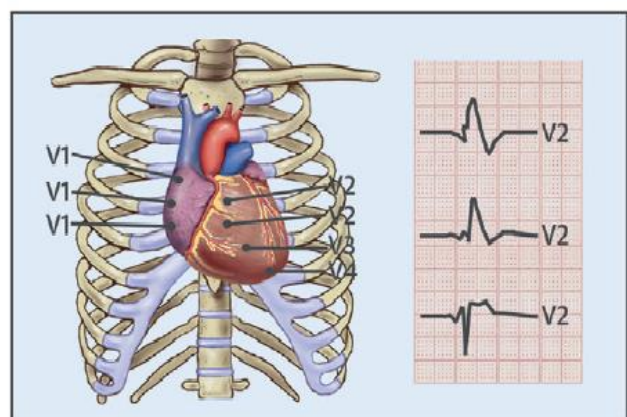
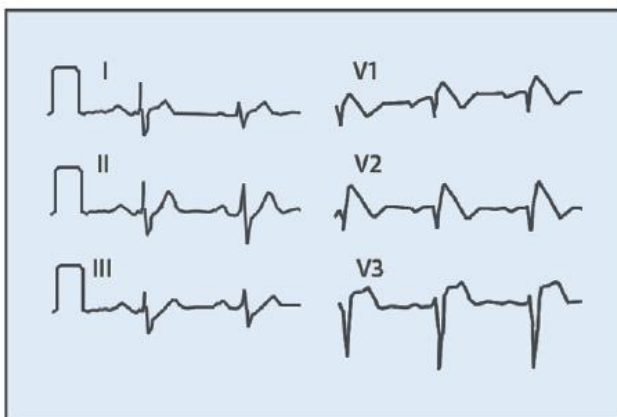


# ABLAZIONE DEL SUBSTRATO NEI PAZIENTI CON SINDROME DI BRUGADA: IL NOSTRO PUNTO DI VISTA

## Cosa è la sindrome di Brugada?

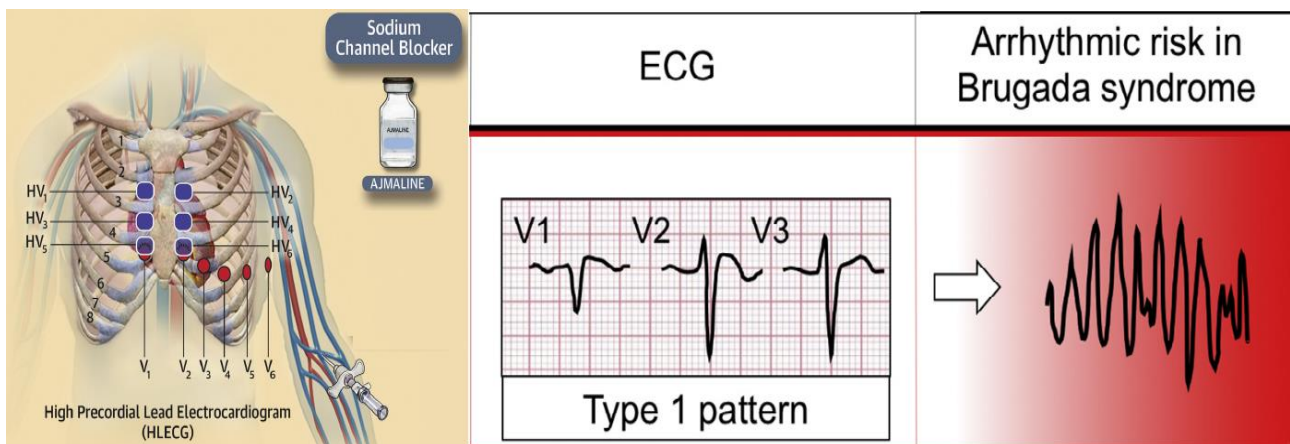
La sindrome di Brugada, descritta dai fratelli Brugada nel 1992, è una malattia ereditaria caratterizzata da un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa in assenza di anomalie cardiache strutturali. Alla base della sindrome sono state evidenziate alcune mutazioni genetiche, responsabili della sintesi di proteine anomale che impediscono il passaggio degli ioni sodio indispensabili alla normale trasmissione degli impulsi elettrici cardiaci. A causa di tali alterazioni, si determina una maggiore predisposizione allo sviluppo di aritmie potenzialmente letali, quali tachicardia e fibrillazione ventricolare. Si stima che la sindrome di Brugada sia responsabile dal 5 al 40 % delle morti improvvise in pazienti senza alterazioni strutturali del cuore e sia un'importante causa di morte tra gli individui con età inferiore ai 40 anni [1]. La sindrome di Brugada determina un'alterazione tipica del tracciato ECG che consiste in un tratto ST sopraslivellato convesso in V1-V3, denominato pattern di Brugada di tipo 1[2]. Queste alterazioni non sono sempre presenti, ma possono variare nel tempo ed essere accentuate da alcuni farmaci o da alcune condizioni fisiche (come la febbre)



