

## La sindrome di Brugada: un complesso problema cardiologico nell'esperienza dell'internista

### *The Brugada syndrome: a complex cardiological problem in the experience of the specialist in internal medicine*

F. Frabetti, P.F. Zamboni \*

UO Medicina Interna, Ospedale Civile "Mazzolani Vandini", AUSL di Ferrara, Argenta (FE)

#### KEY WORDS

Brugada syndrome  
Sudden cardiac death  
Anamnesis  
ECG  
Pharmacological test

**Summary** **BACKGROUND** Brugada syndrome, a disease burdened by elevated risk of sudden unexpected cardiac death, often affects young aged subjects that have structurally healthy heart. The diagnostic itinerary is complex: anamnesis, ECG, pharmacological test and electrophysiological study. Its phenotypes are three. **METHOD** We have identified 13 cases (10 men and 3 women), 12 estimated at the Cardiological Outpatients' Department and 1 at the First-aid Station. **RESULTS** 2 cases belonged to phenotype 1, 4 cases to phenotype 2 and 7 cases to phenotype 3. **CONCLUSIONS** Our work of specialists in internal medicine, toward this syndrome, is: an accurate anamnesis, a correct interpretation of ECG, fast sending of high risk cases to advanced level cardiological competences, a selection of cases to submit to pharmacological test, to address middle risk patients to cardiological competences, offering our cooperation in the follow-up.

#### Introduzione

La Sindrome di Brugada (SB) è una malattia ereditaria che comporta un elevato rischio di morte cardiaca improvvisa in persone giovani, con cuore apparentemente sano. Il percorso diagnostico è molto complesso e vede comunemente impegnate competenze diverse. In questo iter, il nostro di internisti, operanti nella cardiologia di primo livello, non può essere altro che un compito di screening. Da parte nostra, quindi, non vi è alcuna pretesa di formulare autonomamente la diagnosi di SB, ma più semplicemente il tentativo di acquisire la capacità di cogliere correttamente elementi di compatibilità, per indirizzare ai reparti specialistici casi ben selezionati.

#### Approccio diagnostico

La diagnosi di SB parte dall'anamnesi e dall'analisi dell'elettrocardiogramma (ECG). Di fatto, nella pratica, l'ECG è

l'elemento che, per primo, colpisce e mette in allarme, portando a un successivo perfezionamento dell'anamnesi.

#### L'elettrocardiogramma nella sindrome di Brugada

Le peculiarità dell'ECG sono:

- il blocco di branca destra (BBD) completo o incompleto;
- il sopraslivellamento di ST nelle derivazioni precordiali di destra ( $V_1$ - $V_3$ ), non necessariamente in tutte, almeno in due.

Il BBD non è elemento fondamentale per la diagnosi e può anche mancare.

C'è chi pensa che l'aspetto a BBD sia, in verità, legato alla ripolarizzazione precoce dell'epicardio del ventricolo destro. Così, alcuni autori preferiscono parlare (per l'infrequente riscontro dell'onda S in  $V_5$  e  $V_6$ , tipica del BBD, e per il comune rilievo di una normale durata di QRS) di "pseudoblocco di branca destra" o di "pattern tipo blocco di branca destra" [1].

La valutazione dell'entità massima del sopraslivellamento di ST va effettuata in corrispondenza del punto J, dove, cioè, ST si stacca dal complesso rapido.

Per evitare errori, è bene osservare che vi sono condizioni in cui l'ECG può evidenziare sopraslivellamento di ST, al di fuori della SB tipica [2-4] (Tab. 1).

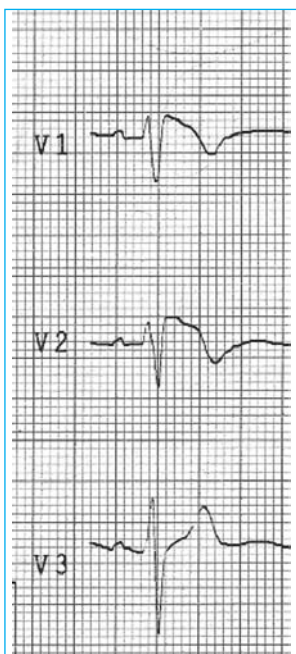
\* Corrispondenza:

Francesco Frabetti e Pier Francesco Zamboni, AUSL di Ferrara, UO Medicina Interna, Ospedale di Argenta, via Nazionale 5, 44011 Argenta (FE), e-mail: pfz@libero.it, frabetti45@interfree.it

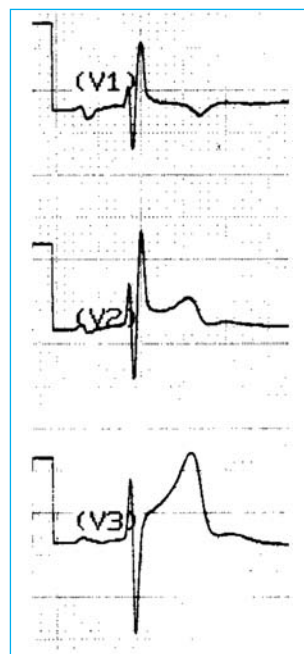
**Tabella 1** Condizioni in cui l'ECG può evidenziare soprasslivellamento di ST nelle precordiali di destra, al di fuori della sindrome di Brugada

- Blocco di branca destra atipico
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Ripolarizzazione precoce
- Pericardite acuta
- Malattie infiammatorie (malattia di Chagas)
- Emopericardio
- Ischemia miocardica acuta o infarto del miocardio che colpiscono il tratto di efflusso del ventricolo destro
- Angina di Prinzmetal
- Embolia polmonare
- Aneurisma dissecante dell'aorta
- Anomalie del sistema nervoso centrale e autonomo (lesioni cerebrali, emorragia subaracnoidea, atassia di Friedrich)
- Distrofia muscolare di Duchenne, malattia di Steinert
- *Pectus excavatum*
- Carenza di tiamina
- Iperkaliemia
- Ipercalcemia
- Displasia aritmogena del ventricolo destro
- Ipotermia
- Compressione meccanica del tratto di efflusso del ventricolo destro come da tumore mediastinico
- Dopo shock elettrico sul cuore
- Atleti ben allenati (soprasslivellamento che non risente dei test provocativi e che si riduce con lo sforzo, per poi ripresentarsi nel recupero)

Fonti: Antzelevitch C, et al. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(1):9-54; Priori SG, et al. *Circulation* 2002;105:1342-7.



