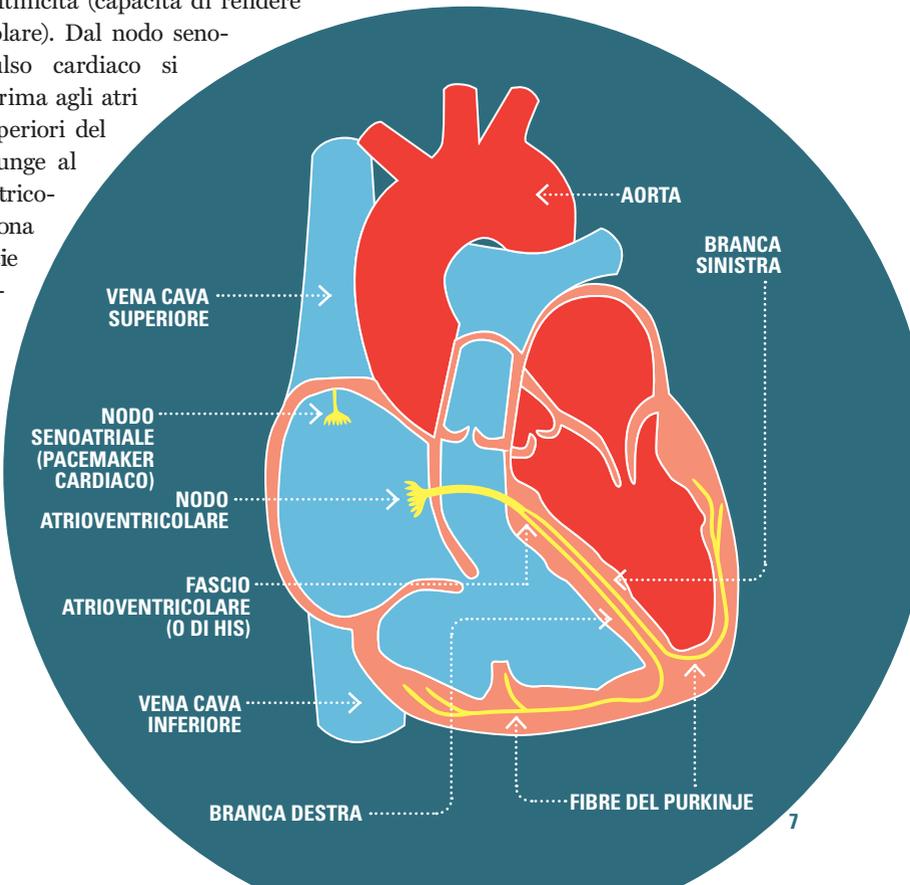
Uno degli aspetti più importanti per la diagnosi di una patologia aritmogena ereditaria consiste nella revisione accurata della documentazione clinica del paziente e dei suoi familiari, se disponibile. Qualora i medici riscontrino un'indicazione all'esecuzione delle analisi genetiche, il laboratorio procede ad eseguire lo screening molecolare. Al fine di illustrare tutti i risvolti dell'analisi genetica, è disponibile un servizio di consulenza che accompagna i pazienti dalle fasi precedenti al test genetico, fino alla comunicazione dei risultati.



IL RITMO DEL CUORE

Il nostro cuore è un muscolo che funziona da pompa. Esso spinge il sangue necessario per portare ossigeno a tutto l'organismo attraverso le arterie e per riportare ai polmoni il sangue non ossigenato attraverso le vene. Questa funzione è possibile grazie alla contrazione sincronizzata del muscolo cardiaco, in risposta allo stimolo elettrico. Normalmente il cuore si contrae in modo ritmico. Quando il battito del cuore è regolare l'impulso parte da una zona precisa, il nodo senoatriale, dove sono presenti cellule cardiache specializzate, dette cellule pace-maker. Tali cellule hanno due funzioni: l'automaticità (capacità di innescare il battito) e la ritmicità (capacità di rendere il battito regolare). Dal nodo senoatriale l'impulso cardiaco si diffonde dapprima agli atri (le camere superiori del cuore), poi giunge al nodo atrioventricolare, che funziona come una specie di filtro elettrico nella zona

che unisce atri e ventricoli (le camere basse del cuore). Infine, l'impulso elettrico viene trasmesso ai ventricoli attraverso il fascio di His e il sistema di Purkinjie, una struttura che conduce l'impulso elettrico molto velocemente per permettere l'attivazione quasi simultanea di tutte le regioni ventricolari (vedi la figura in questa pagina). Infatti, la contrazione rapida e coordinata è molto importante per mantenere una funzione di pompa. Le aritmie si hanno quando il battito non parte dal punto giusto - battito ectopico (fuori posto) - o non viene condotto nel modo corretto. Questo provoca una contrazione non coordinata del cuore.

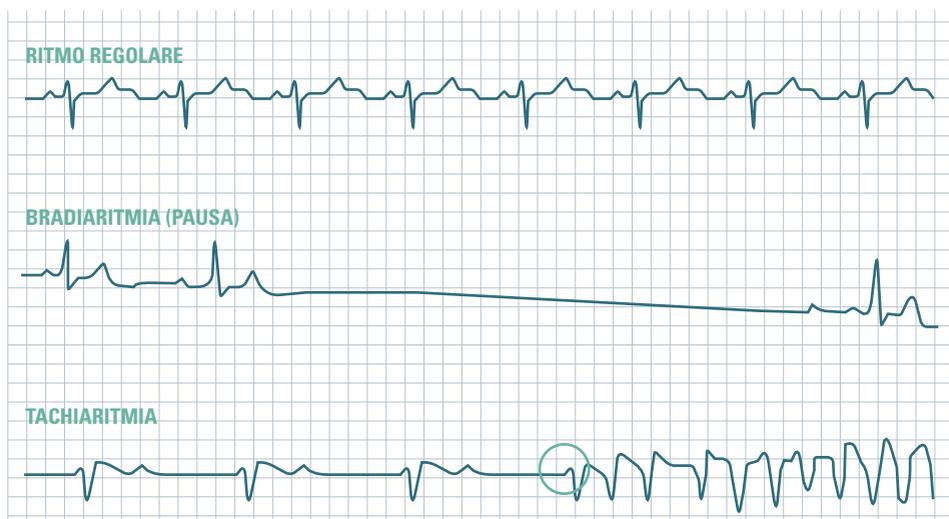


IL BATTITO IRREGOLARE E LE ARITMIE

Le aritmie possono originare dagli atri ed essere nella maggior parte dei casi benigne, oppure dai ventricoli ed essere potenzialmente gravi. Esistono due tipi di aritmie: le bradiaritmie (aritmie lente) e le tachiaritmie (aritmie veloci). Entrambe possono portare all'arresto cardiaco anche se per motivi differenti: le bradiaritmie portano ad una "asistolia", cioè la mancata contrazione del cuore; le tachiaritmie, invece, possono provocare una contrazione molto rapida e disorganizzata, che impedisce al cuore di svolgere la funzione di pompa. In entrambi i casi l'effetto è la riduzione o l'interruzione del flusso di sangue. Le aritmie ventricolari possono verificarsi come singole extrasistoli (un battito ectopico isolato in una sequenza di battiti normali) o essere "ripetitive", cioè verificarsi in

sequenze di extrasistoli ventricolari interrotte da battiti normali. Se un'aritmia ventricolare diviene "sostenuta", cioè non si interrompe entro 30 secondi, può causare dei sintomi quali la sincope, che è una improvvisa perdita di coscienza (svenimento). Nei casi più gravi l'aritmia può evolvere in fibrillazione ventricolare (l'aritmia cardiaca più grave) con rischio di morte improvvisa nel caso non siano eseguite rapidamente le manovre di rianimazione.