## Sintomi e diagnosi

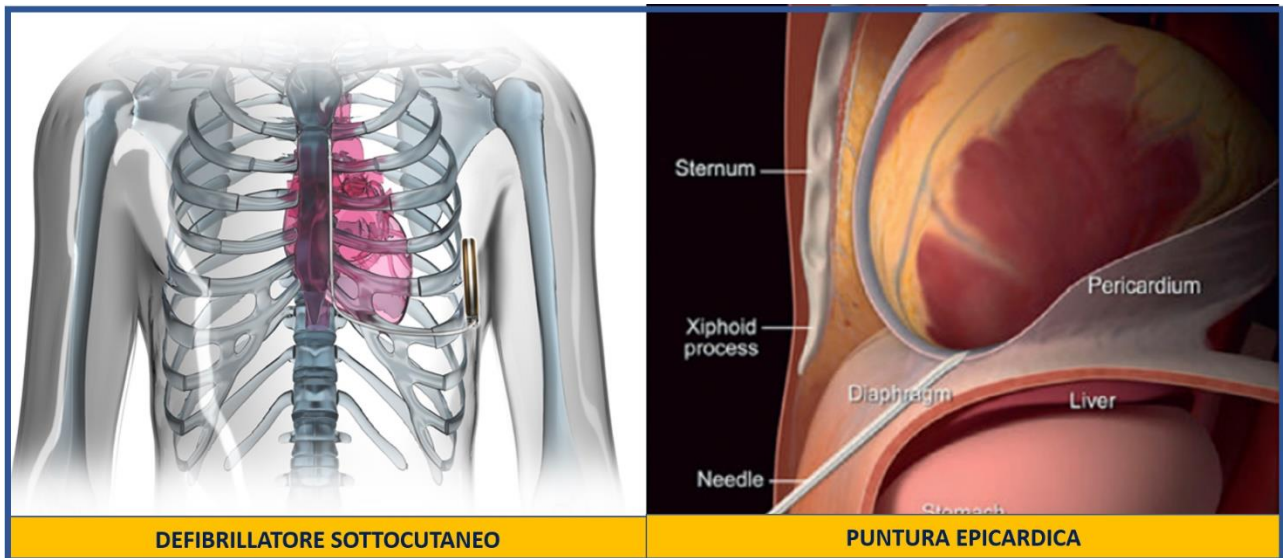
I pazienti con sindrome di Brugada possono essere completamente asintomatici, oppure manifestare episodi di sincope, respiro agonico notturno, perdita del controllo degli sfinteri e sintomi minori come cardiopalmo e palpitazioni. Purtroppo in un'elevata percentuale di pazienti la prima manifestazione clinica della malattia è proprio la morte improvvisa che in molti casi può non essere preceduta da alcun segno premonitore. Tipicamente gli uomini manifestano la malattia più frequentemente delle donne.

Data l'origine genetica di questa malattia, spesso i pazienti con sindrome di Brugada hanno una storia familiare positiva per morte improvvisa in età giovanile (cioè in un'età inferiore ai 50 anni) per cause non note. In caso di sospetto clinico della sindrome di Brugada, in assenza di un chiaro pattern elettrocardiografico spontaneo di tipo 1, è possibile eseguire un test farmacologico con farmaci bloccanti i canali del sodio (flecainide ma soprattutto ajmalina[3]) che provocano la comparsa o l'accentuazione del profilo elettrocardiografico diagnostico. In caso di risultato positivo al test farmacologico è anche possibile eseguire uno studio elettrofisiologico endocavitario in grado di testare la vulnerabilità del paziente all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali.