**Figura 1** Fenotipo 1 o *coved-type* (o con ST a tenda)



**Figura 2** Fenotipo 2 o *saddle-back* (o con ST a sella)

## Classificazione dei fenotipi Brugada [2]

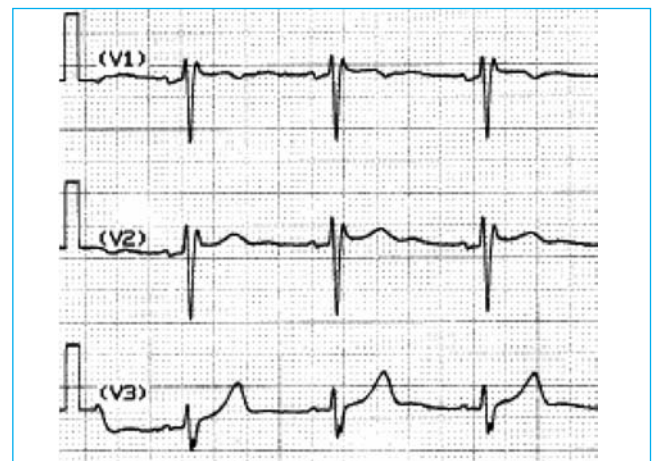
- **Fenotipo 1 o *coved-type* (o con ST a tenda) (Fig. 1)** È caratterizzato da un'elevazione arcuata, a tenda, del tratto ST, con punto di massima sopraelevazione  $\geq 2$  mm e onda T negativa.
- **Fenotipo 2 o *saddle-back* (o con ST a sella) (Fig. 2)** ST ha un aspetto a sella con, all'origine (punto J), sopraelevazione  $\geq 2$  mm. Fa seguito un tratto (*plateau*) in cui il soprasslivellamento di ST è  $\geq 1$  mm, seguito, a sua volta, da un'onda T positiva o bifasica.
- **Fenotipo 3 con morfologia di ST *coved-type* o *saddle-back*, ma con soprasslivellamento massimo di ST  $< 1$  mm e onda T positiva (Fig. 3)**

Solamente il fenotipo 1 è diagnostico per SB, quando il soprasslivellamento di ST è presente in più di una derivazione di destra. I fenotipi 2 e 3 non permettono, da soli, la diagnosi di SB. Nella pratica, la classificazione non è sempre semplice, come vedremo passando in rassegna la casistica.

## Le “stranezze” dell'elettrocardiogramma nella sindrome di Brugada

Una delle ben note “stranezze” dell'ECG nella SB, che è necessario conoscere, è l'ingannevole mutevolezza del tracciato nel tempo (**Figg. 4-8**) con aspetti che vanno dalla normalità assoluta ai diversi fenotipi, in momenti differenti e nella stessa persona. La SB, quindi, si può nascondere anche dietro un ECG del tutto normale [2,5].

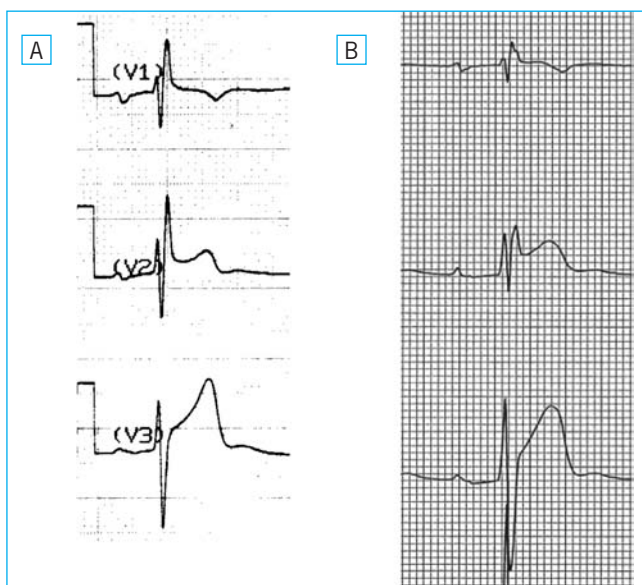
È utile poi, ancora nella fase della diagnostica elettrocardiografica, conoscere un accorgimento che, talvolta, permette di smascherare un fenotipo Brugada [6,7] senza il ricorso a farmaci. È sufficiente spostare più in alto, verso il secondo spazio intercostale, gli elettrodi precordiali di destra (**Fig. 9**). In questo modo può essere aumentata la sensibilità diagnostica dell'ECG, benché se ne possa compromettere la specificità.



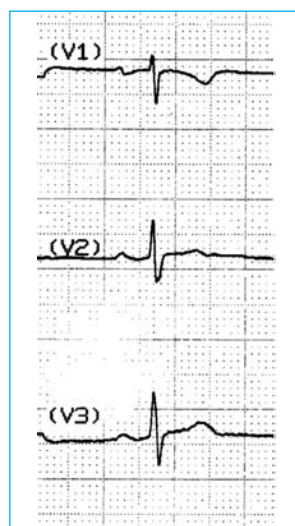
**Figura 3** Fenotipo 3 con morfologia di ST *coved-type* o *saddle-back*, ma con soprasslivellamento massimo di ST  $< 1$  mm e onda T positiva



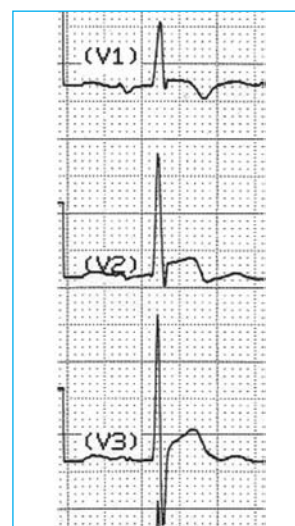
**Figura 4** Mutevolezza ingannevole del fenotipo nel tempo: da un ECG ben classificabile a un ECG pressoché normalizzato nell'arco di 6 giorni (primo gruppo familiare, primo caso)



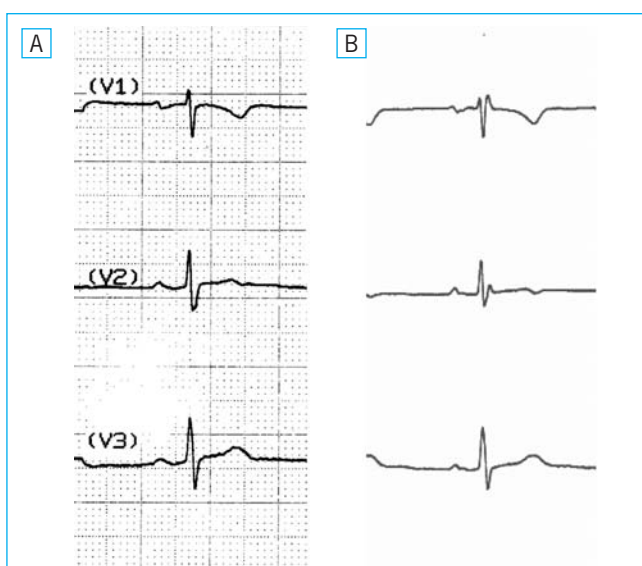
**Figura 5** ECG nello stesso paziente: A) prima e B) dopo il test alla flecainide