La perdita di coscienza causata dalle aritmie cardiache è dovuta all'interruzione della funzione di pompa, con conseguente mancato afflusso di sangue (e quindi di ossigeno) al cervello. Se tale condizione perdura per un tempo maggiore di pochi minuti si possono verificare danni neurologici permanenti o la morte improvvisa.



LA GENETICA

La genetica è la scienza che studia il DNA e le malattie dovute alle sue alterazioni. Il DNA è la molecola che racchiude le informazioni (CODICE) per la costruzione del nostro organismo. Il DNA è organizzato in geni che sono porzioni del DNA contenenti le informazioni per produrre una proteina. Ogni gene controlla quindi una diversa funzione del nostro corpo. Quando il DNA è alterato una o più funzioni del nostro corpo sono alterate e il nostro corpo si può ammalare. Mediante lo studio del DNA in molti casi è oggi possibile identificare la causa delle malattie ed ideare modi per curarle al meglio possibile.

LE BASI DELLA GENETICA UMANA

La maggior parte delle malattie umane, forse con la sola eccezione delle malattie infettive, è provocata da fattori genetici che possono essere la sola causa o una causa che si somma a fattori ambientali (malattie multifattoriali). Le malattie genetiche possono essere causate da mutazioni di un solo gene, e prendono il nome di malattie monogeniche.

Esistono poi le malattie poligeniche, causate dall'azione patologica (alterata) di molti geni contemporaneamente. Le malattie monogeniche (che sono quelle comunemente chiamate malattie genetiche) vengono trasmesse nelle famiglie con modalità precise.

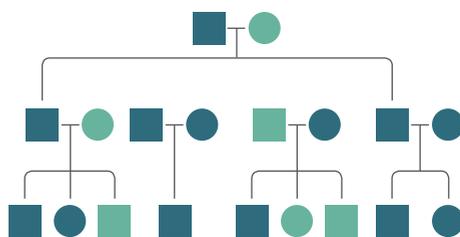
Per capire le regole della trasmissione delle malattie genetiche è necessario tenere presente che il nostro patrimonio genetico è doppio. In altre parole, abbiamo due copie di ogni gene, una ereditata dalla madre ed una ereditata dal padre.

Possono essere definiti quattro tipi di trasmissione, ma quelli principali osservati nelle malattie aritmogene su base genetica sono:

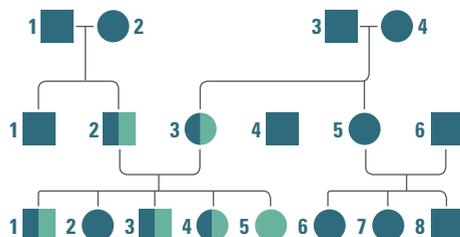
- **Autosomica dominante:** 50% di probabilità che la malattia venga trasmessa alla prole. Maschi e femmine hanno la stessa probabilità di essere affetti e di trasmettere la malattia.
- **Autosomica recessiva:** la malattia è manifesta solo se il difetto è ereditato in doppia dose, cioè da entrambi i genitori. Il difetto genetico sarà, pertanto, presente in omozigosi. Il portatore di un singolo gene anomalo (eterozigote) può essere definito come portatore sano della malattia.

In una coppia dove entrambi i genitori sono portatori sani (eterozigoti) si ha il 25% di probabilità di avere un figlio che non abbia il difetto genetico, il 25% di probabilità di avere un figlio omozigote che manifesterà la malattia e il 50% di probabilità di generare un eterozigote (portatore sano). Le malattie autosomiche recessive sono più frequenti se vi è consanguineità tra i genitori.

MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE



MALATTIA AUTOSOMICA RECESSIVA



Nella pratica però ci sono due elementi che rendono più complessa l'ereditarietà di una malattia: essi sono la penetranza incompleta e l'espressività variabile.

Per penetranza si intende il fatto che non necessariamente tutti i portatori del difetto genetico presenteranno la malattia

a livello clinico. L'espressività variabile è dovuta al fatto che uno stesso difetto genetico si può manifestare in modo differente in individui diversi: per questo motivo potremo avere, nella stessa famiglia, soggetti con manifestazioni cliniche gravi e soggetti con la malattia in forma lieve.

COME SI SVOLGE UN'ANALISI GENETICA?

Sono disponibili numerose tecniche che possono portare all'identificazione della mutazione genetica causa della malattia. Indipendentemente dagli aspetti tecnici, l'analisi genetica parte sempre dalla disponibilità di un campione di DNA.

Il DNA è contenuto in tutte le cellule del nostro organismo, e quindi, in teoria, può essere estratto da qualsiasi tessuto. Nell'attività clinica di tutti i giorni si preferisce utilizzare il sangue venoso, che rappresenta una fonte di DNA facilmente ottenibile con un semplice prelievo. Il DNA può anche essere estratto, seppur con difficoltà tecniche, da campioni autoptici per eseguire analisi genetica nei casi di morte improvvisa inspiegata.

Una volta ottenuto il campione di DNA, è necessario procedere al sequenziamento, ovvero ad ottenere la lettura della sequenza delle lettere (chiamate nucleotidi) che costituiscono il codice genetico del paziente. Nella maggior parte dei casi l'analisi genetica viene eseguita in modo "mirato", ovvero vengono sequenziati solo i geni responsabili della malattia iden-

tificata. In alcuni casi anche un errore di una sola lettera può essere causa di una malattia genetica. In altri casi la mutazione provoca la produzione di proteine più corte del normale.



UTILITÀ DELLA GENETICA

In generale, l'individuazione di una mutazione nel DNA aiuta a comprendere in modo più approfondito la patogenesi del disturbo e fornisce un elemento importante per identificare le cure più appropriate a ogni singolo paziente, rendendo possibile una stratificazione del rischio in base al genotipo e un approccio terapeutico gene-specifico. Inoltre l'identificazione del difetto genetico è di aiuto nei familiari del paziente perché rende possibile l'individuazione dei portatori di malattia.

LA CONSULENZA CARDIO-GENETICA

La consulenza cardio-genetica è un procedimento diretto ad aiutare le famiglie in cui sia stata individuata una malattia cardiaca su base genetica, a comprendere i risultati, e capire le limitazioni dell'analisi genetica. La consulenza è, quindi, parte integrante del test genetico e la sua finalità è informativa. Nel corso della consulenza il paziente può esprimere liberamente il suo desiderio di essere o meno messo al corrente dei risultati dell'analisi, di informare o meno i familiari, di eseguire o meno l'analisi nei figli se minorenni.

QUANDO E PERCHÉ L'ANALISI GENETICA?

Se il quadro clinico del paziente è già diagnostico, l'analisi genetica può aiutare per migliorare la definizione del rischio aritmico individuale e per indirizzare le scelte terapeutiche. Una volta identificato il difetto genetico, poi, l'estensione dell'analisi genetica ai familiari permette di identificare con certezza i familiari affetti

dalla malattia e mettere in atto le misure preventive più opportune. D'altra parte tutti gli individui senza il difetto genetico possono essere rassicurati. In ogni caso il test genetico deve essere accompagnato da una accurata raccolta di informazioni cliniche. Solo l'analisi combinata del risultato del test genetico con i risultati degli esami clinici permette di ottenere una visione di insieme del paziente e gestire al meglio la situazione clinica.

È fondamentale ricordare che per molte malattie sono stati identificati solo alcuni dei geni responsabili, quindi la mancata identificazione di una mutazione (test negativo) non permette di escludere la diagnosi. Un ruolo molto delicato, e per questo non trascurabile, è quello della diagnostica prenatale all'interno di famiglie dove sia stato identificato il difetto genetico responsabile della malattia. La diagnosi prenatale va preceduta da una consulenza genetica accurata con scopo informativo.