### Opzioni terapeutiche

L'unica terapia di provata efficacia in grado di terminare un'aritmia ventricolare potenzialmente fatale è una scarica elettrica erogata da un defibrillatore impiantabile, ragion per cui l'impianto di un tale dispositivo è indicato in tutti i pazienti con sindrome di Brugada ed elevato rischio aritmico. Questi dispositivi controllano in continuo il ritmo cardiaco ed intervengono in caso di insorgenza di aritmie ventricolari sostenute pericolose per la vita. In assenza di controindicazioni, per i pazienti con sindrome di Brugada è anche possibile optare per l'impianto di un defibrillatore sottocutaneo che presenta alcuni vantaggi rispetto ai classici defibrillatori impiantabili, tra cui l'assenza di elettrocateri posizionati all'interno del cuore ed il minor rischio di infezione. Negli ultimi anni è stata sviluppata una seconda opzione terapeutica: l'ablazione transcateretere epicardica del substrato aritmico. Tale terapia serve a prevenire l'insorgenza futura di aritmie ventricolari potenzialmente fatali che richiederebbero l'intervento salvavita del defibrillatore automatico. Lo scopo di tale terapia è quella di accedere, tramite una puntura nel torace, alla parte più esterna del cuore (epicardio) per aggredire e distruggere tramite corrente a radiofrequenza, le cellule maggiormente responsabili degli eventi aritmici



### **Ablazione epicardica del substrato: a chi farla?**

L'ablazione epicardica del substrato aritmico nei pazienti con sindrome di Brugada è stata descritta per la prima volta nel 2011 da Nademanee [4], il quale trattò 9 **pazienti sintomatici** (con una mediana di 4 episodi aritmici per mese) sottoposti a diverse scariche del defibrillatore impiantabile, ottenendo a 20 mesi dall'ablazione un risultato di follow up eccellente, in quanto 8 pazienti su 9 non presentavano più alcuna aritmia.

Negli anni successivi, altri gruppi [5,6,7] hanno confermato l'efficacia dell'ablazione epicardica nell'eliminazione del substrato aritmico su un numero maggiore di pazienti con sindrome di Brugada, includendo tuttavia sia pazienti sintomatici che asintomatici [7].

Noi sottoponiamo ad ablazione epicardica del substrato aritmico solo i pazienti con sindrome di Brugada **sintomatici** (con episodi aritmici documentati al defibrillatore o con sincope/pre-sincope in caso di eventi aritmici terminati senza l'intervento del defibrillatore), in quanto riteniamo che la comunità scientifica non abbia raggiunto ancora il livello di evidenza necessario per raccomandare l'ablazione anche ai pazienti asintomatici, per le seguenti motivazioni:

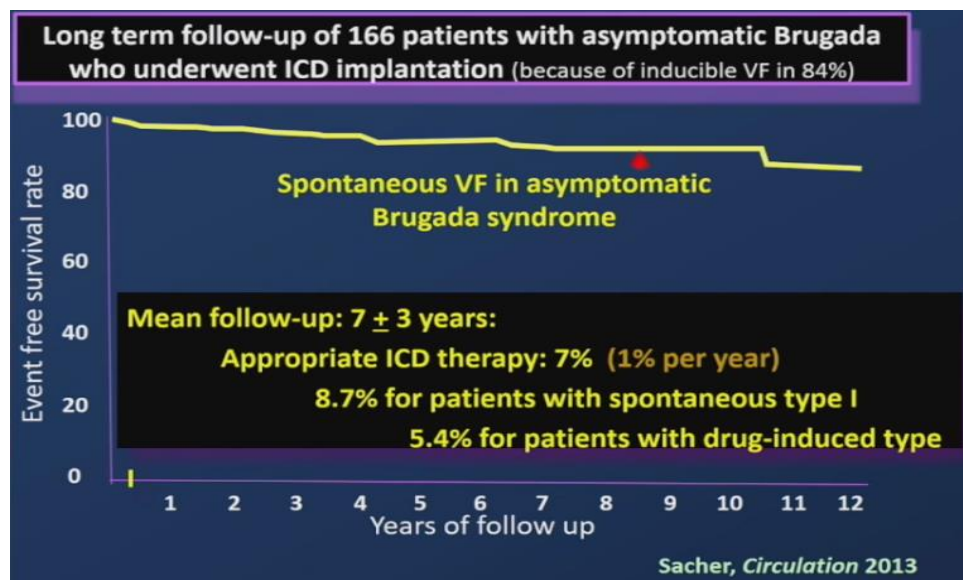
- Il 50% dei pazienti che hanno impiantato un defibrillatore per sindrome di Brugada sono asintomatici [8,9] ed il rischio che questi pazienti sviluppino episodi aritmici ventricolari è basso (rischio pari a circa 1% annuo, si veda il paragrafo successivo per i dettagli)
- Dal momento che la stragrande maggioranza dei pazienti asintomatici non svilupperebbe comunque episodi aritmici, è molto difficile capire, nel caso di un paziente asintomatico sottoposto ad ablazione, se l'assenza di episodi aritmici ad un anno dall'intervento sia il risultato dell'efficacia della terapia ablativa o sia semplicemente il risultato della sua naturale predisposizione ad avere una bassa probabilità di sviluppare episodi aritmici. Per rispondere

a tale quesito scientifico sarebbe necessario uno studio clinico randomizzato di confronto tra due gruppi di pazienti con sindrome di Brugada asintomatici, dei quali uno comprendente i pazienti sottoposti ad ablazione e l'altro comprendente i pazienti non sottoposti ad intervento ablativo. Tuttavia un tale studio non è mai stato pubblicato.

