

# **La morte improvvisa nelle malattie ereditarie a cuore strutturalmente sano: come sospettarla, quando è indicato un ICD?**

Raffaella Bloise\*, Emilia V. Raytcheva Buono\*, Silvia G Priori\*#

\* Cardiologia Molecolare - IRCCS Fondazione S.Maugeri di Pavia

# Dipartimento di Cardiologia – Università degli Studi di Pavia

**Indirizzo per la Corrispondenza:**  
**Silvia G. Priori**  
**Cardiologia Molecolare e delle Malattie Genetiche**  
**Fondazione Salvatore Maugeri - Pavia**  
**Via Ferrata, 8**  
**27100 Pavia**  
**Tel: 0382-592051**  
**Fax: 0382-592094**  
**E-mail: [spriori@fsm.it](mailto:spriori@fsm.it)**

Eliminato: LE PATOLOGIE CARDIACHE DEI CANALI IONICI: UN NUOVO APPROCCIO GRAZIE ALLA CARDIOLOGIA MOLECOLARE?

Gli sviluppi degli ultimi anni nel campo della genetica umana, hanno avuto, in ambito cardiologico, un impatto di fondamentale importanza. Dopo l'identificazione delle basi delle malattie monogeniche del cuore, l'interesse dei cardiologi si è rivolto alla biologia molecolare. Rapidamente test genetici, terapie gene-specifiche e stratificazioni del rischio basate sul tipo di difetto genetico sono entrati a far parte della pratica clinica. Le nuove conoscenze acquisite hanno permesso di chiarire alcune cause delle morti improvvise per arresto cardiaco in età giovanile in individui senza evidenza di malattia cardiaca strutturale e di porre le indicazioni ad interventi terapeutici o protettivi differenti (terapie farmacologiche, impianto di ICD).

La Sindrome del QT Lungo, la Sindrome di Brugada, la Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica e la sindrome del QT corto sono patologie aritmogene ereditarie, la cui eziopatogenesi è individuabile in un'alterazione strutturale, su base genetica, dei canali ionici a livello cardiaco. Il cuore dei soggetti geneticamente affetti presenta una predisposizione allo sviluppo di aritmie ventricolari gravi e potenzialmente fatali.

Lo spettro delle manifestazioni di tali sindromi, è estremamente variabile: dalla completa assenza di segni clinici ed ECG grafici (silent gene-carrier) a manifestazioni cliniche di particolare gravità. Pertanto, l'identificazione del difetto genetico, contribuisce alla stratificazione del rischio aritmico in base al genotipo ed alla definizione dei fattori scatenanti sempre in base al genotipo, ad un migliore inquadramento della patologia con la possibilità di integrare la terapia tradizionale con l'introduzione accorgimenti terapeutici gene-specifici, ma anche e soprattutto alla diagnosi nei soggetti apparentemente sani, ma con un rischio aritmico superiore alla popolazione generale.

## LA SINDROME DEL QT LUNGO

La Sindrome del QT Lungo (LQTS) è una patologia familiare caratterizzata da prolungamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie e da aritmie ventricolari potenzialmente letali, stress-dipendenti, che si generano in assenza di anomalie strutturali cardiache.

