



Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

U.O.C. di Cardiologia II con Emodinamica

Direttore Prof. Pasquale Assennato



## Caso Clinico

**horrorchannel**

# Canalopatie

Dott. Dario Orlando

Dott.ssa Claudia L. Visconti

# CASO CLINICO 1

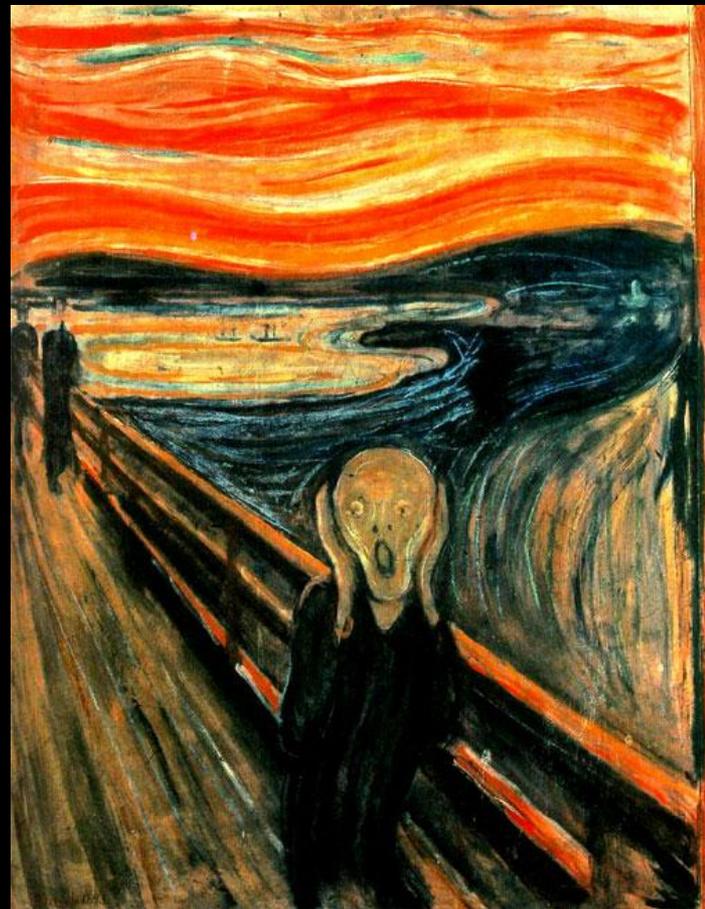
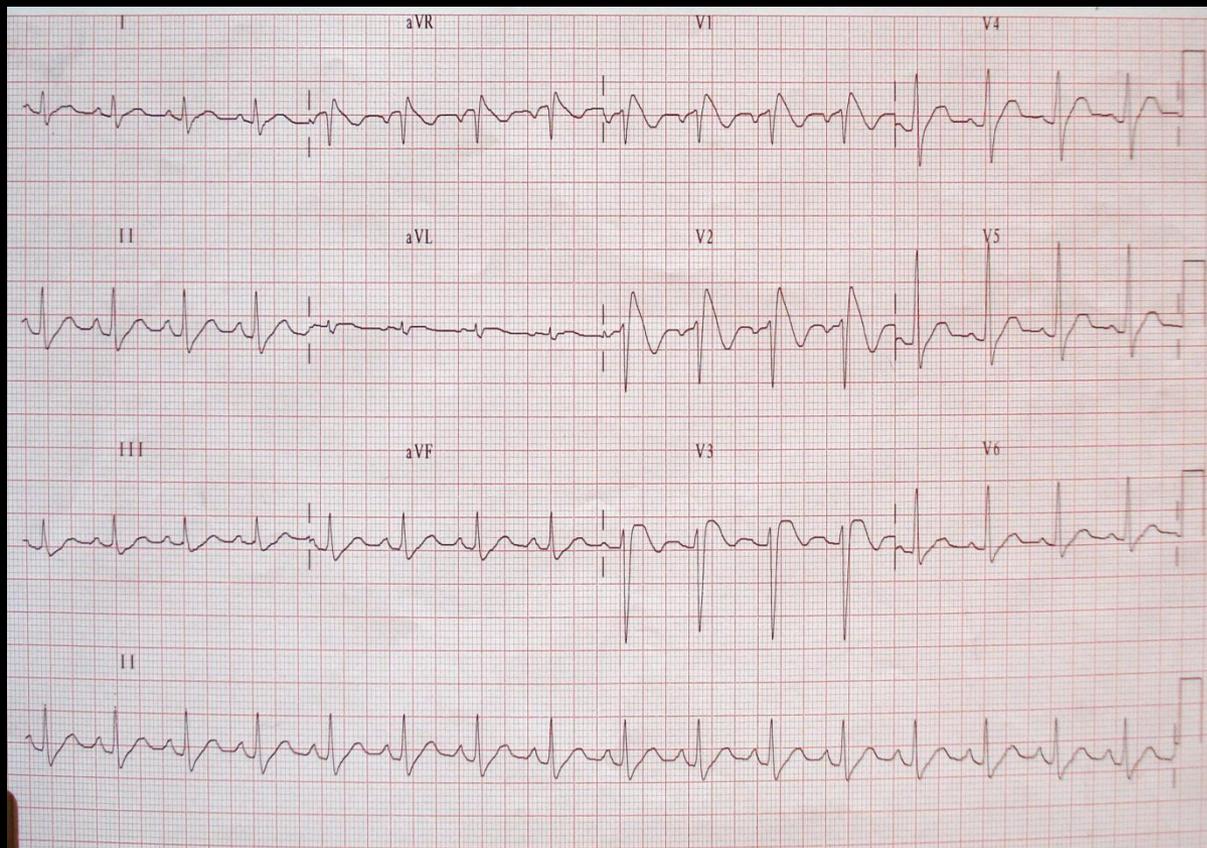
- A. C.
- Uomo, 32 anni.
- Anamnesi patologica remota negativa per precedenti cardiovascolari
- Anamnesi familiare senza eventi di rilievo

# L'evento..

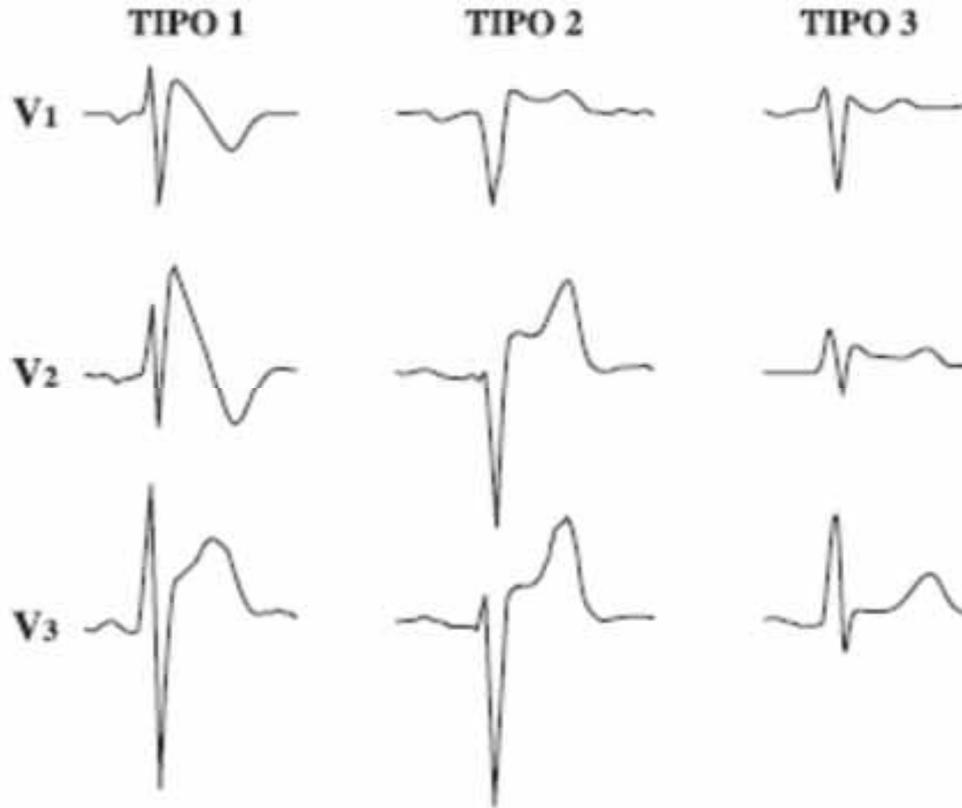
- Improvvisa comparsa di malessere generale mentre era alla guida della sua automobile.
  - Perdita di conoscenza
- ...l'uomo ha comunque la prontezza di fermarsi e spegnere il veicolo alla comparsa dei primi sintomi.

# L'arrivo dei soccorsi..

- All'arrivo dei soccorsi il paziente ha ripreso conoscenza.
- Viene trasferito presso il piu' vicino PS.
- Viene registrato subito un ECG...



# Pattern ECG di Brugada



# Un elemento su cui riflettere...

Solo successivamente all'evento maggiore, la moglie del paziente racconta di un importante russamento notturno avvertito da qualche giorno

# TRE INDIZI FANNO UNA PROVA

1. Sincope
2. Il forte russamento comparso da qualche notte come riferito dalla moglie è in realtà  
Respiro Agonico Notturmo
3. Pattern ECGrafico Brugada tipo 1.

Il paziente è  
impianto di I



Ad oggi il  
salute e

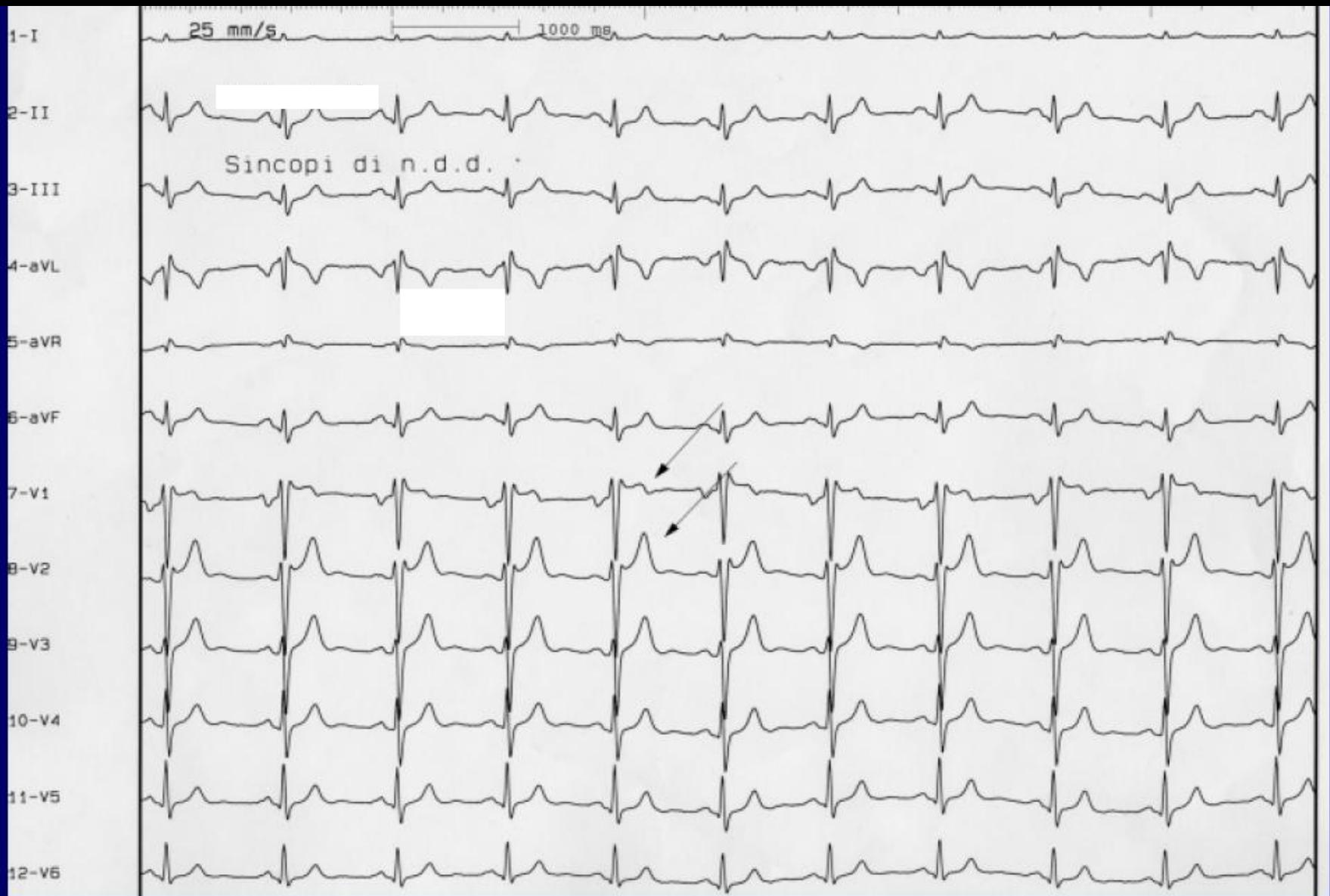
condizioni di

# CASO CLINICO 2

- L. P.
- Uomo, 27 anni.
- Anamnesi patologica remota negativa per precedenti cardiovascolari
- Anamnesi familiare senza eventi di rilievo

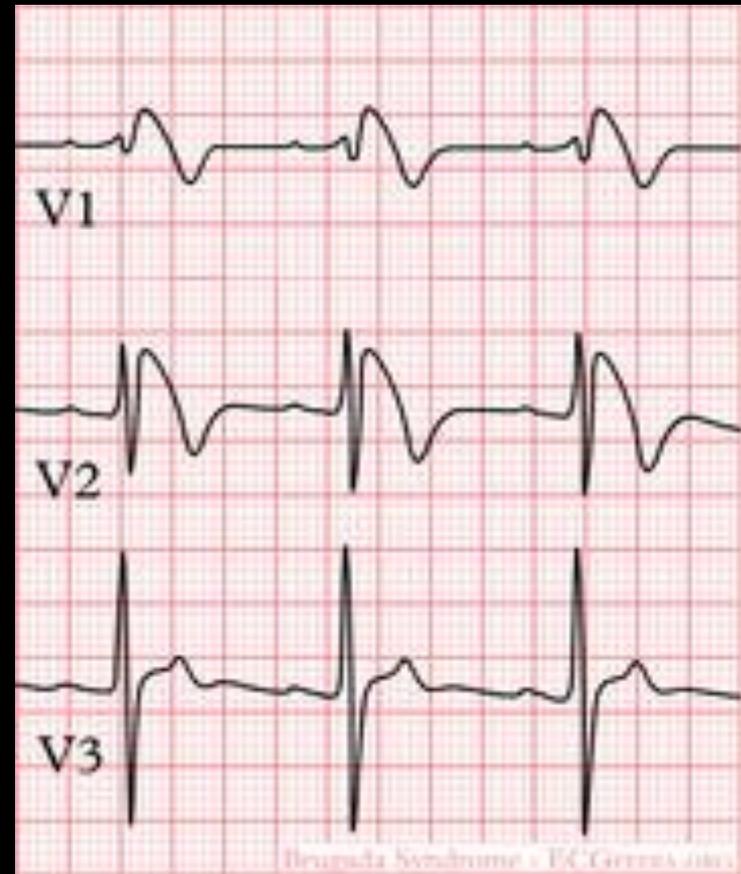
# L'evento..

