

Facciamo il punto su: J-Wave Syndromes

Di Pietro Rossi

Definizione: La definizione di *J-Wave Syndromes* (JWSs) racchiude due condizioni cliniche associate ad una maggiore vulnerabilità nello sviluppo di tachicardie ventricolari polimorfe (TV) o fibrillazione ventricolare (FV) in soggetti senza apparenti alterazioni strutturali cardiache e caratterizzati dalla presenza all'ECG di elevazione del punto J e del tratto ST. Le due condizioni cliniche sono attualmente identificate con il nome di Sindrome di Brugada (SdB) e la Sindrome della ripolarizzazione precoce (SRP).

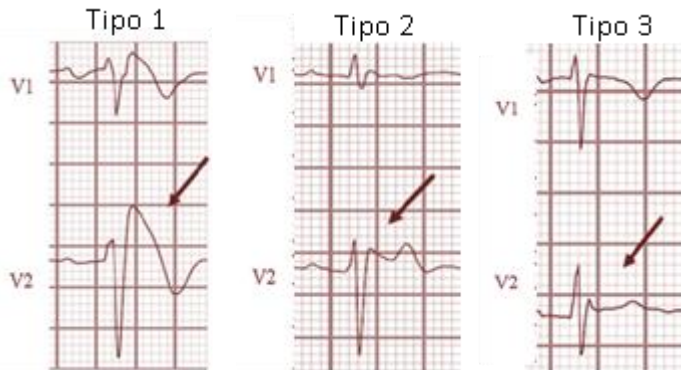
Sindrome di Brugada

Segni elettrocardiografici

Pattern ECG tipo 1 (Coved-Type): elevazione del segmento ST ≥ 2 mm in almeno una derivazione tra le derivazioni precordiali destre (V1-V3) posizionati al II, III e IV spazio intercostale.

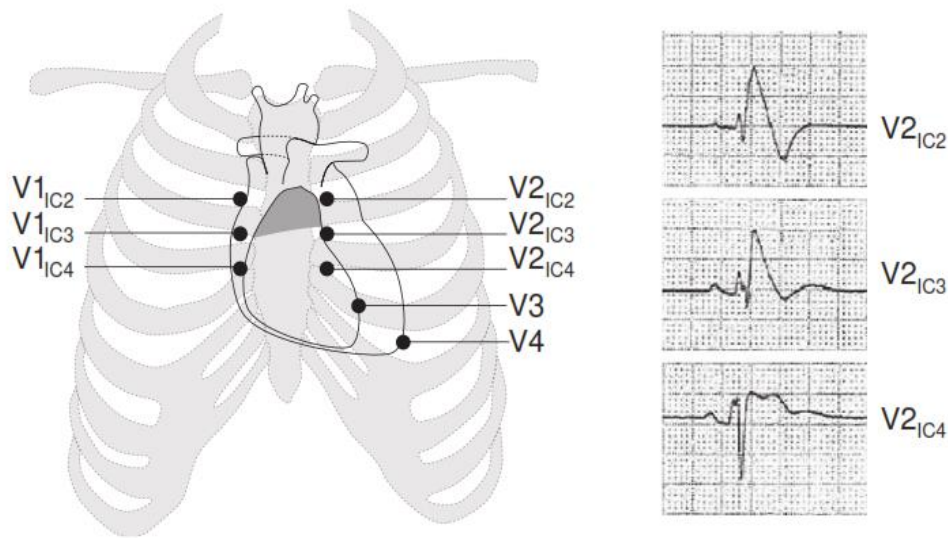
Pattern ECG tipo 2 (Saddle-Back-Type): elevazione del segmento ST $\geq 0,5$ mm (generalmente ≥ 2 mm in V2) in almeno una derivazione precordiale destra (V1-V3) seguita da una morfologia concava tipo "sella" del segmento ST. Il segmento ST è seguito generalmente da una onda T positiva in V2 e di variabile morfologia in V1.

Pattern ECG tipo 3: elevazione del segmento ST di 0,1 mm in V1-V2 e con morfologia di tipo concavo (*saddle-back*) oppure con piccola impronta tendente alla morfologia "coved". [1]



Abdi Ali et al. *World J Cardiol* 2015 August 26; 7(8): 466-475

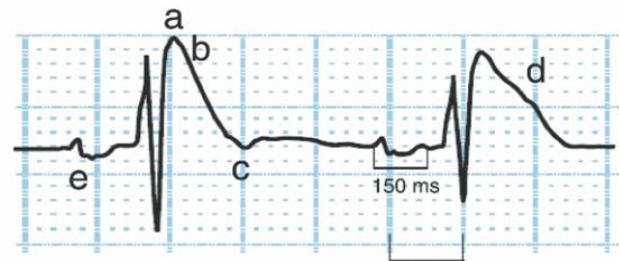
Il posizionamento delle derivazioni precordiali al II e III spazio intercostale oltre che al IV spazio intercostale aumenta la sensibilità diagnostica nella rilevazione del pattern ECG tipo I (vedi figura sottostante). [2]



Meregalli P.G. et al. *Cardiovascular Research* 67 (2005) 367– 378

Altri segni elettrocardiografici di ausilio

Anomalie dell'onda P: la durata dell'onda P è spesso significativamente aumentata nei soggetti affetti da SdB rispetto ai soggetti di controllo. [3]



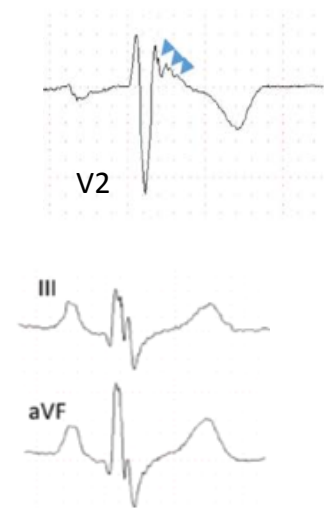
Chen PS et al. *JACC* Vol. 51, No. 12, 2008

Furukawa et al [4] riporta che la durata media dell'onda P risulta di 155 ± 19 ms in pazienti con la mutazione di SCN5A rispetto a 119 ± 16 ms in soggetti senza mutazione di SCN5A. I suddetti dati suggeriscono che la ridotta corrente del sodio e la ridotta velocità di conduzione intra/inter-atriale è alla base dell'aumento della durata dell'onda P nei soggetti affetti da SdB. Allo studio elettrofisiologico i soggetti con SdB hanno una maggior vulnerabilità atriale ed una più facile inducibilità di fibrillazione atriale.

Incidenza di Fibrillazione atriale: I soggetti affetti da SdB hanno una incidenza di fibrillazione atriale (FA) aumentata. Gli episodi di FA si manifestano prevalentemente nelle ore notturne. Il riscontro di fibrillazione atriale in soggetti giovani senza apparenti motivazioni fisiopatologiche deve indurre ad escludere/ricercare un possibile *pattern* di Brugada.

QRS frammentati: la presenza di frammentazione del QRS rappresenta un segno prognostico negativo. La frammentazione del complesso QRS si associa ad una alterazione morfofunzionale del substrato ventricolare ed espone a maggior rischio di aritmie ventricolari. Recentemente Morita et al [5] hanno descritto i risultati della valutazione sulla frammentazione del QRS in 527 soggetti affetti da SdB (ECG 12 derivazioni con filtro 0-150 Hz comprese le derivazioni V1 e V2 registrate al terzo spazio intercostale). La frammentazione viene definita come la presenza > 2 deflessioni positive nell'ambito del QRS in due derivazioni ECG contigue. I QRS frammentati risultano presenti prevalentemente nelle derivazioni V1-V2 (VDx) e quelle inferiori (DII, DIII, aVF).

La presenza di frammentazione del QRS si associava a maggior rischio di eventi aritmici ventricolari VT/VF spontanei.



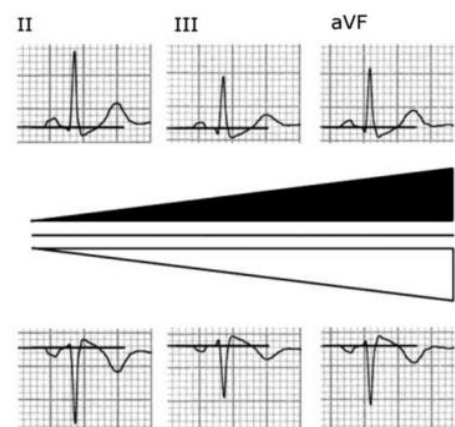
Morita et al.
Circ Arrhythm Electrophysiol.
2017;10:e 004765.