### Dalle basi fisiopatologiche al substrato genetico

Negli anni '80 fu ipotizzato che, alla base della LQTS, ci fosse un difetto intracardiaco sconosciuto in grado di rendere il cuore elettricamente instabile e vulnerabile durante attivazione adrenergica. Negli anni '90 l'utilizzo sempre maggiore delle tecniche di biologia molecolare ha portato ad una svolta decisiva nella comprensione della malattia. Nel 1991 Keating dimostrò l'esistenza di un'associazione statisticamente molto significativa (odds score > 15) tra la presenza di Sindrome del QT Lungo ed alcuni marcatori molecolari localizzati sul braccio corto del cromosoma 11. Questi dati suggerivano che un gene (allora ancora ignoto), localizzato sul cromosoma 11, era la causa della malattia. Studi successivi dimostrarono che altri geni erano coinvolti nella malattia e, in particolare che tali geni erano localizzati sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q35-36), sul braccio corto del cromosoma 3 (3p21-24) e sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q25-27). Nel 1995 fu compiuto il passaggio decisivo che portò all'identificazione del primo gene e della proteina implicata nella genesi della Sindrome del QT Lungo: questo gene, situato sul cromosoma 7, si chiama *KCNH2* e codifica per il canale del potassio che conduce la corrente  $I_{Kr}$ . Nello stesso anno si identificò il gene *SCN5A* sul cromosoma 3, codificante per la subunità  $\alpha$  del canale del sodio. All'inizio dell'anno successivo si individuò anche il gene-malattia situato sul cromosoma 11: *KCNQ1*, codificante per il canale del potassio che conduce la corrente  $I_{Ks}$ . Altri due geni-malattia identificati sono stati *KCNE1* e *KCNE2*, localizzati sul cromosoma 21. Di recentissima descrizione la variante associata a difetto a carico del gene *Ca(V)1.2* (CACNA1C), definita Sindrome di Timothy. In questa variante al prolungamento dell'intervallo QT ed all'elevato rischio aritmico, si associano problemi strutturali cardiaci (dotto arterioso pervio, forame ovale pervio o tetralogia di Fallot) ed extracardiaci talvolta estremamente gravi (crisi ipoglicemiche intrattabili, comportamento di tipo autistico, setticemia grave).

### Rapporto genotipo-fenotipo nella LQTS

Alla luce delle attuali conoscenze sulla LQTS è possibile muovere i primi passi verso l'integrazione fra clinica e genetica della malattia, con lo scopo di definire le caratteristiche fenotipiche di ciascuna variante molecolare. La descrizione del rapporto genotipo-fenotipo ha ridefinito gli aspetti elettrocardiografici, i fattori scatenanti le aritmie, detti "triggers", e la prognosi nei pazienti affetti dai diversi difetti genetici.

Il primo aspetto gene-specifico che è stato identificato riguarda il rapporto tra il difetto molecolare (genotipo) e pattern elettrocardiografico (fenotipo). Da questo studio è emerso che i pazienti portatori del difetto sul gene *SCN5A* (canale del sodio cardiaco) hanno il tratto ST marcatamente prolungato e onde T appuntite o piccole. I pazienti con difetto su *HERG* e *KCNQ1* (entrambi canali che conducono potassio) hanno l'intervallo QTc moderatamente allungato e la peculiare caratteristica elettrocardiografica è la presenza, nei primi, di onde T di bassa ampiezza con distorsioni marcate del profilo (notches), nei secondi di onde T di maggior durata e con morfologia "a larga base".

Recenti dati clinici hanno dimostrato che anche i fattori scatenanti gli eventi aritmici sono differenti a seconda della variante genetica implicata. I pazienti LQT1 in condizione di stress fisico presentano un prolungamento dell'intervallo QT e sono a maggior rischio di eventi cardiaci, che si manifestano nel 69% dei casi durante attività fisica.

Eliminato: ed

Eliminato: pericolose

Eliminato: frequentemente

Eliminato: ,

Eliminato: Si tratta di un disordine che interessa puramente la genesi del segnale elettrico, che può portare a morte improvvisa in età giovanile a causa di aritmie ventricolari maligne.¶

Formattato

Eliminato: s'iniziò ad

Eliminato: re

Eliminato: meno stabile dal punto di vista elettrico e quindi

Eliminato: più

Eliminato: :

Eliminato: infatti,

Eliminato: n

Eliminato: ¶

Formattato

Eliminato: a seconda del

Eliminato: o

Eliminato: odi cui sono portatori

Eliminato: Poiché diverse sono le correnti ioniche implicate nella genesi della malattia e diverso è il loro contributo al potenziale d'azione cardiaco, si