- Sincope senza prodromi avvenuta mentre assisteva ad una partita allo stadio
- Ripresa spontanea della conoscenza durante il trasporto in PS
- All'arrivo in PS viene registrato ECG

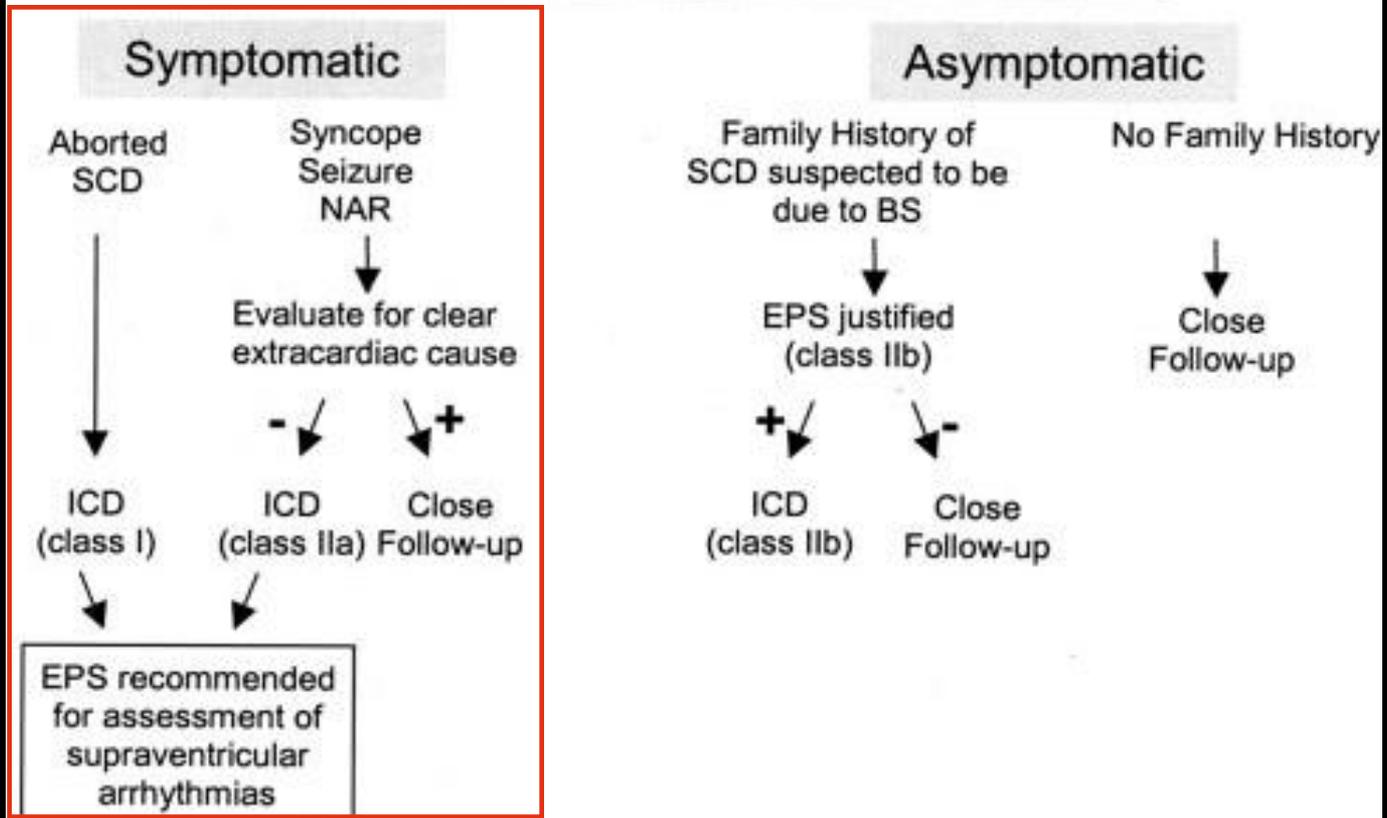


# Ricovero presso la nostra U.O.

- Esame obiettivo ed esami di laboratorio normali
- Test alla flecainide



## Sodium Channel Block-induced Type 1 ECG



# Ricovero presso la nostra U.O.

- SEF: condotto in due siti di stimolazione, con 2 drive e fino a tre extrastimoli; SAP
- Nessuna aritmia ventricolare indotta
- Nessuna aritmia sopraventricolare indotta



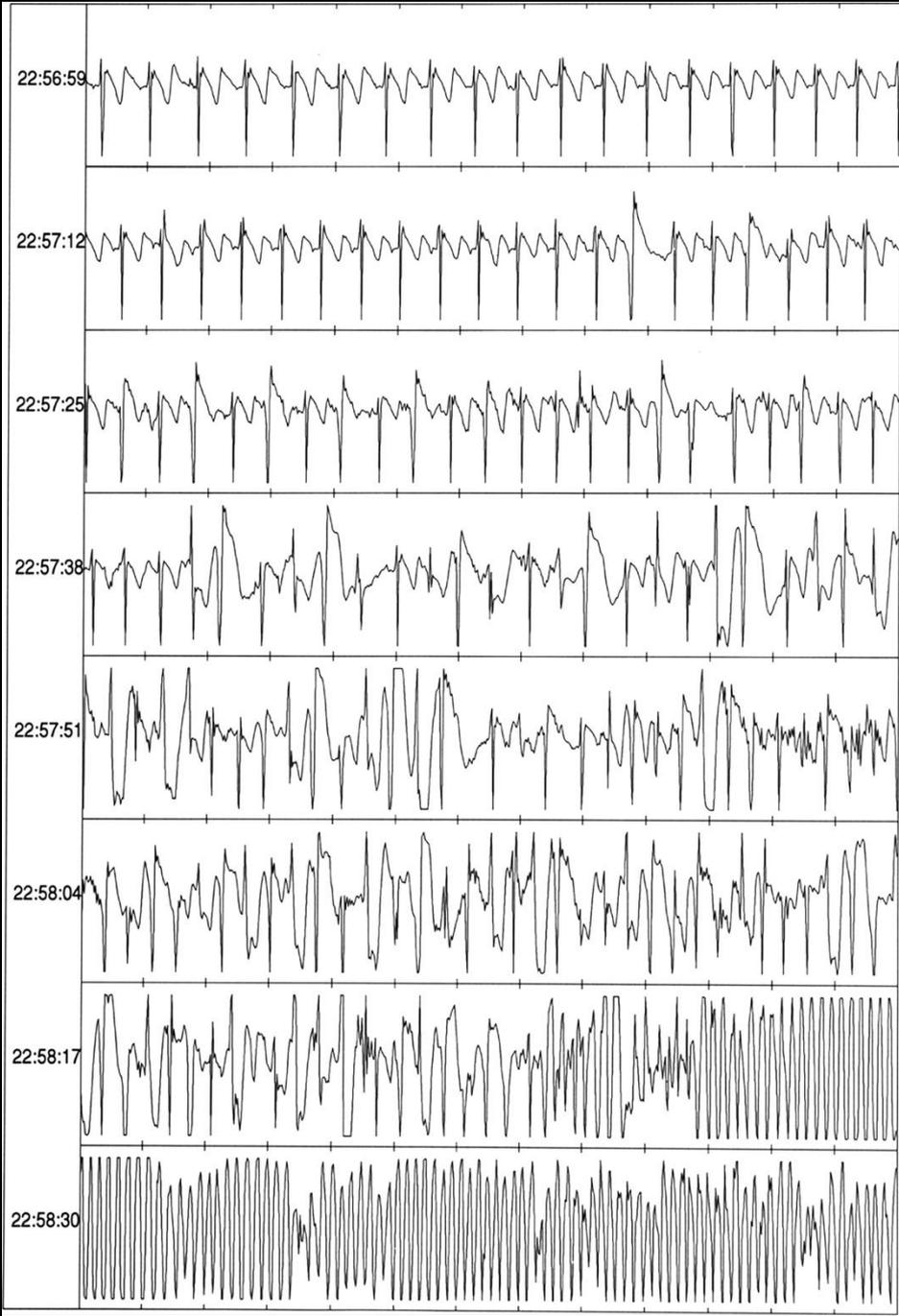
DAL REGISTA DI [REC] E DARKNESS



# BED TIME

TI SEI MAI CHIESTO COSA SUCCEDDE MENTRE DORMI?

FILMAX ENTERTAINMENT PRESENTA  
PRODOTTO DA JULIO FERNANDEZ PER CASTELANO PICTURES "SLEEP TIGHT" LUIS TOSAR MARIBEL ETURRA ALBERTO SAN JUAN MONTAJE GUILLERMO DE LA CAL REDAZIONE LUCAS VIDAL  
MONTAGNA PABLO ROSSO REGIA ELSA SALINAS MONTAJE JULIO FERNANDEZ CARLOS FERNANDEZ ALBERTO MAGRINI REGIA ALBERTO MAGRINI MONTAJE JULIO FERNANDEZ MONTAJE JAUME BALACHUERÓ  
DA LUGLIO AL CINEMA  
WWW.LUCKYRED.IT



# Ricovero presso la nostra U.O.

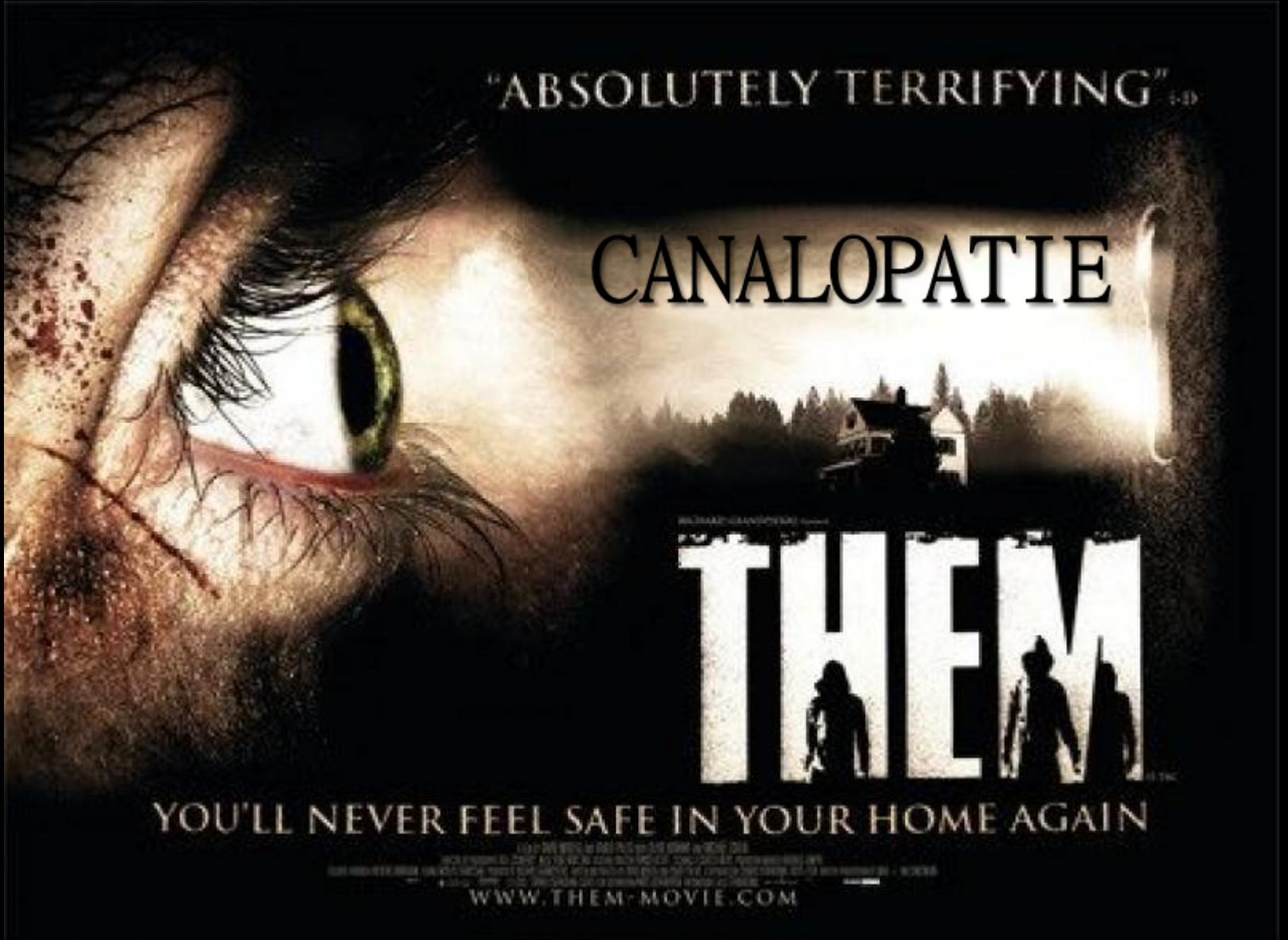
05/01/2007: impianto di ICD bicamerale

## Follow-up

Dall'impianto singolo episodio di TV notturna correttamente riconosciuta e trattata dal dispositivo

"ABSOLUTELY TERRIFYING" 1-11

# CANALOPATIE



# THEM

YOU'LL NEVER FEEL SAFE IN YOUR HOME AGAIN

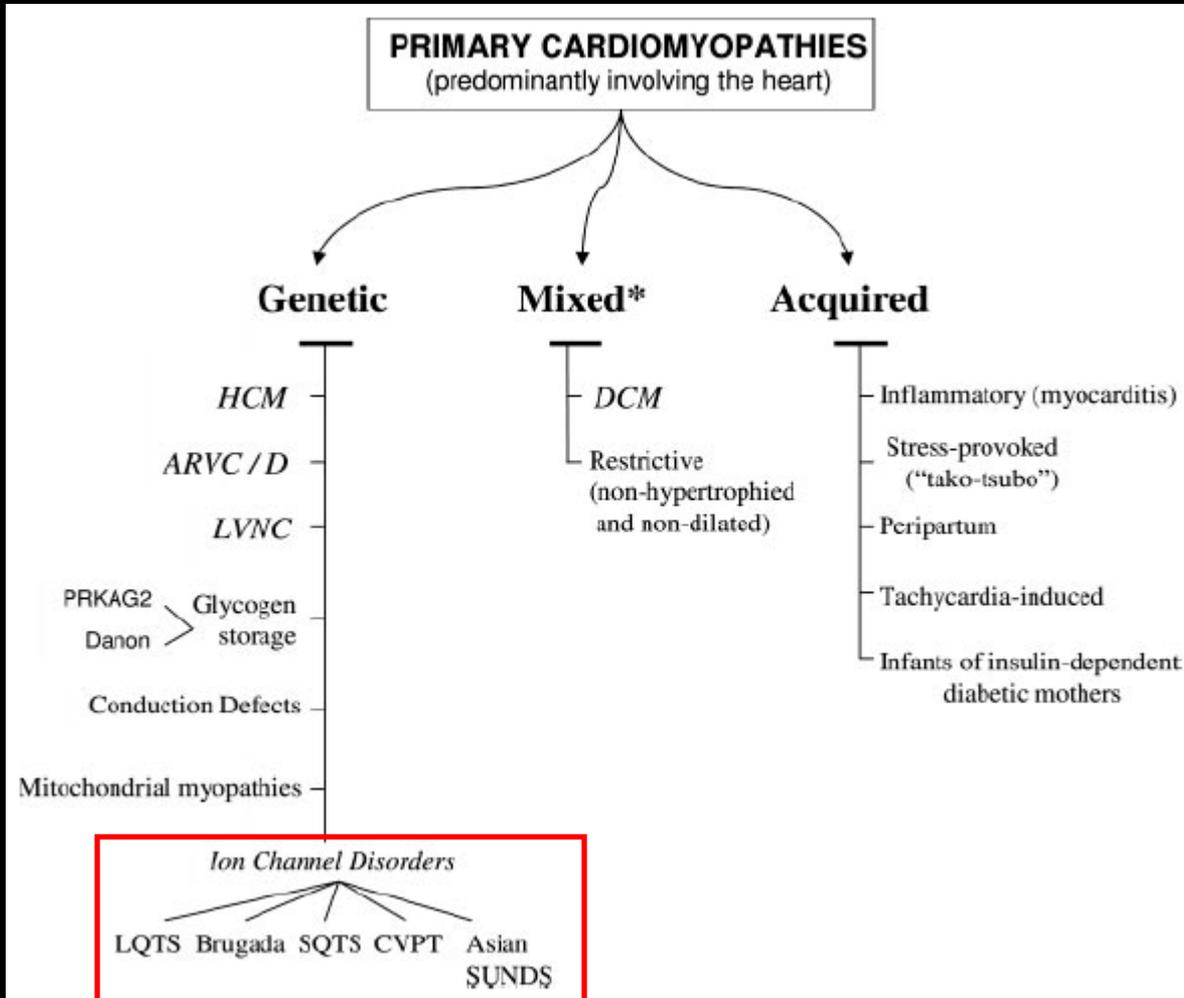
© 2009 Twentieth Century Fox Film Corporation. All rights reserved. TM & © Twentieth Century Fox Film Corporation. Fox, the Fox logo, and Twentieth Century Fox are trademarks of Twentieth Century Fox Film Corporation. All other trademarks are the property of their respective owners.