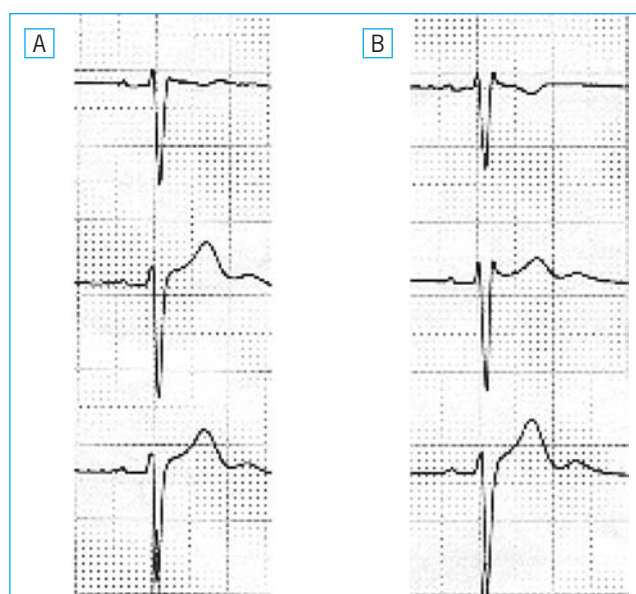
**Figura 6** Primo gruppo familiare, secondo caso. All'anamnesi ripetuti episodi sincopali. ECG praticamente normale



**Figura 7** Primo gruppo familiare, terzo caso a fenotipo inconsueto, con i caratteri prevalenti del tipo 1



**Figura 8** ECG (A: 27 dicembre 2005; B: 16 agosto 2006) nella stessa paziente (secondo caso del primo gruppo familiare). Variazioni nel tempo, indipendenti dalla dislocazione degli elettrodi



**Figura 9** Tecnica dello spostamento degli elettrodi: A) ECG 1, standard; B) ECG 2, secondo spazio intercostale

## Elettrocardiografia e test con bloccanti dei canali del sodio (flecainide o ajmalina)

Il test con bloccanti dei canali del sodio [8,9] “può” consentire di smascherare la SB quando l’ECG di base è normale o non diagnostico. Il test viene interrotto e giudicato positivo quando:

- compare un fenotipo 1 di Brugada;
- partendo da un fenotipo 2, il tratto ST ha un ulteriore aumento  $\geq 2$  mm;
- compaiono battiti ventricolari prematuri o altre aritmie minacciose;
- la larghezza di QRS registra un incremento  $\geq 130\%$  del valore di partenza [2].

L’aumento del soprassollamento di ST (senza comparsa di fenotipo 1), come criterio di sospensione della prova e di positività della stessa, è discutibile. Non conduce, infatti, a nulla di conclusivo. Negli asintomatici si rimane nella fase del “sospetto”, mentre nei sintomatici è necessario proseguire le indagini. Soltanto la comparsa di un *coved-type* con onda T negativa, sulla scorta del modello elettrofisiologico più accreditato e accettato [2], può essere predittiva di rischio aritmico.

I bloccanti dei canali del sodio devono essere usati con particolare cautela in presenza di patologia della conduzione atriale e/o ventricolare. Gli antidoti di tali sostanze sono l’isoproterenolo e il sodio lattato.

Sono molti i dubbi circa la reale sensibilità dei test provocativi [10] ed è ammessa la possibilità di casi di SB con assoluta inefficacia della flecainide e dell’ajmalina, incapaci di smascherare un certo numero di portatori silenti dell’anomalia genetica [11].

Si può concludere che l’elettrocardiografia, da sola, non sempre consente di arrivare alla diagnosi di SB, anche quando supportata da test provocativo.

## L’anamnesi nella sindrome di Brugada

Visti i limiti dell’elettrocardiografia, l’anamnesi può essere un riferimento estremamente importante ai fini della diagnosi. Prima di tutto l’anamnesi familiare: la SB è infatti, come premesso, una malattia ereditaria, trasmessa come carattere autosomico dominante, a penetranza incompleta.

Le basi genetiche della sindrome sono state identificate, nel 1998, in mutazioni del gene SCN5A del cromosoma 3, gene che codifica per la subunità  $\alpha$  dei canali cardiaci del sodio [12,13]. Mutazioni dello stesso gene sono state messe in relazione anche con altri fenotipi, quali la variante LQT3 della sindrome del QT lungo [14,15] e con difetti progressivi della conduzione cardiaca [2]. Conseguenza della mutazione, nella SB, è una riduzione della corrente in entrata del sodio ( $I_{Na}$ ) nella fase 0 del potenziale d’azione, o per diminuzione del numero di canali cardiaci del sodio o per una loro accelerata inattivazione [3,4]. Nonostante l’uguale trasmissione delle mutazioni tra i sessi, la distribuzione della malattia non è equilibrata e il fenotipo

Brugada ha, nei maschi, una prevalenza 8-10 volte superiore rispetto alle femmine. Benché le mutazioni genetiche siano presenti già alla nascita, le manifestazioni aritmiche si hanno essenzialmente fra il terzo e il quarto decennio di vita. Purtroppo le mutazioni del gene SCN5A, fino a oggi conosciute come compatibili con la malattia, si osservano solo nel 18-30% dei casi di diagnosi clinica certa di SB [2]. La sindrome è gravata da un elevato rischio di morte improvvisa per aritmie ventricolari, che si manifestano in pazienti con cuore strutturalmente normale, a riposo (soprattutto durante il sonno notturno), accompagnate, talvolta, da urlo o da respiro agonico. L’età media di morte improvvisa è di 40 anni. Si pensa che la sindrome sia responsabile del 4-12% di tutte le morti improvvise e di almeno il 20% delle morti improvvise in pazienti con cuore strutturalmente normale. È particolarmente diffusa nel Sud-Est asiatico, dove prende altri nomi, tra cui *Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome* (SUNDS) [2].

Nell’ambito dell’anamnesi familiare è importante, quindi, cogliere la storia di casi di morte cardiaca improvvisa, al di sotto dei 45 anni di età, tra i parenti.