Eliminato: è studiato

Eliminato: tipo di

Eliminato: mancato adeguamento

Eliminato: esercizio

Eliminato: o

I pazienti affetti dalla variante LQT2 della sindrome hanno una ridotta corrente  $I_{Kr}$ , sono spesso in grado di adeguare il QT sotto sforzo e hanno una lieve tendenza ad aumentare il QTc durante la notte: questi soggetti manifestano torsioni di punta nel 50% dei casi a riposo. I pazienti LQT3 adeguano molto bene il QT durante esercizio fisico, mentre di notte il QTc si allunga in maniera significativa questo spiega perché gli eventi cardiaci si manifestano nel 51% dei casi a riposo.

Eliminato: Q

La possibilità di stratificare la prognosi sulla base del genotipo è forse uno dei progetti più difficili, ma anche più ambiti sia dal clinico, sia dal genetista. Secondo i dati che stanno attualmente emergendo, i portatori del difetto genetico o “gene-carriers” LQT1 e LQT2 sono a maggior rischio di diventare sintomatici rispetto ai “gene carriers” LQT3; questi ultimi, tuttavia, hanno il loro stesso tasso di mortalità. Questo significa che i portatori della mutazione su *SCN5A* hanno una minor incidenza di eventi cardiaci, ma questi tendono ad essere più frequentemente mortali (alta letalità) rispetto a quelli che si verificano nei portatori degli altri due difetti genici. Questa informazione è fondamentale per la stratificazione del rischio, perché suggerisce al clinico di avere un approccio più aggressivo nel trattamento dei portatori asintomatici di difetti del canale del sodio rispetto ai portatori asintomatici dei difetti a carico di altri geni.

Da questi dati si evidenzia come oggi sia divenuto fondamentale eseguire l'analisi genetica in tutti i pazienti affetti da Sindrome del QT lungo: l'analisi genetica si pone, quindi, come un complemento della valutazione clinica nei pazienti affetti da malattie genetiche cardiache.

La stratificazione del rischio in pazienti genotipizzati.

Formattato

In un nostro recente studio ci siamo posti come obiettivo la stratificazione del rischio sulla base del genotipo, in associazione ad altre variabili cliniche come il sesso e la durata dell'intervallo QT. Abbiamo valutato 647 pazienti (386 portatori di una mutazione a carico di *KCNQ1*, 206 portatori di una mutazione a carico di *KCNH2*, 55 portatori di una mutazione a carico di *SCN5A*) appartenenti a 193 famiglie, genotipizzate consecutivamente, con Sindrome del QT Lungo. La probabilità cumulativa di un primo evento cardiaco, definita come l'occorrenza di sincope, arresto cardiaco o morte cardiaca improvvisa ad un'età inferiore a 40 anni e prima dell'inizio della terapia, è stata determinata in base al genotipo, al sesso ed alla durata dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc). All'interno di ciascun gruppo, suddiviso per genotipo, abbiamo inoltre valutato il rischio nelle quattro categorie ottenute dalla combinazione fra sesso e durata del QTc (<500 msec o > 500 msec).

L'incidenza di un primo evento cardiaco prima dei 40 anni e prima dell'inizio della terapia è risultata più bassa nel gruppo di pazienti LQT1 (30.1%) rispetto ai pazienti LQT2 (47%) o al gruppo di pazienti LQT3 (43%) (P<0.001). L'analisi multivariata ha dimostrato che il locus e la durata del QTc, ma non il sesso, sono fattori predittivi del rischio indipendenti. La durata del QTc è un fattore predittivo di rischio indipendente tra i pazienti LQT1 e tra i pazienti LQT2, ma non nel gruppo di pazienti LQT3, mentre il sesso è un fattore predittivo di eventi cardiaci indipendente soltanto tra i pazienti LQT3. Riassumendo il locus responsabile della LQTS influenza il decorso clinico di tale patologia e modula gli effetti della durata del QTc e del sesso sulle manifestazioni cliniche. Su queste basi appare indicato, nella pratica clinica, un approccio alla stratificazione del rischio basato su queste variabili e un conseguente diverso atteggiamento terapeutico, con indicazione all'impianto di ICD nei pazienti considerati a rischio più elevato.