[WWW.THEM-MOVIE.COM](http://WWW.THEM-MOVIE.COM)

# Malattie elettriche primarie geneticamente codificate

	Rhythm	Inheritance	Locus	Ion Channel	Gene
<b>Ventricular</b>					
LQT syndrome (RW)	TdP	AD			
LQT1			11p15	I <sub>Ks</sub>	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>
LQT2			7q35	I <sub>Kr</sub>	<i>KCNH2, HERG</i>
LQT3			3p21	I <sub>Na</sub>	<i>SCN5A</i>
LQT4			4q25		<i>ANKB, ANK2</i>
LQT5			21q22	I <sub>Ks</sub>	<i>KCNE1, minK</i>
LQT6			21q22	I <sub>Kr</sub>	<i>KCNE2, MiRP1</i>
LQT7			17q23	I <sub>K1</sub>	<i>KCNJ2, Kir 2.1</i>
LQT syndrome (JLN)	TdP	AR			
			11p15	I <sub>Ks</sub>	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>
			21q22	I <sub>Ks</sub>	<i>minK</i>
Catecholaminergic VT	VT	AD	1q42		<i>RYR2</i>
		AR	1p13-p11		<i>CASQ2</i>
Brugada syndrome	VT/VF	AD	3p21	I <sub>Na</sub>	<i>SCN5A</i>
			3p22-25		
<b>Supraventricular</b>					
Atrial fibrillation	AF	AD	10q22		–
		AD	11p15	I <sub>Ks</sub>	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>
Atrial standstill	SND, AF	AD	3p21	I <sub>Na</sub>	<i>SCN5A</i>
Absent sinus rhythm	SND, AF	AD	–		–
WPW	AVRT	AD	–		<i>PRKAG2</i>
<b>Conduction disorders</b>					
Progressive Conduction Disease	AVB	AD	19q13		
			3p21	I <sub>Na</sub>	<i>SCN5A</i>

# "Semplici" canalopatie?



No,  
cardiomiopatie!

Maron B.J. et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies  
Circulation 2006;113:1807-1816

NO SHAME

LUCIANO ERCOLI  
DE MORTIS COLLECTIONE

DVD

SUSAN SCOTT

in



**LA MORTE  
ACCAREZZA  
A MEZZANOTTE**

RT 24

Sindrome di Brugada

# Sindrome di Brugada

- Malattia aritmogena ereditaria con quadro ECG tipico
- Assenza di alterazioni strutturali cardiache (?)
- Morte cardiaca improvvisa ed aritmie minacciose (TV polimorfe) come principali manifestazioni cliniche (soprattutto nelle ore notturne)
- Colpisce principalmente giovani adulti (M>F)



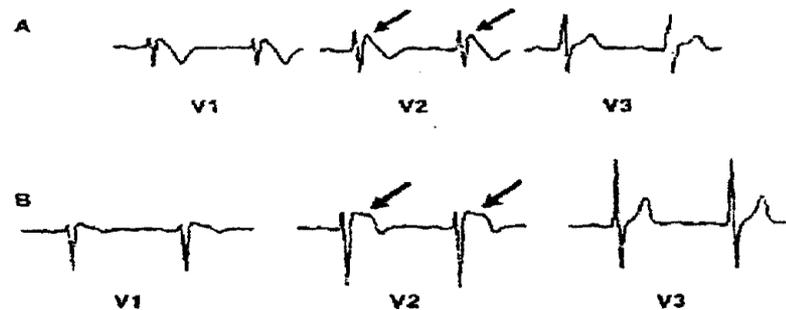
## *Un po' di storia*

*JACC* Vol. 20, No. 6  
November 15, 1992:1391-6

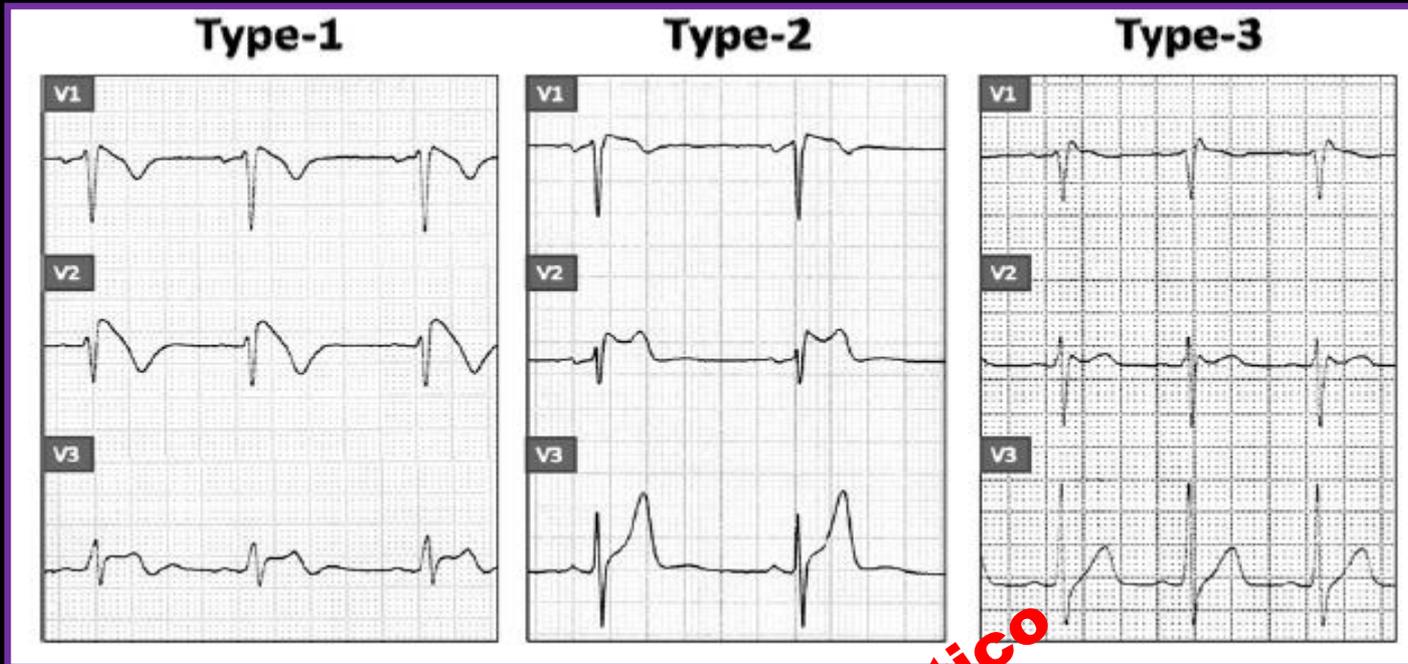
### **Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and Electrocardiographic Syndrome**

#### **A Multicenter Report**

PEDRO BRUGADA, MD, JOSEP BRUGADA, MD\*†  
*Aalst, Belgium and Barcelona, Spain*



# Pattern vs Sindrome



	Type 1	Type 2	Type 3
J wave amplitude	$\geq 2$ mm	$\geq 2$ mm	$\geq 2$ mm
T wave	negative	positive or biphasic	positive
ST-T configuration	coved type	saddleback	saddleback
ST segment (terminal portion)	gradually descending	elevated $\geq 1$ mm	elevated $< 1$ mm

1 mm=0.1 mV. The terminal portion of the ST segment refers to the latter half of the ST segment

**Solo il tipo 1 è diagnostico**  
 non diagnostico

# Sindrome di Brugada: criteri diagnostici

*Presenza (spontanea o provocata) di pattern tipo I*

*Associata a:*

*(almeno 1 dei seguenti)*

- FV documentata
- TV polimorfa non sostenuta
- Storia familiare di MI (< 45aa)?
- ECG diagnostici (tipo I) in familiari?
- Inducibilità al SEF?
- Sincope non spiegabile con altre cause
- Respirazione agonica notturna
- (Mutazione genetica SCN5A)?

# Genesi del pattern ECG di Brugada

1. Anomalia elettrica primaria (famiglia Brugada, Antzelevitch et al.
2. Anormalità strutturale del Vdx; forma occulta di ARVD/C (Scuola di Padova, Papavassiliu et al. 2004, Tada et al. 1998 )
3. Teoria ibrida: difetto elettrico primario che porta allo sviluppo di un difetto strutturale (Takkie et al.2004, Antzelevitch et al.2002).

# Genetica

## SCN5A

- Codifica per il *canale del sodio* cardiaco (Nav1.5)
- Presente in circa il 20-25% dei pazienti
- Le mutazioni causano la riduzione della corrente depolarizzante durante la fase 0 del potenziale d'azione

## GPD1-L

- Codifica per una proteina (glicerol-fosfato deidrogenasi) con funzione ancora poco nota
- Le mutazioni causano una ridotta espressione di NaV1.5 e quindi una riduzione della *corrente del sodio*
- Prevalenza nella sindrome di Brugada ancora non nota, presumibilmente bassa (<5%)

### L'identificazione della mutazione consente:

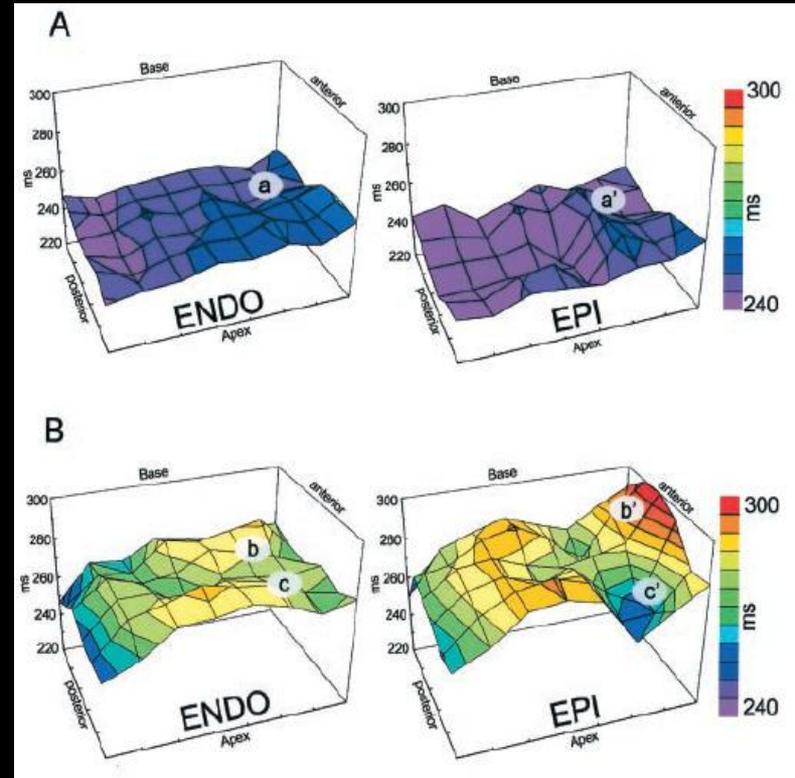
- *Identificazione dei portatori silenti*
- *Diagnosi presintomatica nella famiglia*
- *Valutazione del rischio riproduttivo*

NON UTILE PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

# Elettrogenesi del pattern ECG e meccanismo delle aritmie

- Il sopraslivellamento ST in V1-V3 è provocato da un gradiente transmurale di voltaggio durante la fase di ripolarizzazione.
- Questo gradiente determina una spiccata eterogeneità della refrattarietà
- Tale eterogeneità costituisce il substrato per un rientro in fase 2 a partenza dall'epicardio

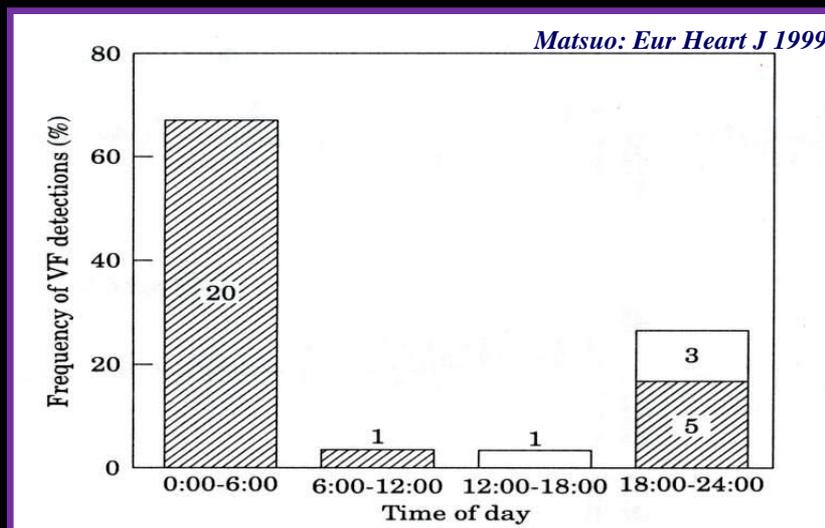
NB. Il fenomeno è locale e riguarda L'RVOT, questo spiega la presenza del pattern nelle derivazioni precordiali destre.