Dopo la familiare, è indispensabile un’approfondita anamnesi personale, alla ricerca di:

- notizie di crisi superate di documentata fibrillazione ventricolare;
- crisi, registrate, di tachicardia ventricolare polimorfa risoltasi;
- peggiora/e sincope/i;
- storia di crisi epilettiformi, con negatività degli accertamenti neurologici;
- episodi di respiro agonico notturno o di urlo notturno con brusco risveglio [2].

In questa fase di indagine anamnesticca, è utile ricordare che vi sono condizioni, quali l’ipopotassiemia [16,17] (anche iatrogena da steroidi) e la temperatura febbrile [18-21], in grado di smascherare un ECG tipo Brugada o di precipitare eventi aritmici. Dati di tipo aneddótico chiamano in

### Criteria fondamentali per la diagnosi di sindrome di Brugada (elementi riassuntivi)

- Soprassollamento del tratto ST  $\geq 2$  mm, morfologicamente *coved-type*, che si manifesta spontaneamente o dopo somministrazione di bloccante dei canali cardiaci del sodio, in  $V_1$ - $V_3$  (almeno in due derivazioni).
- Blocco di branca destra, completo o incompleto (non fondamentale).
- Anamnesi familiare e/o personale Brugada-compatibile.
- Esclusione di patologie cardiache o extracardiache che possano associarsi ad anomalie del tratto ST tipo Brugada.
- Esclusione dell’uso di farmaci o droghe che possano indurre anomalie elettrocardiografiche analoghe a quelle rilevabili nella sindrome.
- Presenza di mutazioni del gene SCN5A Brugada-compatibili.

causa, come possibile fattore precipitante, anche un semplice bagno caldo o l'elevata temperatura ambientale [2].

In presenza di eventi critici anamnestici, quando il fenotipo 1 (*coved*) compare o spontaneamente o in seguito a blocco farmacologico dei canali del sodio, la diagnosi di SB è conclusa ed è doveroso affidare il paziente a un livello superiore di competenza.

L'anamnesi deve altresì ricercare l'eventuale uso o abuso di farmaci e droghe in grado di indurre modificazioni dell'ECG tipo Brugada, senza che sia ancora chiara la coesistenza di predisposizione genetica (**Tab. 2**).

È ipotizzabile che certi farmaci e certe droghe agiscano, a livello del cuore, come bloccanti dei canali del sodio. Quindi è consigliabile, dopo la sospensione della sostanza, soprattutto in caso di normalizzazione del fenotipo, sottoporre i pazienti a test provocativo.

## Casistica

La nostra esperienza si basa su 13 casi di ECG Brugada compatibile, raccolti tra l'ottobre 2005 e l'agosto 2006. Si è trattato di 10 uomini e 3 donne, di età compresa tra 20 e 59 anni, con media di 42 anni. Al gruppo abbiamo associato il caso di una giovane di 33 anni con ECG normale, ma con eventi suggestivi per SB e con, in famiglia, fenotipi ecografici compatibili con la sindrome stessa. Il reclutamento dei pazienti è stato confermato sempre dallo stesso medico. I rilievi sono stati eseguiti quasi esclusivamente in sede di visita ambulatoriale; in un solo caso l'osservazione è stata effettuata durante la consulenza in pronto soccorso per sintomatologia non cardiologica. In un unico caso, peraltro con fenotipo "povero", il paziente era sintomatico. Suggestive erano anche la sintomatologia e l'anamnesi familiare della giovane donna con ECG normale, compresa nella casistica. Per il resto, dalle varie storie emergevano, al massimo, episodi di cardiopalmo.

Abbiamo diviso la casistica in due gruppi:

- gruppo dei casi sporadici;
- gruppo dei casi familiari.

### Casi sporadici

Tra i *casi sporadici* (in tutto 9) registriamo, innanzitutto, il *fenotipo 1* di un uomo di 52 anni (**Fig. 1**) con anamnesi familiare e personale negativa, inviato dall'Associazione Volontari Italiani Sangue (AVIS) per una visita di controllo. L'obiettività clinica era nella norma. Vista l'importanza del fenotipo, il paziente è stato indirizzato all'ambulatorio aritmologico di riferimento. Il fenotipo è stato ritenuto sufficiente per la diagnosi di SB asintomatica e, in assenza di eventi, tenuto conto anche dell'età, non sono stati adottati ulteriori provvedimenti. Al paziente è stata semplicemente illustrata la situazione e sono state raccomandate alcune attenzioni.

I *casi sporadici a fenotipo 2* sono stati 2: un uomo di 44 anni (per il quale, in assenza di elementi clinici significativi, non sono stati programmati ulteriori accertamenti) e

**Tabella 2** Elenco delle sostanze in grado di indurre modificazioni dell'ECG tipo Brugada

#### Farmaci antiaritmici

- Bloccanti dei canali del sodio
  - Antiaritmici di classe IC (flecainide, propafenone)
  - Antiaritmici di classe IA (ajmalina, procainamide, disopiramide)
- Bloccanti dei canali del calcio
  - Verapamil
- $\beta$ -bloccanti

#### Farmaci antianginosi

- Bloccanti dei canali del calcio
  - Nifedipina, diltiazem, verapamil
- Nitrati
  - Isosorbide-dinitrato, nitroglicerina
- Farmaci attivatori dei canali del potassio
  - Nicorandil (non in commercio in Italia)

#### Farmaci psicotropi

- Antidepressivi triciclici
  - Amitriptilina, nortriptilina, desipramina, clomipramina
- Antidepressivi tetraciclici
  - Maprotilina
- Fenotiazine
  - Perfenazina, ciamemazina (non in commercio in Italia)
- Inibitori selettivi del reuptake serotoninico
  - Fluoxetina

#### Altri farmaci e droghe

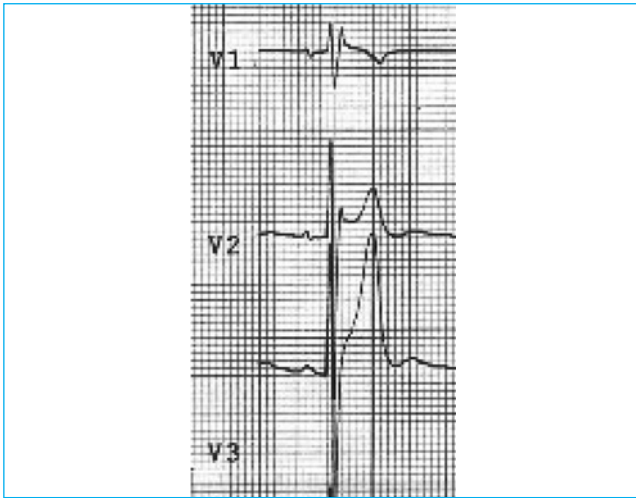
- Antagonisti del recettore istaminico H<sub>1</sub>
  - Dimenidrinato (anticinetosico)
- Intossicazione da cocaina
- Intossicazione da alcol

Fonti: Antzelevitch C, et al. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(1):9-54; Priori SG, et al. *Circulation* 2002;105:1342-7.

un giovane di 21 anni (**Fig. 10**), emigrato nel nostro Paese dall'Albania e inviato per controllo dall'AVIS. L'anamnesi personale era negativa e l'obiettività cardiologica nella norma. Il padre risultava morto, in giovane età, per incidente stradale. In mancanza di notizie certe circa le modalità dell'incidente paterno, è stato sottoposto a test alla flecainide, con esito negativo.