- Anche se nei centri esperti il tasso di complicanze relative all'intervento è basso, le complicanze associate ad un'ablazione di tipo epicardico includono anche tamponamenti e possibili lacerazioni alle arterie coronarie che sarebbero difficilmente accettabili e giustificabili nel caso di un paziente asintomatico

### **Il caso dei pazienti asintomatici: esiste una “Brugadafobia”?**

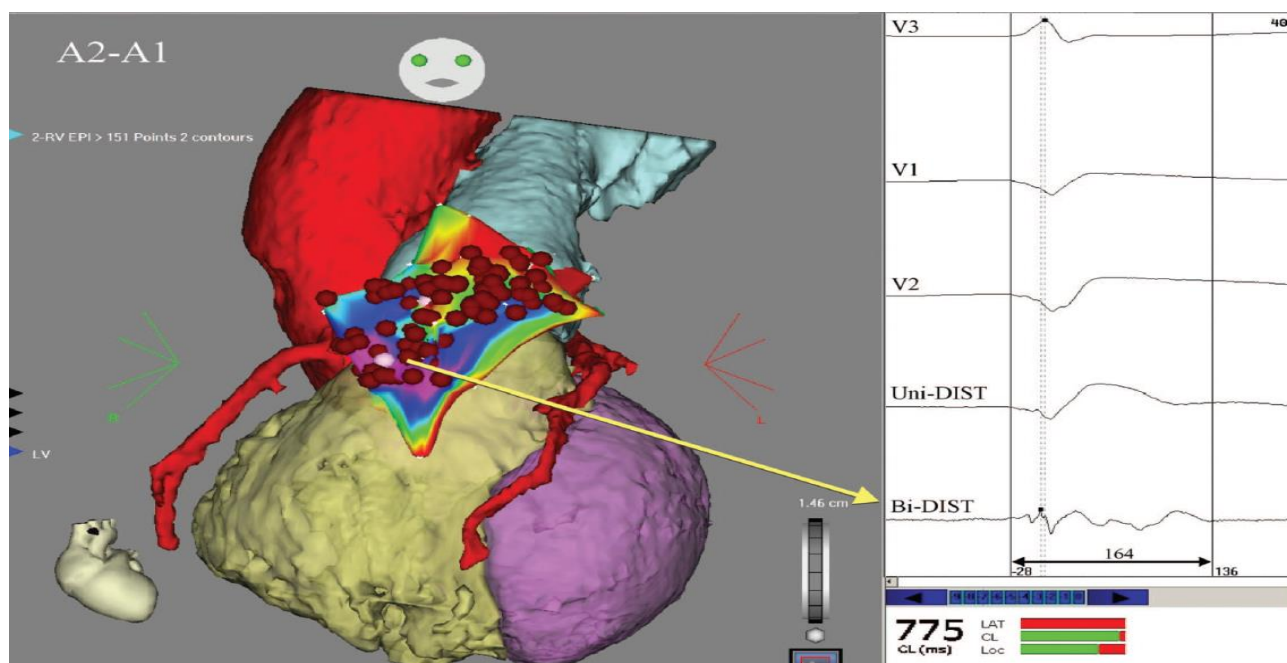
Nonostante molti pazienti con Sindrome di Brugada impiantati con defibrillatore siano ritenuti a basso rischio di sviluppo di aritmie sulla base dei criteri di stratificazione del rischio pubblicati in letteratura e siano completamente asintomatici, sviluppano in alcuni casi una vera e propria fobia di morire improvvisamente che li porta a sottoporsi precipitosamente ad interventi invasivi come l'ablazione epicardica[10]. Tuttavia tale senso del terrore è ingiustificato, in quanto negli studi con follow up a più di 10 anni [8,9], il rischio di sviluppare aritmie maligne è circa l'1% l'anno per i pazienti asintomatici, e lo stesso rischio scende addirittura a 0,5 % quando si vanno a considerare i pazienti per i quali il pattern elettrocardiografico di Brugada tipo 1 può essere reso manifesto solo con un test farmacologico.



Alla luce di quanto discusso finora, possiamo affermare che l'intervento di ablazione epicardica è sicuramente un passo avanti nel trattamento del substrato aritmico nei pazienti con sindrome di Brugada, ma a nostro avviso va riservato solo ai pazienti che ne hanno realmente bisogno, ossia quelli sintomatici, senza ricorrere alla strategia ingiustificata del “abliamoli tutti”.