M. Kimura et al. Circulation. 2004;109:125-131

# STORIA NATURALE

- Prevalenza di giovani adulti, maschi
- Frequente distribuzione familiare
- Variabilità spontanea del quadro ECG
- Ampio spettro clinico (asintomatico/riscontro occasionale, sintomatico per sincope recidivante, **esordio con morte improvvisa**)
- Aritmie ventricolari (TV polimorfa o FV) prevalenti nelle ore notturne o a riposo
- Spiccata aritmogenicità dell'iperpiressia
- Notevole prevalenza di aritmie atriali (20%)



- **Non controindicata una moderata attività fisica**
- **Rischio operatorio "virtuale"**

# Sindrome di Brugada: un percorso clinico accidentato

## 1. Conferma della diagnosi

- *Accurata anamnesi personale e familiare*
- *Test flecainide (se non già ECG basale diagnostico)*
- *Ecocardiogramma/RM cuore*
- *ECG Holter*

## 2. Stratificazione del rischio

## 3. Terapia



# Variabilità dell'ECG

- Stabile
- Intermittente
- Durante febbre
- In II° spazio intercostale
- Dopo farmaci classe 1



Tipo 1 spontaneo

Tipo 1 indotto

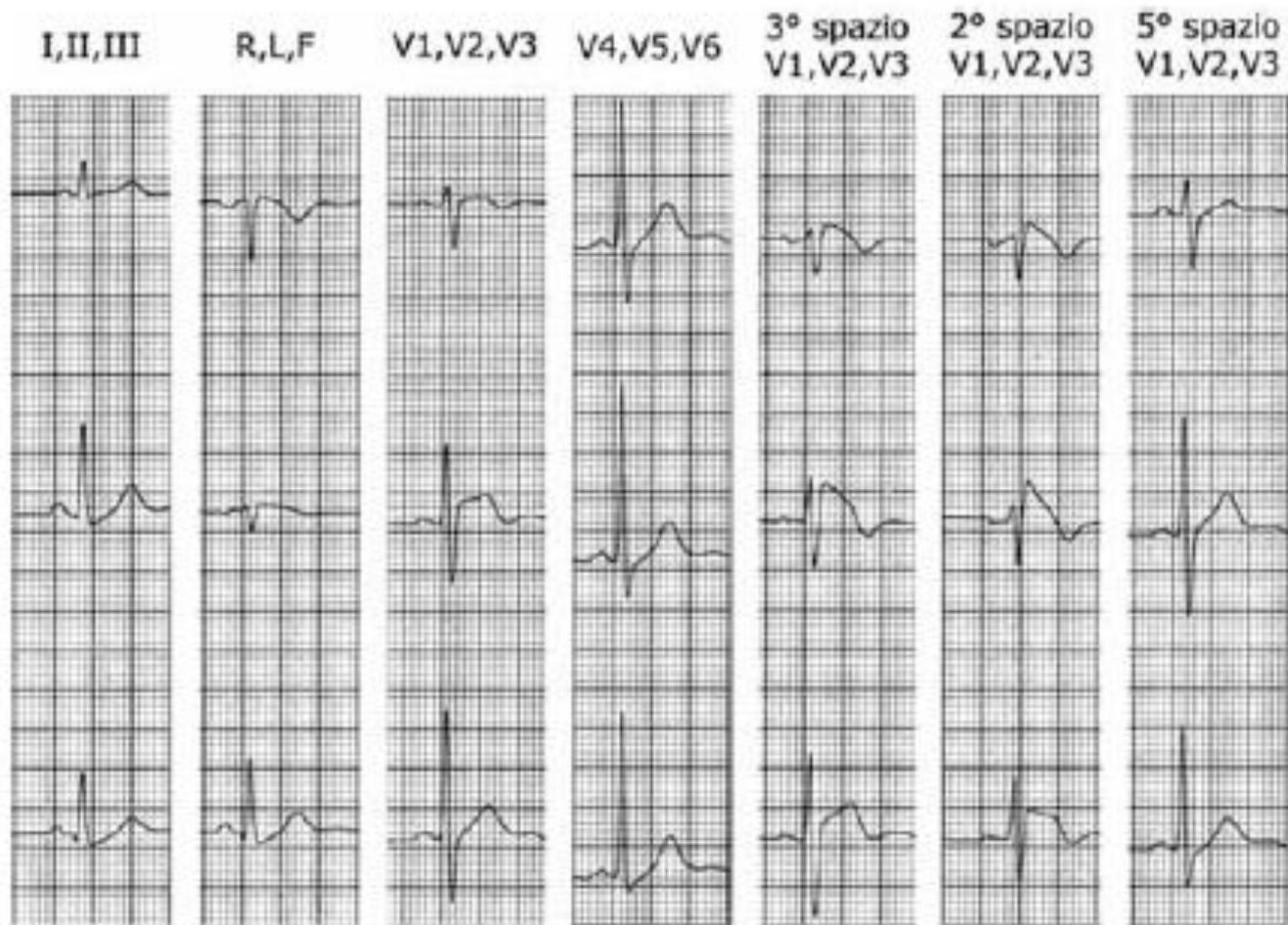
# Iperpiressia



TC: 36 °C



TC: 38,5 °C



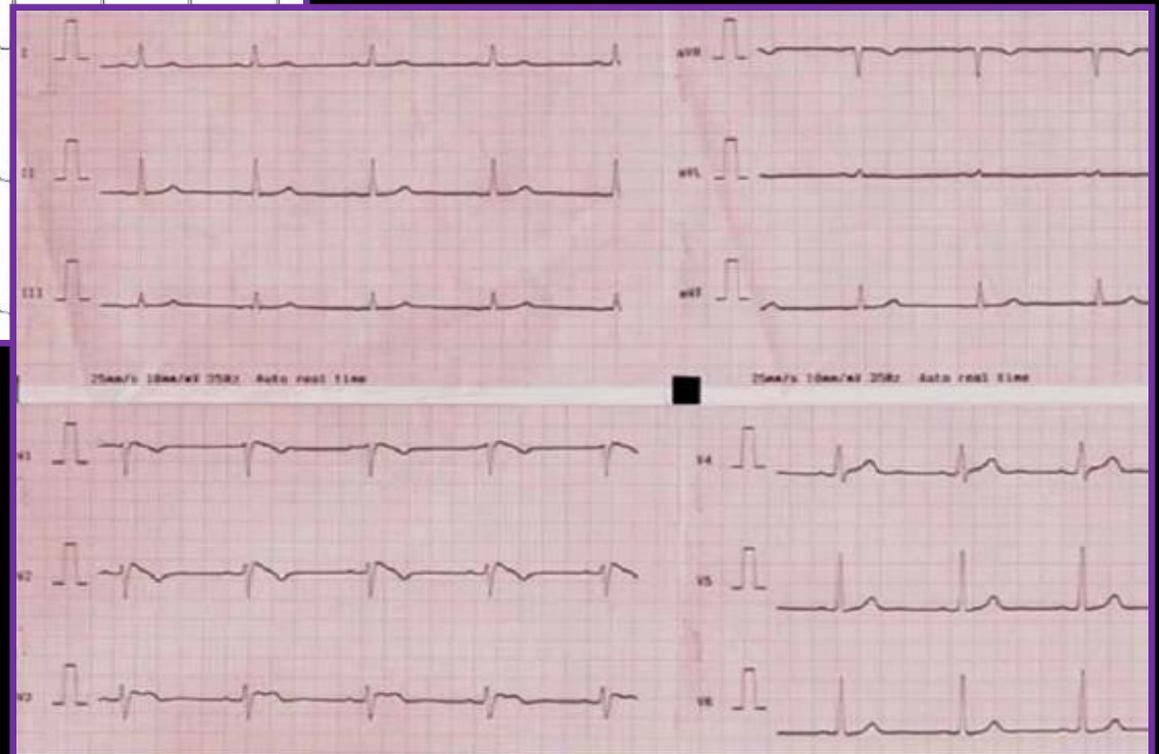
Nell'ECG registrato come di norma, si osserva soltanto un sopraslivellamento del punto J in V2. Lo spostamento degli elettrodi di V1-V3 uno e due spazi più in alto mette in evidenza una chiara onda J, mentre le registrazioni eseguite al quinto spazio intercostale non rivelano alcun segno suggestivo del pattern di Brugada.

# Il test con i bloccanti del canale del sodio



**Table 3. Drugs Used to Unmask Brugada Syndrome<sup>15</sup>**

Drug	Dosage	Administration
Ajmaline	1 mg/kg over 5 min	IV
Flecainide	2 mg/kg over 10 min	IV
Procainamide	400 mg	PO
Pilsicainide	10 mg/kg over 10 min	IV

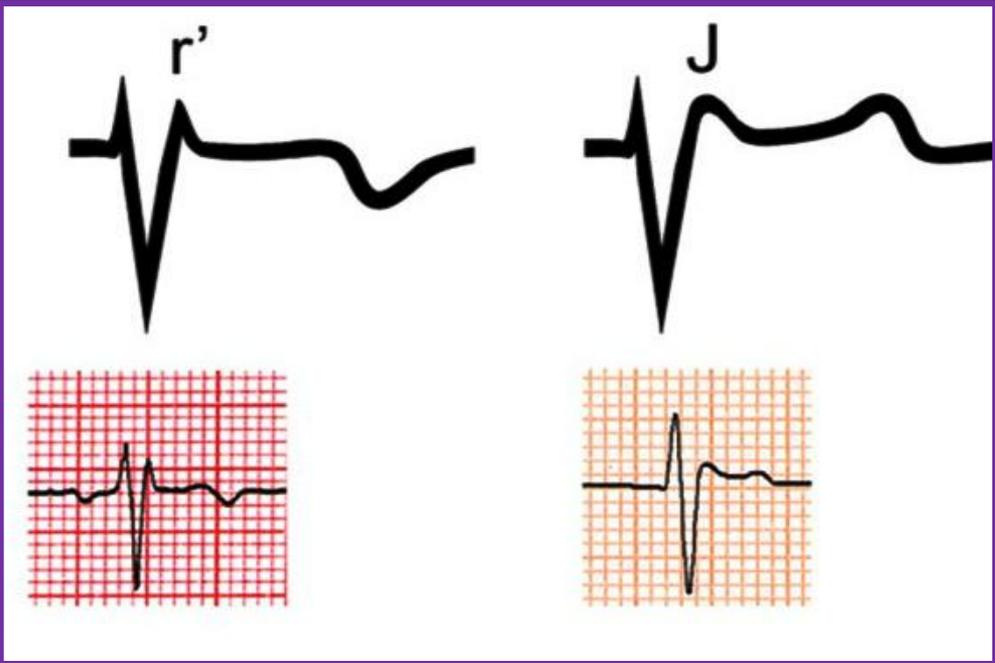


# **Dubbi del cardiologo davanti ad un elettrocardiogramma che presenta in V1-V3 complessi QRS con onda positiva terminale e sopraslivellamento del segmento ST**

**Consensus Conference promossa dalla Società Italiana di Cardiologia**

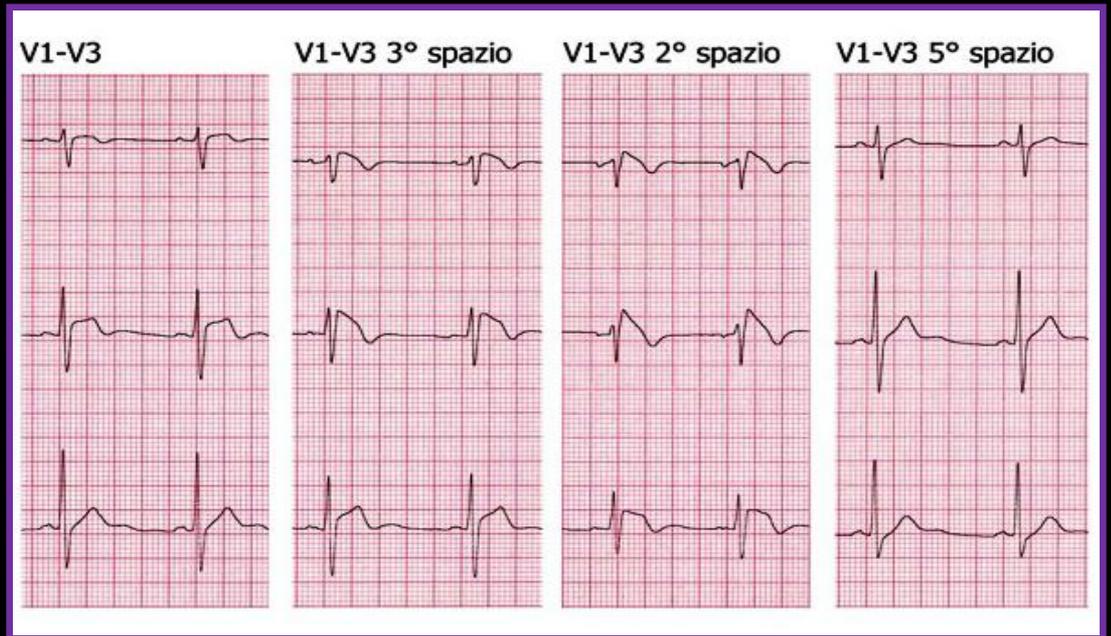
Giuseppe Oreto<sup>1</sup>, Domenico Corrado<sup>2</sup>, Pietro Delise<sup>3</sup>, Francesco Fedele<sup>4</sup>, Fiorenzo Gaita<sup>5</sup>, Federico Gentile<sup>6</sup>, Carla Giustetto<sup>5</sup>, Antonio Michelucci<sup>7</sup>, Luigi Padeletti<sup>7</sup>, Silvia Priori<sup>8</sup>





Il blocco di branca destra incompleto

Posizionamento degli elettrodi

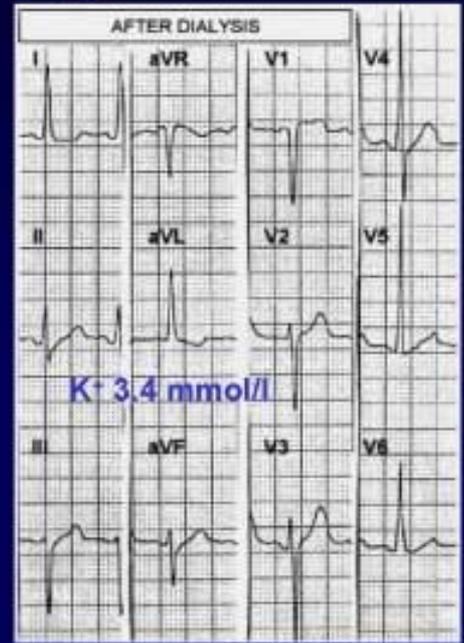
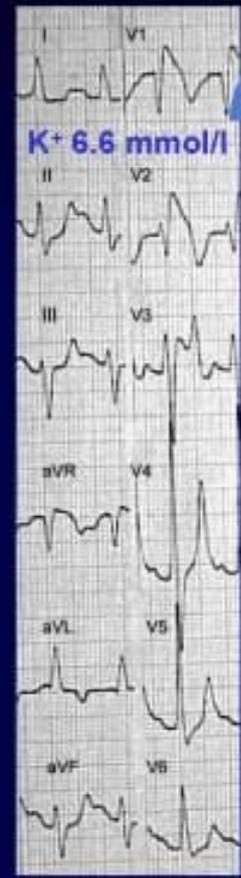
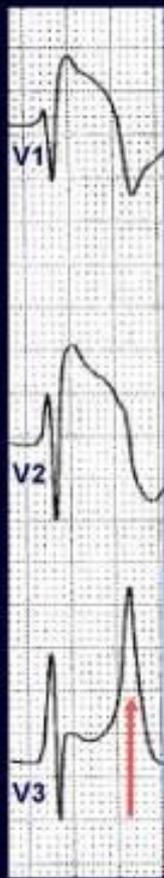