Punto J/tratto ST nelle derivazioni inferiori:

Sono state descritte modificazioni speculari del tratto ST nelle derivazioni inferiori. Crea et al [6] hanno osservato in una coorte di 87 pazienti affetti da SdB che il 47% di essi presentavano un sottoslivellamento del tratto ST nelle derivazioni inferiori $\geq 0,1$ mV nei primi 80 ms rispetto al punto di incontro della linea isoelettrica con il segmento discendente dell'onda R.

Tale osservazione può essere di ausilio soprattutto nei soggetti in cui la valutazione delle derivazioni V1-V2 non è sufficientemente chiara.

Crea P. et al *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;00(0):1-5



Diagnosi

La diagnosi può essere confermata anche se si slatentizza un *pattern Coved* tipo 1 dopo somministrazione di farmaci bloccanti il canale del sodio (Aimalina, Flecainide).

Tuttavia, per formulare la diagnosi di Sindrome di Brugada è necessario, oltre al *pattern* ECG, la presenza di almeno uno delle seguenti caratteristiche cliniche [7]:

- a) documentata FV o tachicardia polimorfa (TV)
- b) sincope da probabile causa Tachiaritmica Ventricolare
- c) storia familiare di morte improvvisa giovanile (≤ 45 aa) con rilievo autoptico negativo
- d) *pattern* ECG tipo 1 (*Coved*) in altri membri della famiglia
- e) respirazione agonica notturna

Quando il *pattern* ECG non è chiaro: il ruolo del test farmacologico

Nel sospetto di Sindrome di Brugada ed in assenza di documentato *pattern* ECG tipo 1 durante febbre, dopo pasto abbondante o durante le ore notturne in corso di registrazione Holter, è raccomandato a fini diagnostici il test farmacologico previa somministrazione di farmaci bloccanti il canale del sodio.

I farmaci generalmente somministrati sono:

- 1) Aimalina ad un dosaggio di 1mg/Kg in 10 minuti ev
- 2) Flecainide 2 mg/Kg in 10 minuti ev
- 3) Procainamide 10mg/Kg in 10 minuti ev
- 4) Pilsicainide 1 mg/Kg in 10 minuti ev

Il test è considerato positivo solo se viene slatentizzato all'ECG un *pattern coved* di tipo 1. La somministrazione del farmaco deve essere sospesa in caso di comparsa di frequenti extrasistoli ventricolari o altre aritmie oppure in caso di allargamento del complesso QRS più del 30% del valore di base.

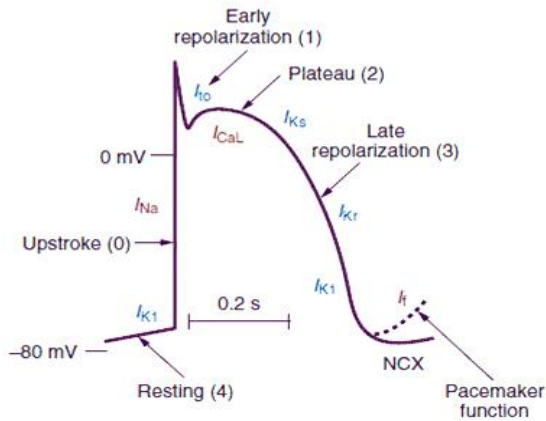
***Pattern* spontaneo vs *pattern* indotto da farmaci: rischio clinico differente?**

I soggetti asintomatici o con sincopi e con *pattern* ECG di tipo 1 presente spontaneamente al tempo della diagnosi hanno un rischio di eventi aritmici maggiore rispetto a quelli in cui il *pattern* si induce SOLO dopo somministrazione di farmaci bloccanti il canale del sodio. A tale proposito è da ricordare che non raramente i pazienti hanno una presentazione intermittente del *pattern* elettrocardiografico per cui si deve prestare attenzione se si stratifica il rischio considerando un solo ECG.

Meccanismi ionici e cellulari alla base della sindrome di Brugada

Per la comprensione dei meccanismi ionici e cellulari che sono alla base del *pattern* ECG tipico della SdB bisogna tener conto della morfologia del potenziale di azione (PdA) transmembrana e dei relativi canali ioni che sono coinvolti nella sua genesi (vedi figura sottostante). In particolare va notato il ruolo della corrente del sodio attraverso il relativo canale del sodio voltaggio dipendente che è responsabile della fase 0 del PdA. Il rapido incremento del PdA (fase 0) attiva transitoriamente degli specifici canali ionici del potassio generando una corrente rapida di ioni K^+ dall'interno all'esterno della cellula (*transient*

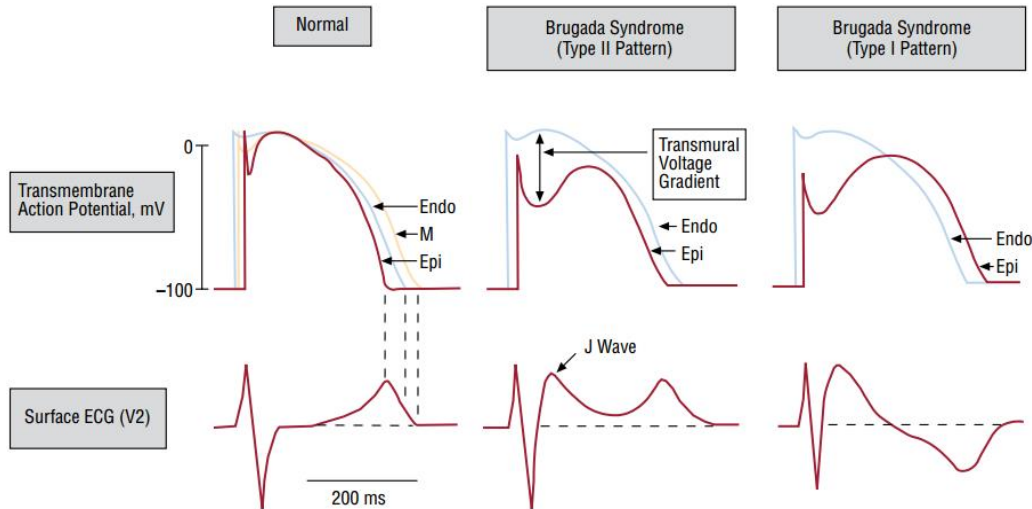
outward current (I_{to}) che determina la fase 1 del PdA. La corrente I_{to} influenza l'attivazione dei canali del calcio (I_{CaL}) responsabili del plateau del PdA. Il grado di attivazione dei canali del calcio condiziona anche la durata del PdA (vedi figura sottostante).



Per quanto riguarda il **meccanismo cellulare** alla base delle *J-Wave syndromes* ci sono attualmente due ipotesi:

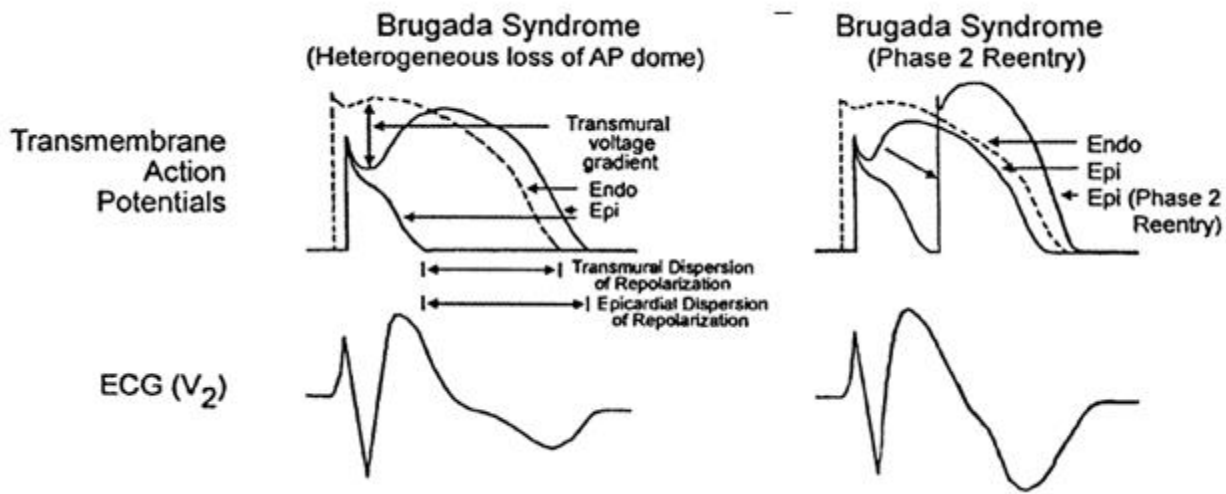
a) l'ipotesi della ripolarizzazione

Il modello della ripolarizzazione ritiene che la SdB è la risultanza di un disordine della ripolarizzazione ventricolare. Essa parte dal presupposto che ci sia una **disomogenea** distribuzione dei canali ionici responsabili di I_{to} tra lo strato epicardico e gli altri strati del miocardio parietale determinando una maggiore espressione di I_{to} in epicardio rispetto all'endocardio tale da generare un gradiente di voltaggio transmurale. In epicardio una ridotta corrente del sodio (I_{Na}) dovuta alla mutazione del canale del sodio, determina una morfologia del PdA tipo "*spike and dome*" generando sull'ECG una morfologia tipo "*saddle-Back*" (vedi figura sottostante). In questo caso l'onda T risulta positiva perché la durata del PdA epicardico è minore di quello endocardico [2-8-9]. Quando al contrario, la durata del PdA epicardico è maggiore di quello endocardico si verifica l'inversione dell'onda T (pattern tipo 1 della figura sottostante).



Meregalli P.G. et al. *Cardiovascular Research* 67 (2005) 367– 378

Nel caso di una più significativa riduzione della corrente del sodio, Ito ripolarizza la membrana al di sotto del voltaggio attivante i canali del calcio comportando una perdita del plateau del PdA (vedi figura sottostante).



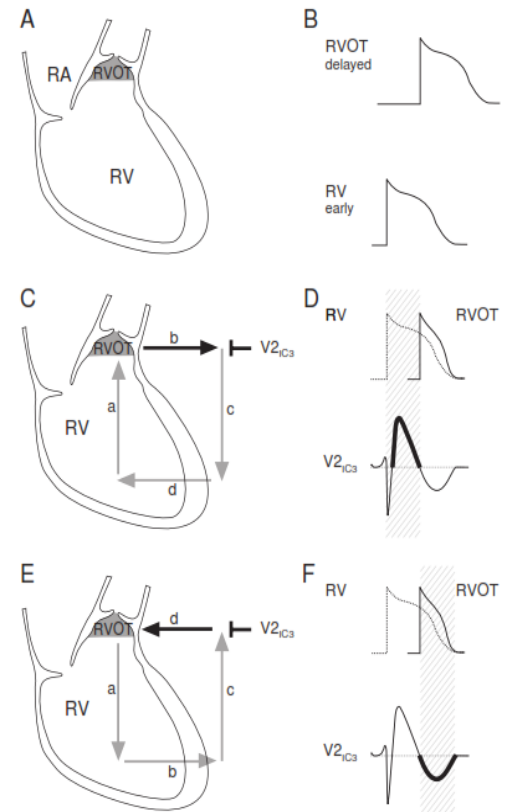
Meregalli P.G. et al. *Cardiovascular Research* 67 (2005) 367– 378

Poiché la perdita del plateau del PdA è eterogenea, si genera una dispersione spaziale epicardica della ripolarizzazione. Questa dispersione crea una finestra di vulnerabilità facilitante l'innescò di aritmie da rientro (VT/VF) in fase 2 attraverso gli strati della parete muscolare (vedi figura sovrastante). Questa ipotesi presuppone che la morfologia del PdA dello strato endocardico rimanga inalterato nonostante la riduzione di I_{Na} giustificabile da una ridotta espressione di I_{to} in endocardio.

Il fatto che le modificazioni ECG sono presenti nelle derivazioni precordiali destre e non sinistre è giustificabile da una più larga espressione di I_{to} nell'epicardio del VDx rispetto a quello del VSx.

b) l'ipotesi della depolarizzazione

Secondo la cosiddetta teoria della depolarizzazione ventricolare il peculiare pattern elettrocardiografico della SdB può essere interpretato come conseguente ad un ritardo conduttivo del tratto di efflusso (RVOT) rispetto al resto del ventricolo destro (Vdx). La differenza temporale di attivazione delle due regioni del Vdx genera un gradiente con flusso di corrente per via extracellulare dal RVOT al VDX creando un "circuito a loop" come schematizzato nella figura di fianco. A supporto della suddetta teoria ci sono le osservazioni sperimentali e cliniche del riscontro a livello epicardico di potenziali di lunga durata (rallentamento della conduzione) così come il ritrovamento di potenziali tardivi. L'infusione di flecainide contestualmente alla slatentizzazione del pattern tipo 1, aumenta l'area del RVOT dove si registrano i potenziali frammentati e rende più lenta la conduzione regionale di RVOT. Ritardi di conduzione regionali possono generare blocchi funzionali facilitanti aritmie da rientro. [2]



Meregalli P.G. et al.
Cardiovascular Research
67 (2005) 367– 378

Meccanismi aritmici

I meccanismi di aritmogenesi nella SdB possono essere spiegati da un **accorciamento eterogeneo** del PdA a livello dello strato epicardico del ventricolo destro.

Una riduzione della corrente transmembrana del sodio e calcio associata ad una aumentata corrente Ito comporta una perdita parziale del plateau del PdA ed una precoce ripolarizzazione in alcune cellule epicardiche (AP1 della figura sottostante). La stessa riduzione della corrente del sodio (INa) può portare ad un ritardato inizio della fase due e paradossalmente ad un prolungato PdA (AP2 della figura sottostante). [3]

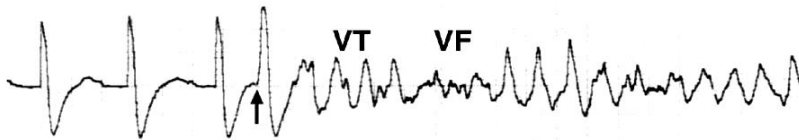


Chen PS et al. *JACC* Vol. 51, No. 12, 2008

La suddetta eterogeneità crea un **gradiente elettrico** tra AP1 e AP2 in grado di generare rientri in fase 2.

Un secondo meccanismo elettrofisiologico di aritmie nella SdB è rappresentato da precoci postdepolarizzazioni in fase 3 del PdA.

Infatti, un accorciamento improvviso del PdA fa in modo che la concentrazione di calcio intracellulare rimanga elevata tale da attivare i canali responsabili della corrente di scambio Na-Ca generando complessivamente una corrente depolarizzante che innesca una postdepolarizzazione e una attività "triggerata" (vedi figura sottostante). Secondo tale meccanismo un episodio di FV può essere innescato da una contrazione prematura ventricolare con intervallo di accoppiamento breve (su onda T) come visibile nella figura sottoriportata. [3]



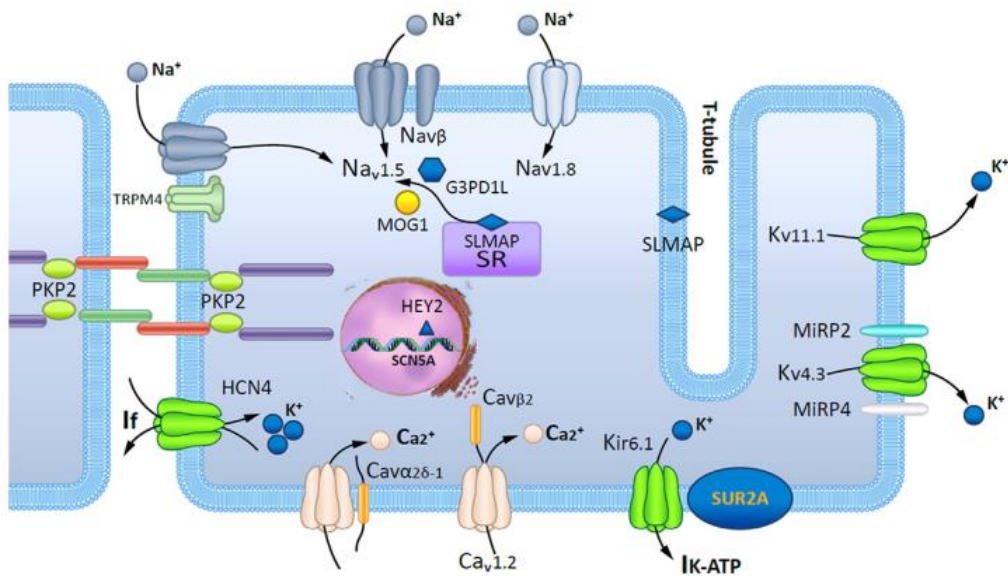
Chen PS et al. JACC Vol. 51, No. 12, 2008

Comunque, è da notare che tra i pazienti affetti da SdB **non è comune l'osservazione di contrazioni ventricolari premature** (CVP) [10] così come non sono molto frequenti i casi di *storm* aritmico. Queste osservazioni cliniche possono essere spiegate da fatto che quando i soggetti hanno solo una **piccola quantità di cellule epicardiche con accorciamento del PdA** il rientro locale o l'attività "triggerata" non è in grado di trovare una immediata "uscita" dal ventricolo destro. In tali casi il fronte d'onda del rientro si propaga localmente e trova una uscita solo quando il resto del miocardio ventricolare destro è ripolarizzato risultando in un CVP con intervallo di accoppiamento non precoce. Al contrario, in soggetti con forme più severe una **maggiore quantità di cellule hanno una ridotta durata del PdA** tali da permettere una uscita **immediata** del rientro in fase 2 o dell'attività "triggerata" ad entrambi i ventricoli.

