

La morte improvvisa nell'atleta a cuore apparentemente sano: le patologie dei canali ionici

Carla Giustetto, Fiorenzo Gaita

Divisione di Cardiologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti

Key words:
Channelopathies;
Genetics;
Sudden cardiac death.

Ion channelopathies are inherited arrhythmia syndromes, without apparent structural heart disease, which predispose to syncope and sudden death, often in association with exercise. They are referred to as "primary cardiomyopathies", where the arrhythmogenic substrate is found in the electrical properties of the heart. The diagnosis is based on the 12-lead ECG and a careful family history, hence the usefulness of a preparticipation cardiovascular screening including 12-lead ECG in order to identify the subjects at risk.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 78S-82S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Carla Giustetto

Divisione di Cardiologia
Ospedale Cardinal
Massaia

Corso Dante, 202

14100 Asti

E-mail:

carlagiustetto@mac.com

La maggior parte degli atleti che muoiono improvvisamente hanno una cardiopatia che non è stata identificata in precedenza. Le cardiomiopatie aritmogene genetiche, cardiomiopatia ipertrofica¹ e cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro², sono le patologie più frequentemente riscontrate in sede autoptica negli atleti di età ≤35 anni. Con il termine di malattie dei canali ionici viene indicato un gruppo di patologie su base genetica, anch'esse classificate oggi nell'ambito delle "cardiomiopatie primitive su base genetica", che comporta il rischio di morte improvvisa per fibrillazione ventricolare in assenza di cardiopatia strutturale evidente a livello macroscopico o istopatologico. Anche *post-mortem* possono essere identificate solo facendo ricorso all'analisi molecolare. Si tratta di patologie che vengono diagnosticate sulla base dell'ECG, pertanto la visita medica con registrazione dell'ECG in 12 derivazioni per il conferimento dell'idoneità agonistica ha dato la possibilità di identificare in sede di screening anche questo gruppo di patologie genetiche aritmogene.

Sindrome del QT lungo

La sindrome del QT lungo (LQTS), la prima ad essere identificata, venne descritta per la prima volta nel 1957 da Jervell e Lange-Nielsen. Si trattava della varietà ereditata come carattere autosomico recessivo ed associata a sordità congenita (prevalen-

za 1.6-6/1 000 000), che determina un marcato allungamento dell'intervallo QT ed un elevato rischio di morte improvvisa. La forma autosomica dominante, che presenta una prevalenza di 1-2/5000, fu descritta negli anni 1963-1964, pressoché contemporaneamente da Romano e Ward. A partire dalla metà degli anni '90 sono state identificate mutazioni in 10 geni diversi, 8 dei quali codificano per proteine dei canali ionici. Oggi è possibile identificare la mutazione genetica responsabile nel 70% dei soggetti con LQTS e nel 90% di questi essa è a carico di uno di questi tre geni: KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) o SCN5A (LQT3).

Deve essere considerato lungo un intervallo QTc >440 ms nei soggetti di sesso maschile e >460 ms nei soggetti di sesso femminile. È importante nel raccogliere l'anamnesi escludere l'uso di farmaci che possono allungare l'intervallo QT, ricercare una storia di sincopi ed escludere una familiarità per morte improvvisa o QT lungo. Spesso l'allungamento dell'intervallo QT si associa ad anomalie della morfologia dell'onda T, che può presentarsi a base particolarmente ampia, bifida o bifasica: queste anomalie sono di aiuto nel sospettare un aumento della durata dell'intervallo QT. La presenza di un intervallo QTc >500 ms identifica soggetti a rischio più elevato. Anche la varietà genetica riveste un ruolo prognostico: LQT1 è associata ad una prognosi più favorevole rispetto a LQT2 o LQT3. Le manifestazioni cliniche sono costituite

da sincope e da morte improvvisa, causate da tachicardie ventricolari polimorfe note come “torsione di punta”, che possono interrompersi spontaneamente o degenerare in fibrillazione ventricolare. Le aritmie sono caratteristicamente scatenate dallo sforzo, soprattutto in LQT1, o dall’emozione, più raramente intervengono a riposo, tipicamente nella varietà LQT3. LQT1, dovuta ad un ridotto funzionamento del canale del potassio I_{Ks} , è identificata in poco meno del 60% dei casi genotipizzati ed è caratterizzata da intervalli QT spesso solo moderatamente allungati, con morfologia dell’onda T simile a quella normale (Figura 1). Nei casi dubbi è utile far eseguire ECG seriati e valutare al test ergometrico il comportamento dell’intervallo QTc con l’incremento della frequenza cardiaca: poiché l’attività di I_{Ks} peggiora con l’aumento della frequenza, il QTc si allungherà ulteriormente.