# Hyperkalemia



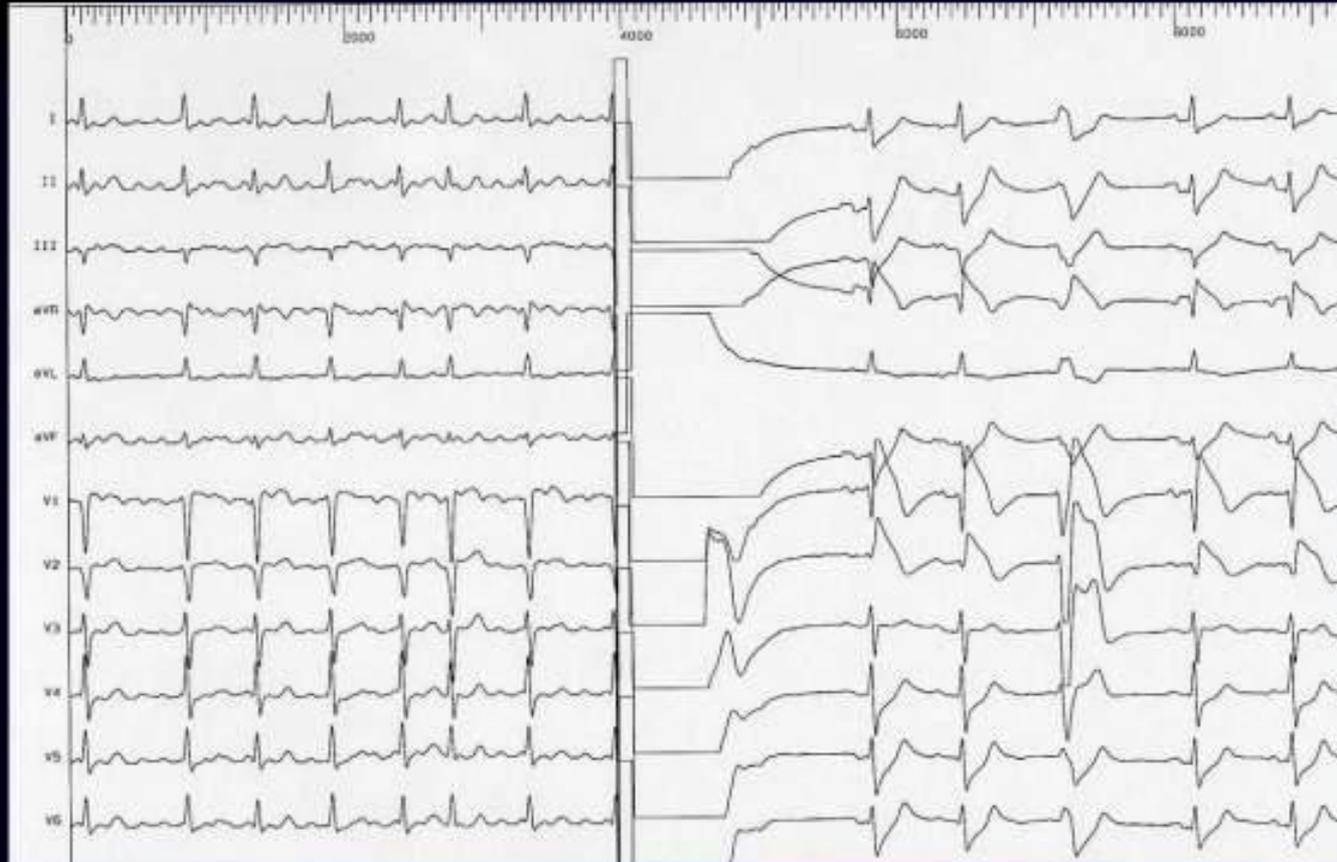
Levine 1956: "Dialyzable currents of injury"

*Circulation* 1956;13:29



*Resuscitation* 2002;55:215

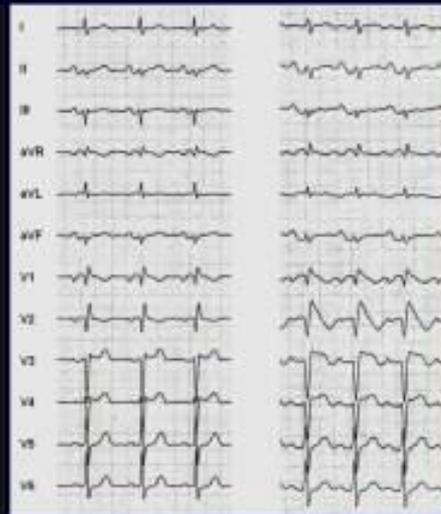
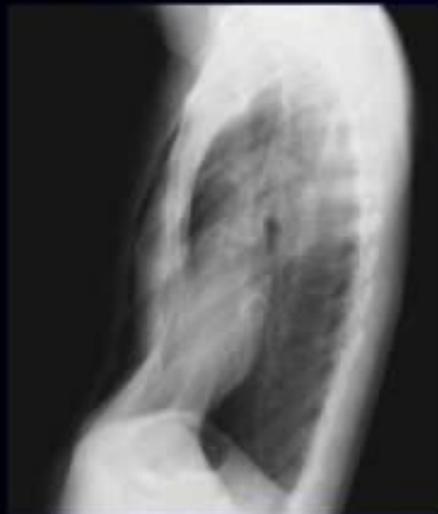
# Electrical cardioversion



# Anatomical extracardiac abnormalities



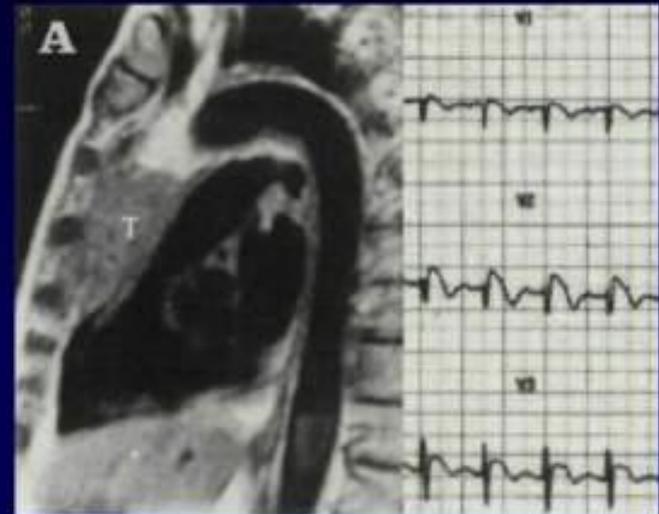
## Pectus excavatum



baseline

ajmaline

## Mediastinal tumor



*PACE* 1999;22:1264

- › **Compression of the RVOT**
- › **Slow conduction area, depolarization hypothesis ?**

# Stratificazione prognostica

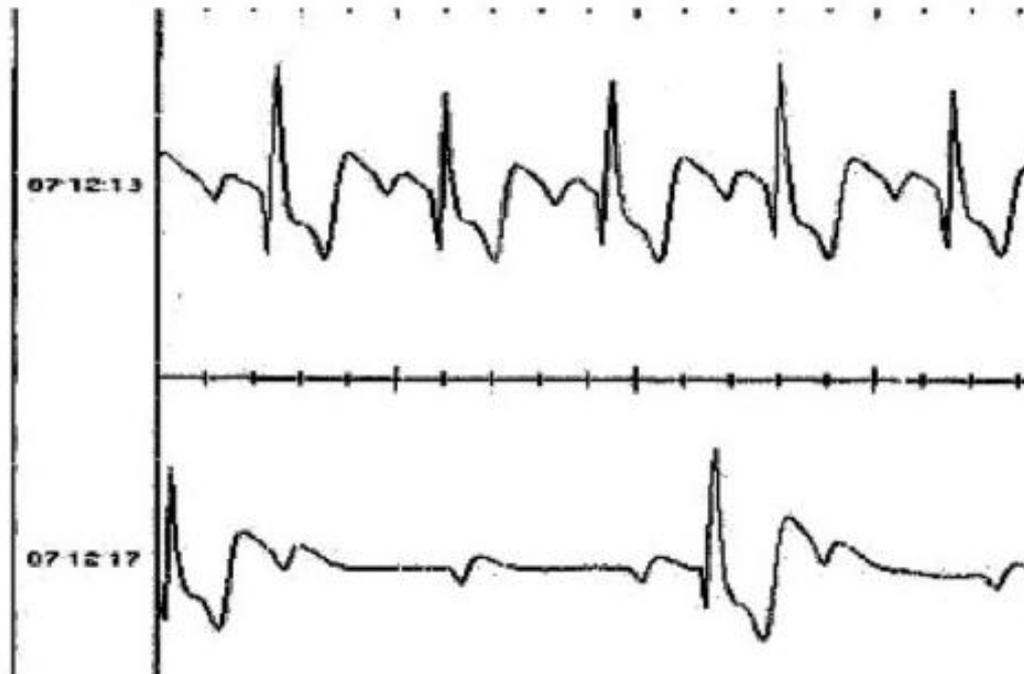
- Le prime descrizioni dipingevano un quadro prognostico drammatico
- I successivi lavori hanno mostrato una prognosi decisamente migliore, soprattutto negli asintomatici
- E' fondamentale un'accurata stratificazione prognostica!

- Storia di sincope
- Modificazioni ECG spontanee
- Inducibilità al SEF
- Storia familiare di MI
- Screening genetico
- HRV, LP, dispersione QT, TWA, caratteristiche ECG
- Monitoraggio con loop-recorder impiantato



La sincope non sempre ha un ruolo prognostico reale...

**AV block during vasovagal syncope documented by ILR in a Brugada patient.**



Kubala M et al. Europace 2012;14:898-902

# Il SEF: un'indagine controversa

Journal of the American College of Cardiology  
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 59, No. 1, 2012  
ISSN 0735-1097/\$36.00  
doi:10.1016/j.jacc.2011.08.064

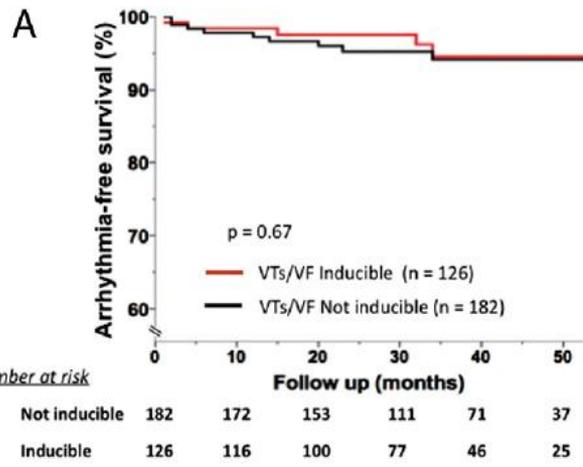
**Heart Rhythm Disorders**

## Risk Stratification in Brugada Syndrome

### Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry

Silvia G. Priori, MD, PHD,\*†‡ Maurizio Gasparini, MD,§ Carlo Napolitano, MD, PHD,\*‡  
Paolo Della Bella, MD,|| Andrea Ghidini Ottonelli, MD,¶ Biagio Sassone, MD,#  
Umberto Giordano, MD,\*\* Carlo Pappone, MD,†† Giosuè Mascioli, MD,‡‡ Guido Rossetti, MD,§§  
Roberto De Nardis MD,||| Mario Colombo, MS¶¶

*Pavia, Rozzano, Milano, Lido di Camaiore, Bentivoglio, Palermo, Ravenna, Bergamo, Cuneo, and Vicenza, Italy; and New York, New York*



**Table 3** Prognostic Accuracy of Predictors of Outcome

	Inducibility* (Full Protocol)	Inducibility (With 1 or 2 Extra Stimuli)	Spontaneous Type 1 ECG Pattern	History of Syncope	Spontaneous Type 1 ECG and Syncope	QRS-f	VRP <200 ms
Sensitivity	35.7 (14-64)	25.0 (5.8-50)	92.9 (65-99)	50.0 (25-76)	42.9 (19-69)	42.9 (20-69)	78.6 (49-94)
Specificity	58.8 (58-60)	74.2 (78-81)	45.7 (45-47)	80.6 (79-82)	90.5 (89-92)	93.5 (92-95)	62.9 (62-64)
NNT	102.3 (20-200)	—	14.5 (12-58)	12.4 (6.7-108)	6.8 (3.7-26)	4.7 (2.7-14)	13.2 (9.4-50)
Univariate log-rank (p value)	0.67	0.89	0.004	0.011	0.000105	0.000001	0.002

Values are % (95% confidence intervals). \*Inducibility = inducibility of VTs/VF during programmed electrical stimulation.  
NNT = number needed to treat; other abbreviations as in Table 1.

*"The results of the PRELUDE registry show that PES, irrespective of the number of premature beats used, is not predictive of arrhythmic events".*

## Che fare nella pratica clinica?

- *Pazienti resuscitati da arresto cardiaco*

*ICD Classe Ia*

- Asintomatici (riscontro occasionale) con ECG basale non diagnostico (flecainide test) e senza familiarità

*follow-up (evitare fattori scatenanti) Classe IIa*

- Sintomatici per sincope con ECG basale diagnostico

*ICD Classe IIa*

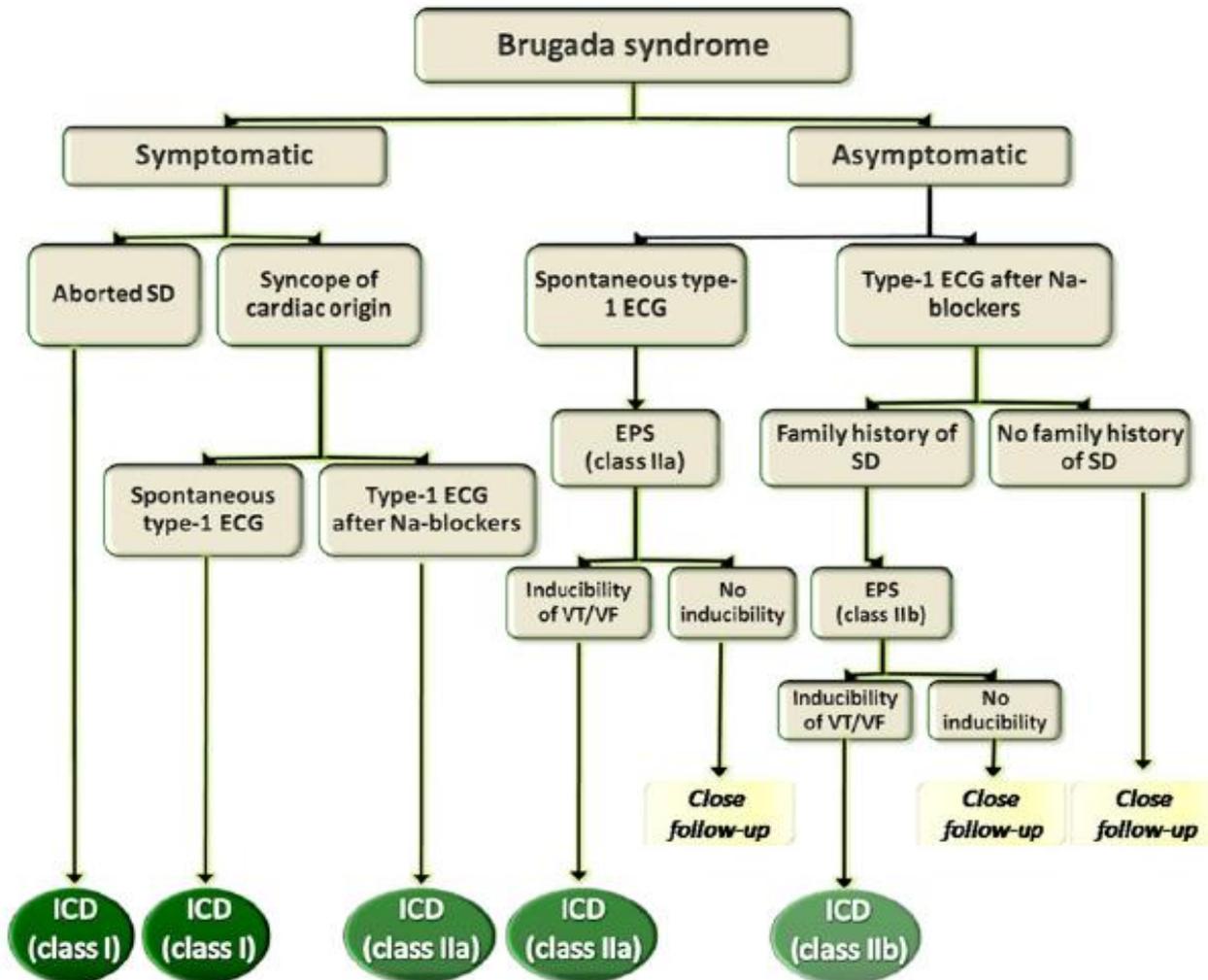
- Sintomatici per sincope con ECG basale non diagnostico

*follow-up (monitoraggio ECG + evitare fattori scatenanti) Classe IIa*

- Asintomatici con ECG basale diagnostico (o familiarità)