Genetica

Il primo gene associato alla Sindrome di Brugada è stato quello codificante per la subunità alfa del canale ionico del sodio voltaggio dipendente Nav 1.5 (SCN5A). Successivamente altri geni sono stati ritrovati essere associati/coinvolti nella SdB ed essi codificano per i canali ionici del Sodio, Potassio e Calcio o per proteine associate a ai suddetti canali ionici.

Nella figura sottostante è riportato uno schema di un cardiomiocita esibente le proteine coinvolte nella patogenesi della SdB. [11]



Juang J.M. et al. *Journal of Arrhythmia* 32 (2016) 418–425

A tutt'oggi sono state identificate circa 300 mutazioni del canale del sodio (SCNSA) che comportano una sua alterata funzione e derivandone clinicamente una ridotta conduzione elettrica cardiaca. Una riduzione della corrente transmembrana del sodio (I_{Na}) è stata associata anche a mutazioni dei seguenti geni:

- 1) RAN guanine nucleotide release factor (RANGRF) codificante per *methylglyoxal 1* (MGO1).
- 2) glycerol-3-phosphate *dehydrogenase 1-like* (GPD1L).
- 3) Il gene codificante per le proteine associate alla membrana del sarcolemma (SLMAP) che si trova sui tubuli T e nel reticolo sarcoplasmatico.
- 4) Geni codificanti proteine dei canali del calcio (CACNA1C; CACNB2b; CACNA2D1). Mutazioni in CACNA1C e CACNB2b sono state associate nel 11,5% dei pazienti con SdB e intervallo QT corto. Mutazioni del gene codificante per il canale cardiaco del calcio L-type causa un decremento della corrente del calcio (I_{Ca}) derivando una combinazione di SdB/sindrome del QT corto.
- 5) Geni codificanti per canali ionici regolanti la corrente transmembrana "outward" del potassio (KCND3, KCNE3, KCNE5 e KCNJ8) sono stati descritte in alcuni casi di SdB. Mutazioni del gene KCND3 codificante per il canale del potassio voltaggio dipendente Kv4.3 possono comportare un incremento della corrente I_{to} nei cardiomiociti del Vdx e sono state associate alla SdB. KCNE3 codifica per una proteina che interagisce con il canale Kv4.3 e comporta un incremento della corrente I_{to} . Anche le mutazioni del gene KCNE5, localizzato sul cromosoma X, comportano un aumento di I_{to} .

La variante patogenetica del gene KCNJ8 associata ad una variante patogenetica di SCNSA comporta una espressione fenotipica di SdB con elevata aritmogenicità.

Infine, recentemente è stato anche osservato una correlazione tra la perdita di espressione della *plakophilin-2* (PKP2) (principale alterazione coinvolta nella displasia del ventricolo destro) e la riduzione

della corrente del sodio nei pazienti con SdB. Per la suddetta ragione talora la SdB può coesistere con una displasia aritmogena del VDX.

Il ruolo clinico del test genetico

Solo il 30-35% dei soggetti con diagnosi clinica di SdB può essere geneticamente diagnosticata. Il test genetico non impatta sulle decisioni cliniche riguardo l'indicazione all'impianto di un ICD ed esso non è indicato in assenza di pattern ECG diagnostico della sindrome. ***Lo stato delle mutazioni del gene codificante per il canale SCN5A non risulta essere un fattore di rischio per futuri eventi cardiaci (sincope o morte improvvisa).***

Il test genetico può essere considerato in soggetti con sintomi e pattern ECG di SdB soprattutto al fine di ***individuare famiglie*** con mutazioni genetiche predisponenti la sindrome. L'identificazione di una mutazione nella famiglia può portare all'identificazione di membri della famiglia a rischio anche se con ECG normale e asintomatici. I membri della famiglia con test genetico positivo ma asintomatici sono invitati ad eseguire un ECG ed una valutazione cardiologica annuale. Tali soggetti vanno informati su alcuni comportamenti da adottare come l'uso di antipiretici in caso di febbre, evitare assunzione di alcool e alcuni farmaci prescritti per altre ragioni cliniche (vedi relativo capitolo sottostante).

Stratificazione clinica del rischio aritmico

Numerosi studi riportano che la manifestazione clinica della sindrome (prevalentemente sincope) rappresenta il fattore di rischio più importante. Infatti il rischio di ricorrenza di FV in pazienti che hanno già avuto un arresto cardiaco è del 35% a 4 anni, 44% a 7 anni e 48% a 10 anni. Comunque, tra i soggetti con sindrome di Brugada solo una minoranza sviluppano arresto cardiaco (6% in Europa e 18% in Giappone).

La comparsa di arresto cardiaco nei soggetti affetti da sindrome di Brugada si manifesta prevalentemente tra 39-48 anni ed in generale nella maggior parte dei casi i sintomi si manifestano tra i 20 ed i 65 anni. I bambini hanno più raramente eventi di arresto cardiaco così come i soggetti più anziani (> 65 aa) sono a più basso rischio.

Tra i pazienti in cui il sintomo è stato un episodio sincopale, hanno un rischio aritmico complessivo di grado intermedio (rischio aritmico 4 volte superiore ai soggetti asintomatici e 4 volte più basso rispetto ai soggetti in cui la diagnosi è stata posta dopo un arresto cardiaco resuscitato). Questo dato può essere spiegato dalla possibile natura vasovagale della sincope in un sottogruppo di pazienti [12].

La sincope in soggetto con pattern ECG tipico della sindrome di Brugada va adeguatamente valutata per escludere ***la possibile origine vaso-vagale e non aritmica***. Per tale obiettivo una anamnesi accurata ed eventualmente un tilt test può essere di ausilio.

Il ruolo dello studio elettrofisiologico

Il ruolo dello studio elettrofisiologico (stimolazione ventricolare programmata) è ancora dibattuto. Non è ancora ben stabilito se l'inducibilità di FV abbia un valore prognostico così forte da favorire le decisioni cliniche.

La frequenza di inducibilità di FV è alta nei soggetti sopravvissuti ad un arresto cardiaco, intermedio in quelli con sincope e basso nei soggetti asintomatici al tempo della valutazione clinica.

Comportamenti e abitudini da limitare

- In caso di febbre assumere immediatamente antipiretici per tenere in condizioni fisiologiche la temperatura corporea.
- Evitare assunzione di cocaina e di alcool.
- Evitare pasti molto abbondanti (iperattivazione vagale da distensione gastrica).
- Evitare l'assunzione dei seguenti farmaci somministrati per altre ragioni cliniche (vedi sito web www.brugadadrugs.org).
 - 1) Farmaci antiaritmici: Flecainide, Propafenone, Aimalina, Procainamide, Disopiramide.
 - 2) Farmaci bloccanti i canali del calcio: Verapamil, Nifedipina, Diltiazem.
 - 3) Betabloccanti come Propanololo, Nadololo.
 - 4) Nitrati: Isosorbide Dinitrato, Nitroglicerina.
 - 5) Antidepressivi Triciclici: Amitriptilina, Nortriptilina, Desipramine, Clomipramide.
 - 6) Antidepressivi Tetraciclici: Maprotiline.
 - 7) Fenotiazinici: Perfenazine, Cyamemazine.
 - 8) Inibitori selettivi del reuptake della serotonina: Fluoxetina.
 - 9) Anestetici/analgesici: Propofol, Bupivacaina, Procaina.

