

*A me stessa,  
alla mia determinazione,  
per non aver avuto paura di inseguire i sogni  
e raggiungere il mio obiettivo.*

*Alla mia famiglia,  
ai loro sacrifici,  
a chi mi ha insegnato a non mollare mai.*

*Ai miei nonni,  
alla gioia nei loro occhi in questo giorno,  
ai valori che mi hanno trasmesso.*

*A Fabiola,  
ovunque tu sia,  
so che sei qui accanto a me,  
so che saresti stata in prima fila, con gli occhi lucidi di commozione.*

*“Per aspera,  
Ad astra”  
Cicerone*

## INDICE

INTRODUZIONE .....	1
CAPITOLO 1: SINDROME DI BRUGADA .....	2
1.1 Storia della patologia .....	2
1.2 Fisiopatologia .....	3
1.3 Caratteristiche cliniche .....	5
1.4 Prevalenza .....	6
1.5 Stratificazione del rischio e fattori di rischio .....	7
1.6 Caratteristiche elettrocardiografiche (ECG) .....	8
1.7 Criteri diagnostici e fattori scatenanti .....	10
1.8 Diagnosi differenziale .....	17
1.9 Gestione della malattia .....	17
1.10 Nuove prospettive in ambito preventivo .....	21
CAPITOLO 2: ATTIVITA' E COMPETENZE DELL'INFERMIERE GENETISTA .....	24
2.1 Competenze di base in genetica e ruoli clinici per gli infermieri genetisti .....	24
2.2 Consulenza genetica .....	25
2.3 Test genetici .....	25
2.4 Screening familiare .....	26
CAPITOLO 3: ASSISTENZA INFERMIERISTICA AL PAZIENTE CON SINDROME DI BRUGADA .....	27
3.1 Riconoscere la patologia .....	27
3.2 Educazione sanitaria .....	28
3.3 Risvolti psicologici .....	29
3.4 Pianificazione assistenziale .....	29
3.5 Valutazione del rischio tramite algoritmo e ECG .....	31
3.6 Formulazione diagnosi infermieristica, pianificazione obiettivi/criteri di risultato e attuazione interventi per pazienti a basso rischio .....	32
3.7 Formulazione diagnosi, pianificazione obiettivi e attuazione interventi per pazienti a medio rischio .....	33
3.8 Formulazione diagnosi, pianificazione obiettivi e attuazione interventi per pazienti ad alto rischio .....	34
CAPITOLO 4: STUDIO DI RICERCA" FOCUS ASSISTENZIALE NELLA SINDROME DI BRUGADA" .....	36
4.1 Introduzione .....	36
4.2 Obiettivo .....	37
4.3 Quesiti di ricerca .....	38
4.4 Disegno di ricerca .....	39

4.5 Popolazione .....	39
4.6 Campione.....	39
4.7 Setting.....	40
4.8 Strumenti .....	40
4.9 Periodo di analisi .....	40
4.10 Raccolta dati .....	41
4.11 Elaborazione dei dati .....	44
4.12 Analisi delle tracce ECG e delle risposte agli item dell’algoritmo diagnostico per Brs.....	44
4.13 Casi clinici .....	47
4.14 Risultati.....	51
4.15 Discussione.....	52
CONCLUSIONI.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	56

## **ABSTRACT**

La sindrome di Brugada (BrS) è una cardiopatia aritmogena a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un pattern elettrocardiografico specifico e da un rischio di aritmie ventricolari, che possono portare a sincope o morte improvvisa. Talvolta, la diagnosi può avvenire durante esecuzione di ECG per altre ragioni diagnostiche. L'obiettivo di questa tesi è quello di identificare pazienti a rischio di BrS tramite indagini elettrocardiografiche in un campione di pazienti ospedalizzati. Inoltre, è stato rivisitato un algoritmo diagnostico per la BrS al fine di integrare i dati ECG con anamnesi clinica e fattori di rischio, indagando casi di morte cardiaca improvvisa in familiari e altre aritmie, con l'obiettivo di escludere tutte le possibili diagnosi differenziali. Si approfondiscono poi gli aspetti clinici e genetici della patologia, enfatizzando il ruolo dell'infermiere nella gestione e nell'educazione sanitaria. Lo studio si è concentrato con particolare attenzione sulla piccola minoranza di pazienti positivi all'ECG, portando alla redazione di un piano assistenziale con diagnosi NANDA e obiettivi infermieristici NOC.

Lo studio è un'indagine osservazionale trasversale che mira a sottoporre ad un ECG e agli items di un algoritmo diagnostico un campione casuale di pazienti ospedalizzati per identificare la sindrome di Brugada.

