

Sindrome di Brugada: fisiopatologia, elettrogenesi e principi di trattamento

La sindrome di Brugada rientra tra le patologie dei canali ionici ed è un'entità nosologica particolarmente interessante per i progressi della diagnostica cardiologica molecolare.

È caratterizzata da una storia clinica di sincopi o arresto cardiocircolatorio e morte improvvisa, in assenza di cardiopatia strutturale e angina vasospastica

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**²

Massimo Errico³, **Giuseppe Di Pumpo**⁴

Gianluigi Vendemiale⁵

Angelo Benvenuto⁶

Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

¹Dirigente Medico SC Medicina Interna

²Dirigente Medico SC Cardiologia-UTIC

⁶Direttore SC Medicina Interna

Ospedale Ente Ecclesiastico "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti (BA)

³Direttore SC Medicina Interna

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

San Giovanni Rotondo (FG)

⁴Direttore SC Pronto Soccorso

AOU "Ospedali Riuniti" Policlinico di Foggia

⁵Direttore Dipartimento Internistico

Caso clinico

Un quarantenne professionista molto impegnato per il lavoro e con scarsa propensione alla prevenzione (non aveva mai fatto neppure un ECG!), giunge al pronto soccorso a causa di una sincope. L'esame obiettivo generale e per apparati risulta nei limiti della norma. L'ECG è perfettamente normale. Raccogliendo l'anamnesi, che per il resto è completamente negativa, si scopre che il paziente soffre da vari anni di sincopi, cui nessuno, lui compreso, aveva mai dato importanza. Dopo aver eseguito alcune preliminari indagini laboratoristiche e strumentali, il paziente viene ricoverato in Medicina Interna per approfondimento diagnostico. Nello stesso giorno del ricovero, il paziente diventa febbrile e nella giornata successiva presenta un ennesimo episodio sincopale. L'ECG mostra un pattern Brugada tipo 1, per cui il paziente viene trasferito in Cardiologia.

Nei giorni seguenti le alterazioni ECGrafiche si attenuano significativamente e dopo sei giorni l'ECG risulta perfettamente normale. Si decide di eseguire uno studio elettrofisiologico endocavitario (SEE) che induce una fibrillazione ventricolare che viene interrotta con DC-shock. A questo punto si opta, d'accordo con il paziente, per l'impianto di un defibrillatore automatico impiantabile (ICD). Pesano sulla scelta l'ECG basale con pattern Brugada, le sincopi recidivanti e lo studio elettrofisiologico endocavitario (SEE) positivo.

► Introduzione

La sindrome prende il nome da un lavoro del 1992 di P. Brugada e J. Brugada che descrissero otto casi con arresto cardiaco resuscitato, privi di cardiopatia e con blocco di branca destra associato a sopraslivellamento del tratto ST in V₁-V₃ all'ECG. Analoga segnalazione in realtà era stata fatta precedentemente su un nu-

mero più limitato di casi da Martini B, Nava A e coll e da Proclemer e coll. Più specificatamente, la sindrome di Brugada è classificata come malattia familiare a trasmissione autosomica dominante e a penetranza incompleta, ed è caratterizzata da un sopraslivellamento ST >2 mm con un tratto ST convesso e onda T negativa in più di una derivazione precordiale anteriore (V₁-V₃) e da

episodi di sincope o arresto cardiaco (AC) causato da TV (tachicardia ventricolare) polimorfa e morte improvvisa, in assenza di cardiopatia strutturale.

L'arresto cardiaco si può verificare durante il sonno o essere indotto da stati febbrili. L'esordio avviene intorno ai 40 anni e il sesso maschile è molto più colpito rispetto a quello femminile. Si ritiene che la prevalenza attuale nei Paesi occidentali sia di 1-5/10.000; più alta la prevalenza nei paesi orientali, 1/2500. In effetti la malattia sembra predominare nelle popolazioni del Sud Est Asiatico. In questi Paesi viene descritta una sindrome simile a quella di Brugada, chiamata SUNDS (*Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome*), in cui sono state osservate analoghe mutazioni del gene SCN5A (vedi oltre).

Le morti improvvise notturne assumono il nome di "lai tai" (morte durante il sonno) in Thailandia, ove la sindrome costituisce la causa più frequente di morte improvvisa tra i giovani, e "bangungut" (alzarsi, lamentarsi durante il sonno e

poi morire) nelle Filippine. In Giappone la sindrome assume il nome di "pukkuri" (morte cardiaca improvvisa inattesa notturna) e l'incidenza è di 5-66 eventi per 100.000 persone.

► Analisi genetica e diagnosi clinico-strumentale

La sindrome di Brugada è una patologia correlata con un difetto di funzione della subunità alfa del canale del sodio legato a un'alterazione del gene SCN5A (situato sul cromosoma 3), lo stesso implicato anche nella variante 3 della sindrome del QT lungo (LQTS3) e nella malattia di Lenègre. L'interessamento del gene SCN5A porta non a riduzione, ma ad aumenti della corrente I_{Na+} . L'inattivazione di I_{Na+} viene ritardata e una quota di essa si mantiene durante la fase 2 di *plateau* del potenziale d'azione, sufficiente ad allungare la durata del potenziale e il QT dell'ECG. Mutazioni di SCN5A sono state individuate nel 42% di 200 pazienti con sindrome di Brugada provenienti da