Un ulteriore obiettivo ambizioso è rappresentato dalla possibilità di individuare una terapia specifica mirata per ciascun difetto genetico. Esistono già incoraggianti evidenze sperimentali e studi clinici preliminari che stimolano a proseguire l'attività di studio in questa direzione.

a. Terapia gene-specifica per i portatori di difetto genetico a carico del canale del sodio

Formattato

Sulla base dell'osservazione che il difetto su *SCN5A* causa un'alterazione dell'inattivazione del canale del sodio cardiaco e quindi l'ingresso di “troppo” sodio nella cellula, è stato sviluppato un modello cellulare che replica, in vitro, le alterazioni presenti nei pazienti affetti da LQT3. In questo modello si è valutata l'ipotesi che un bloccante del canale del sodio (quale ad esempio i farmaci antiaritmici mexiletina e flecainide) possa indurre nelle “cellule LQT3” una normalizzazione della durata del potenziale d'azione. L'ipotesi è stata clinicamente confermata in pazienti portatori di difetti a carico del canale del sodio cardiaco: in questi pazienti la somministrazione di mexiletina portava ad una normalizzazione dell'intervallo QT. E' attualmente in corso uno studio clinico controllato per valutare se i bloccanti dei canali del sodio siano in grado non soltanto di normalizzare l'intervallo QT, ma anche di prevenire l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari.

Eliminato: possono rappresentare una terapia gene specifica per i pazienti con difetti a carico del canale del sodio stesso

b. Terapia gene-specifica per i portatori di difetto genetico a carico del canale del potassio HERG

Dati preliminari hanno suggerito come il difetto del gene *HERG* possa essere contrastato innalzando i livelli plasmatici di potassio. A livello clinico è stato evidenziato come, in un ristretto numero di pazienti LQT2, la somministrazione di integratori di potassio associati ad un diuretico risparmiatore di potassio (spironolattone), innalzando la potassiemia di circa 1.5 mEq/L possa portare ad una normalizzazione l'intervallo QT. Anche in questo caso non è ancora noto se queste misure terapeutiche, oltre che a ridurre l'intervallo QT, siano in grado di prevenire l'insorgenza di aritmie ventricolari.

## LA SINDROME DEL QT CORTO

La sindrome del QT corto (SQTS) è caratterizzata da una ripolarizzazione ventricolare eccessivamente accelerata che predispone, come nel caso di altre patologie aritmogene su base genetica, all'insorgenza di sincopi, aritmie sopraventricolari, aritmie ventricolari e morte improvvisa. Gli eventi aritmici, nel piccolo gruppo di pazienti studiato ad oggi, si sono presentati in un'età variabile: dalla prima infanzia all'età adulta.

La misura del cut-off del valore dell'intervallo QT è ancora in fase di definizione: l'analisi dei primi casi riportati, suggeriva la presenza di malattia in pazienti con un intervallo QT al di sotto dei 300 msec, ma studi più recenti hanno permesso di individuare la presenza di difetto genetico in soggetti con un intervallo QT fino a 350 msec.

Ad oggi tre geni malattia sono stati identificati: KCNH2, KCNQ1, entrambi geni responsabili anche della LQTS e KCNJ2, gene identificato già come gene-malattia della Sindrome di Andersen. I tre geni coinvolti codificano per differenti canali del potassio cardiaci, rispettivamente  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ . Come atteso essendo evidente una riduzione del tempo di ripolarizzazione, le mutazioni identificate nei pazienti affetti da SQTS, causano un effetto elettrofisiologico opposto a quello che si verifica nelle mutazioni del QT lungo a carico degli stessi geni: avremo pertanto, nei pazienti SQTS, mutazioni che causano "gain of function" con aumento della corrente prodotta dalla proteina.