IL TEST GENETICO E LE SCELTE TERAPEUTICHE

Come già accennato nel paragrafo precedente, l'identificazione del gene coinvolto nella malattia può portare a decisioni importanti nella gestione del paziente, fornendo informazioni per la stratificazione del rischio ed indirizzando una terapia gene-specifica. Anche quando venga identificato il difetto genetico, ad oggi non è possibile effettuare una terapia genica curativa nell'uomo (cioè sostituire il gene malato con uno sano). Tuttavia, è possibile che la scelta della terapia venga ottimizzata sulla base del difetto genetico che causa la malattia, utilizzando una terapia gene-specifica.



COS'E' LA
SINDROME
DI BRUGADA

La Sindrome di Brugada è una malattia cardiaca su base genetica, caratterizzata da specifiche alterazioni dell'elettrocardiogramma e da un'aumentata instabilità elettrica del cuore, che espone i pazienti affetti al rischio di sviluppare aritmie potenzialmente letali.

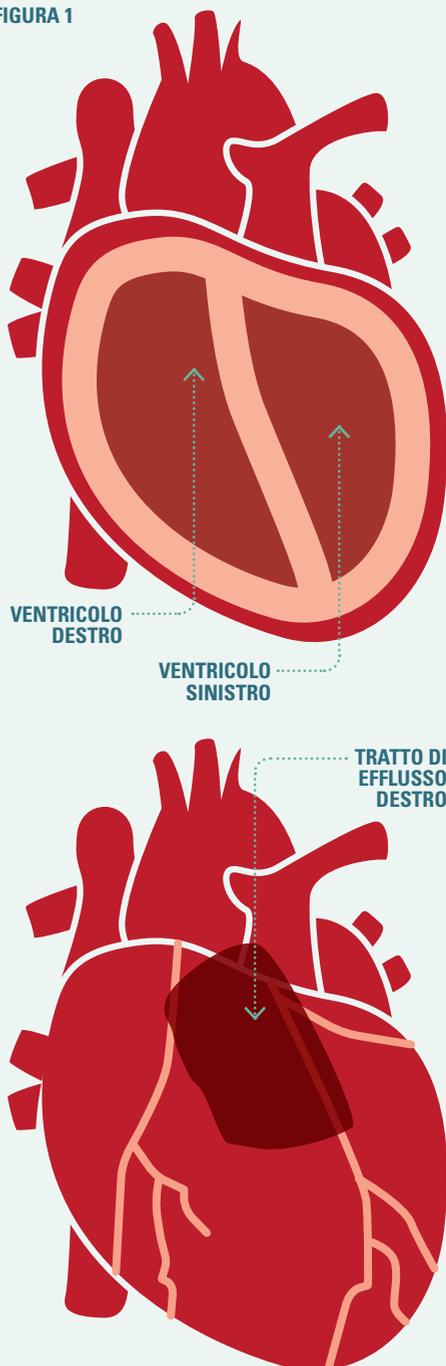
L'elettrocardiogramma della sindrome di Brugada è caratterizzato da un aspetto che si definisce "sopraslivellamento a tenda del tratto ST", evidente sulle derivazioni precordiali destre (vedi sotto).

I meccanismi che creano l'instabilità elettrica tipica della sindrome di Brugada sono molto complessi e coinvolgono anomalie della conduzione dell'impulso elettrico attraverso il cuore soprattutto in corrispondenza di una zona chiamata tratto di efflusso del ventricolo destro. La prevalenza della sindrome di Brugada è di circa 1 ogni 1000 individui.

QUALI SONO I SINTOMI DELLA SINDROME DI BRUGADA

I sintomi nella sindrome di Brugada sono legati all'insorgenza di aritmie ventricolari (tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare), che inducono un'interruzione dell'attività di pompa del cuore. Nei casi più lievi, in cui le aritmie ventricolari hanno durata breve e si interrompono spontaneamente, i pazienti possono lamentare palpitazioni, talora accompagnate da una sensazione di vertigine o da un temporaneo oscuramento della vista. Quando le aritmie ventricolari hanno durata più prolungata, il paziente può andare incontro ad una sincope (transitoria perdita di coscienza), che avviene generalmente in assenza di segni premonitori: per tale motivo i pazienti rischiano, cadendo, di subire traumi.

FIGURA 1



Nei casi più gravi, infine, quando l'aritmia non si interrompe, il paziente ha un arresto cardiaco e può morire improvvisamente.

Gli eventi aritmici si manifestano soprattutto durante il sonno o dopo pasti abbondanti, e comunque più spesso in condizioni di riposo; al contrario, l'attività sportiva non sembra aumentare il rischio di eventi aritmici. In alcuni pazienti si può osservare il cosiddetto "respiro agonico notturno", testimonianza di una sincope che avviene durante il sonno.

La percentuale di pazienti con sindrome di Brugada in cui si manifesta un arresto cardiaco nel corso della vita è circa il 10%, mentre il 30% dei pazienti presenta almeno un episodio sincope. Da questi dati risulta evidente che la maggior parte dei pazienti con sindrome di Brugada, pur evidenziando le alterazioni elettrocardiografiche della malattia, non manifesta sintomi. Gli uomini fra i 30 ed i 50 anni hanno il rischio più elevato di aritmie, mentre la presenza di sintomi in età pediatrica è un evento raro. Spesso la malattia viene diagnosticata o sospettata in modo casuale in

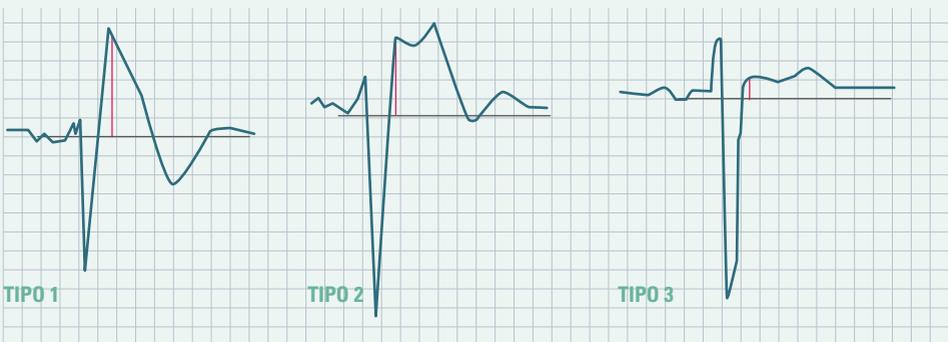
soggetti asintomatici e la valutazione presso un centro specializzato è fondamentale per individuare precocemente i soggetti a rischio più elevato.

COME VIENE POSTA LA DIAGNOSI DI SINDROME DI BRUGADA?

La malattia è caratterizzata da specifiche alterazioni dell'elettrocardiogramma, definite dalle più recenti linee guida (Priori SG. *European Heart Journal* 2015;36:2793-867): per una diagnosi certa è necessario osservare la presenza di un soprasslivellamento del tratto ST di almeno 2 mm con morfologia di tipo 1 ("a tenda", figura 2), in almeno una derivazione tra le derivazioni precordiali destre V1 e V2 posizionate in secondo, terzo o quarto spazio intercostale. Questo posizionamento degli elettrodi consente di registrare al meglio l'attività elettrica del tratto di efflusso del ventricolo destro.