## **Ablazione epicardica del substrato: come farla?**

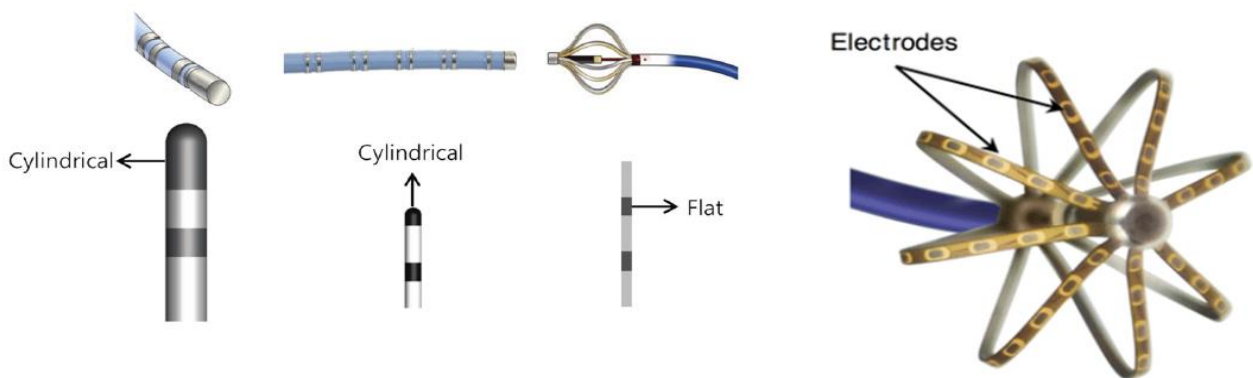
Per trattare al meglio i pazienti sintomatici con Sindrome di Brugada tramite l'intervento ablativo, è necessario identificare precisamente il substrato pro aritmico nella porzione esterna del cuore, andando a registrare in tale sede dei segnali elettrici denominati elettrogrammi, tramite i quali, è possibile identificare le aree target della successiva ablazione a radiofrequenza che andrà ad eliminare il substrato. I segnali elettrici generati dalle cellule "malate" presentano infatti delle specifiche caratteristiche che consentono di differenziarle dalle cellule "sane" in corrispondenza delle quali invece si registrano segnali aventi differenti morfologie e caratteristiche. I cateteri in grado di registrare i segnali elettrici delle cellule cardiache sono dei cateteri diagnostici denominati "mappanti". Purtroppo, le caratteristiche dei segnali elettrici registrati, tra cui l'ampiezza, la durata ed il grado di frammentazione, ossia tutte le variabili che si utilizzano per differenziare le cellule "sane" da quelle "malate", dipendono fortemente dalle caratteristiche tecnologiche degli elettrodi dei cateteri mappanti. I segnali caratteristici delle cellule "malate" che danno vita al substrato aritmico della sindrome di Brugada e che sono riportati in letteratura, sono simili al segnale riportato in figura successiva sotto la dicitura Bi-Dist



Tali elettrogrammi hanno le seguenti caratteristiche:

- Bassa ampiezza
- Potenziali frammentati di lunga durata che si estendono ben oltre la fine del QRS
- Morfologia con componenti cosiddette a bassa frequenza (ossia di tipo "smussato", per differenziarle dalle componenti ad alta frequenza che hanno l'aspetto tipo "spike")