Il paziente con pattern ECG di Sindrome di Brugada può fare sport?

La presenza dei pattern ECG non controindica lo svolgimento di attività sportiva sebbene attualmente non ci sono dati tali da proporre indicazioni precise e definitive in tal senso. Le aritmie ventricolari maligne sono poco frequenti nei soggetti asintomatici e tipicamente non correlate all'attività fisica. Tuttavia, la comparsa del pattern tipo I durante o alla fine dello sforzo nei pazienti con pattern tipo II-III o l'incremento del sopraslivellamento nei pazienti con pattern I è considerato fattore prognostico negativo. [13]

Terapie

Farmaci antiaritmici nella Sindrome di Brugada

La comprensione sui farmaci da scegliere nel trattamento delle aritmie ventricolari dei soggetti con SdB è favorita dalla considerazione che la presenza di una prominente Ito è un prerequisito per lo sviluppo di entrambe la SdB e la SRP. Tutti i farmaci che parzialmente inibiscono direttamente o indirettamente la corrente *transient outward current* (Ito) possono essere efficaci.

L'agente farmacologico con più spiccata attività Ito bloccante è la Chinidina. In studi sperimentali in modelli animali di SdB la chinidina è risultata in grado di ripristinare la morfologia del PdA dello strato epicardico con conseguente normalizzazione del tratto ST.

Ci sono inoltre, evidenze cliniche in numerosi studi e case reports dell'efficacia della chinidina nel normalizzare il tratto ST e prevenire/trattare gli episodi aritmici ventricolari. Le dosi tra 600 e 900 mg

sono raccomandate se tollerate. [14]

I farmaci che aumentano la corrente dei canali del calcio L-type come l'isoproterenolo o l'orciprenalina possono essere applicati, talora anche insieme alla chinidina, in caso di storm aritmici. Infatti, l'induzione spontanea di FV nei pazienti con SdB è facilitata dall'ipertono vagale per cui farmaci adrenergici contrastano l'ipertono vagale.

La classe dei farmaci inibitori della fosfodiesterasi III offrono anch'essi una ulteriore opportunità di trattamento nei soggetti con SdB soprattutto nelle fasi acute di aritmie ventricolari. Il Cilostazolo risulta in grado di normalizzare il segmento ST molto probabilmente aumentando le correnti del calcio (Ica) e contestualmente riducendo Ito secondariamente all'incremento di cAMP intracellulare e aumentando la frequenza cardiaca. [15] Il Milrinone è stato recentemente riportato come una valida alternativa al Cilostazolo.

L'Amiodarone ed i betabloccanti non hanno dimostrato benefici terapeutici.

Defibrillatore impiantabile endocavitario (ICD)

L'unica terapia efficace nella prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con *J-wave syndromes* ad alto rischio è il defibrillatore impiantabile.

Indicazione all'impianto di ICD [16]

Raccomandazione di Classe I: pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco e con documentata TV/FV con e senza sincope.

Raccomandazione di Classe IIa: pazienti sintomatici (sincope, respirazione agonica notturna,) con pattern ECG di tipo I in cui la sincope è verosimilmente causata da TV/FV.

Raccomandazione di Classe IIb: Il consensus di HRS/EHRA/APHRS afferma che l'impianto di ICD può essere preso in considerazione in soggetti asintomatici con pattern ECG tipo I e con induzione di TV/FV allo studio elettrofisiologico (SEF con stimolazione ventricolare programmata). Il valore predittivo dello SEF aumenta se ci si limita a due extrastimoli.

L'impianto di ICD non è indicato in pazienti asintomatici senza nessuna delle sopracitate caratteristiche (non induzione di TV/FV allo SEF).

Potenziali complicanze in soggetti con SdB portatori di ICD

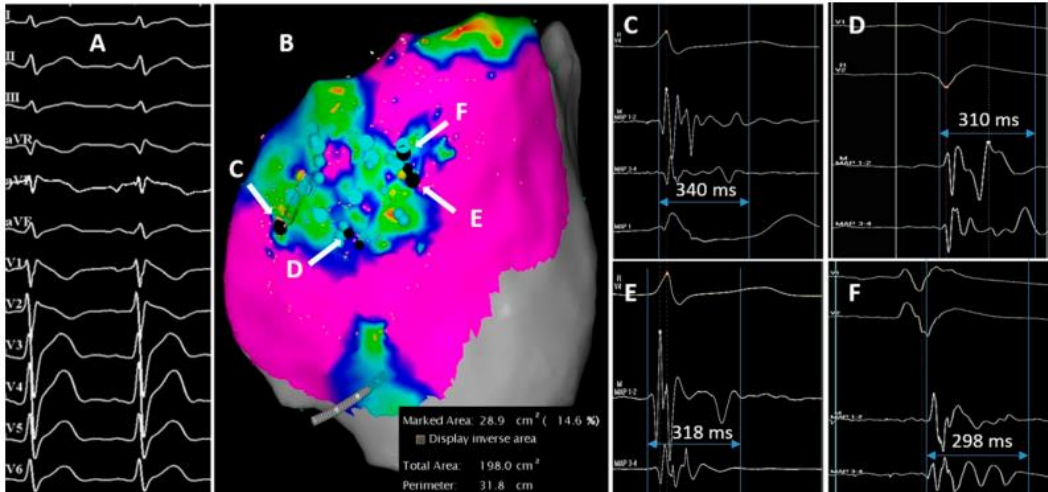
L'impianto di ICD, soprattutto nei soggetti giovani, in un follow-up clinico di 10 anni si riscontra una frequenza di *shocks* inappropriati e di malfunzionamento di elettrocateri rispettivamente del 37% e del 29%.

Defibrillatore sottocutaneo

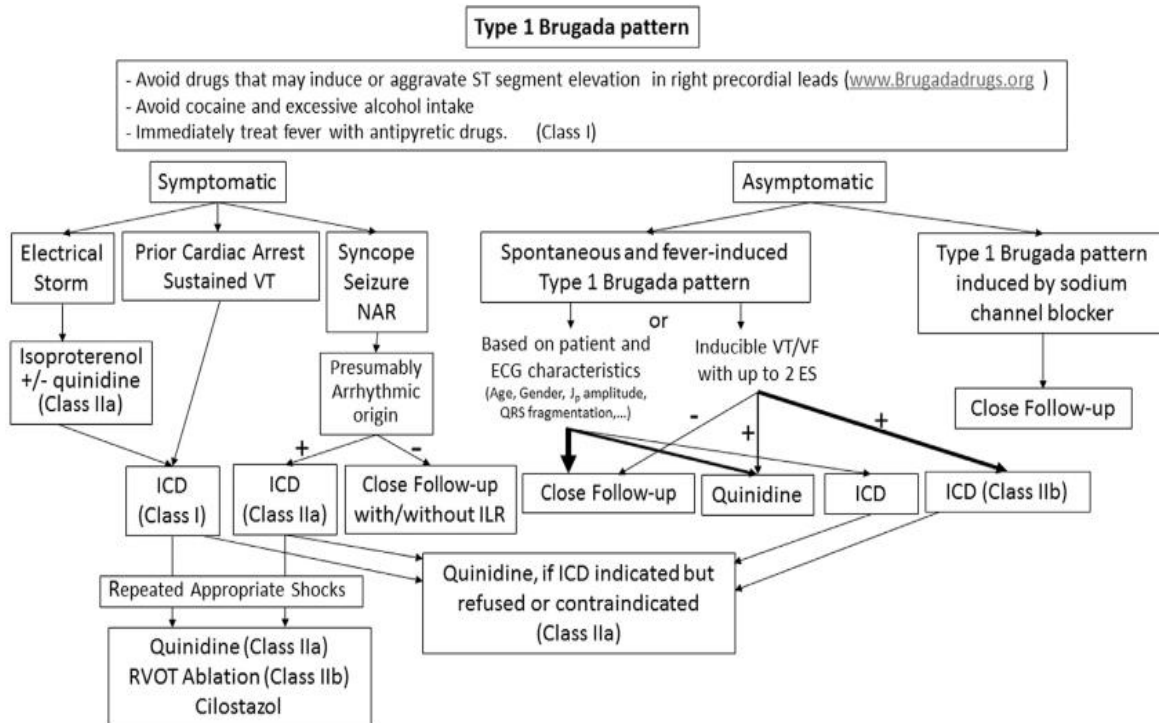
L'impianto di un ICD sottocutaneo può rappresentare una valida alternativa a quello endovascolare e potrebbe essere associato a minori complicanze nel follow-up clinico. Tuttavia, specifici e più larghi studi sono necessari per confermare ed oggettivare tali attese.