Nella LQTS la terapia betabloccante è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiaci ed è considerata un’indicazione di classe I in tutti i soggetti affetti³. Tuttavia la protezione sembra minore nei soggetti con LQT2 e LQT3. L’impianto di un cardioverter-defibrillatore (ICD) è indicato nei soggetti che hanno avuto un arresto cardiaco, in prevenzione secondaria (classe I), i più ritengono che sia indicato nei soggetti con recidiva di sincope o tachicardia ventricolare durante terapia betabloccante ben condotta (classe IIA) e viene proposto da alcuni insieme alla terapia betabloccante in sottogruppi a più alto rischio, come LQT2 e LQT3 (classe IIB). La diagnosi di LQTS controindica l’attività sportiva intensa e quindi è causa di esclusione dall’attività agonistica⁴.

Sindrome del QT breve

Nel 2003 il nostro gruppo ha stabilito la relazione tra intervallo QT breve e morte improvvisa descrivendo due famiglie con parecchi casi di morte improvvisa e presenza di intervallo QT costantemente <300 ms, con modeste variazioni con il variare della frequenza cardiaca⁵. La presenza di un intervallo QT <300 ms venne quindi proposta come limite per definire un QT breve

(Figura 2A). Più recentemente, in un gruppo di 29 soggetti con QT breve e storia personale o familiare di morte improvvisa sono stati osservati intervalli QT fino a 320 ms, con intervallo QTc fino a 340 ms⁶ (Figura 2B). Nella sindrome del QT breve (SQTS) la morte improvvisa può intervenire a qualsiasi età e talvolta anche nei primi mesi di vita; spesso è la prima manifestazione clinica. Altre modalità di presentazione clinica frequenti sono la sincope e il cardiopalmo, con fibrillazio-

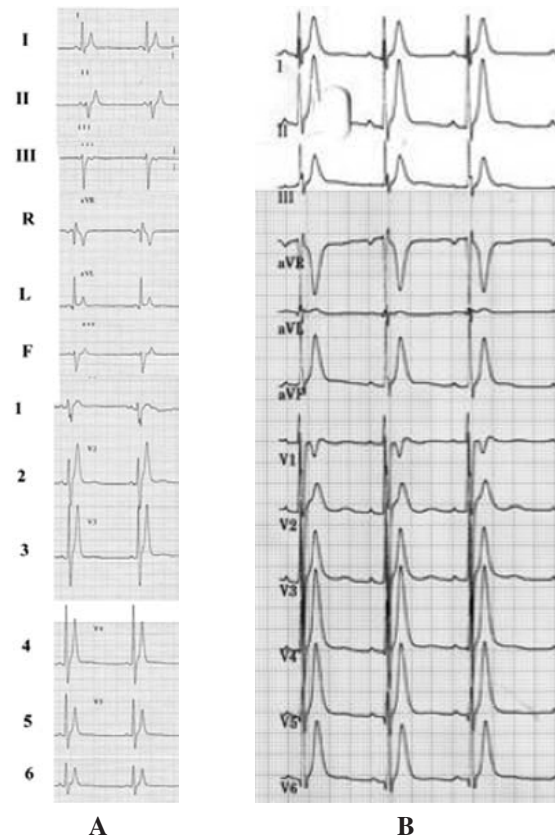


Figura 2. A: ECG di un uomo di 30 anni, sportivo con sindrome del QT breve tipo 1 (SQT1 - mutazione in *KCNH2*, *HERG*). Storia familiare di morte improvvisa, una sincope mentre praticava jogging. Frequenza cardiaca 52 b/min, QT 280 ms, QTc 260 ms. B: ECG di un ragazzo di 16 anni, sportivo. Familiarità per QT breve, mutazione non nota; una sincope improvvisa dopo attività fisica intensa e protratta. Frequenza cardiaca 68 b/min, QT 300 ms, QTc 320 ms.