Dal punto di vista clinico, i primo casi della malattia osservati, sono correlati ad un rischio di SD molto elevato; con un miglioramento della capacità di diagnosticare la malattia, si sono identificati alcuni casi di penetranza incompleta e quindi di minore gravità. Al momento attuale la popolazione affetta è comunque una popolazione di dimensioni troppo ridotte per poter stratificare il rischio e definire il grado di protezione antiaritmica garantita dalla terapia farmacologica con sotalolo, ibutilide, flecainide o chinidina: solo quest'ultimo farmaco si è dimostrato efficace nella soppressione delle aritmie indotte durante lo studio elettrofisiologico, ma non è certo un effetto protettivo contro le aritmie spontanee nei pazienti SQTS: in questi pazienti va pertanto valutata attentamente l'opzione di impianto di ICD.

## LA SINDROME DI BRUGADA

La Sindrome di Brugada è una condizione clinica di relativamente recente descrizione (1992), caratterizzata da un tipico quadro elettrocardiografico: Blocco di Branca Destra completo o incompleto e sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni elettrocardiografiche, V1-V3 con morfologia del tratto stesso variabile: "a tenda" o "a sella". La malattia si associa ad elevato rischio di arresto cardiaco e di morte cardiaca improvvisa. Nel marzo 1998 si è scoperto, non certo senza un certo grado di stupore, che il gene coinvolto nella sindrome è quello codificante per il canale del sodio cardiaco (*SCN5A*): lo stesso gene responsabile della variante LQT3 della Sindrome del QT Lungo. La Sindrome di Brugada è, quindi, una malattia "allelica" ad LQT3. Studi di espressione in vitro delle mutazioni identificate nei pazienti affetti da Sindrome di Brugada, hanno però chiarito, almeno in parte, come sia possibile che lo stesso gene possa causare malattie differenti: i difetti genetici della Sindrome di Brugada "riducono" la quantità di sodio che entra nella cellula. Questo dato spiega perché la somministrazione di bloccanti del canale del sodio, che aggravano la disfunzione cellulare geneticamente determinata, sia utilizzata per slantizzare forme subcliniche della Sindrome di Brugada. È importante ricordare che, anche nel caso della Sindrome di Brugada, è verosimile che diversi difetti genetici rappresentino il substrato della stessa manifestazione elettrocardiografica e clinica. Dati del nostro laboratorio dimostrano che solo il 15% dei pazienti con Sindrome di Brugada presenta difetti a carico del gene *SCN5A*: l'inquadramento dei pazienti con Sindrome di Brugada in assenza di mutazioni a carico di *SCN5A* risulta, pertanto, ancora più complesso.

Purtroppo a tutt'oggi non esiste una terapia farmacologica per il trattamento della Sindrome di Brugada ed il clinico si trova ad affrontare la non facile decisione di come gestire il paziente clinicamente affetto e asintomatico. Non esistono ancora dati epidemiologici definitivi che permettano di definire il rischio di morte improvvisa nei portatori asintomatici del difetto genetico: ad oggi risulta che pazienti con pattern ECGgrafico spontaneamente alterato e di sincopi siano da considerare pazienti a più elevato rischio aritmico. Il ruolo della stimolazione elettrica programmata nella stratificazione del rischio di questi pazienti non è ancora definitivo. Il clinico deve perciò valutare caso per caso, in accordo con il paziente, l'eventualità di ricorrere all'impianto di defibrillatore a scopo preventivo.

## TACHICARDIA VENTRICOLARE POLIMORFA CATECOLAMINERGICA

La Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (CPVT) è una patologia aritmogena su base genetica caratterizzate da aritmie ventricolari ripetitive e morte improvvisa in condizioni di aumentato tono adrenergico (attività fisica o stress emotivo acuto).