La presenza di elettrocardiogramma di tipo 2 o di tipo 3 (figura 2) risulta sospetta, ma non diagnostica. In questi casi è necessario eseguire un ulteriore test diagnostico con

FIGURA 2 ELETTROCARDIOGRAMMA NELLA SINDROME DI BRUGADA



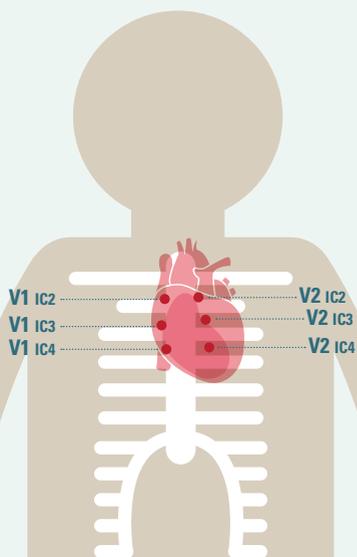
Solo l'ECG di tipo 1 è considerato diagnostico. Le linee rosse evidenziano il diverso grado di soprasslivellamento. Il tipo 1 e 2 si differenziano per l'aspetto a "tenda" nel tipo 1 e "sella" nel tipo 2

la somministrazione di farmaci (ajmalina o flecainide) che rendono la sindrome di Brugada manifesta in chi è predisposto (vedi sotto).

In alcuni pazienti si osserva un rallentamento della conduzione del segnale elettrico dall'atrio al ventricolo (blocco atrio-ventricolare di primo grado) e, a volte, questi episodi di blocco divengono più gravi nel tempo (blocco atrio-ventricolare progressivo), fino a richiedere l'impianto di un pacemaker.

La sindrome di Brugada non induce in genere alterazioni nella morfologia del cuore, ma è utile eseguire, almeno una volta, un ecocardiogramma ed una risonanza magnetica cardiaca, per escludere la presenza di patologie coesistenti.

FIGURA 3
CORRETTO POSIZIONAMENTO DEGLI ELETTRODI
PER LA SINDROME DI BRUGADA



Gli elettrodi devono essere posizionati nei punti segnati in rosso
IC = spazio intercostale

LA VALUTAZIONE PRESSO IL SERVIZIO DI CARDIOLOGIA MOLECOLARE

Presso il servizio di Cardiologia Molecolare dell'ICS Maugeri i pazienti con sospetta diagnosi di sindrome di Brugada vengono valutati da un'equipe di cardiologi e genetisti per confermare la diagnosi e programmare l'iter diagnostico e terapeutico.

La prima fase della valutazione clinica consiste nella raccolta della storia clinica personale e familiare e nell'esecuzione di alcuni esami non invasivi che permettono di ottenere informazioni utili per la diagnosi: elettrocardiogramma con derivazioni standard e modificate (Figura 3), ecocardiogramma, elettrocardiogramma Holter a 12 derivazioni, test da sforzo in alcuni casi. Per i soggetti in cui non viene dimostrata la presenza di un ECG di tipo 1 è indicato poi eseguire il test farmacologico con flecainide o ajmalina. Presso il servizio di Cardiologia Molecolare il test viene eseguito con ajmalina, farmaco che ha una durata d'azione più breve rispetto alla flecainide. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in 10 minuti, contemporaneamente alla registrazione dell'elettrocardiogramma.

Poiché l'aspetto elettrocardiografico tipico della sindrome può non essere sempre presente, il giorno della visita viene anche registrato un elettrocardiogramma Holter (registrazione continua dell'elettrocardiogramma per 24 ore) a 12 derivazioni con posizionamento delle derivazioni precordiali modificate per mappare il tratto di efflusso del ventricolo destro.

Nel caso in cui la diagnosi clinica venga confermata, si procede a prelievo venoso per eseguire lo screening volto all'identificazione del difetto genetico responsabile della patologia. È estremamente impor-

tante, una volta confermata la diagnosi nel probando (primo paziente che giunge all'attenzione del centro), che anche i familiari vengano sottoposti ad una valutazione mirata.

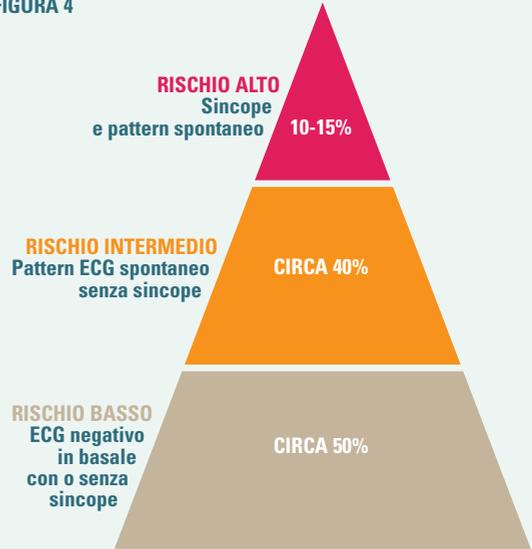
LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO NELLA SINDROME DI BRUGADA

Un aspetto fondamentale nella gestione dei pazienti con sindrome di Brugada è rappresentato dalla corretta valutazione del rischio di sviluppare aritmie.

Si possono distinguere tre categorie di rischio:

1. Rischio ALTO: pazienti sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco o con ECG di tipo 1 spontaneo e che abbiano avuto una o più sincope;
2. Rischio INTERMEDIO: pazienti asintomatici con ECG di tipo 1 spontaneo;
3. Rischio BASSO: pazienti asintomatici e senza ECG di tipo 1 spontaneo, nei quali la diagnosi può essere posta solo in seguito a test farmacologico.

FIGURA 4



Lo studio elettrofisiologico - Lo studio elettrofisiologico (SEF) è una procedura invasiva atta a valutare la funzione elettrica del cuore in diverse condizioni cliniche di pertinenza aritmologica, con finalità dia-



TABELLA 1 GENI COINVOLTI NELLA SINDROME DI BRUGADA

BrS1	SCN5A	Canale del sodio cardiaco – subunità alfa (Nav1.5)	20-25%
BrS2	GPD1-L	Glicerolo-6-fosfato-deidrogenasi	rara
BrS3	CACNA1C	Canale del calcio – subunità alfa (Cav1.2)	5%
BrS4	CACNB2	Canale del calcio – subunità beta2	raro
BrS5	SCN1B	Canale del sodio cardiaco – subunità beta1	raro
BrS6	KCNE3	Canale del potassio voltaggio dipendente	raro
BrS7	SCN3B	Canale del sodio cardiaco – subunità beta3	raro
BrS8	KCNH2	HERG (canale del potassio – subunità α)	raro
BrS9	KCNJ8	Corrente del potassio acetilcolino-dipendente	raro
BrS10	CACNA2D1	Canale del calcio – subunità delta2	raro
BrS11	RANGRF	Fattore di rilascio GTP - Proteina RAN	raro
BrS12	KCNE5	Canale del potassio – subunità beta5	raro
BrS13	KCND3	Canale del potassio – isoforma 3 (SHAL)	raro
BrS14	HCN4	Canale del potassio - Corrente If	raro
BrS15	SLMAP	Proteina associata alla membrana del sarcolemma	raro
BrS16	TRPM4	Canale cationico calcio attivato – Subfamily M Isoforma 4	raro
BrS17	SCN2B	Canale del sodio cardiaco – subunità beta 2	raro
BrS18	SCN10A	Canale del sodio voltaggio dipendente – subunità alfa 10	raro
BrS19	MOG1	Fattore di rilascio della Guanina (controllo trafficking Nav1.5)	raro
BrS20	PkP2	Plakofillina2	raro
BrS21	ABCC9	Recettore Sulfonilurea – Subunità 2A (SUR2A)	raro

gnostiche e prognostiche. Il SEF permette di registrare l'attività elettrica cardiaca mediante l'introduzione di specifici "cateteri" che vengono portati all'interno delle camere cardiache attraverso il sistema venoso. Inoltre, nel corso del SEF, è possibile testare la suscettibilità del cuore a sviluppare aritmie mediante la somministrazione di stimoli elettrici a bassa intensità (stimolazione ventricolare programmata).