*follow-up o SEF Classe IIb*

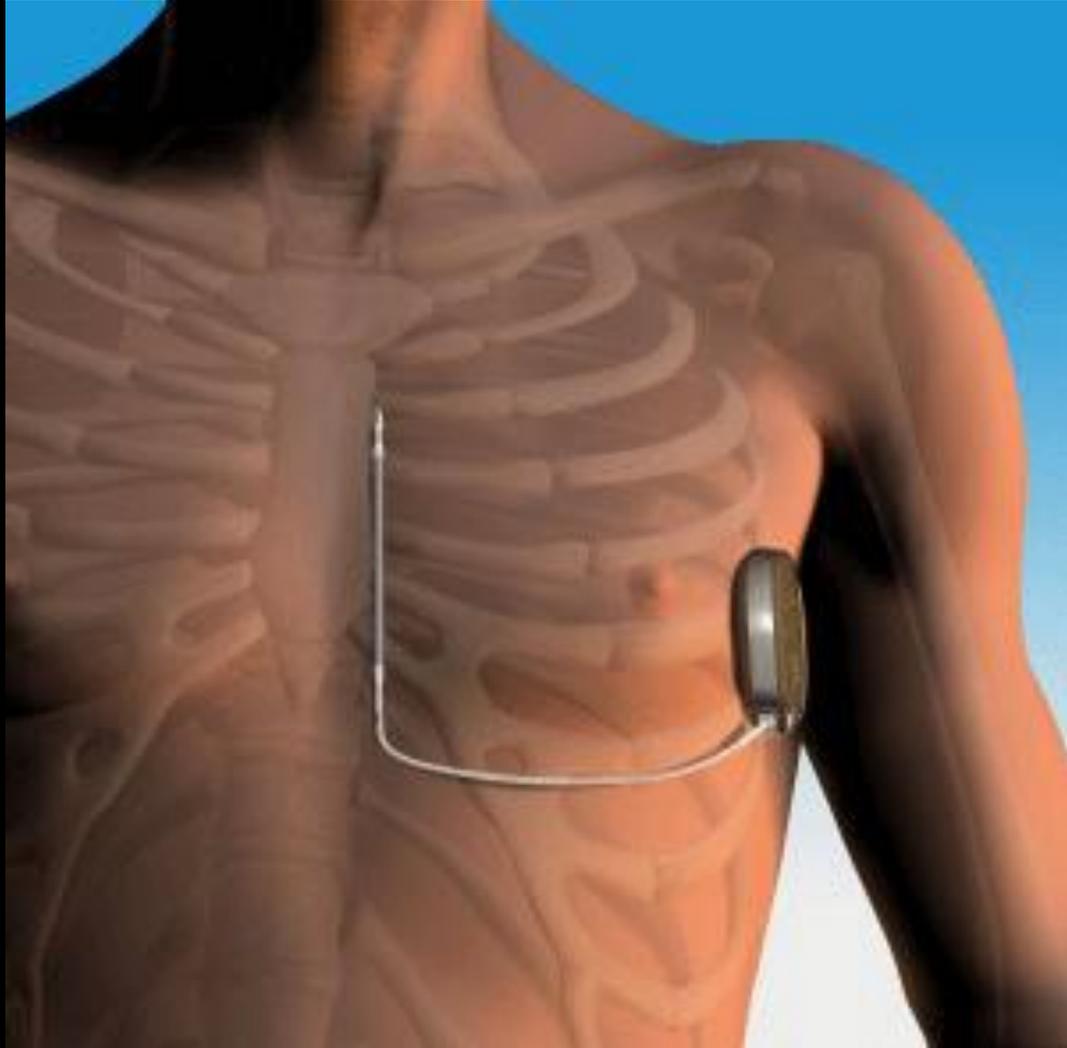
# Iter diagnostico terapeutico



# Terapia

- Non esiste ad oggi una terapia farmacologica di provata efficacia
  - ✓ Accurata stratificazione del rischio per selezionare i pazienti da sottoporre ad impianto di **ICD** (unica terapia per la prevenzione della morte improvvisa)
  - ✓ Una nuova opzione potrebbe essere, in relazione all'età giovane dei pazienti ed alla mancata necessità del pacing, il **defibrillatore sottocutaneo.**
- Dati sperimentali e clinici in favore di **chinidina** (da validare su più vasta scala). Uso giustificato in atto per il controllo delle recidive in pazienti già portatori di ICD
- Evidenze contrastanti su nuovi farmaci: tedisamil (AAD classe III), cilostazol, bepridil.
- **Isoproterenolo** e **overdrive pacing** utili per il trattamento degli electrical storm

# S-ICD



# Pattern ECG di Brugada indotto da farmaci

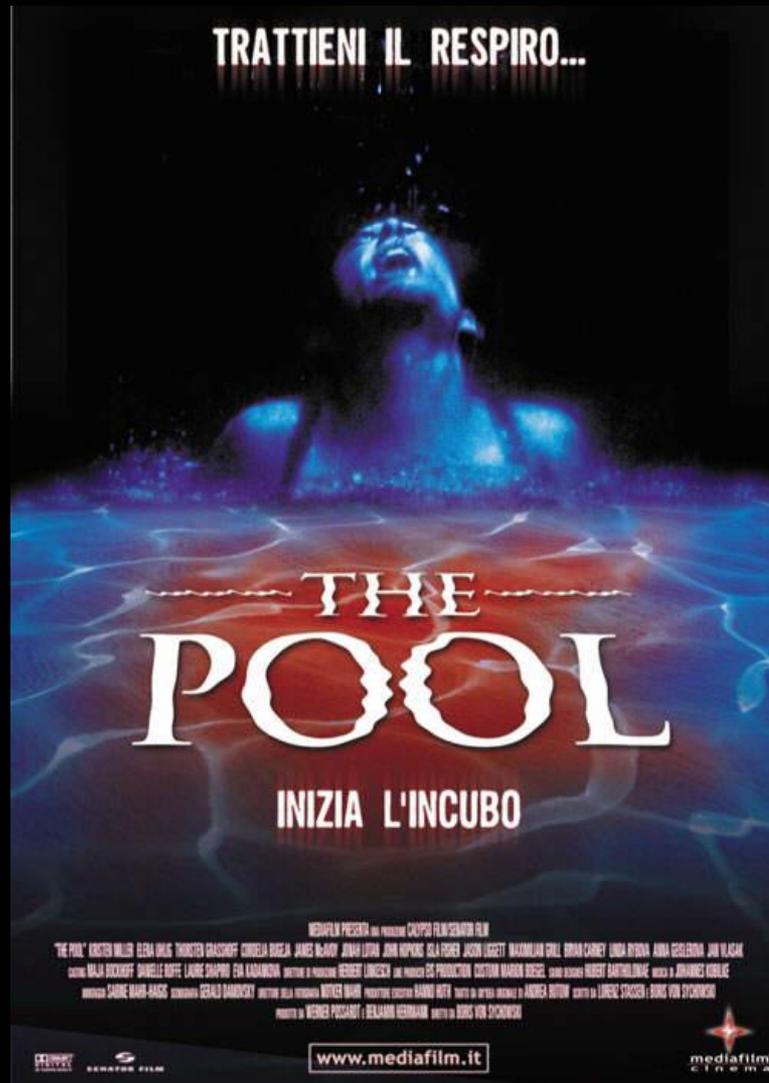
- Farmaci antiaritmici: bloccanti i canali del Na  
bloccanti i canali del Ca  
betabloccanti
- Farmaci antianginosi: calcioantagonisti  
nitrati  
farmaci che aprono il canale del K
- Psicotropi: antidepressivi triciclici  
fenotiazine  
inibitori reuptake serotonina  
litio
- Altri farmaci: intossicazione da cocaina  
intossicazione da alcohol
- Anestetici locali: bupivacaina (per via epidurale)

*Il dubbio di qualcosa di brutto molte volte è più angosciante di una certezza. Anonimo*

Ergo:

- porre molta attenzione nel formulare la diagnosi di sindrome di Brugada
- se tendiamo a iper diagnosticare la malattia corriamo il rischio di "creare" dei malati che in realtà non sono tali
- ciò può determinare serie conseguenze a livello psicologico

TRATTIENI IL RESPIRO...



Sindrome del QT lungo congenita

# Genetica

Non rara : prevalenza 1/2000

Due varianti ereditarie :

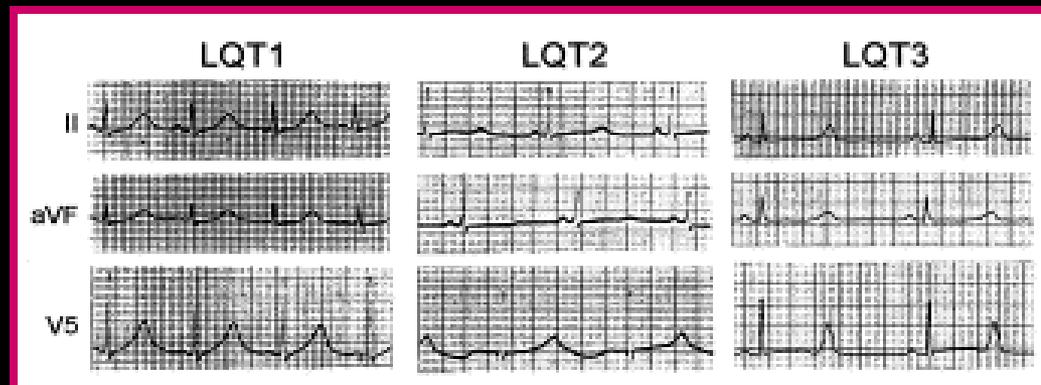
- autosomica dominante (Sindrome di Romano-Ward)
- autosomica recessiva (Sindrome di Jervell Lange-Nielsen, associata a sordità congenita)- più rara e maligna

Sono state identificate mutazioni in 8 geni

- 7 codificano direttamente i canali ionici
- 1 codifica una proteina di ancoraggio (anchirina) coinvolta nella regolazione dei canali ionici

# Clinica

- Asintomatica
- Sincopi da TdP -spesso autolimitante-
- Morte improvvisa in giovane età
- Fattori proaritmici scatenanti :
  - ✓ LQT1: ipertono adrenergico (emozione, sforzo fisico in particolare il nuoto)
  - ✓ LQT2: stress emotivi, rumori improvvisi
  - ✓ LQT3: sonno o riposo

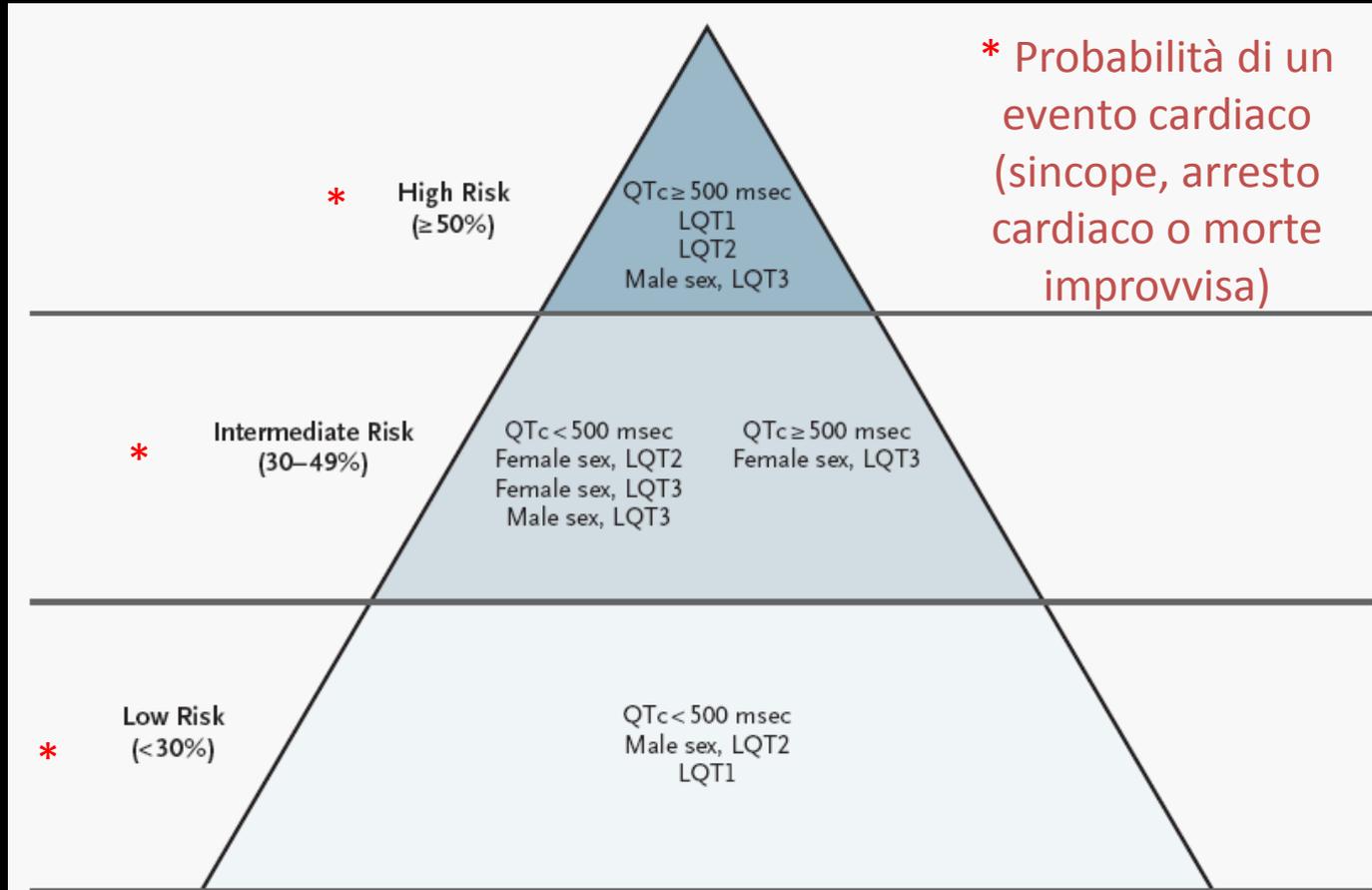


# Diagnosi

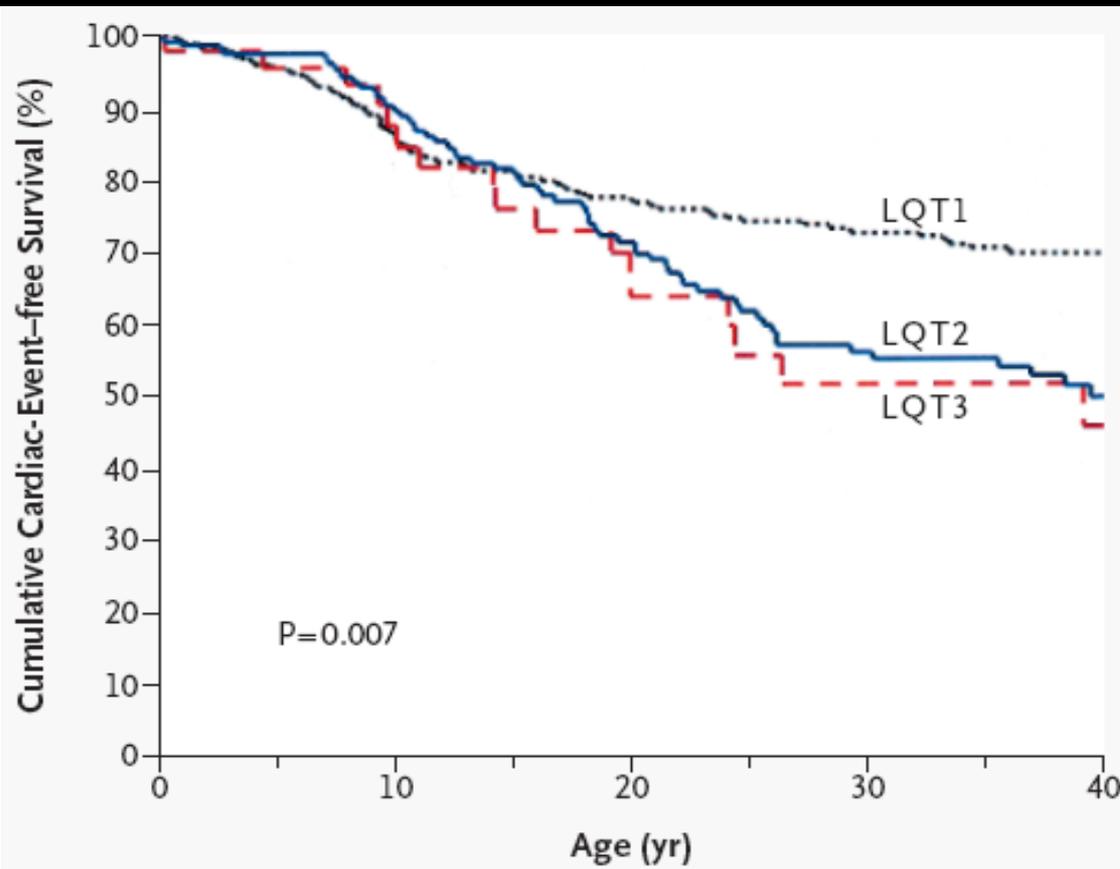
**Table 2. 1993–2011 LQTS Diagnostic Criteria**