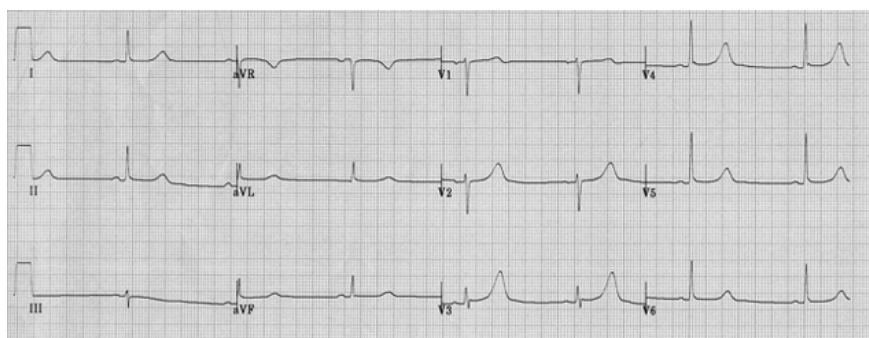


Figura 1. ECG di un atleta di 21 anni, di sesso maschile, con sindrome del QT lungo tipo 1 (LQT1 - mutazione in *KCNQ1*). Frequenza cardiaca 43 b/min, QT 560 ms, QTc 470 ms. Le onde T non presentano evidenti anomalie morfologiche.

ne atriale documentata all'ECG anche in giovane età. La valutazione clinica non evidenzia segni di cardiopatia strutturale. Allo studio elettrofisiologico si osservano periodi refrattari effettivi sia atriali che ventricolari molto brevi e sono molto spesso inducibili fibrillazione ventricolare e fibrillazione atriale. In questi pazienti sono state identificate mutazioni a carico di tre diversi geni che codificano per i canali del potassio I_{Kr} , I_{Ks} e I_{K1} , di cui causano un aumento dell'attività, rispettivamente $KCNH2$ (SQT1)⁷, $KCNQ1$ (SQT2)⁸ e $KCNJ2$ (SQT3)⁹.

Per l'elevata incidenza di morte improvvisa l'impianto di un ICD è attualmente la terapia di prima scelta. Poiché questi pazienti sono a rischio di morte improvvisa fin dalla nascita e l'impianto di un ICD in bambini piccoli è gravato da un'elevata incidenza di complicazioni, è stata valutata l'efficacia di diversi farmaci antiaritmici. La chinidina, ma non antiaritmici della classe III, sotalolo e ibutilide, si è dimostrata efficace nell'aumentare la durata dell'intervallo QT e prevenire l'induzione di fibrillazione ventricolare, almeno nei soggetti con SQT1¹⁰. Un follow-up a lungo termine è tuttavia necessario per chiarire se la chinidina può essere un'alternativa all'impianto dell'ICD.

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada descritta nel 1992, è caratterizzata all'ECG da un sopraslivellamento del punto J ≥ 2 mm in almeno due derivazioni tra V_1 e V_3 , seguito da un'onda T negativa, senza interposizione di un tratto isoelettrico (ST "coved")¹¹ (Figura 3). Questa morfologia di ECG viene definita tipo 1 ed è diagnostica per anomalia di Brugada; può essere presente costantemente oppure in modo intermittente. Nell'ECG di tipo 2 il sopraslivellamento del punto J ≥ 2 mm in V_1 - V_3 è seguito da un'onda T positiva (ST "a sella"); nel tipo 3