Nella sindrome di Brugada, la stimolazione ventricolare programmata nel corso di un SEF può essere utile per identificare i pazienti con un rischio aritmico aumentato fra coloro che presentano un ECG di tipo I spontaneo, ma non hanno mai sviluppato sintomi correlati alla patologia. Un recente studio (Sroubek J. Circulation 2016,

133:622-630) ha dimostrato che l'inducibilità di aritmie ventricolari con un protocollo di stimolazione ventricolare programmata poco aggressivo può indicare un rischio aritmico sufficientemente elevato da giustificare l'impianto di un defibrillatore.

L'ANALISI GENETICA NELLA SINDROME DI BRUGADA

La sindrome di Brugada è caratterizzata da un'ereditarietà autosomica dominante (rischio di trasmissione del difetto genetico pari al 50%) con penetranza incompleta (non tutti i soggetti portatori del difetto genetico presentano la patologia a livello clinico).

Il gene principale correlato alla patologia è SCN5A, localizzato sul cromosoma 3, re-



sponsabile di circa il 20% dei casi. Le mutazioni di questo gene provocano riduzione della corrente del sodio, che ha il ruolo di attivare elettricamente le cellule del cuore. Il secondo gene più frequentemente correlato alla patologia è *CACNA1c*, che controlla la corrente del calcio e la durata dell'attivazione elettrica; questo gene è responsabile di circa il 5% dei casi di patologia. Tutti gli altri geni responsabili di sindrome di Brugada sono stati identificati come causa di malattia in pochi pazienti e sono considerati varianti rare.

L'analisi genetica nella sindrome di Brugada permette di identificare una mutazione causativa in circa un quarto dei pazienti. In questi casi è possibile utilizzare l'informazione per identificare eventuali altri sogget-

ti affetti nella famiglia. Tuttavia, dato che non tutti i geni responsabili della malattia sono noti, il risultato negativo del test genetico non può escludere la presenza della sindrome.

QUAL È LA TERAPIA NEI PAZIENTI CON SINDROME DI BRUGADA?

Attualmente non vi sono trattamenti farmacologici di efficacia sicura per la prevenzione delle aritmie nella sindrome di Brugada. Nei soggetti che abbiano presentato un arresto cardiaco o che siano ad alto rischio di eventi cardiaci, si raccomanda l'impianto di un defibrillatore automatico (ICD).

La chinidina, un farmaco antiaritmico, ha evidenziato, in studi clinici prelimi-

nari, una discreta efficacia nella prevenzione delle recidive per i pazienti con pregresso arresto cardiaco o per ridurre il rischio di scariche del dispositivo ICD nei pazienti più sintomatici. L'utilizzo di questo farmaco in soggetti asintomatici è ancora oggetto di valutazione.

Nei pazienti con frequenti recidive aritmiche, che non abbiano una risposta soddisfacente alla terapia farmacologica, è possibile valutare l'opzione di effettuare un intervento di ablazione transcateretere. Questa procedura permette di identificare le regioni da cui originano le aritmie, più spesso a carico del tratto di efflusso del ventricolo destro, e di eliminarle attraverso radiofrequenza. L'utilizzo di questa procedura in soggetti asintomatici è ancora in fase di valutazione e richiederà ulteriori studi prima di essere applicata a tutti i pazienti.

Alcune modifiche dello stile di vita possono essere molto importanti per prevenire gli eventi cardiaci nella sindrome di Brugada.

In primo luogo, è necessario trattare in modo aggressivo eventuali episodi febbrili, riducendo prontamente la tempe-

ratura corporea con farmaci antipiretici, quali il paracetamolo. Inoltre, nei pazienti con sindrome di Brugada l'eccessiva ripienezza gastrica può costituire uno stimolo per lo sviluppo di aritmie ed è pertanto sconsigliato il consumo di pasti eccessivamente abbondanti.

Infine, esistono diversi farmaci che possono aumentare il rischio di aritmie. Un elenco completo di tali farmaci viene consegnato in occasione della prima visita ed una lista sempre aggiornata è consultabile sul sito internet <http://www.brugadadrugs.org>.

È CONSENTITA LA PRATICA DI ATTIVITÀ FISICA AI PAZIENTI CON SINDROME DI BRUGADA?

Non esistono controindicazioni allo svolgimento di attività fisica sportiva per i pazienti con sindrome di Brugada, in quanto gli eventi aritmici si manifestano prevalentemente a riposo. Ciononostante, la legislazione italiana non consente la pratica di attività sportiva a livello agonistico nei pazienti con una diagnosi di cardiopatia e pertanto questo principio si applica anche ai pazienti affetti da sindrome di Brugada.

COME COMPORTARSI QUANDO CI SI DEVE SOTTOPORRE AD INTERVENTI CHIRURGICI O IN CASO DI GRAVIDANZA?

I pazienti affetti da sindrome di Brugada devono informare il personale medico, perché tutti siano pronti ad affrontare ogni emergenza che si possa presentare e perché venga evitata la somministrazione di farmaci che potrebbero scatenare aritmie gravi. Le stesse cautele vanno adottate per le donne affette da sindrome di Brugada durante il parto.



I DISPOSITIVI IMPIANTABILI

L'introduzione nella pratica clinica dei dispositivi impiantabili ha rivoluzionato le possibilità diagnostiche e terapeutiche disponibili per i pazienti con malattie aritmogene ereditarie.

Da una parte, la possibilità di monitorizzare in modo continuativo l'attività elettrica cardiaca permette al medico di interpretare i sintomi riferiti e di istituire prontamente terapie adeguate, quando necessario.

L'utilizzo dei defibrillatori impiantabili, poi, offre la massima garanzia per la prevenzione della morte improvvisa nei pazienti ad alto rischio aritmico.

Qui di seguito saranno descritti i tipi di dispositivi più comunemente utilizzati.

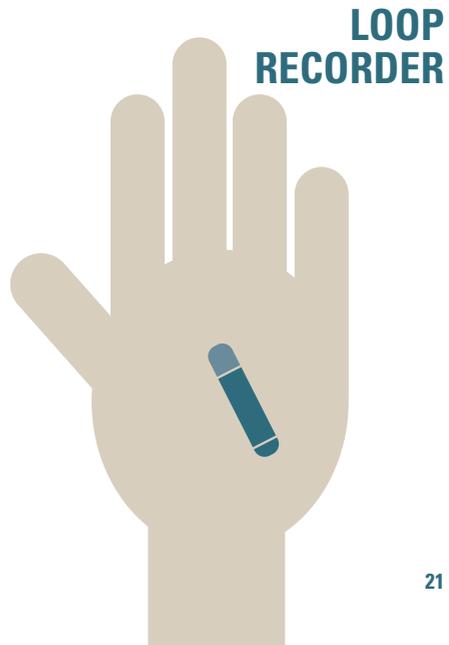
DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO ELETTROCARDIOGRAFICO A DISTANZA

Esistono varie possibilità di monitoraggio del ritmo cardiaco, ma i sistemi disponibili si suddividono in due gruppi principali: dispositivi per il monitoraggio a breve-medio termine e dispositivi per il monitoraggio a lungo termine. Questi dispositivi registrano l'elettrocardiogramma e sono in grado di identificare la presenza di aritmie. Le registrazioni vengono poi interpretate dal medico per una diagnosi definitiva.