Ablazione transcaterere

Il mappaggio elettroanatomico epicardico nei pazienti affetti da SdB ha evidenziato la presenza di potenziali tardivi e elettrogrammi frammentati e di lunga durata a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro (vedi immagine sottostante). Recenti studi hanno riportato che l'ablazione transcaterere con radiofrequenza (RF) a livelli di tali siti anatomici ha comportato la non inducibilità di TV/FV ed una normalizzazione del pattern ECG. Sulla base di tali evidenze cliniche l'ablazione TC può essere una valida opzione terapeutica in soggetti affetti da SdB con frequenti appropriati *shock* dell'ICD e/o con *storm* aritmico. [17]



Brugada J. Et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1373-1381.



Antzelevitch C. et al. *Heart Rhythm*. 2016 October ; 13(10): e295–e324.

Sindrome della ripolarizzazione precoce

Definizione

La ripolarizzazione precoce è caratterizzata dalla presenza all'ECG di uno slargamento o incisura della parte finale del complesso QRS (pseudo onda delta) e sopraslivellamento del tratto ST ($> 0,1$ mV) in almeno due derivazioni contigue in regione infero-laterale. Sebbene il ritrovamento del *pattern* ECG di RP sia diffuso (2-10% della popolazione generale) e da sempre considerato una variante fisiologica. Dopo la pubblicazione di Haissaguerre nel 2008 [18] il pattern ECG di RP ha creato interesse clinico vista la correlazione tra taluni pattern di RP e episodi di TV/FV in soggetti senza apparente patologia strutturale.

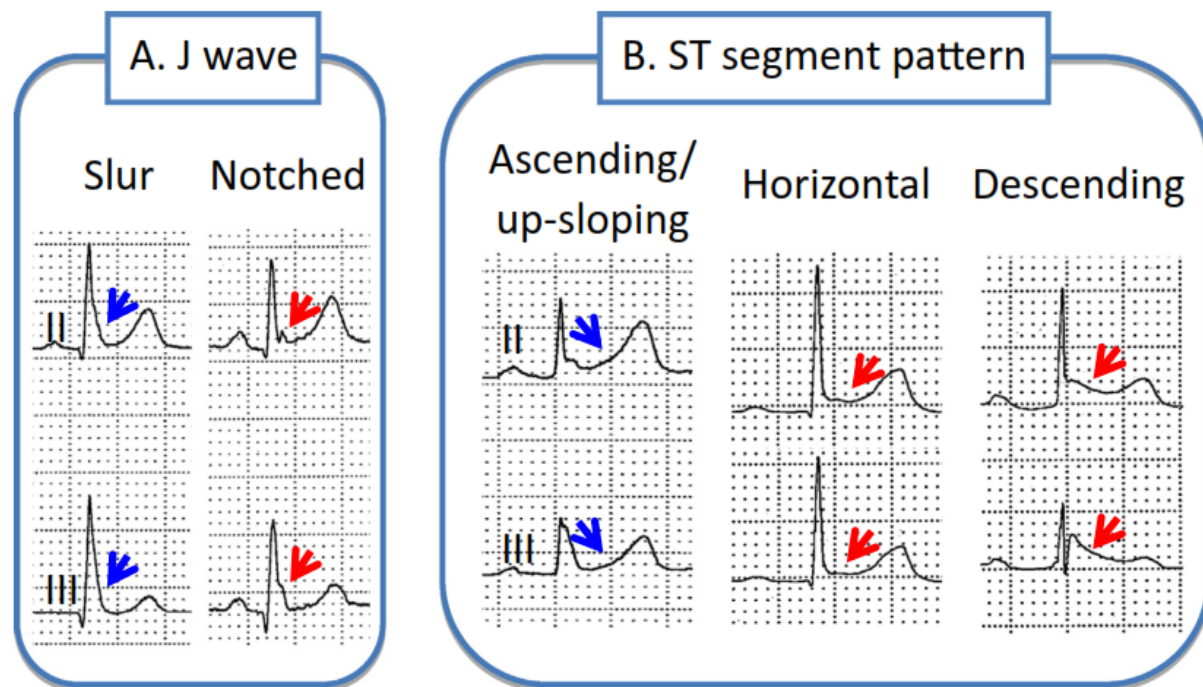
Patterns ECG diagnostici di RP

Antzelevitch et al hanno proposto la descrizione della RP in tre sottotipi:

- Tipo 1: *pattern* di RP prevalentemente distribuito nelle derivazioni precordiali laterali. Tale pattern è stato raramente visto nei sopravvissuti ad episodio di FV idiopatica ed è largamente diffuso tra giovani atleti maschi.
- Tipo 2: pattern di RP prevalentemente nelle derivazioni inferiori o inferolaterali. Esso si osserva in 1-13% della popolazione generale ed in 15-70% dei casi con FV idiopatica.
- Tipo 3: *pattern* di RP nelle derivazioni inferiori, laterali e precordiali destre. Questo pattern è considerato come quello a più alto rischio aritmico ed è associato spesso *storm* aritmico (TV/FV). [19]

Una diversa classificazione è stata proposta da Tikkanen et al [20] tenendo anche in conto la morfologia del tratto ST. Secondo la suddetta classificazione si distinguono:

- a) una forma benigna con pattern ECG con elevazione del punto J e segmento ST rapidamente ascendente
- b) una forma maligna con pattern ECG caratterizzato da elevazione del punto J e segmento ST orizzontale o discendente.

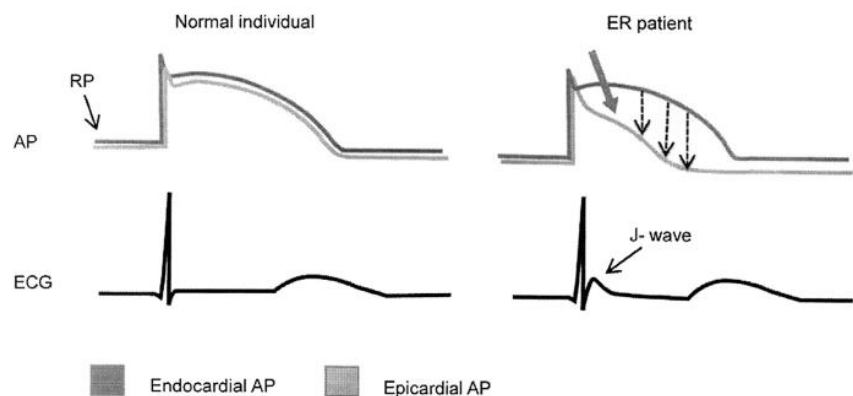


Antzelevitch C. et al. *Heart Rhythm*. 2016 October ; 13(10): e295–e324.

Meccanismi fisiopatologici

I meccanismi ionici e cellulari coinvolti nella generazione del pattern ECG della RP appaiono essere simili a quelli responsabili della SdB.

Una riduzione della corrente del calcio e/o del sodio (I_{Ca} - I_{Na}) e un aumento di attività dei canali potassio *transient outward* (I_{to}), ATP dipendenti (I_{K-ATP}) e acetilcolina dipendenti (I_{K-Ach}) sembra essere il meccanismo ionico-cellulare alla base della RP (vedi figura sottostante). [21-22]

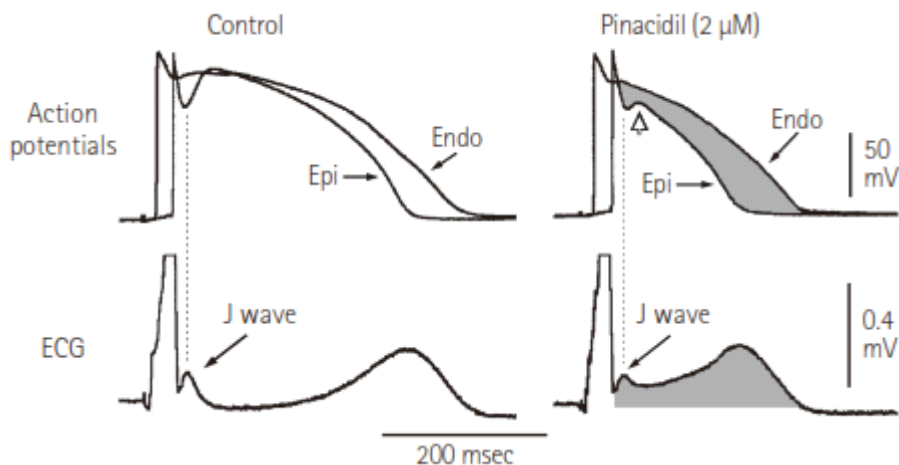


Sethi K. K. et al. *Indian Heart Journal* 66 (2014) 443-452

Il fenotipo dipende dalla parte del cuore che è spazialmente coinvolta e dal tipo di canali ionici mutati.