il sopraslivellamento del punto J in V_1 - V_3 è <2 mm. Un ECG diagnostico (tipo 1) può essere osservato dopo la somministrazione endovenosa di farmaci della classe IA/C (ajmalina, flecainide) in soggetti con aspetto tipo 2 o 3. La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante e l'espressione fenotipica è influenzata dal sesso (l'85-90% sono maschi). Al momento sono stati associati alla sindrome di Brugada quattro geni: una mutazione in $SCN5A$, che codifica per la corrente del sodio e la cui attività risulta ridotta, viene identificata nel 20-25% dei soggetti clinicamente affetti; $GPB1-L$, che codifica per la glicerol-3-fosfato-deidrogenasi: la mutazione determina una ridotta espressione del canale del sodio e quindi una riduzione della corrente relativa (prevalenza stimata $<5\%$)¹²; mutazioni a carico di due dei geni che codificano per il canale del calcio di tipo L ($CACNA1C$ e $CACNAB2$): in questo caso il fenotipo alterna l'aspetto tipo Brugada con un intervallo QT più breve del normale (prevalenza stimata $<5\%$)¹³. Le manifestazioni cliniche sono costituite dalla sincope, che può essere improvvisa, ma anche preceduta da prodromi, e dalla morte improvvisa. I sintomi si manifestano prevalentemente nella terza e quarta decade, benché siano stati riportati rari casi di arresto cardiaco in età infantile. Le aritmie ventricolari maligne si manifestano tipicamente a riposo e nel sonno; l'ipertermia può indurre un aspetto ECG di tipo 1, assente di base, e favorire le aritmie ventricolari. Il rischio di morte improvvisa sarebbe più alto nei soggetti con ECG di tipo 1 spontaneo e nei soggetti di sesso maschile. La maggior parte degli autori è concorde sul fatto che vi sia un rischio decrescente nei soggetti con precedente arresto cardiaco, sincope e asintomatici, rispettivamente. Le opinioni sul ruolo dello studio elettrofisiologico nella stratificazione del rischio sono discordanti. Brugada et al.¹⁴ hanno riportato l'inducibilità di aritmie ventricolari maggiori nell'81% dei soggetti che hanno avuto un arresto cardiaco, nel 61% dei soggetti

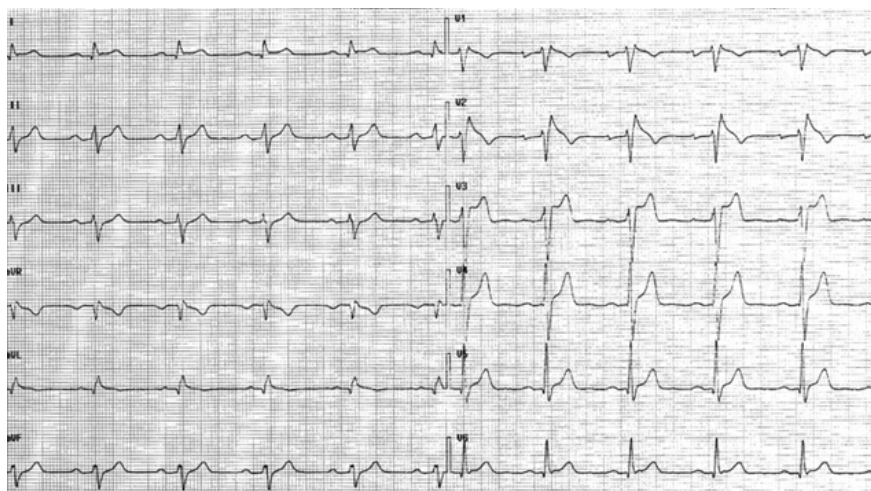


Figura 3. ECG di soggetto di 40 anni, maschio. Morfologia tipo 1 di Brugada: sopraslivellamento del tratto ST di tipo "coved" ≥ 2 mm in V_1 e V_2 , "a sella" in V_3 .

sintomatici per sincope e nel 34% degli asintomatici. In uno studio su 547 pazienti Brugada et al.¹⁵ identificavano tre fattori di rischio maggiore per morte improvvisa: ECG di tipo 1 spontaneo, storia di sincope e aritmie ventricolari maggiori inducibili allo studio elettrofisiologico. Con l'analisi di regressione logistica di queste variabili sono stati individuati 8 gruppi con rischio variabile dallo 0.5% al 27% ad un follow-up medio di 2 anni. Rientra nel gruppo a più basso rischio un soggetto asintomatico, con ECG di tipo 1 solo provocato da farmaci e senza induzione di tachicardia/fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico. Il gruppo a più alto rischio è costituito da soggetti con ECG di tipo 1 spontaneo, storia di sincope e inducibilità di tachicardia/fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico. Questi risultati sono differenti da quelli raggiunti negli studi di Priori et al.¹⁶ e di Eckardt et al.¹⁷, in cui lo studio elettrofisiologico ha mostrato una scarsa accuratezza nell'identificare i soggetti con eventi aritmici nel follow-up. Il ruolo dello studio elettrofisiologico nella stratificazione del rischio nei soggetti con ECG tipo Brugada non è dunque ancora definitivamente stabilito.