	Points
<b>Electrocardiographic findings #</b>	
<b>A QTc<sup>^</sup></b>	
≥480 ms	3
460–479 ms	2
450–459 ms (in males)	1
<b>B QTc<sup>^</sup> 4<sup>th</sup> minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms</b>	1
<b>C Torsade de pointes*</b>	2
<b>D T wave alternans</b>	1
<b>E Notched T wave in 3 leads</b>	1
<b>F Low heart rate for age@</b>	0.5
<b>Clinical history</b>	
<b>A Syncope*</b>	
With stress	2
Without stress	1
<b>B Congenital deafness</b>	0.5
<b>Family history</b>	
<b>A Family members with definite LQTSS</b>	1
<b>B Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members\$</b>	0.5

# Stratificazione del rischio



# Prognosi



**Table 2.** Incidence of a First Cardiac Event before the Age of 40 Years and before Therapy in Patients with the Long-QT Syndrome, According to the Genetic Locus of the Mutation.\*

Locus	Total No. of Patients	No. with an Event (%)
LQT1	386	116 (30)
LQT2	206	95 (46)
LQT3	55	23 (42)
Total	647	234 (36)

# Terapia

- $\beta$ -bloccanti a dosaggio pieno (propranololo)- classe I
  - dubbi sull'efficacia nella LQTS 3, eventuale associazione con mexiletina
- Modificazione dello stile di vita - classe I
  - ✓ evitare gli stimoli trigger
  - ✓ evitare gli sport competitivi
  - ✓ evitare farmaci in grado di prolungare il QT o di ridurre la kaliemia
- Ganglionectomia simpatica cervico-toracica sinistra  
classe IIb

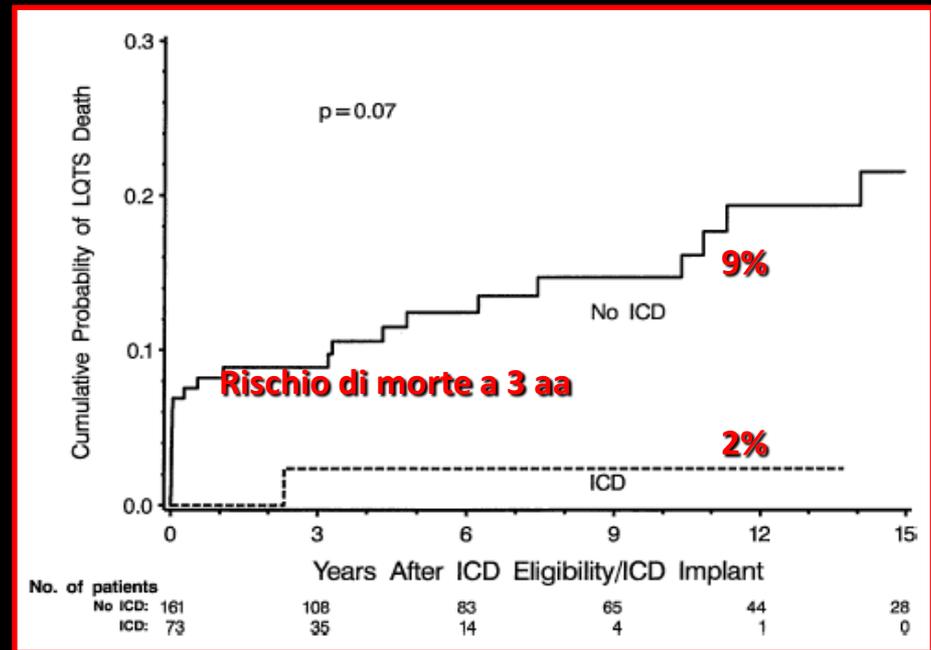
# Terapia

## Rochester LQTS Registry

Età media all'impianto: 23 anni

Follow-up medio 3 anni

73 pz con ICD (precedente AC o sincopi durante  $\beta$ -B) vs. 161 pz di uguali caratteristiche e non ICD



**Mortalità totale**

# Terapia

## Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: A long-term follow-up

Gerold Mönig, MD,<sup>a,b</sup> Julia Köbe, MD,<sup>a</sup> Andreas Löher, MD,<sup>c</sup> Lars Eckardt, MD,<sup>a</sup> Horst Wedekind, MD,<sup>a,b</sup> Hans H. Scheld, MD,<sup>c</sup> Wilhelm Haverkamp, MD,<sup>d</sup> Peter Milberg, MD,<sup>a</sup> Günter Breithardt, MD, FESC, FACC,<sup>a,b</sup> Eric Schulze-Bahr, MD,<sup>a,b</sup> Dirk Böcker, MD<sup>a</sup>

- 108 pazienti
- 27 sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione secondaria
- 81 trattati con terapia medica
- Follow-up medio  $65 \pm 34$  mesi
- 1 solo decesso nel gruppo ICD, non correlato alla malattia o al device

## Conclusioni

- $\uparrow$  QTc > 500 ms e precedente AC sono predittivi di shock appropriati
- 18,5% dei pz: tempeste aritmiche nonostante  $\beta$ -B

# Terapia

- ✓ ICD in prevenzione secondaria (insieme alla terapia con  $\beta$ -bloccanti) in pazienti con ragionevole aspettativa di vita  **Classe I**
- ✓ ICD in pazienti con sincope o TV durante terapia con  $\beta$ -bloccanti e con ragionevole aspettativa di vita  **Classe IIa**
- ✓ ICD in associazione alla terapia con  $\beta$ -bloccanti in pazienti ad altissimo rischio (LQT2, LQT3) con ragionevole aspettativa di vita  **Classe IIb**

Dall'autrice di «Non è mia figlia»

**SOPHIE HANNAH**

## La culla buia

Romanzo

Garzanti

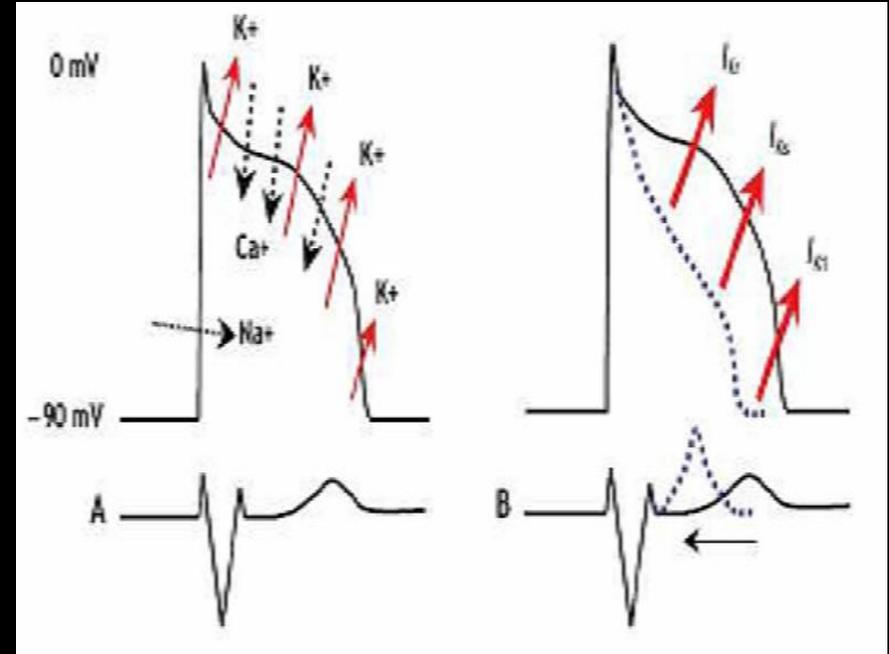
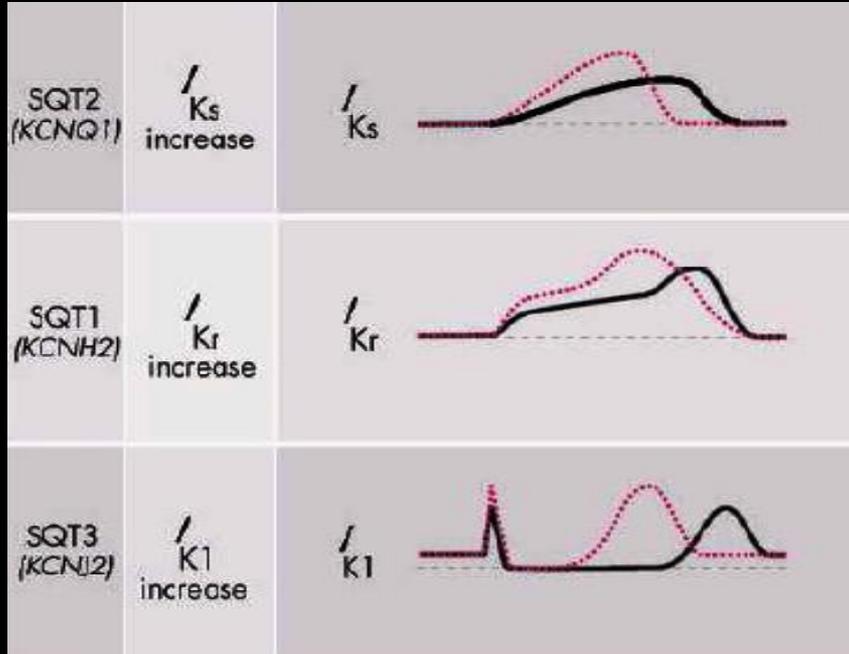
Sono giorni che non dormi.  
Chiudi gli occhi solo un attimo,  
Ma al risveglio niente è come prima.

Sindrome del QT corto congenita

# Caratteristiche

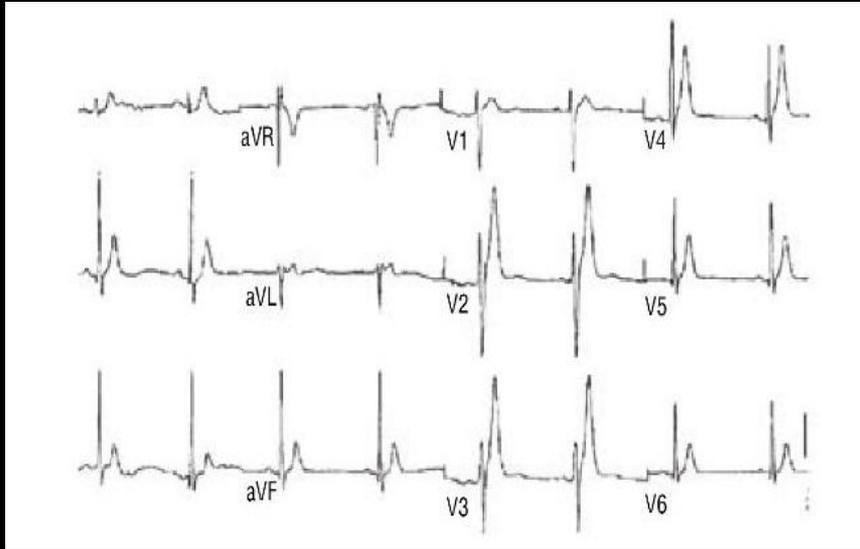
- Rara (circa 40 casi descritti in letteratura)
- Autosomica dominante
- Tre i principali geni coinvolti con mutazioni «gain of function»  
KCNH2, KCNHQ2, KCNJ2
- Assenza di cardiopatia strutturale
- Età 25-35 anni
- Frequente storia familiare di MI
- Arresto cardiaco (30% come prima manifestazione), ruolo nelle SIDS
- Sincope
- Fibrillazione atriale (lone atrial fibrillation) / Flutter atriale
- Assenza di specifici *trigger* (episodi indifferentemente a riposo e dopo sforzo)
- Frequente inducibilità di FV al SEF (50%)

# Fisiopatologia



- ✓ Una esagerata corrente di  $K^+$  verso l'esterno della fibrocellula è responsabile dell'eccessivo accorciamento della durata della ripolarizzazione e quindi del periodo refrattario ventricolare ed atriale
- ✓ Spiccata vulnerabilità aritmica

# Diagnosi



-QT corto persistente ( $QT_c < 360$  ms),  
che non si modifica durante esercizio  
fisico

-Onde T alte e appuntite

-ST molto breve o assente

-Onde U prominenti

-Talvolta PR sottolivellato

Cause acquisite di accorciamento del QT

- Tachicardia
- Ipertermia
- Ipocalcemia
- Iperkaliemia
- Acidosi
- Terapia digitalica

# Terapia

## ICD

- Classe I : in prevenzione secondaria
- Classe IIA : pz affetti da SQTS con familiarità per MI e inducibilità di FV al SEF

*Frequenti shock inappropriati : oversensing dell'onda T , episodi di FA*

## Farmaci

- Sotalolo, ibutilide, flecainide: nessun significativo effetto sul QT
- Chinidina (IA): efficace nella forma tipo 1
  - normalizza il QT
  - regolarizza l'adattamento del QT alla frequenza cardiaca
  - prolunga il periodo refrattario effettivo ventricolare
  - Rende non-inducibili al SEF aritmie riproducibilmente inducibili in assenza di terapia
- Utile in aggiunta all'ICD per il trattamento delle FAP e delle aritmie ventricolari ricorrenti nei pazienti con SQTS1