I *casi sporadici a fenotipo 3* sono stati 6. Per 4 di questi non si è ritenuto necessario procedere oltre negli accertamenti. Il quinto caso (**Fig. 3**) (donna di 48 anni con anamnesi familiare negativa, ma con antica storia di fenomeni presincopali associati a episodi di cardiopalmo, con ripetute registrazioni Holter non significative) è stato indirizzato all'aritmologo. Tenuto conto della storia personale, è stato proposto "direttamente" lo studio elettrofisiologico, non accettato dalla paziente.

Una considerazione a sé merita l'ultimo caso sporadico, per il quale è più appropriato parlare di ECG variabile tra la normalità e il fenotipo 3 di Brugada (**Figg. 11 e 12**). Si tratta di un uomo di 28 anni, con anamnesi familiare negativa, in particolare per casi di morte improvvisa in giovane età. Da bambino aveva accusato un primo episodio sincope, mentre la madre lo accompagnava dal medico per



**Figura 10** Paziente di 21 anni, emigrato dall'Albania, a fenotipo 2, sottoposto a test alla flecainide in mancanza di notizie precise circa la dinamica di incidente mortale occorso al padre in giovane età

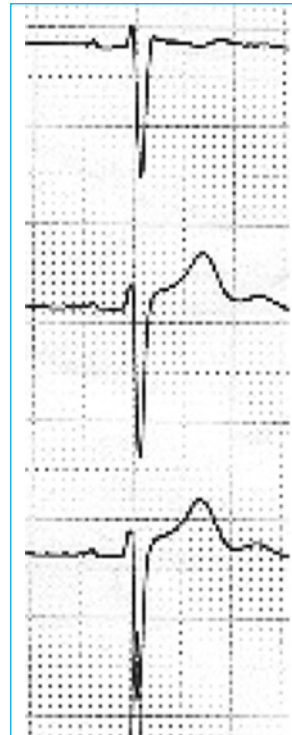
malattia febbrile. Da adolescente si erano verificati alcuni episodi sincopali in spiaggia, ritenuti conseguenza della prolungata esposizione al sole. Dopo una pausa asintomatica, all'inizio del 2005 veniva ricoverato in ospedale per due episodi sincopali notturni, in rapida successione. L'elettroencefalogramma (EEG), la tomografia assiale computerizzata (TAC) dell'encefalo e l'ECG erano nella norma, e la visita neurologica senza rilievi. Nel maggio 2006 si verificava una nuova sincope durante la notte. Il giovane ripeteva la visita neurologica e la TAC dell'encefalo, con esito negativo. Il neurologo consigliava il Tilt test, risultato, anch'esso, negativo. Gli erano stati, nel frattempo, prescritti psicofarmaci. Visitato nel nostro ambulatorio, il primo ECG era praticamente negativo (**Fig. 11**). L'anamnesi suggestiva ci ha indotto a ripetere l'ECG spostando gli elettrodi di destra verso il secondo spazio intercostale. Ciò ha determinato la comparsa di variazioni in  $V_1$ ,  $V_2$  e  $V_3$  (**Fig. 12**) con aspetti tipo 3 di Brugada. Inviato all'ambulatorio aritmologico, il paziente è stato sottoposto a test alla flecainide, con esito negativo. Al giovane, sulla base dell'anamnesi, è stato proposto lo studio elettrofisiologico, che ha rifiutato.

## Casi familiari

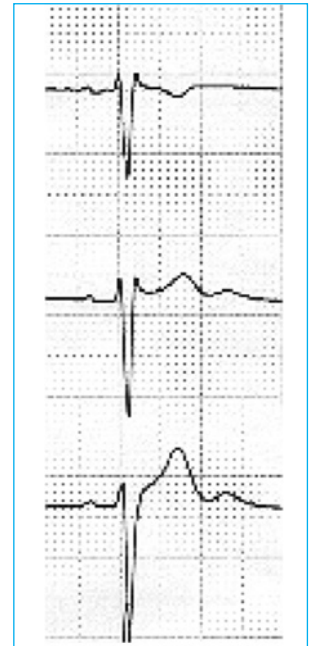
### Primo gruppo familiare

Nell'anamnesi familiare del gruppo, erano assenti casi di morte improvvisa in giovane età.

Il primo componente della famiglia giunto alla nostra osservazione è S.M., uomo di 30 anni. Padre e nonna paterna erano diabetici, di tipo 2. La nonna paterna era stata sottoposta a impianto di pace-maker (PM) per blocco atrio-ventricolare (BAV). Il paziente era stato riformato alla visita di leva per imprecisabili motivi cardiologici (presumibilmente nel 1993). Calciatore dilettante, negli anni si è regolarmente sottoposto alle visite di idoneità sportiva, senza rilievi. Prima di rivolgersi al nostro ambulatorio è stato visi-



**Figura 11** Primo ECG praticamente negativo di un ragazzo con ripetuti episodi sincopali



**Figura 12** Secondo ECG eseguito portando gli elettrodi di destra verso il secondo spazio intercostale: ciò ha determinato la comparsa di variazioni in  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  tipo 3 di Brugada

tato, in un pronto soccorso ospedaliero, per episodio transitorio di "emianopsia altitudinale all'occhio sinistro", preceduta da dolore superficiale in sede fronto-temporale omolaterale. Esaminato dall'oculista e dal neurologo, non emergevano riscontri patologici. Alla nostra osservazione si evidenzia quanto segue: paziente asintomatico (in particolare non cardiopalmo né sincopi o presincopi); negativa l'obiettività; all'ECG (**Fig. 2**) ritmo sinusale a frequenza 44 bpm, PR 220 msec, QRS e ST a configurare un fenotipo 2 di Brugada.