In analogia con il tradizionale ECG dinamico secondo Holter, i dispositivi per il monitoraggio a breve termine sono piccoli apparecchi che permettono di registrare l'elettrocardiogramma in modo continuativo per 1-2 settimane. Esistono vari modelli in commercio con diverse caratteristiche e sono indicati per i soggetti che hanno sintomi abbastanza frequenti, tali da avere una buona probabilità di verificarsi ed essere documentati nel corso della registrazione. Quando il paziente consegna il registratore al centro medico il cardiologo può leggere e valutare la registrazione.

Per i soggetti con sintomi meno frequenti (ad esempio sincopi che si verificano a di-

stanza di alcuni mesi l'una dall'altra) o per i casi in cui il medico abbia il sospetto che ci possano essere aritmie cardiache non sintomatiche, è necessario ricorrere a sistemi di registrazione a lungo termine (noti anche come **loop recorders**), che sono in grado di registrare continuamente il ritmo cardiaco per oltre tre anni. Il loop recorder è collegato con il centro medico di riferimento ed è in grado di trasmettere le registrazioni al cardiologo che potrà di volta in volta valutare l'elettrocardiogramma. Il di-



spositivo può essere attivato dal paziente a trasmettere l'elettrocardiogramma nel caso di sintomi, ma è anche in grado di riconoscere autonomamente eventuali anomalie del ritmo cardiaco ed inviarle al medico.

I loop recorder moderni hanno dimensioni molto ridotte (inferiori a 1.5 cm³) e l'impianto avviene nella regione anteriore del torace, solitamente vicino allo sterno, con una semplice procedura in anestesia locale della durata di circa 30 minuti. Il dispositivo può essere rimosso rapidamente, in ogni momento.

IL PACEMAKER

Il *pacemaker* è un dispositivo impiantabile che viene utilizzato per il trattamento delle bradiaritmie, quelle condizioni nelle quali il cuore ha un ritmo lento a causa di anomalie nella generazione dell'impulso elettrico o della sua conduzione nel cuore.

I pacemaker non possono trattare le tachiaritmie (come ad esempio la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare).

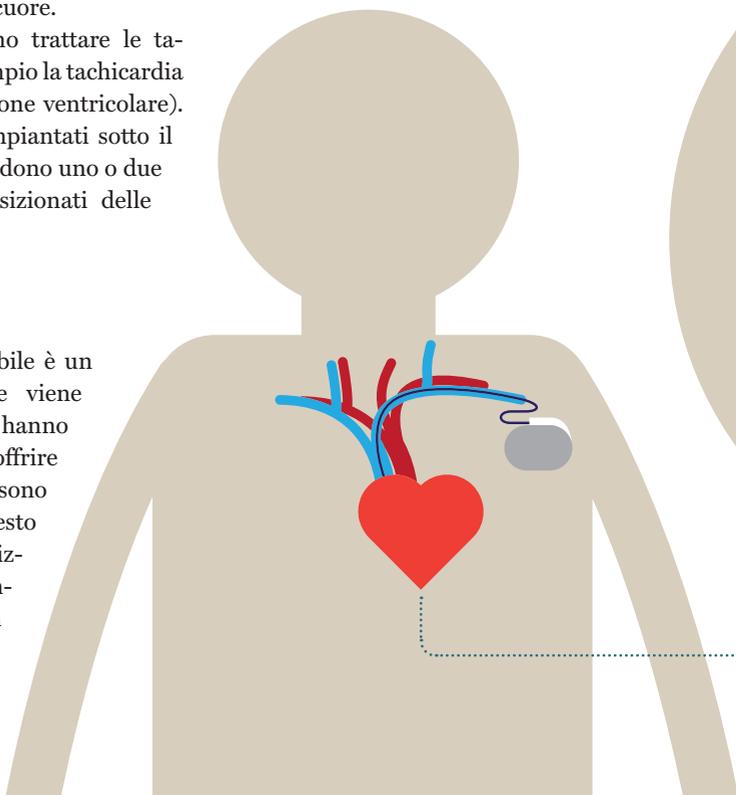
I pacemaker vengono impiantati sotto il muscolo pettorale e richiedono uno o due cateteri che vengono posizionati nelle camere cardiache.

IL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE (ICD)

Il defibrillatore impiantabile è un dispositivo salvavita che viene proposto ai pazienti che hanno un rischio elevato di soffrire eventi aritmici gravi e possono andare incontro ad un arresto cardiaco. Oltre a monitorizzare il battito cardiaco, infatti, il defibrillatore è in grado di interrompere le aritmie ventricolari

pericolose per la vita, grazie all'erogazione di terapie elettriche. Il defibrillatore impiantabile è formato da un generatore di impulsi e da uno o più elettrocateri posizionati a contatto con la parete cardiaca. Il generatore di impulsi viene opportunamente programmato per adeguare i criteri di funzionamento alle esigenze di ogni paziente. Il defibrillatore controlla il cuore continuamente, monitorando la comparsa di aritmie. Se rileva l'aritmia, il defibrillatore stabilisce automaticamente se e quale tipo di trattamento è necessario ed eroga un impulso elettrico di intensità e con caratteristiche adatte ad interrompere l'aritmia.

DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE (ICD)



Il dispositivo è in grado di immagazzinare informazioni relative al comportamento del cuore prima, durante e dopo l'aritmia. In tal modo il cardiologo potrà valutare la natura delle aritmie ed eventualmente adeguare la terapia farmacologica. Il defibrillatore viene posizionato con una procedura di durata variabile in relazione alla necessità del singolo paziente (inferiore ad un'ora). La procedura avviene normalmente con anestesia locale e sedazione; in alcuni casi può essere opportuna l'anestesia generale.

Il generatore di impulsi è il cuore del sistema e contiene un processore ed una batteria ad alta capacità; esso viene collocato

al di sotto del muscolo pettorale. Gli elettrocateteri sono dei fili isolati che servono per mettere in comunicazione il generatore con la parete del cuore e rilevare le aritmie o erogare gli stimoli necessari per correggere il ritmo cardiaco. Un'estremità di ciascun elettrocatetere viene collegata al generatore di impulsi ICD, l'altra viene inserita nel muscolo del cuore o sulla sua superficie esterna. **Gli elettrocateteri** possono essere posizionati nel cuore (endocardici) e vengono inseriti passando attraverso una vena del torace superiore o applicati sulla superficie del cuore (epicardici). La scelta del tipo di defibrillatore e del numero e posizionamento degli elettrocateteri viene decisa sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente.

Il defibrillatore può erogare differenti tipi di terapie:

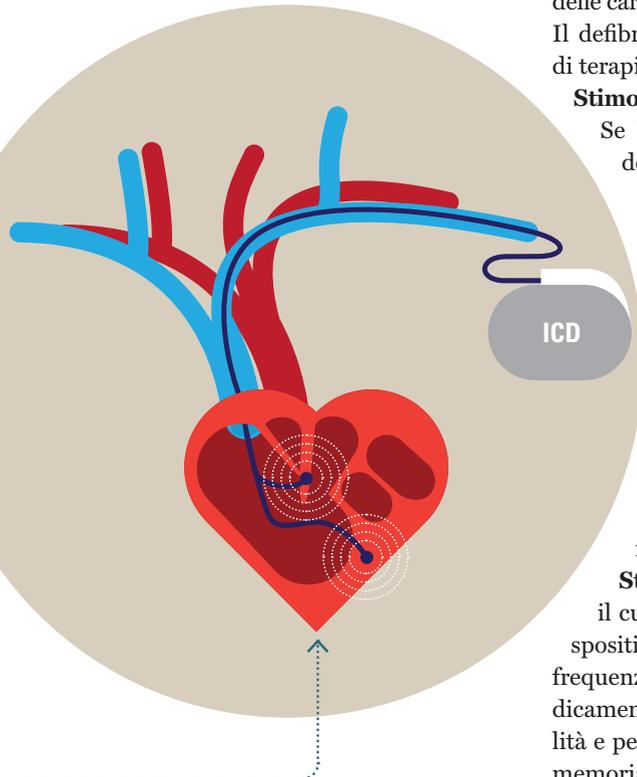
Stimolazione antitachicardica.