Le linee guida internazionali³ raccomandano l'impianto di un ICD nei soggetti con sindrome di Brugada e un precedente arresto cardiaco (classe I). Sono indicazioni di classe IIA l'impianto di ICD in soggetti con ECG di tipo 1 spontaneo e sincope ed è un'indicazione di classe IIB lo studio elettrofisiologico in soggetti asintomatici con pattern ECG di tipo 1, riflettendo il disaccordo ancora esistente sul modo più idoneo per stratificare il rischio in questi pazienti.

Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

Un'altra rara malattia aritmogena ereditaria non associata a cardiopatia strutturale è la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT), descritta clinicamente nel 1995¹⁸. Si manifesta in bambini o giovani adulti con sincope o morte improvvisa, tipicamente da sforzo o durante emozione intensa, in assenza di cardiopatia strutturale. Ne è responsabile una mutazione del gene che codifica per il recettore della rianodina (RyR2) nel 50-65% dei casi (CPVT1) ed una mutazione del gene della calsequestrina (CASQ2) è responsabile della rara forma autosomica recessiva (CPVT2); una frazione variabile tra il 30% e il 45% non viene genotipizzata. Con il test ergometrico o l'infusione di isoproterenolo è possibile indurre extrasistolia ventricolare polimorfa frequente ed episodi di tachicardia ventricolare bidirezionale o polimorfa, che si interrompono spontaneamente con il ridursi della stimolazione adrenergica, ma possono anche degenerare in fibrillazione ventricolare. Una storia familiare di morte improvvisa è presente nel 30% dei soggetti decritti. CPVT1 si osserva soprattutto in soggetti di sesso maschile e questi

soggetti tendono a sviluppare più precocemente i sintomi; i soggetti non genotipizzati sono in prevalenza donne e tendono a sviluppare sintomi più tardivamente. Esiste una correlazione tra precocità di sviluppo dei sintomi e prognosi.

I betabloccanti sono in grado di controllare l'aritmia nella maggior parte dei pazienti, ma è indispensabile una stretta adesione alla terapia. In un 30% dei casi è necessario ricorrere all'impianto di un ICD¹⁹. L'ICD in associazione con i betabloccanti è indicato nei pazienti che sono stati rianimati da un arresto cardiaco (classe I) o che hanno presentato recidiva di sincope o tachicardia ventricolare sostenuta documentata in terapia betabloccante (classe IIA)³.

Riassunto

Le patologie dei canali ionici sono patologie ereditarie che comportano un aumentato rischio di sincope e di morte improvvisa, spesso nel corso di attività sportiva, in assenza di un'evidente cardiopatia strutturale. Sono oggi classificate come "cardiomiopatie primarie", il cui substrato aritmogeno è insito nelle proprietà elettriche delle fibrocellule cardiache. La diagnosi viene posta fondamentalmente sulla base dell'ECG e di un'anamnesi accurata, quindi la visita medica con ECG in 12 derivazioni per il conferimento dell'idoneità sportiva è anche in questo caso uno strumento essenziale per individuare i soggetti a rischio.

Parole chiave: Genetica; Malattie dei canali ionici; Morte improvvisa.

Bibliografia

1. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349: 1064-75.
2. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-e484.
4. Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico. *Journal of Sports Cardiology* 2005; 2: 7-46.
5. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-70.
6. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2440-7.
7. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30-5.
8. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-7.

9. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005; 96: 800-7.
10. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1494-9.
11. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
12. London B, Michalec MS, Mehdi H, et al. A mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; 116: 2260-8.
13. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442-9.
14. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1004-7.
15. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092-6.
16. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.
17. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257-63.
18. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-9.
19. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.