Viene inviato all'ambulatorio aritmologico di riferimento, soprattutto per l'associazione, al fenotipo 2, di bradicardia e allungamento del PR (**Fig. 13**). A distanza di sei giorni dal primo, un nuovo ECG, eseguito in quella sede, risulta decisamente diverso, pressoché normalizzato (**Fig. 4**). Dopo gli accertamenti preliminari, si esegue il test alla flecainide (146 mg/ev), risultato positivo (**Fig. 5**). Alla dimissione, la diagnosi è di SB asintomatica. Si illustra la situazione al paziente e si raccomandano le cautele del caso. Per la sintomatologia che lo aveva portato in pronto soccorso, completa gli accertamenti e la sua storia si conclude con la diagnosi reumatologica di morbo di Behçet incompleto.

A questo punto emerge dai ricordi della famiglia un evento ormai messo da parte, perché considerato definitivamente chiuso. Un anno prima, la sorella (S.O., 33 anni) era stata ricoverata in ambiente neurologico per ripetuti episodi (almeno 8) di perdita di coscienza, in corso di sindrome influenzale. L'obiettività era risultata negativa al momento del ricovero e durante il ricovero. Dagli esami ematochimici



**Figura 13** Primo gruppo familiare, primo caso. Blocco di branca destra con ST sopraslivellato nelle precordiali di destra e a sella, in particolare in  $V_2$ . ECG compatibile con fenotipo 2, in paziente asintomatico. PR 220 msec, frequenza cardiaca 44 bpm

ci e strumentali (in particolare TAC dell'encefalo, risonanza magnetica nucleare cerebrale, EEG) non erano emersi elementi che potessero spiegare l'accaduto. All'epoca, all'ECG erano state attribuite "alterazioni aspecifiche". Dopo le informazioni raccolte con l'esperienza del fratello, anche la giovane viene al nostro ambulatorio: l'obiettività è negativa, l'ECG praticamente normale (**Fig. 6**), l'ecocardiogramma privo di aspetti patologici degni di nota.

Tenuto conto della familiarità per SB, interpretando quelle manifestatesi l'anno precedente come "sincopi a genesi indeterminata", la giovane viene indirizzata all'ambulatorio aritmologico per il test provocativo, nonostante la normalità dell'ECG di base. Il test (ajmalina) risulta negativo.

Dopo la figlia, anche il padre (S.A., 59 anni) decide di farsi visitare. Affetto da diabete di tipo 2, è in terapia con metformina. Riferisce saltuari e brevissimi episodi di cardiopalmo. L'obiettività è negativa. Il tracciato ECGrafico è di tipo Brugada-compatibile a fenotipo inconsueto (**Fig. 7**). Il sopraslivellamento di ST, al punto J, in  $V_2$  e  $V_3$ , è di 2 mm. La morfologia del tratto ST è sostanzialmente (in  $V_2$  e  $V_3$ ) a tenda, ma, a differenza di quanto si osserva più frequentemente, a doppio spiovente, con, soprattutto in  $V_2$ , nel primo tratto, minima concavità verso l'alto. Anche per la presenza, particolarmente in  $V_1$  e  $V_2$ , di onda T negativa, "contiamo" questo caso come *coved-type*. All'ecocardiogramma e all'ECG dinamico non emergono rilievi significativi. Il caso è stato discusso con l'aritmologo. Accettata come dimostrata la diagnosi di SB (fenotipo specifico del paziente e test alla flecainide del figlio), si decide di non procedere oltre, in assenza di sintomi e data l'età del soggetto. Anche al padre, come al figlio, si illustra la situazione e si raccomandano le indispensabili cautele.

Inquietudine, nonostante la negatività del test all'ajmalina, continuava a suscitare il problema della ragazza. Per il padre e il fratello la diagnosi di SB è certa. Lei ha una storia recente di sincopi ripetute, di origine indeterminata, in corso di sindrome influenzale (circostanza, questa, significativa, ricordando che la temperatura febbrile può smascherare una SB silente) [2-4,21]. Già si è detto dei margini di inaffidabilità dell'ECG [2,5] e dei test con bloccanti dei canali del sodio [2,10]. La ragazza, sintomatica, potrebbe rientrare (come si vedrà in sede di discussione) nella categoria dei pazienti ad alto rischio [22], con ECG normale e non modifica-

bile con i test provocativi, ma con eventi in anamnesi e con anomalie Brugada-compatibili del gene SCN5A.

La ragazza, recentemente, ha presentato un nuovo episodio di perdita di coscienza di origine incerta. Gli accertamenti di ordine neurologico sono risultati ancora una volta negativi. Un nuovo ECG (**Fig. 8**) ha mostrato la comparsa, in  $V_1$ - $V_2$ , di minime variazioni, indipendenti dalla dislocazione degli elettrodi, che propongono un fenotipo Brugada-compatibile di basso profilo, ma con un proprio valore nel particolare contesto. La paziente è stata inviata nuovamente all'aritmologo, che ha suggerito lo studio elettrofisiologico, rifiutato dall'interessata; la giovane, invece, ha accettato di sottoporsi, insieme al padre, all'indagine genetica. La positività della ricerca in padre e figlia estenderebbe a quest'ultima la diagnosi di SB, solo per evidenze clinico-genetiche, in assenza di substrato ECGrafico significativo. In questo caso la ragazza dovrà essere considerata soggetto ad alto rischio, con tutto ciò che comporta tale appartenenza. Se la ricerca risultasse negativa nella giovane e positiva nel padre, la prima dovrà essere considerata omozigote-sana e si dovranno ricercare altrove le cause della sintomatologia. È noto che l'identificazione del difetto genetico permette di porre diagnosi di certezza della malattia e di identificare, in una famiglia a rischio, i portatori silenti. È altresì noto, però, che le mutazioni del gene SCN5A, conosciute come Brugada-correlate, si osservano solo nel 18-30% [2] dei casi di diagnosi clinica certa. La negatività dei test genetici non esclude, quindi, la patologia. Così, in caso di assenza di mutazioni compatibili, nel gruppo familiare in esame, tenuto conto della diagnosi certa di SB in due dei suoi componenti, la ragazza rimarrebbe soggetto a rischio, con i suoi problemi irrisolti.

Concludiamo il quadro familiare con un breve cenno all'anziana, rispettivamente madre e nonna, trattata con PM per BAV. Le ragioni che possono condurre una donna anziana e diabetica al BAV e all'impianto di PM sono molteplici. La circostanza ci permette, comunque, di sottolineare la possibilità che le mutazioni sottostanti alla SB siano anche responsabili di fibrosi del sistema di conduzione [23].