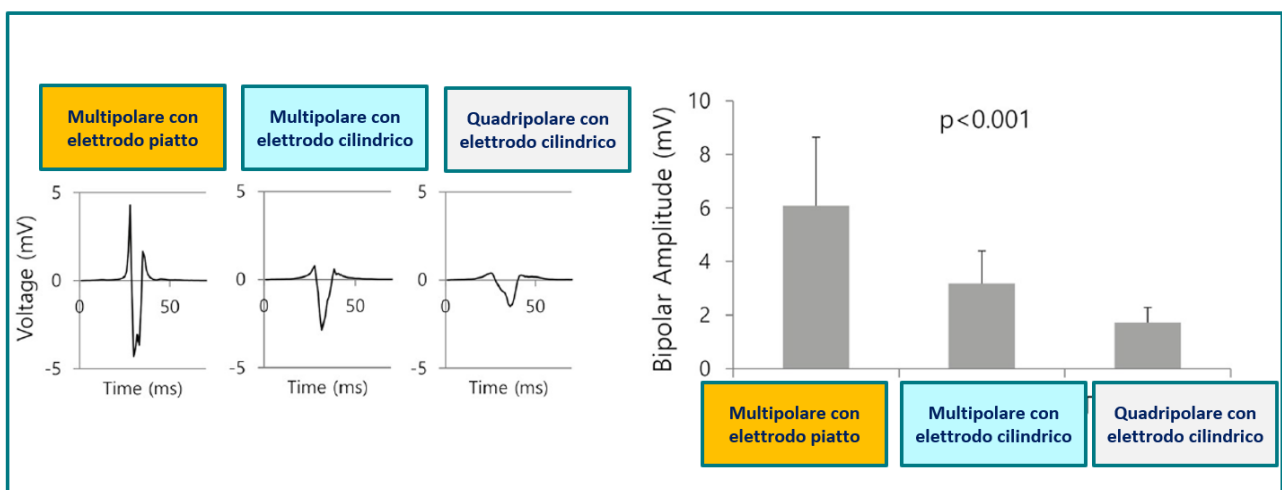
Negli studi che hanno descritto le caratteristiche di tali elettrogrammi [4,5,6], è stata utilizzata tuttavia una tecnologia di catetere mappante con elettrodo di tipo cilindrico come quella posseduta dai primi due cateteri rappresentati nella figura successiva. Negli ultimi anni è stato introdotto sul mercato un nuovo catetere mappante ad alta risoluzione (rappresentato nella parte destra della figura successiva) che grazie ad un processo di stampaggio elettronico dell'elettrodo direttamente sulle spline del catetere stesso, consente di produrre elettrodi di dimensioni piccolissime ( $0.4 \text{ mm}^2$ ), completamente piatti, che consentono di registrare segnali di altissima qualità.



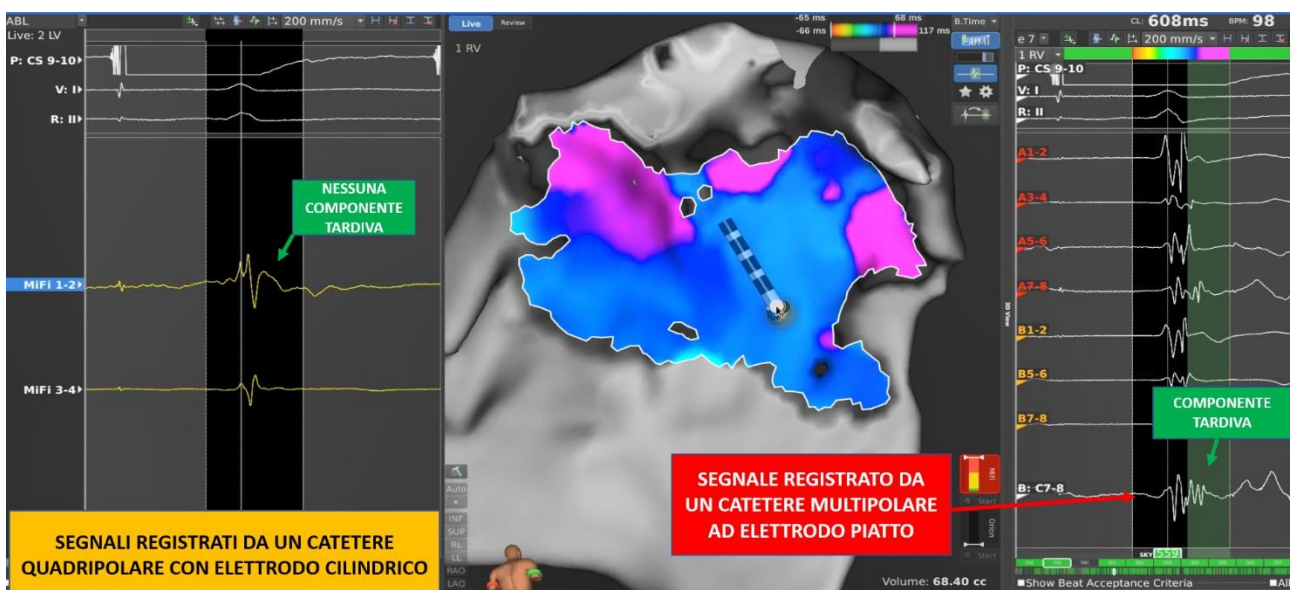
**Per il mappaggio del substrato dei nostri pazienti sintomatici con sindrome di Brugada, noi utilizziamo solo dei mappanti ad altissima risoluzione** in quanto riteniamo, per i motivi elencati di seguito, che consentano di individuare e quindi trattare più precisamente il substrato aritmico