Se l'aritmia è veloce, ma regolare, il defibrillatore può erogare una serie di impulsi elettrici di stimolazione molto rapidi (stimolazione antitachicardica). Questi vengono utilizzati per interrompere l'aritmia e riportare il cuore al suo ritmo normale.

Defibrillazione.

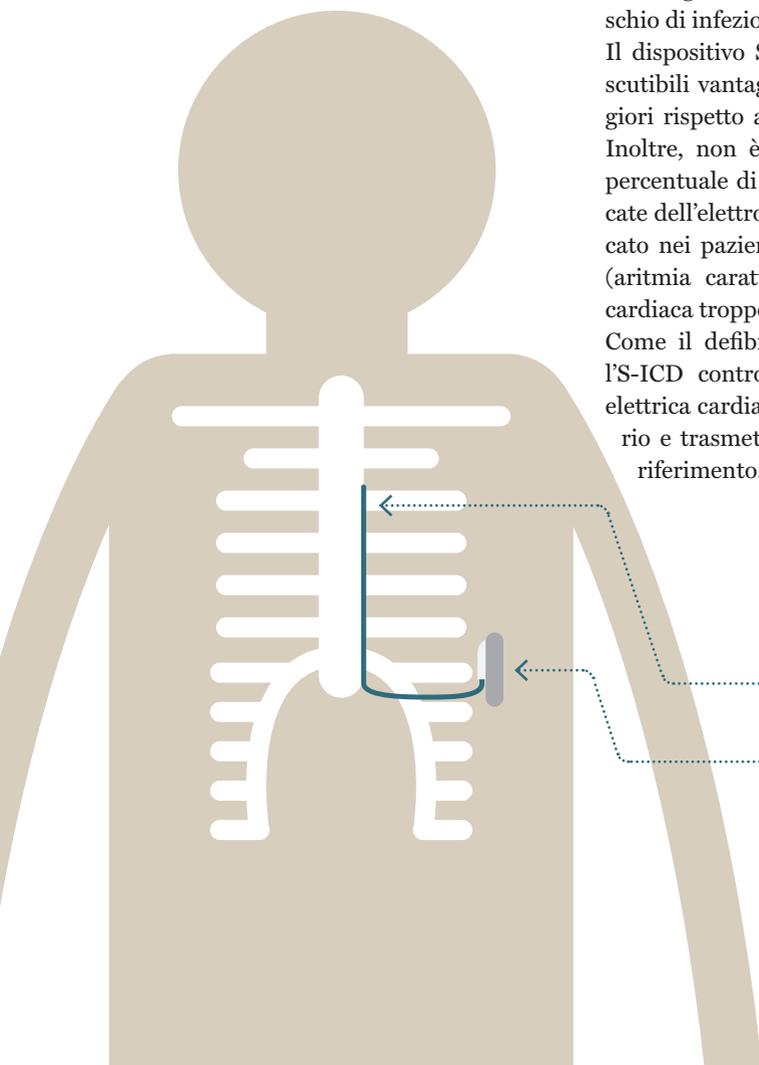
Per aritmie molto veloci ed irregolari, il defibrillatore eroga shock ad alta energia per arrestare l'aritmia e riportare il cuore al ritmo normale.

Stimolazione antibradicardica. Se il cuore batte troppo lentamente, il dispositivo stimola il cuore portandolo alla frequenza normale. Il defibrillatore è periodicamente controllato per la sua funzionalità e per l'eventuale presenza di aritmie in memoria. Alcuni defibrillatori possono trasmettere le registrazioni e i dati di funzio-



namento al centro medico di riferimento. I medici del servizio di Cardiologia molecolare, se necessario, verificano che la programmazione del defibrillatore sia adeguata alle esigenze di ciascun paziente.

DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO (S-ICD)



CATETERE SOTTOCUTANEO

GENERATORE D'IMPULSI

DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO (S-ICD)

L'S-ICD (defibrillatore impiantabile sottocutaneo) è un'evoluzione dei defibrillatori tradizionali. Il dispositivo viene impiantato interamente sotto la pelle e non vi sono fili posizionati all'interno del cuore.

L'S-ICD offre vantaggi rispetto ai defibrillatori impiantabili tradizionali dato che utilizza elettrocateri posizionati sotto la pelle che possono essere estratti più facilmente in caso di guasto e che espongono a minore rischio di infezioni.

Il dispositivo S-ICD ha quindi degli indiscutibili vantaggi, ma ha dimensioni maggiori rispetto al defibrillatore tradizionale. Inoltre, non è utilizzabile in una piccola percentuale di pazienti con anomalie marcate dell'elettrocardiogramma e non è indicato nei pazienti a rischio di bradiaritmie (aritmia caratterizzata da una frequenza cardiaca troppo lenta).

Come il defibrillatore tradizionale, anche l'S-ICD controlla costantemente l'attività elettrica cardiaca, eroga terapie se necessario e trasmette i dati al centro clinico di riferimento.

DOMANDE FREQUENTI

COSA ACCADE DURANTE L'INSERIMENTO DI UN DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE (ICD)?

In genere, la procedura per l'impianto di un dispositivo cardiaco viene eseguita in anestesia locale, somministrando al paziente dei farmaci che inducono uno stato di sonnolenza. La maggior parte dei pazienti viene dimessa nelle 24 ore successive all'impianto. Il medico potrà fornire informazioni più dettagliate in merito, ma la maggior parte dei soggetti ritorna gradualmente alla vita di tutti i giorni poco dopo l'intervento.

SARÀ NECESSARIO MODIFICARE LO STILE VITA?

Un dispositivo cardiaco impiantabile permette a molti individui di continuare a svolgere le attività che prediligono e la maggior parte dei pazienti torna alle normali attività quotidiane dopo essersi completamente ripresa dall'intervento chirurgico. Il medico fornirà ulteriori informazioni sulle attività da evitare, fra cui quelle in cui pochi secondi di incoscienza possono costituire un pericolo per se stessi e per gli altri.

CHE COSA SUCCEDA QUANDO VIENE EROGATO UNO SHOCK?

Gli shock elettrici erogati dai defibrillatori sono spesso oggetto di preoccupazione per il paziente, che molto probabilmente verrà colto di sorpresa. Dopo l'erogazione dello shock il paziente potrà sentirsi bene, oppure avvertire un senso di vertigine, malessere e disorientamento. È importante che il medico ne sia informato e che venga approntato un piano di azione per sapere esattamente che cosa fare in tali circostanze. Il medico potrebbe invitare il paziente a mettersi in contatto telefonicamente o a recarsi in ambulatorio dopo avere ricevuto una terapia elettrica.

QUANTO DURA LA BATTERIA DI UN DEFIBRILLATORE PRIMA DI DOVER ESSERE SOSTITUITA?

La continua evoluzione tecnologica ha permesso di prolungare considerevolmente la vita dei defibrillatori, che oggi è in media di 10 anni. È importante tenere presente che fino alla fine della carica il funzionamento rimane identico, cioè non va perdendo capacità man mano che si scarica. La durata della batteria può essere inferiore in caso di shock frequenti.

QUANDO È SCARICA, LA BATTERIA SI PUÒ RICARICARE O BISOGNA SOSTITUIRLA?