### Secondo gruppo familiare

Il secondo gruppo è composto da due sorelle, rispettivamente di 54 e 47 anni, con familiarità per patologia car-

diovascolare, ma anamnesi familiare negativa per casi di morte improvvisa in giovane età.

La più anziana lamentava ricorrenti episodi di cardiopalmo con Holter non significativo. All'ecocardiogramma risultano: lieve prolasso telesistolico del lembo mitralico posteriore, con lieve rigurgito, e aneurisma del setto interatriale, senza documentata pervietà del forame ovale. Il sovraslivellamento di ST (**Fig. 14**), al punto J, è di 2 mm in  $V_1$  e > 2 mm in  $V_2$ . In  $V_1$  la morfologia di ST è *coved-type*, con onda T negativa. In  $V_2$ , invece, dopo un inizio da fenotipo 1, il tratto ST vira verso il *saddle-back*, con onda T positiva. Questo caso è stato da noi incluso nel fenotipo 2, perché l'aspetto *coved* è presente solo in una derivazione.

Un fenotipo 3 presentava invece la sorella più giovane, asintomatica, verosimilmente "incuriosita" dalle informazioni raccolte dalla sorella, con obiettività negativa. Nessun ulteriore accertamento è stato proposto a questo gruppo.

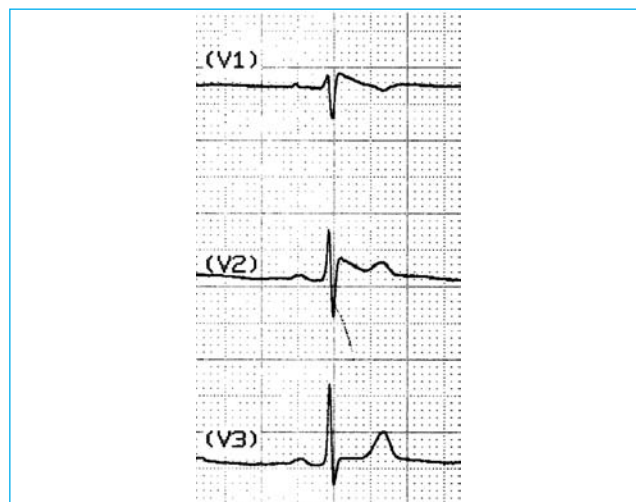
## Sintesi

- In sede di prima visita, abbiamo registrato, complessivamente: 2 casi a fenotipo 1, 4 a fenotipo 2, 7 a fenotipo 3.
- Per i casi *coved-type* il fenotipo è stato ritenuto sufficiente per la diagnosi e, in assenza di eventi, non sono stati adottati ulteriori provvedimenti. Ai pazienti è stata semplicemente illustrata la situazione e sono state raccomandate alcune attenzioni.
- In 3 casi (fenotipi 2 e 3) è stato eseguito il test con bloccante dei canali del sodio, risultato positivo in un solo paziente, con diagnosi conclusiva, in assenza di eventi, di SB asintomatica, senza proposta di ulteriori accertamenti.
- È stata sottoposta al test, con esito negativo, anche una giovane donna con ECG normale, ma con sintomatologia sospetta ed ECG Brugada-compatibili tra i congiunti.
- In 1 caso (fenotipo 3), sulla scorta della sola anamnesi, l'aritmologo ha proposto, senza passaggi diagnostici intermedi, lo studio elettrofisiologico.
- In 2 casi, nonostante la povertà o normalità del fenotipo e la negatività del test con bloccante dei canali del sodio, sulla scorta della sintomatologia suggestiva per SB, è stato proposto lo studio elettrofisiologico.
- La proposta di studio elettrofisiologico formulata dall'aritmologo non è mai stata accettata dai nostri pazienti.

## Discussione

Quando ci si accosta alla SB, inizialmente l'ECG monopolizza l'attenzione. Si tende a identificare la diagnosi con il rilievo di un ECG significativo e, in particolare, ad accettare che un fenotipo elettrocardiografico di tipo 1, spontaneo o indotto dal test con bloccante dei canali del sodio, possa essere l'atto conclusivo del processo diagnostico. Man mano che si procede con l'esperienza, la funzione caratterizzante dell'ECG sfuma.

L'anamnesi acquista valore autonomo di prova, svincolata dall'ECG stesso, che finisce per non essere più elemen-



**Figura 14** Secondo gruppo familiare, primo caso a fenotipo 2

to fondamentale per la diagnosi. Per la certezza si chiede, allora, aiuto alla genetica, ma purtroppo le mutazioni del gene SCN5A si osservano in un numero limitato di casi di diagnosi clinica certa.

Fra tante incertezze, la cardiologia di primo livello può essere utilmente guidata, nelle sue scelte operative, dalla valutazione del rischio a cui il paziente è esposto.

Rilievi statistici del gruppo di studio Brugada inducono a concludere quanto segue [2,24].

- I pazienti la cui storia inizia con un episodio abortito di "morte improvvisa cardiaca" hanno un elevato rischio (69%) di recidiva e vanno prontamente avviati ai reparti specialistici per l'impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile (DCI). Nel lavoro più recente [2], a proposito dei "resuscitati", non si fa riferimento al fenotipo di base, e ciò consente di ritenere che la stima del rischio, nel caso specifico, non debba essere subordinata a esso.
- I pazienti che esordiscono con una sincope e presentano "spontaneamente" ECG diagnostico hanno un tasso di recidive del 19% (e, come sopra, sono destinati al DCI).
- Tra i pazienti inizialmente asintomatici è stato rilevato l'8% circa di eventi cardiaci.
- I pazienti asintomatici a rischio più elevato sono quelli di sesso maschile, che presentano spontaneamente il fenotipo 1 all'ECG.
- I pazienti asintomatici in cui l'ECG diagnostico (fenotipo 1) si manifesta solamente dopo il test con bloccante dei canali del sodio, presentano un rischio minimo o nullo di eventi cardiaci.

Ciò vuol dire che è sconsigliabile il ricorso al test negli asintomatici con fenotipo 2 o 3.

Per quanto riguarda i pazienti asintomatici a rischio, secondo la scuola di Brugada, il successivo passo diagnostico obbligato è la stimolazione elettrica programmata (SEP). Numerosi studi [25-27], però, tendono a ridimensionare il ruolo della SEP. Alla ricerca dell'inducibilità [4] viene, fra l'altro, imputato, dai critici, il ricorso eccessivo al DCI nei soggetti asintomatici [3].



Di scuola italiana [3,4] è la proposta di un'altra classificazione del rischio in pazienti affetti da SB, che non fa riferimento all'inducibilità elettrica e prevede i tre gradi elencati nel seguito.