- Ampiezza dei segnali

L'utilizzo di cateteri ad alta risoluzione e piccola spaziatura interelettrodica consente di registrare la presenza di segnali generati da cellule malate nelle stesse aree dove cateteri con elettrodi più grandi falliscono nell'individuare le medesime componenti[11]. Ciò è conseguenza del fatto che cateteri con elettrodi più piccoli e con minore spaziatura inter-elettrodica tendono ad "amplificare" l'ampiezza dei segnali locali consentendo di vedere meglio il substrato aritmico



Per spiegare ancora meglio l'impatto clinico che la scelta del catetere mappante può avere nella corretta identificazione del substrato epicardico nei pazienti sintomatici con sindrome di Brugada, riportiamo di seguito un esempio di un paziente con sindrome di Brugada trattato nel nostro laboratorio. Nella parte destra della figura, si vede il segnale registrato da un catetere multipolare in una specifica regione del cuore. Tale catetere registra una parte terminale del segnale, denominata componente tardiva, che indica chiaramente la presenza di cellule "malate". Tuttavia, nella parte sinistra della figura, vediamo come nella stessa regione cardiaca, un catetere quadripolare ad elettrodo cilindrico non sia in grado di registrare tale componente tardiva, rischiando di non identificare tale area come composta da cellule "malate"

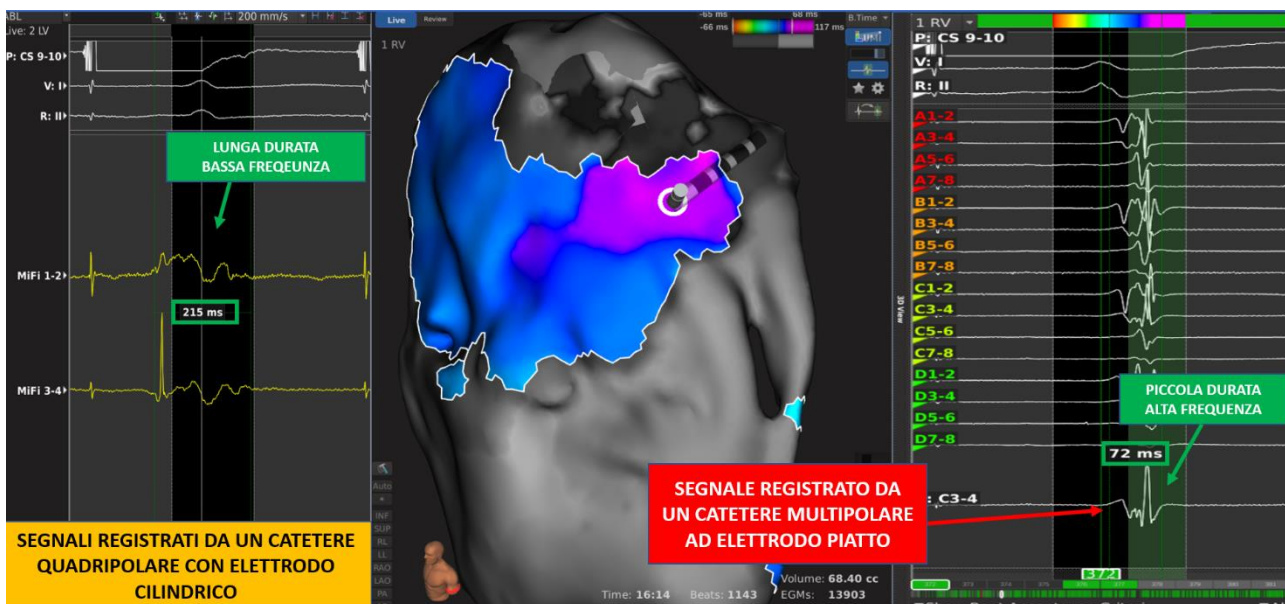


### -Durata , frammentazione e morfologia dei segnali

Purtroppo anche la maggiore durata e frammentazione dei segnali generati dalle cellule "malate", nonché la loro morfologia tipicamente smussata (a bassa frequenza), riportate in letteratura, potrebbero dipendere dal tipo di catetere mappante.

E' noto [12] che cateteri mappanti con elettrodi più grandi e con spaziature inter-elettrode più grandi tendono a registrare segnali di durata maggiore, in quanto il segnale "impiega più tempo" per passare da un elettrodo all'altro prima di poter essere registrato. Inoltre, essendo il segnale rilevato, una media di tutti i segnali elettrici prodotti dalle cellule cardiache che si trovano al di sotto degli elettrodi stessi, l'elettrogramma tende ad essere più "lungo" e "smussato" all'aumentare delle dimensioni degli elettrodi. Inoltre, anche l'elevata frammentazione di un elettrogramma, altra caratteristica spesso associata al segnale generato da cellule "malate", può essere solo in parte una conseguenza del substrato malato, in quanto elettrodi con spaziature maggiori tendono ad incrementare artificialmente il grado di frammentazione.