La sindrome dell'onda J è da considerare come la risultante di uno spettro di disordini ionici e cellulari coinvolgenti principalmente lo strato epicardico in differenti regioni del cuore portando allo sviluppo di una prominente onda J che predispone lo sviluppo di rientri in fase 2 che possono innescare TV/FV.

Come visibile nella figura sottostante ottenuta da modelli sperimentali animali, la morfologia del PdA epicardio presenta un *notch* in fase 1 non presente in quello endocardico generando un'un'onda J ed un tratto ST isoelettrico. La somministrazione di Pinacidil (farmaco che apre i canali del potassio ATP sensibili) comporta una parziale perdita della cupola/plateau del PdA a livello epicardio creando una significativa differenza rispetto alla morfologia del PdA endocardico e generante pertanto una elevazione concava del tratto ST come osservato negli ECG dei pazienti.



Antzelevitch C. et al. Heart Rhythm. 2015 August ; 12(8): 1852–1866

Genetica

Le base genetica della RP non è ben definita.

Un contributo genetico alla RP è suggerito dal riscontro di famiglie con pattern ECG di RP e casi di morte improvvisa da FV idiopatica.

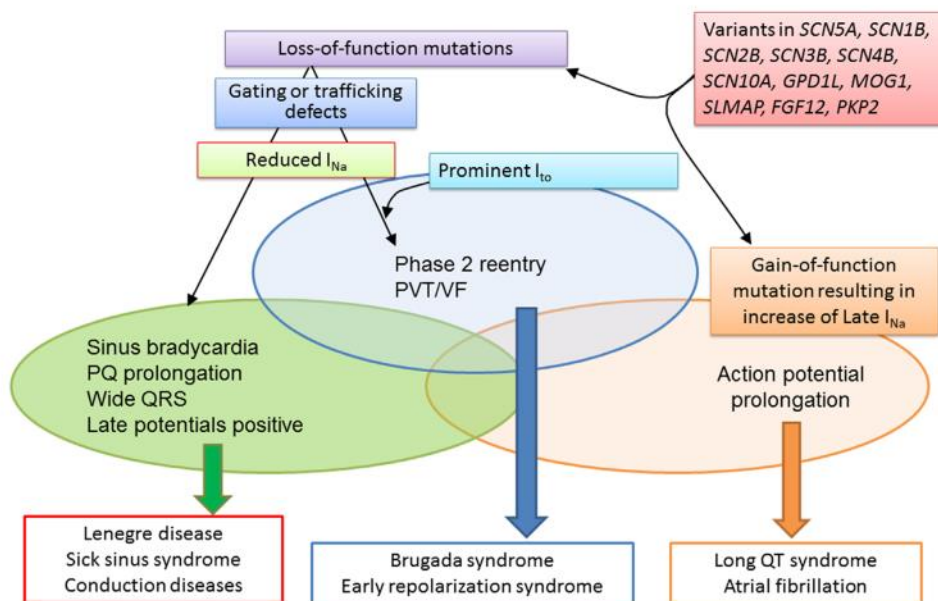
In tali famiglie la trasmissione genetica ereditaria risultava di tipo autosomico dominante con penetranza incompleta.

Un gene risultato mutato in pazienti con FV idiopatica e RP è KCNJ8 codificante per una subunità del canale del potassio ATP-sensibile.

Sono state ritrovate anche mutazioni di geni codificanti per canali del calcio L-type (CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1) così come mutazioni di SCN5A come nella SdB.

Data l'alta prevalenza della RP nella popolazione generale, RP probabilmente ha una base poligenica che è anche influenzata da fattori non genetici.

Il coinvolgimento comune di alcuni geni mutati responsabili in parte di più aspetti fenotipici, genera talora una possibile coesistenza di sindromi come è possibile vedere nella figura sottostante. [21]



Antzelevitch C. et al. *Heart Rhythm*. 2016 October ; 13(10): e295–e324.

Si deve fare uno screening familiare?

Non ci sono attualmente delle raccomandazioni che invitano a fare uno screening ECG nei componenti di famiglie con individui asintomatici con RP o in individui con storia familiare di RP o RP con FV. Non sono disponibili specifici *tests* provocativi per diagnosticare RP occulte nelle famiglie con soggetti con sindrome della RP sebbene alcune osservazioni suggeriscono che la manovra di Valsalva può talora identificare RP non chiaramente manifeste all'ECG.

Considerazioni cliniche sulla RP

Le osservazioni cliniche attualmente disponibili consentono di affermare che:

- 1) Il riscontro occasionale di RP in soggetti asintomatici è molto comune soprattutto nei giovani atleti. La prevalenza ed il grado di RP incrementa in funzione del grado di allenamento
- 2) Esistono delle forme maligne che espongono a maggior rischio di FV e morte improvvisa.
- 3) La presenza di RP in caso di cardiopatia ischemica espone a maggior rischio di FV. Il pattern di RP durante attacchi ischemici acuti è un forte predittore di FV.
- 4) Il pattern della RP espone ad aumentato rischio di morte aritmica nell'angina vasospastica.

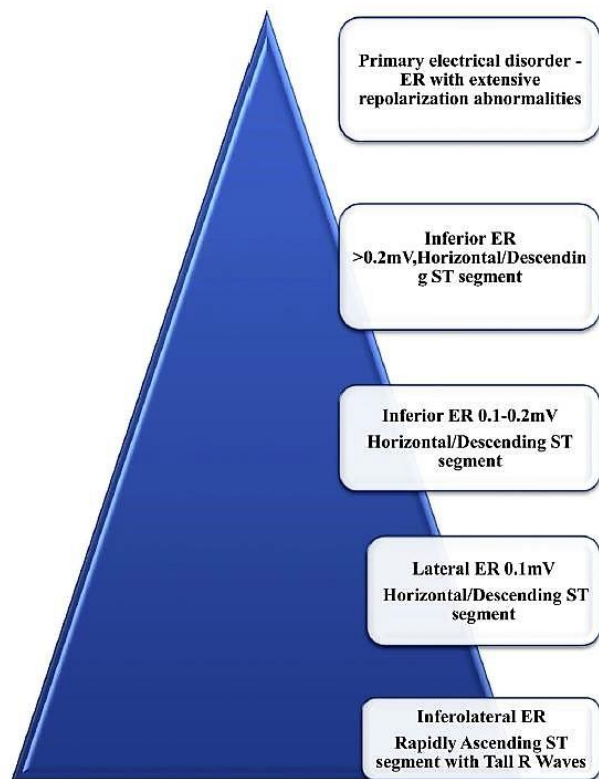
Stratificazione del rischio clinico

Il grado di elevazione del punto J può avere un significato prognostico.

Sia l'ampiezza della pseudo onda delta nella parte finale del QRS che l'incisura tipo onda di Osborn $\geq 0,2$ mV sono relativamente rare nella popolazione generale e sembrano associata ad un aumentato rischio aritmico. L'elevazione del punto J è maggiore in ampiezza e distribuito in più derivazioni nei