- Rischio alto: ECG basale spontaneamente diagnostico ed eventi in anamnesi. I pazienti devono essere avviati all'impianto di DCI.
- Rischio intermedio: ECG basale spontaneamente diagnostico, in assenza di eventi in anamnesi. I pazienti presentano un rischio aumentato di morte improvvisa, aumento comunque giudicato statisticamente non significativo. La gestione di questi soggetti è "empirica". Alcuni autori suggeriscono la sorveglianza mediante *insertable loop recorder* per scoprire eventuali aritmie asintomatiche.
- Rischio basso: ECG basale non diagnostico (o diagnostico solo dopo test provocativo), senza eventi in anamnesi. I pazienti hanno una prognosi verosimilmente favorevole. I soggetti a basso rischio sono considerati tali fino alla comparsa di elementi in grado di modificare la valutazione.

Nei lavori citati, rispettivamente di scuola di Brugada [2] e di scuola Italiana [3,4], a proposito dei soggetti a più alto rischio, si parla di associazione di eventi e di ECG spontaneamente diagnostico. Non viene espressamente menzionata la combinazione di eventi e di ECG diagnostico solo dopo test provocativo, circostanza questa che sembrerebbe comunque configurare un rischio elevato.

Studi ed esperienze recenti consigliano di rivedere i criteri di valutazione del grado di rischio nella SB. Di particolare interesse un lavoro, presentato all'VIII Congresso della Società Italiana di Genetica Umana del 2005 [22], riguardante 154 portatori di mutazioni del gene SCN5A, provenienti da 66 famiglie. Dal punto di vista del fenotipo, 76 erano *coved*, 23 *saddle-back*, 55 erano portatori silenti del difetto genetico. Scopo dello studio era, inizialmente, dimostrare come solamente il fenotipo *coved* fosse diagnostico per SB e indicatore di rischio. La conclusione è stata, invece, che non vi sono "differenze statisticamente significative" di eventi (sincope o aritmie gravi) fra i tre gruppi. Ciò significa che il rischio nella SB non è necessariamente correlato al fenotipo ECGrafico né, probabilmente, alle modalità di presentazione dello stesso (spontanea o indotta da bloccanti dei canali del sodio). Si configura, così, una nuova tipologia di paziente ad alto rischio, senza substrato elettrocardiografico, ma con eventi in anamnesi e con anomalie Brugada-compatibili del gene SCN5A. Una sorta di "Brugada *sine* Brugada", in cui si perde il ruolo dell'ECG. Purtroppo, però, le mutazioni genetiche note coprono una percentuale limitata dei casi di malattia.

## Conclusioni

Nei confronti della SB, il nostro impegno di internisti, operanti in un ambulatorio cardiologico di primo livello, si può così riassumere:

- accurata raccolta anamnestica;
- corretta interpretazione degli ECG;

- rapido affidamento a idonea struttura cardiologica dei casi ritrovati e giudicati ad alto rischio;
- selezione dei casi per i quali proporre, in assenza di fenotipo diagnostico, un test alla flecainide o all'ajmalina;
- affidamento a idonea struttura cardiologica dei pazienti a rischio intermedio, con offerta, da parte nostra, di collaborazione, nei termini che i colleghi riterranno più opportuni.

Aggiungiamo infine che, sulla scorta della nostra esperienza e con il supporto della letteratura, ci sembra utile il richiamo alla prudenza nella valutazione di quelle indagini (ECG di base e test con bloccanti dei canali cardiaci del sodio) comunemente riconosciute come fondamento della diagnosi di SB. Capita, talvolta, che non vi sia accordo fra dati strumentali e storia del paziente. Se l'anamnesi è suggestiva per SB, anche in presenza di ECG di base normale e di test provocativo negativo, è necessario vigilare con particolare attenzione, attribuendo magari importanza a dati minimi, a minime variazioni morfologiche delle tracce elettrocardiografiche, e andando, eventualmente, oltre i canoni diagnostici consolidati.

## Bibliografia

- [1] Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1635-8.
- [2] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(1):9-54.
- [3] Grillo M, Napolitano C, Bloise R, Priori SG. La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico. *Ital Heart J Suppl* 2002;3(9):919-27.
- [4] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
- [5] Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001;110(7):573-81.
- [6] 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(4):396-404.
- [7] Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 2001;22(24):2290-6.
- [8] Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101(5):510-5.
- [9] Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(12):1320-9.

- [10] Schwartz PJ, Priori SG. Sindrome del QT lungo e sindrome di Brugada. *ANMCO Trattato di Cardiologia* 2000;3:2658-72.
- [11] 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(9):945-7.
- [12] Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392(6673):293-6.
- [13] Alshinawi C, Mannens M, Wilde A. Mutations in the human cardiac sodium channel gene (SCN5A) in patients with Brugada's syndrome. *Eur Heart J* 1998;98(Suppl):78.
- [14] Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80(5):805-11.
- [15] Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al. A single Na<sup>+</sup> channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85(12):1206-13.
- [16] Araki T, Konno T, Itoh H, Ino H, Shimizu M. Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia. *Circ J* 2003;67(1):93-5.
- [17] Nimmannit S, Malasit P, Chaovakul V, Susaengrat W, Vasuvattakul S, Nilwarangkur S. Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis. *Lancet* 1991;338(8772):930-2.
- [18] Antzelevitch C, Brugada R. Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(11):1537-9.
- [19] González Rebollo JM, Hernández Madrid A, García A, García de Castro A, Mejías A, Moro C. [Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(5):755-7. Spanish.
- [20] Kum L, Fung JWH, Chan GK, Chan YS, Sanderson JE. Brugada syndrome unmasked by febrile illness. *PACE* 2002;25: 1660-1.
- [21] Keller DI, Huang H, Zhao J, et al. A novel SCN5A mutation, F1344S, identified in a patient with Brugada syndrome and fever-induced ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res* 2006; 70(3):521-9.
- [22] Bottelli G, Bloise R, Napolitano C, et al. Revisione dei criteri ECG nella diagnosi della sindrome di Brugada in un'ampia coorte di pazienti genotipizzati. Comunicazione all'VIII Congresso SIGU; Cagliari 2005.
- [23] Bezzina CR, Rook MB, Groenewegen WA, et al. Compound heterozygosity for mutations (W156X and R225W) in SCN5A associated with severe cardiac conduction disturbances and degenerative changes in the conduction system. *Circ Res* 2003;92(2):159-68.
- [24] Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105(1):73-8.
- [25] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105(11):1342-7.
- [26] Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1799-805.
- [27] Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24(9 Pt 1):1423-4.