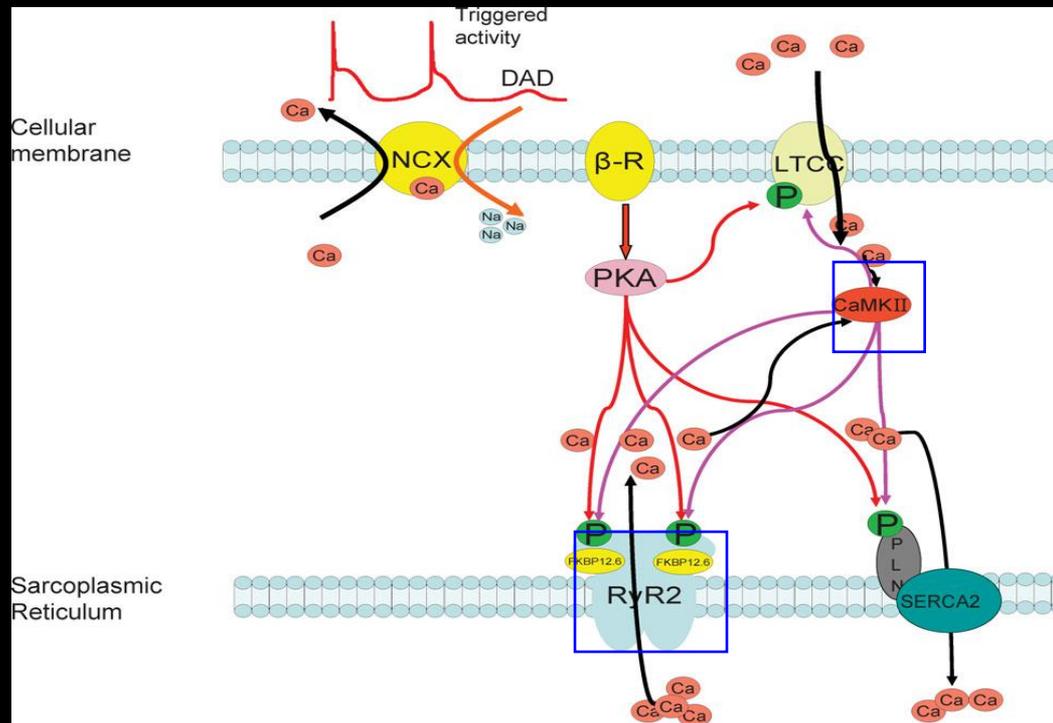
Tachicardia catecolaminergica

# Caratteristiche

- Prevalenza in Europa 1-5/10000
- Altamente maligna
- Autosomica dominante (variante autosomica recessiva)
- Trigger catecolaminergici ( stress fisico/ emotivo)
- ECG basale privo di anomalie significative
- Pattern aritmico tipico : TV bidirezionale ma anche TdP; spesso TSV

# Genetica

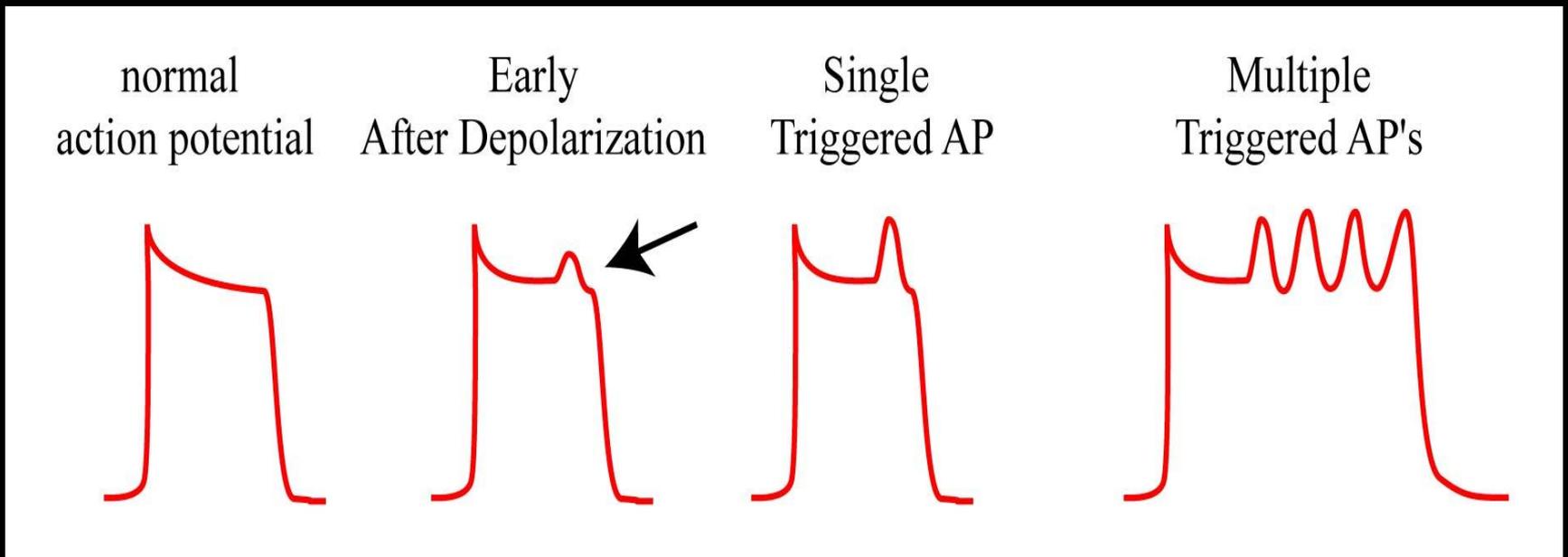
- Mutazione "loss of function" del gene hRyR2 , codificante per la rianodina



- Mutazione del gene CASQ2 , codificante per la calsequestrina (molto più rara)

# Aritmogenesi

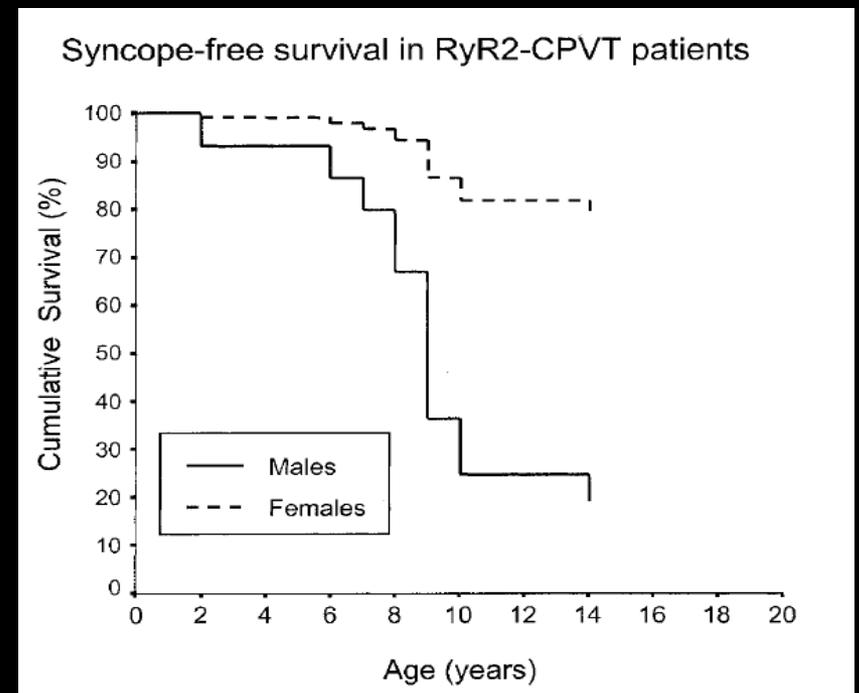
- Sovraccarico intracellulare di  $\text{Ca}^{2+}$  in fase diastolica

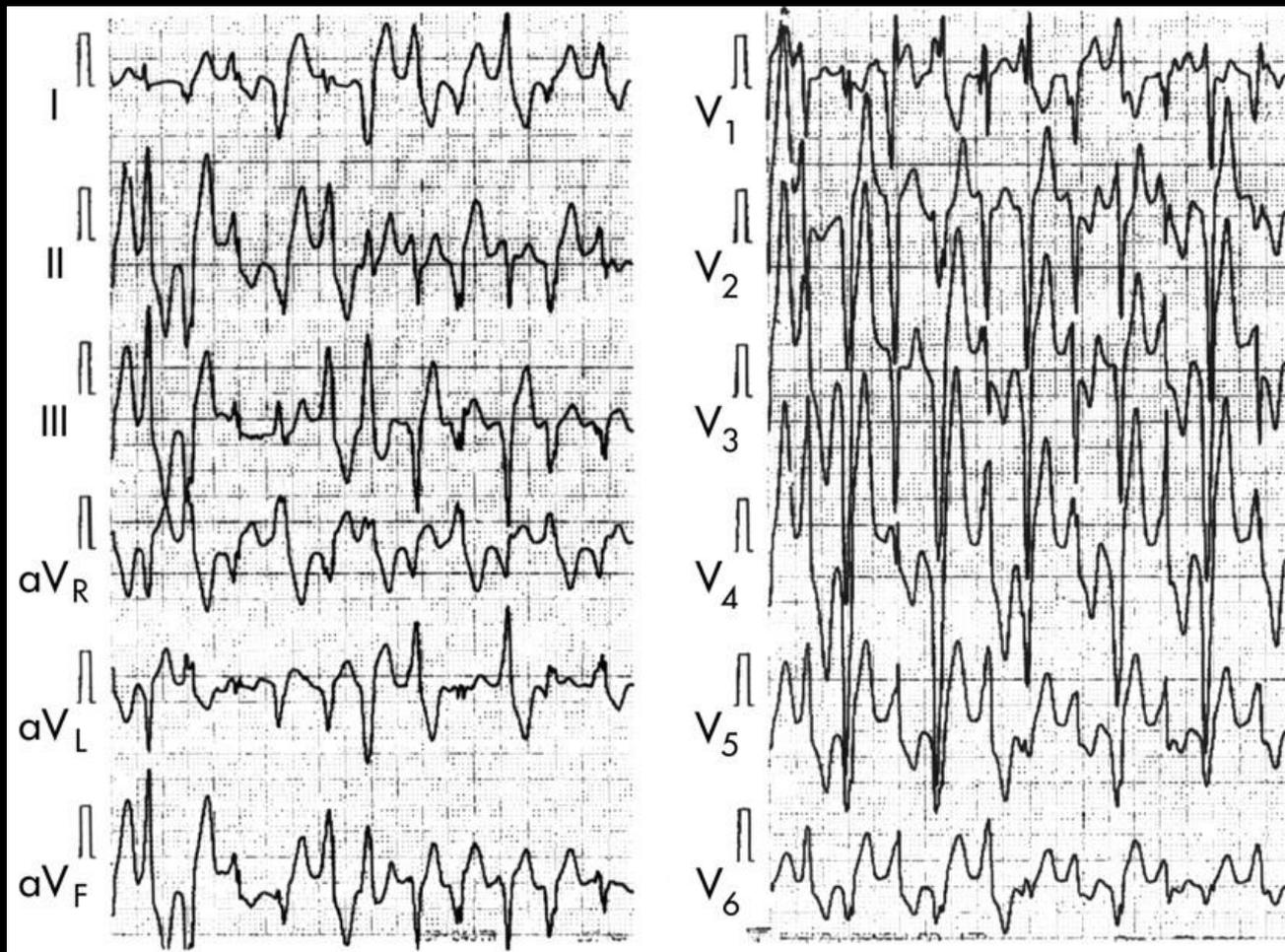


# Clinica

- Morte improvvisa (10-20 % come prima manifestazione)
- Sincopi dopo sforzo fisico (età media 8 anni)
- Storia familiare di MI nel 30 % dei casi
- Elevata riproducibilità delle aritmie durante test ergometrico (soglia aritmica tipicamente tra 120-130 b/min)

	RyR2-CPVT	Nongenotyped CPVT	<i>P</i>
Clinically affected	19	20	NS
Silent gene carrier	4	NA	NS
Sex (females)	10/23	18/20	<0.004
Exercise-related syncope	13/23	16/20	NS
Age at 1st syncope	8±2	20±12	<0.001
Reproducible VA	17/23	18/20	NS
PES inducibility			
Baseline	0/9	2/12	NS
Isoprenaline	3/9	3/12	NS
bVT	9/19	13/20	NS
pVT	8/19	5/20	NS
cVF	2/19	2/20	NS
Juvenile SD*	5/14	5/16	NS



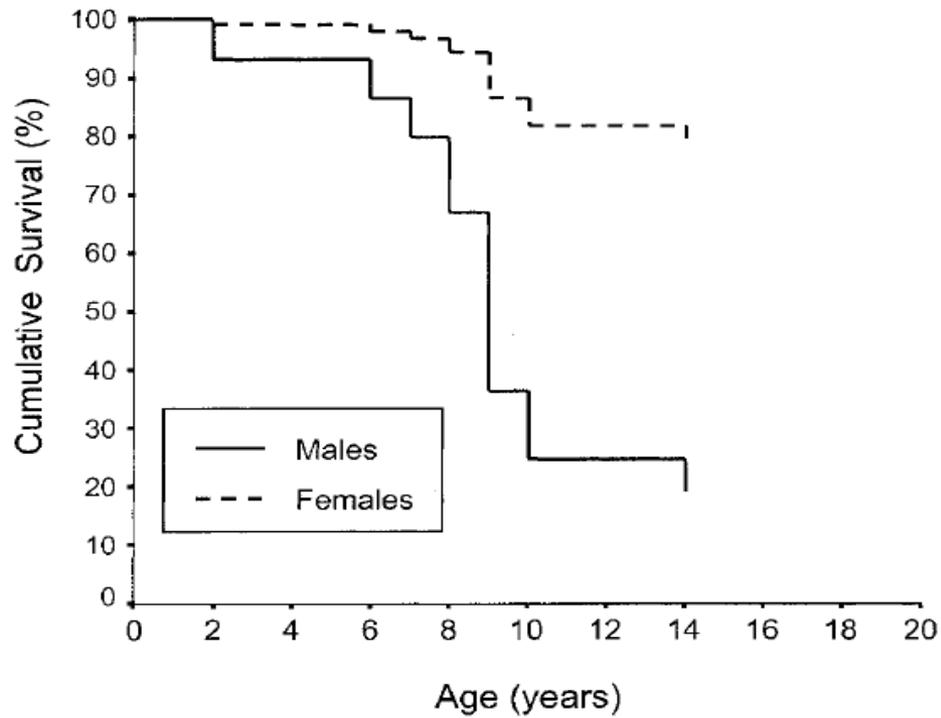


*Priori et al. Circ 2002;106:69-74*

# Stratificazione

- Mutazione CASQ2 : prognosi più severa
- Sesso M a prognosi peggiore >> approccio più aggressivo
- Analisi genetica :
  - non utile per la stratificazione ( solo 50% è portatore)
  - diagnosi preclinica >> precoce profilassi farmacologica
  - screening consanguinei >> profilassi farmacologica
  - modifiche dello stile di vita
- SEF non utile : pz non inducibili
- Follow-up: ecg Holter e test ergometrico

### Syncope-free survival in RyR2-CPVT patients



# Terapia

- Beta bloccanti (propranololo, nadololo) o Ca- antagonisti ; parzialmente efficaci nel 40 % dei casi
- ICD
  - in prevenzione secondaria
  - in prevenzione primaria se  $\beta$ -b inefficaci e in particolar modo nei soggetti di sesso maschile

DAL BEST SELLER DI MARGARET MAZZANTINI

UN FILM DI  
SERGIO CASTELLITTO

# NONTI MUOVERE

PENÉLOPE CRUZ SERGIO CASTELLITTO CLAUDIA GERINI





# IO NON HO PAURA

UN FILM DI GABRIELE SALVATORES

**53** Internazionale  
Filmfestspiele  
Berlin  
IN CONCURSO

una co-produzione COLORADO - CATTELA - ALQUISA CINEMA  
in collaborazione con REDUSA FILM  
un film di GABRIELE SALVATORES

"IO NON HO PAURA"

tratto dall'omonimo romanzo di NICCOLO' AMMANITI edito da EINAUDI  
con ANTONIA SANCHEZ, GIÒN, DINO ABBESCIA, GIORGIO CAKECCIA,  
ANTONELLA STEFANUCCI, RICCARDO ZINNA

con la partecipazione straordinaria di DIEGO ABATANUONO  
e per la prima volta sullo schermo GIUSEPPE CRISTIANCI, MATTEA DI PIETRO, ADRIANA CONSERVA,  
FABIO TETTA, STEFANO BIASI, FABIO ANTONIACI, GIULIA NATURNO

co-regia di NICCOLO' AMMANITI e FRANCESCA MARCIANO  
prodotti da MAURIZIO TOTEL, RICCARDO TOZZI, GIOVANNI STABILE e MARCO CHIRENZ  
regia di GABRIELE SALVATORES

colorado/im

catella

alquisa

redusa

cinema

TELE+

www.mediabank.it

www.mediabank.it

www.mediabank.it

Grazie...