Anche se saranno necessari studi futuri per validare su un numero maggiore di pazienti le caratteristiche del substrato identificato dai cateteri ad alta risoluzione nei pazienti con Sindrome di Brugada, noi riteniamo, sulla base della nostra esperienza, che la minore durata e frammentazione, nonché la maggiore definizione dei segnali ad alta frequenza registrati con tali cateteri, consentano un'individuazione più semplice ed immediata del substrato reale. A tal proposito proponiamo un altro esempio clinico dal nostro laboratorio: nella parte sinistra della figura successiva si vede il segnale registrato da un catetere quadripolare con elettrodi cilindrici in una specifica regione del cuore. Tale catetere registra un segnale molto smussato di lunga durata, del tutto simile ai segnali generati da cellule “malate” riportati in letteratura. Tuttavia, nella parte destra della figura, vediamo come un catetere multipolare ad elettrodo piatto sia in grado di registrare nella stessa regione cardiaca, un segnale molto più nitido, di ampiezza maggiore e di durata inferiore che facilita l'identificazione del substrato.



## Conclusion

Alla luce di quanto discusso finora, il nostro punto di vista sull'ablazione del substrato nei pazienti con sindrome di Brugada è che tale procedura debba essere riservata ai soli pazienti sintomatici e che il mappaggio del substrato, passaggio fondamentale per identificare e successivamente rimuovere le cellule “malate”, debba essere realizzato con la migliore tecnologia di cateteri mappanti a disposizione.



## REFERENZE

1. Rizzo A, de Asmundis C, Brugada P, La Meir M, Chierchia GB. Ablation for the treatment of Brugada syndrome: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Feb;17(2):123-130. doi: 10.1080/17434440.2020.1719831. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31986921
2. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433.
3. Cheung CC, Mellor G, Deyell MW, Ensam B, Batchvarov V, Papadakis M, Roberts JD, Leather R, Sanatani S, Healey JS, Chauhan VS, Birnie DH, Champagne J, Angaran P, Klein GJ, Yee R, Simpson CS, Talajic M, Gardner M, Yeung-Lai-Wah JA, Chakrabarti S, Laksman ZW, Sharma S, Behr ER, Krahn AD. Comparison of Ajmaline and Procainamide Provocation Tests in the Diagnosis of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Apr;5(4):504-512. doi: 10.1016/j.jacep.2019.01.026. Epub 2019 Mar 27. PMID: 31000106
4. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011 Mar 29;123(12):1270-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612. Epub 2011 Mar 14. PMID: 21403098
5. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1373-81. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003220. Epub 2015 Aug 19. PubMed PMID: 26291334
6. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Ciconte G, Manguso F, Saviano M, Vitale R, Cuko A, Giannelli L, Calovic Z, Conti M, Pozzi P, Natalizia A, Crisà S, Borrelli V, Brugada R, Sarquella-Brugada G, Guazzi M, Frigiola A, Menicanti L, Santinelli V. Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 May;10(5):e005053. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005053. PubMed PMID: 28500178.
7. Carlo Pappone, Josep Brugada, Gabriele Vicedomini, Giuseppe Ciconte, Luigi Giannelli, Massimo Saviano, Vincenzo Santinelli. Epicardial ablation in Brugada syndrome. Insights from a prospective Registry study of 50 consecutive patients. *EP Europace*, Volume 18, Issue suppl\_1, June 2016, Page i25, [https://doi.org/10.1093/europace/18.suppl\\_1.i25b](https://doi.org/10.1093/europace/18.suppl_1.i25b)
8. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jaïs P, Pasquié JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haïssaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013;128:1739–1747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001941.
9. Sieira J, Ciconte G, Conte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Juliá J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14:1427–1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.044.

10. Viskin S, Hochstadt A, Schwartz AL, Rosso R. Will I Die From Brugada Syndrome?: The Ruminations of Risk Stratification. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 Feb;7(2):223-225. doi: 10.1016/j.jacep.2020.09.005. PMID: 33602403.
11. Josephson ME, Anter E. Substrate Mapping for Ventricular Tachycardia: Assumptions and Misconceptions. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015 Oct;1(5):341-352. doi: 10.1016/j.jacep.2015.09.001. Epub 2015 Sep 10. PMID: 29759461
12. De Bakker JM. Electrogram recording and analyzing techniques to optimize selection of target sites for ablation of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019 Dec;42(12):1503-1516. doi: 10.1111/pace.13817. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31609005; PMCID: PMC6916598.