La popolazione di riferimento include pazienti adulti, di entrambi i sessi e di età superiore ai 18 anni che accedono all'ospedale per vari motivi. Non sono stati applicati criteri di esclusione, consentendo l'inclusione di pazienti con diverse patologie cliniche.

È stato selezionato un campione casuale di 100 pazienti per rappresentare la prevalenza della sindrome. Lo studio è stato condotto presso gli Stabilimenti Ospedalieri "C.&G. Mazzoni" di Ascoli Piceno, coinvolgendo le Unità Operative di Pronto Soccorso e Day Hospital Oncologico, e "Madonna del Soccorso" di San Benedetto del Tronto, Unità Operativa di Cardiologia.

La raccolta dei dati è avvenuta tra maggio e settembre 2024.

I dati sono stati analizzati tramite fogli di calcolo Microsoft Excel, con focus sulle percentuali di risposte e grafici per una chiara visualizzazione.

Dai risultati ottenuti emerge, come prevedibile, che il 97% dei soggetti coinvolti nello studio non presenta un ECG di tipo Brugada spontaneo.

Il focus dello studio è basato invece sulla minoranza, cioè il 3% dei pazienti, che presenta inconsapevolmente un ECG di tipo Brugada al basale. In tali pazienti, non sono stati

riscontrati fattori di rischio rilevanti né episodi di morte cardiaca improvvisa in familiari di primo grado.

Si può concludere lo studio affermando che si evidenzia sicuramente una sottodiagnosi della sindrome di Brugada tra i pazienti asintomatici. I risultati suggeriscono l'importanza di un approccio sistematico per la diagnosi, anche in quei pazienti che fanno accesso in ospedale per motivi non cardiologici, poiché una diagnosi precoce può prevenire eventi avversi. Questo studio contribuisce alla discussione sulla prevalenza della sindrome e supporta l'idea di una maggiore attenzione diagnostica.

Tuttavia, il campione relativamente ristretto di pazienti, rappresenta senza dubbio un limite dello studio, suggerendo la necessità di studi futuri con campioni più ampi e screening più diffusi.

In conclusione, è fondamentale migliorare le strategie diagnostiche per la sindrome di Brugada, per ottimizzare la gestione e la prognosi dei pazienti, come indicato nelle linee guida della European Society of Cardiology (ESC)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, ehac262, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

## INTRODUZIONE

La sindrome di Brugada (BrS) è una cardiopatia aritmogena dovuta ad anomalia dei canali ionici presenti sulle cellule cardiache (per questo detta *canalopatia*), a trasmissione autosomica dominante. Si manifesta con un caratteristico pattern elettrocardiografico, caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre e blocco di branca destra.

Il quadro talvolta può complicarsi, con l'insorgenza di aritmie ventricolari maligne, responsabili di sincope e/o morte cardiaca improvvisa.

Tale patologia viene spesso diagnosticata by stander a seguito di accertamento elettrocardiografico svolto per altri motivi (visita medico-sportiva, triage di PS, sincope o lipotimia). A tal proposito, l'obiettivo principale di questo lavoro di tesi, è l'individuazione di pazienti a rischio BrS con pattern sospetto o accertato, tramite indagine elettrocardiografica, condotta su un campione di pazienti aventi accesso in ospedale per svariati motivi.

In questa indagine, si punta ad approfondire la patologia in tutti i suoi aspetti clinici e genetici più rilevanti, mettendo in particolare risalto la figura dell'infermiere nel riconoscimento e nella gestione della patologia, nella pianificazione e nell'attuazione di interventi infermieristici e nell'educazione sanitaria al paziente affetto da BrS.

In associazione allo screening ECG condotto sul campione, è stato rivisitato un "Diagnostic Algorithm for Brugada syndrome", presente in letteratura medica, al fine di associare ad una traccia elettrocardiografica sospetta/accertata o, al contrario negativa, un'anamnesi clinica volta ad indagare vari aspetti, tra cui eventuali casi di morte cardiaca improvvisa in familiari di primo grado, aritmie ventricolari e altre condizioni cliniche.

Lo studio elettrocardiografico e la somministrazione dei quesiti relativi all'algoritmo, è stato rivolto a un campione di riferimento senza particolari limiti di età, sesso o patologie specifiche.

In base ai dati ottenuti, è stata effettuata una stratificazione del rischio BrS, ma in particolare si è effettuato un focus sui pazienti risultati positivi all'ECG e/o all'algoritmo prescelto.

A tal proposito è stato redatto un piano assistenziale con la formulazione di diagnosi NANDA, pianificazione degli obiettivi infermieristici NOC, attuazione degli interventi NIC.