130 famiglie. Oltre alla corrente I_{Na+} è stata anche prospettata l'importanza della corrente I_{to} (*transient outward*); questa corrente diretta verso l'esterno si rende responsabile della incisura del potenziale d'azione che nella fase 1 della ripolarizzazione assume l'aspetto a punta e cupola ("spike and dome"). La perdita di questo aspetto nei miociti epicardici, ma non di quelli endocardici nel tratto di efflusso del ventricolo destro, genererebbe un gradiente di voltaggio transmurale responsabile della dispersione della ripolarizzazione e della comparsa di un tratto ST sopraslivellato nelle derivazioni precordiali destre V_1-V_3 . Le tachicardie ventricolari polimorfe maligne proprie della sindrome di Brugada sarebbero a loro volta innescate da oscillazioni del potenziale durante la ripolarizzazione (post-depolarizzazioni precoci).

Il quadro ECG tipico (figura 1) è il tipo 1, caratterizzato nelle derivazioni precordiali destre (V_1-V_3) da: **a.** BBD (blocco di branca destra) completo o incompleto;

Figura 1

ECG nella sindrome di Brugada

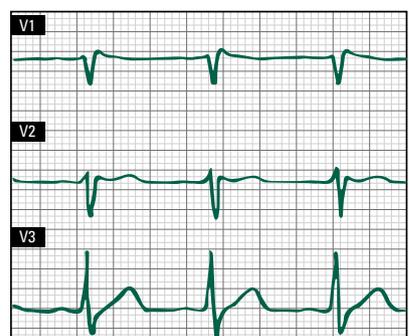
Tipo 1 Covered



Tipo 2 Saddle-back



Tipo 3 Saddle-back



b. ST sopraslivellato (>2 mm), convesso (*coved*) o "a tenda" che ha tipicamente un andamento discendente, seguito da onda T negativa;

c. intervallo QTc normale, <0.44 secondi.

In alternativa, l'alterazione dell'ST può essere concava o "a sella" (*saddle back*), nel tipo 2 e 3 che si differenziano per entità del sopraslivellamento (rispettivamente > o <1 mm), con variabilità spontanea (o inducibile con farmaci antiaritmici di classe I) dal tipo 2 al tipo 1 (*figura 1*).

È diagnostico solo il tipo 1 che ha una prevalenza di circa lo 0.1% nella popolazione generale. I tipi 2 e 3 assumono significato solo se si alternano in tracciati diversi al tipo 1 o se vengono trasformati in tipo 1 da farmaci inibitori dei canali del Na⁺ (flecainide, ecc.); in caso contrario, vanno considerati aspecifici e non permettono alcuna diagnosi.

La diagnosi di sindrome di Brugada è basata dunque sull'associazione del quadro ECG con la sintomatologia (aritmica e/o sincope); in assenza di sintomatologia si parla di "quadro ECG tipo Brugada", a prognosi in genere favorevole.

► Considerazioni terapeutiche e conclusioni

- I pazienti sintomatici con quadro elettrocardiografico tipico della sindrome di Brugada sono a rischio elevato di morte improvvisa e devono essere trattati con ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, defibrillatore cardiaco impiantabile), meglio se bicamerale, perché non sono infrequenti fibrillazione atriale e

bradiaritmie. È possibile infatti che la patologia dei canali del sodio coinvolga non soltanto i miociti ventricolari, ma anche quelli atriali. In effetti la vulnerabilità atriale è stata riscontrata aumentata in questi pazienti e una FA spontanea è stata rilevata nel 39% dei soggetti con il quadro clinico della sindrome di Brugada.

- I pazienti asintomatici dovrebbero essere sottoposti a studio elettrofisiologico. In caso di induzione di aritmie sostenute/FV (fibrillazione ventricolare), l'impianto di ICD secondo Brugada deve essere ritenuto appropriato. Gli autori hanno riscontrato una positività del 70% nei pazienti sintomatici, contro il 34%

negli asintomatici. Il 28% dei soggetti inducibili è andato incontro a FV spontanea, contro il 2% dei non-inducibili. L'utilità della stimolazione ventricolare programmata per la stratificazione del rischio è stata però messa in dubbio da altri. L'appropriato trattamento dei pazienti asintomatici rimarrebbe quindi elusivo, per cui essi vanno osservati con cura, soprattutto in presenza di fattori predittivi di rischio, pronti ad intervenire con ICD se diventano sintomatici.

- La sindrome può attraversare infine fasi transitorie di normalizzazioni, eventualmente smascherati con farmaci bloccanti i canali del Na⁺ (flecainide, procainamide, ecc.).

Bibliografia

- Ajiro Y et al. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(1): 45-51.
- Alings AM et al. Brugada syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanisms. *Circulation* 1999; 99: 666-73.
- Antzelevitch C. et al *Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference. Heart Rhythm* 2005; 2: 429-440.
- Antzelevitch C et al. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268-72.
- Brugada P et al. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(5): 455-7.
- Gasbarrini G. Trattato di Medicina Interna. Verduci Editore, Roma, 2011, pp. 782-84.
- Goldman L et al Goldman-Cecil. Medicina Interna. Edizioni Edra, Milano 2017, p. 372.
- Kasper DL et al. Harrison. Principi di Medicina Interna. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2017, pp. 2014-16.
- Oreto G. L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere. Centro Scientifico Editore, Torino, 2009, pp. 207-19.
- Wilde AAM et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23: 1648-54.