Al momento viene cambiato tutto il dispositivo perché la batteria è integrata al suo interno. Gli elettrocatereteri rimangono in sede per cui non è necessario un nuovo impianto.

LE BARRIERE ANTIFURTO DEI NEGOZI E DEI SUPERMERCATI POSSONO DANNEGGIARE IL DISPOSITIVO?

No. I dispositivi antitaccheggio non influiscono sul funzionamento dei defibrillatori. Si può dunque tranquillamente entrare nei negozi muniti di dispositivi antifurto. Per prudenza è preferibile evitare di sostare a lungo nel loro raggio di azione. In ogni caso, possibili interferenze sarebbero solo momentanee e il dispositivo non verrebbe danneggiato.

POSSO FARE ATTIVITÀ SPORTIVA CON UN DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE?

Di norma si possono eseguire quasi tutte le attività sportive. Naturalmente bisogna evitare i traumi nella zona di impianto e quegli sport che richiedono l'eccessiva estensione delle braccia con sforzi notevoli (come il sollevamento pesi, ad esempio). Dato che la possibilità di eseguire attività sportiva dipende dalla malattia di cui si è affetti è importante discutere le indicazioni con il cardiologo curante.

COME AFFRONTARE L'EMERGENZA DI UN ARRESTO CARDIACO

La possibilità di salvare le persone colpite da arresto cardiaco si riduce del 10% ogni minuto che passa dall'inizio dell'evento.

Dopo 4 minuti il cervello e il cuore stesso subiscono danni irreversibili che compromettono la sopravvivenza del paziente anche se è rianimato.

L'unica terapia efficace e comprovata, che deve essere eseguita precocemente, è la defibrillazione precoce, somministrata tramite un defibrillatore, abbinata alla rianimazione cardiopolmonare (RCP).

Il segno che permette di riconoscere un arresto cardiaco è l'assenza completa del battito del polso carotideo. In questo caso bisogna procedere come segue:

- Sdraiare l'infortunato sulla schiena, su un piano rigido.
- Se le vie aeree sono ostruite da vomito, acqua o altri liquidi, per farli uscire si deve piegare la testa di lato.
- La testa va poi raddrizzata e reclinata all'indietro in iperestensione, cioè con il mento all'insù e la nuca in basso (1) (se il mento è piegato verso il torace, la lingua blocca le vie aeree impedendo il passaggio dell'aria).
- Per eseguire il massaggio cardiaco, bisogna inginocchiarsi a fianco dell'infortunato e poggiare le mani una sull'altra al centro del petto (2) (in modo da premere sullo sterno; se si preme di lato, sulle coste, si rischia di romperle).
- A questo punto bisogna comprimere ritmicamente il torace dell'infortunato, spingendo con entrambe le mani in modo che il torace scenda di 4-5 cm, e poi rilasciarlo

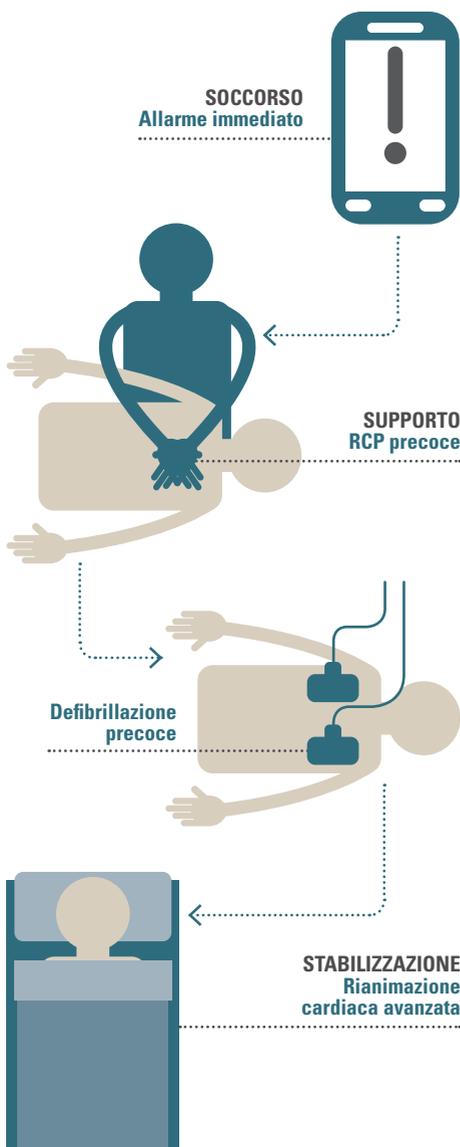
completamente (3); la procedura dovrebbe alternare cicli di 30 compressioni e 2 ventilazioni. Le braccia vanno tenute tese, spingendo sulle spalle.

- Il massaggio va proseguito sino alla ripresa dei segni vitali o all'arrivo di personale medico attrezzato.

COSÌ LA MANOVRA È EFFICACE



LA CATENA DELLA SOPRAVVIVENZA



Tutte le azioni da compiere, sono conosciute come "catena della sopravvivenza":

- Allarme immediato: allertare da subito i mezzi di soccorso (numero unico per le emergenze: 112).
- Rianimazione cardiopolmonare: qualcuno sul luogo deve praticare correttamente la rianimazione in attesa dell'arrivo del defibrillatore.
- Defibrillazione precoce: trattamento dell'arresto cardiaco con shock elettrico.
- Tempestive cure mediche avanzate.

Oggi sono disponibili defibrillatori "intelligenti" che possono essere utilizzati per salvare una vita anche da personale non medico adeguatamente addestrato. Tali dispositivi sono sempre più frequentemente collocati in aree pubbliche (e.g. centri commerciali, piazze, musei, centri sportivi, edifici scolastici) ed il loro utilizzo è in grado di aumentare notevolmente le possibilità di sopravvivenza degli individui colpiti da arresto cardiaco.



UNA FAMIGLIA PER IL CUORE è un'associazione ONLUS, nata allo scopo di garantire supporto alle famiglie che si trovino ad affrontare una patologia aritmogena su base genetica. L'associazione è stata creata nel 2003 grazie all'impegno di un piccolo gruppo di pazienti e medici che quotidianamente fronteggiano le numerose problematiche correlate a queste patologie. Negli anni, grazie alla stretta collaborazione con la Cardiologia Molecolare dell'ICS Maugeri di Pavia e con altre realtà sul territorio nazionale, sono state sviluppate numerose iniziative per favorire l'accesso alle cure per i pazienti, per aiutare le loro famiglie, per supportare la ricerca su queste patologie e per facilitare la messa in atto di strategie di prevenzione della morte improvvisa sul territorio.

I contatti dell'associazione, sono i seguenti:

Telefono: **0382/592055**

Sito internet: **www.unafamigliaperilcuore.it**

Mail: **unafamigliaperilcuoreonlus@gmail.com**



Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri

www.icsmaugeri.it



European
Reference
Networks



COME RAGGIUNGERCI

L'ambulatorio di Cardiologia Molecolare può essere contattato telefonicamente, chiamando la segreteria al numero 0382/592055, o tramite posta elettronica all'indirizzo cardiologia.molecolare@icsmaugeri.it

- **Dall'Autostrada A7 Milano-Genova**, uscita Pavia Nord, casello di Bereguardo, proseguire sulla tangenziale A53 verso Pavia.
- **Dall'autostrada A21 Piacenza-Torino** uscita Casteggio, immettersi sulla tangenziale di Pavia verso Pavia.

Seguire indicazioni uscita
“Istituti Universitari” e, successivamente,
ICS Maugeri,
Via Salvatore Maugeri, 10 (ex Via Ferrata).





Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri