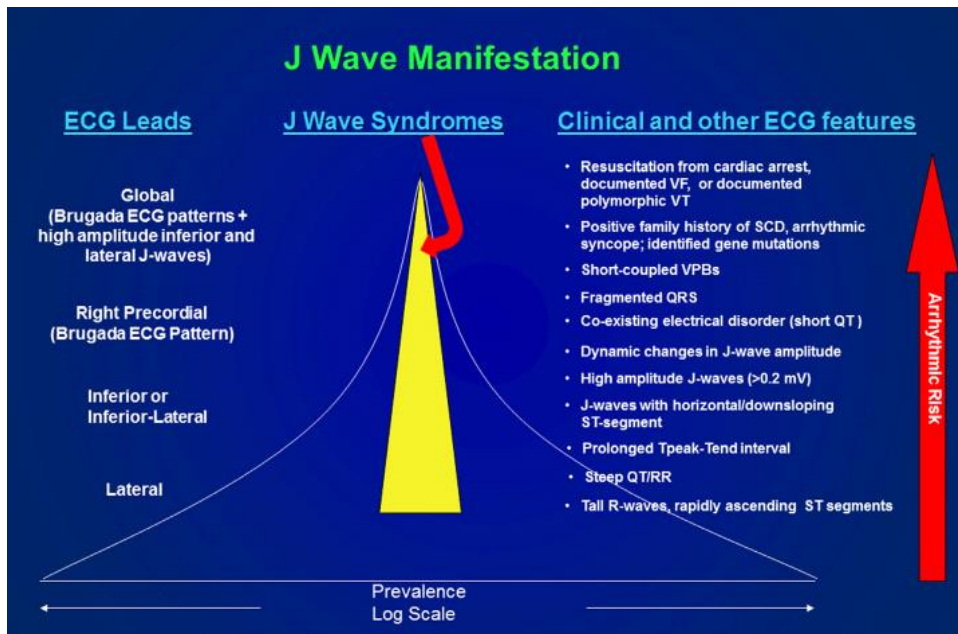
soggetti sopravvissuti a FV idiopatica confrontandolo con l'ECG di soggetti con arresto cardiaco per cause conosciute. *Le modificazioni transitorie dell'ampiezza dell'elevazione del punto J così come la morfologia orizzontale o discendente del tratto ST seguente il punto J si associano ad un maggior rischio aritmico.*

Nella figura sottostante riporta una figura a piramide schematizzante la gravità del rischio aritmico in funzione del pattern ECG. [22-23]



Sethi K. K. et al. *Indian Heart Journal* 66 (2014) 443-452

Lo studio elettrofisiologico non è attualmente indicato come ausilio alla stratificazione del rischio aritmico in soggetti con pattern ECG di RP.



Antzelevitch C. et al. *Heart Rhythm*. 2016 October; 13(10): e295–e324.

Terapie

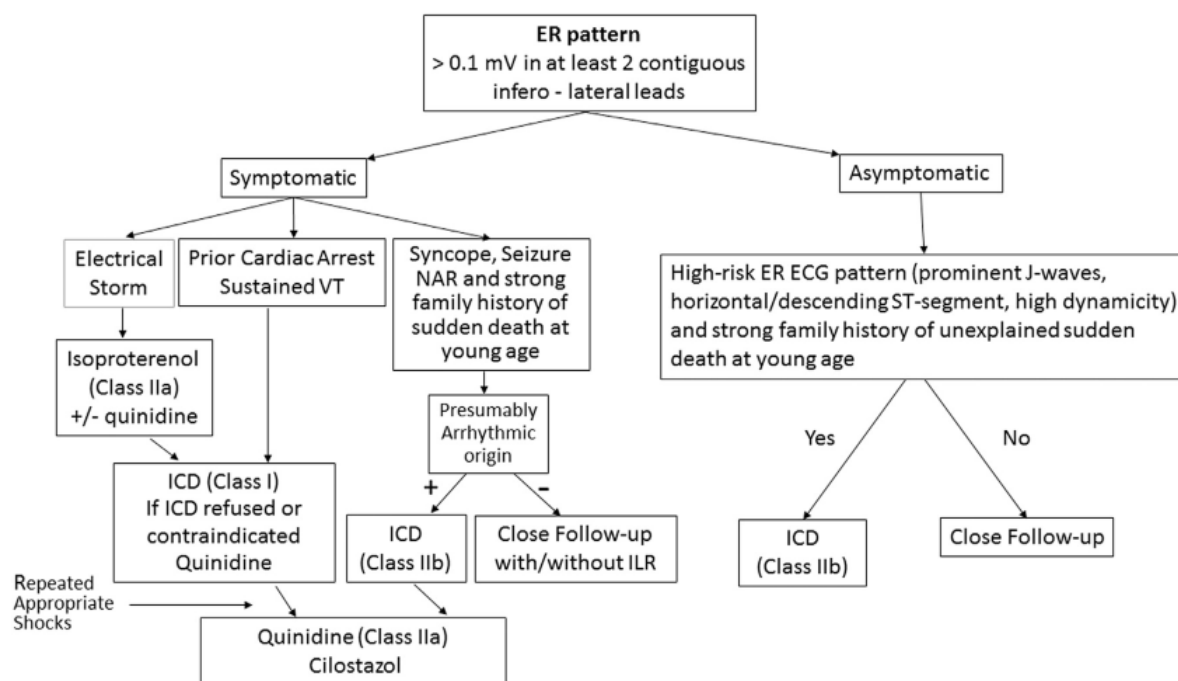
L'unica terapia per il trattamento della sindrome della RP è rappresentata dall'impianto di un defibrillatore nei casi indicati.

L'impianto di ICD è raccomandato in pazienti con diagnosi di sindrome della RP sopravvissuti ad un arresto cardiaco.

L'impianto di ICD può essere considerato in soggetti sintomatici per sincope con *pattern* ECG di RP con sopraslivellamento del tratto ST > 1 mm in due o più derivazioni in sede inferiore e/o laterale nell'ambito di famiglie con altri membri affetti dalla sindrome della RP. L'ICD può essere considerato anche in soggetti asintomatici con pattern ECG ad elevato rischio (elevazione del punto J > 2mm e ST orizzontale o discendente in più di due derivazioni in sede infero-posteriore) con significativa familiarità per morte improvvisa giovanile senza apparente causa.

Non è indicato l'impianto di ICD in soggetti asintomatici con pattern ECG di RP isolato.

L'infusione di isoproterenolo o la somministrazione di idrochinidina può aiutare a gestire casi di storm aritmico da RP. [24-25]



Antzelevitch C. et al. *Heart Rhythm*. 2016 October; 13(10): e295–e324.

Bibliografia

1. Abdi A. Nida B., Azeem S. S. Early repolarization syndrome: A cause of sudden cardiac death. *World J Cardiol* 2015 August 26; 7(8): 466-475.
2. Meregalli P.G., Wilde A. A.M., Tan H. L. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: Depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovascular Research* 67 (2005) 367 - 378.
3. Chen P.S., Priori S.G. The Brugada Syndrome. *JACC* 2008 51 (12); 1176-1180.
4. Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y. Increased intraatrial conduction abnormality assessed by P-wave signal-averaged electrocardiogram in patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Sep;34(9):1138-46.
5. Morita H., Watanabe A., Morimoto Y. et Al. Distribution and Prognostic Significance of Fragmented QRS in Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; Mar; 10(3).
6. Crea P., Picciolo G., Luzzo F. ST Segment Depression in the Inferior Leads in Brugada Pattern: A New Sign. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;00(0):1–5.
7. Antzelevitch C., Yan Gan-Xin, Ackerman MJ. et Al., NJ-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concept and gaps in knowldege. *Journal of Arrhythmia* 32 (2016) 315-339.
8. Badri M., Patel A., Yan GX. Cellular and ionic basis of J-wave syndromes. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:12-21.
9. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:166-6.

10. Maury P, Couderc P, Delay M et al. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace* 2004;6:130 – 3.
11. Juang J.M., Minoru Ho. Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia* 32 (2016) 418–425
12. Yokokawa M., Okamura H., Noda T., et al. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients With Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 2; 186-192.
13. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H. et al. Diagnostic and prognostic value of augmented ST-segment elevation at exercise testing in patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118 (Suppl. 2):S674).
14. Ohgo T, Okamura H, Noda T., Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:695–700.
15. Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2014 Aug;11(8):1441-5.
16. Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2015) 36, 2793–2867.
17. Brugada J., Pappone C., Berruezo A. et Al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1373-1381.
18. Haissaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008; 358:2016–2023.
19. Antzelevitch C., Yan G. X., Ackerman M. J. J Wave Syndromes Consensus Conference: Emerging Concepts & Gaps in Knowledge. *Heart Rhythm*. 2016 October; 13(10): e295–e324.
20. Tikkanen JT, Huikuri HV. Characteristics of "malignant" vs. "benign" electrocardiographic patterns of early repolarization. *J Electrocardiol*. 2015 May-Jun;48(3):390-4.
21. Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 93-98.
22. Sethi K., Sethi K, Chutani S K. Early repolarisation and J wave syndromes. *Indian Heart Journal* 66 (2014) 44-452.
23. Junttila MJ, Sager SJ, Tikkanen JT, et al. Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk. *Eur Heart J*. 2012; 33:2639–2643.
24. Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization: role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:612–619.
25. Shu J, Zhu T, Yang L, Cui C, Yan GX. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol* 2005;38:26-32.