Nel 1995 Leenhardt et al descrissero, in un gruppo di pazienti, un pattern elettrocardiografico piuttosto uniforme di TV bidirezionale polimorfa in cuore strutturalmente sano. In un terzo dei casi vi era storia familiare di morte improvvisa o di sincope stress-correlata. La presenza di TV bidirezionale e la riproducibilità del pattern di attività ectopica ventricolare indotta dalla stimolazione adrenergica, sono elementi caratterizzanti di questa patologia e della sua patogenesi. A differenza di pazienti con Sindrome del QT Lungo e Sindrome di Brugada, i pazienti affetti da CPVT presentano in condizioni basali un ECG normale: talvolta si evidenzia extrasistolia ventricolare isolata soprattutto durante condizioni di stress (monitoraggio durante prelievo ematico): già la presenza di coppie e triplette con aspetto bidirezionale, anche in una sola derivazione, deve far sospettare la presenza di CPVT e portare ad ulteriori accertamenti: da qui l'importanza di effettuare un ECG a dodici derivazioni. Il test da sforzo resta comunque l'esame

**Eliminato:** A tutt'oggi non si è ancora in grado di proporre una revisione degli schemi terapeutici sulla base dei dati suddetti per la mancanza di evidenza che i "nuovi" approcci terapeutici, oltre a ridurre l'intervallo QT, sono anche in grado di prevenire gli eventi tachiaritmici.



**Eliminato:** in

fondamentale per la diagnosi di CPVT: l'efficacia diagnostica del test di Master, nel corso del quale non vi è un monitoraggio continuo dell'ECG è dubbia.

Sulla base del pattern elettrocardiografico tipico e di considerazioni fisiopatologiche sulle caratteristiche delle aritmie in questi pazienti, è stato ipotizzato, e dimostrato che il gene codificante per il recettore della raionidina cardiaca (*hRyR2*, che mappa a livello del crs 1q42-q43) è il gene implicato nelle CPVT. Mutazioni del gene *hRyR2* sono presenti in circa la metà dei soggetti affetti, testimoniando l'eterogeneità genetica di questa malattia.

Ad oggi sono disponibili informazioni limitate sul rischio di eventi cardiaci e sulla risposta alla terapia nella CPVT. In un nostro del 2002 abbiamo analizzato i rapporti genotipo fenotipo nella più ampia popolazione disponibile di pazienti affetti da tale patologia. Tutti i pazienti risultati geneticamente affetti non presentavano anomalie strutturali a livello cardiaco ed un ECG basale normale. Inoltre, tra i portatori di mutazioni di *hRyR2*, i soggetti di sesso maschile presentavano una maggiore incidenza di eventi cardiaci. I dati di questo studio hanno inoltre evidenziato come la terapia beta bloccante (la cui efficacia, data la riproducibilità delle aritmie può essere valutata mediante test da sforzo), è efficace nel 54% dei pazienti. Nei rimanenti si rende necessario affiancare a tale presidio l'impianto di ICD, non essendo stata fino ad ora provata l'efficacia di altri presidi terapeutici. In questi pazienti, l'analisi degli eventi cardiaci al follow-up ha evidenziato interventi appropriati del dispositivo nel 50% dei casi, evidenziando così la gravità di tale patologia.

## **CONCLUSIONI**

Negli ultimi quattordici anni le conoscenze di biologia molecolare hanno modificato in modo importante l'approccio alle patologie dei canali ionici cardiaci. Lo stimolo per la ricerca e lo sviluppo di parametri di stratificazione del rischio, nonché di terapie individualizzate per i diversi difetti genetici, ha portato ad alcuni importanti risultati, ma questo percorso innovativo è solo agli inizi e molto lavoro sarà richiesto per giungere all'ottimizzazione della gestione del paziente con malattie aritmogene su base genetica. Una particolare attenzione andrà rivolta nell'individuazione dei pazienti a maggiore rischio aritmico che necessitano, pertanto, di impianto di ICD. Elemento fondamentale da tenere in considerazione in questa popolazione è la giovane età della maggior parte dei soggetti: questo elemento modifica le implicazioni correlate all'impianto per quanto riguarda sia le complicanze che la qualità di vita.