# CAPITOLO 1: SINDROME DI BRUGADA

## 1.1 Storia della patologia

La primissima descrizione del tipico quadro elettrocardiografico responsabile della sindrome di Brugada, fu riportata già da Osher e Wolff<sup>2</sup> nel 1953. L'ECG si presentava con aspetto simulante un infarto miocardico acuto ma senza alterazioni strutturali né ischemiche e con quadro elettrolitico normale.

Nel **1987** il professore Andrea Nava con altri cardiologi dell'Università di PADOVA evidenziava alterazioni all'elettrocardiogramma (ECG) di persone decedute per morte improvvisa.

La prima associazione con aritmie ventricolari fu descritta nel 1989 sempre in Italia (Padova): Martini<sup>3</sup> et al. pubblicarono i dati relativi a 6 pazienti con apparente fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica, 3 dei quali presentavano un quadro elettrocardiografico caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre associato a blocco di branca destra e inversione dell'onda T.

Nel **1992** i fratelli **Pedro e Josep Brugada** riportarono la storia di 8 pazienti con ripetuti episodi di arresto cardiaco che avevano in comune un particolare aspetto dell'ECG; blocco di branca destro con sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni da V1 a V3 che non poteva essere spiegato da cause allora note (alterazione degli elettroliti nel sangue, ischemia, ecc).

Da quel momento questo pattern elettrocardiografico fu codificato, da P. Brugada e J. Brugada<sup>4</sup>, come una nuova entità nosologica, con la convinzione che forse sarebbe stata solo una curiosità scientifica.

Ma gli anni a venire dimostrarono il contrario: da quando Pedro Brugada vide il primo paziente, fino ad oggi, la BrS è diventata una vera patologia con elevato interesse clinico. Come già detto, i dati di Brugada P. si riferivano ad un gruppo di 8 pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco, con cuore strutturalmente sano e con la presenza delle tipiche alterazioni elettrocardiografiche.

---

<sup>2</sup> Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. Am J Med Sci 1953; 226: 541-5

<sup>3</sup> Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. Am Heart J 1989; 118: 1203-9.

<sup>4</sup> Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1391-6

Nonostante i numerosi tentativi di identificare un approccio farmacologico efficace, o almeno in grado di impedire le manifestazioni aritmiche maligne, tutt'oggi non è ancora disponibile un trattamento che riduca significativamente il numero e la gravità delle manifestazioni. L'unico presidio in grado di ridurre la mortalità nei pazienti affetti dalla sindrome è il defibrillatore impiantabile (ICD).

La sindrome di Brugada ha promosso l'ingresso massiccio della genetica nella medicina cardiovascolare, quando è diventato evidente che la sindrome è una condizione ereditaria. Ha inoltre favorito lo sviluppo di tecnologie che hanno prodotto defibrillatori migliori, da utilizzare nei bambini, nei giovani e negli adulti, e tecniche di impianto speciali.

La malattia ha anche reso possibile comprendere la morte improvvisa causata da farmaci usati da individui che non sapevano di essere affetti da BrS.

La ricerca su questa malattia ha dimostrato che ci sono molteplici forme geneticamente diverse che non si comportano allo stesso modo. Ad esempio, alcuni individui con la malattia possono andare incontro ad aritmie talvolta letali durante picchi febbrili, mentre altri no.

Molti pazienti con questa malattia muoiono durante la notte o comunque durante il riposo, ma alcune forme possono portare a morte improvvisa durante l'esercizio fisico.

## 1.2 Fisiopatologia

Le basi genetiche della sindrome di Brugada sono state dimostrate nel 1998, con l'identificazione di mutazioni a carico del gene SCN5A, che codifica il canale cardiaco del sodio, gene già individuato nel 1995 come responsabile di una variante della *sindrome del QT lungo*<sup>5</sup>.

Le mutazioni provocano una riduzione della corrente del sodio che regola la fase 0 del potenziale d'azione, causato da un incremento della velocità di inattivazione. Ad oggi, mutazioni di SCN5A si riscontrano in circa il 20%-30% dei pazienti con diagnosi clinica di BrS. Tuttavia, emerge da un recente studio francese<sup>6</sup>, condotto dal 1995 al 2020, su 49 famiglie con almeno 3 membri portatori della mutazione SCN5A, che

---

<sup>5</sup> La sindrome del QT lungo (LQTS, dall'inglese "Long Q-T Syndrome") è una rara anomalia cardiaca caratterizzata da una ritardata ripolarizzazione delle cellule miocardiche ed associata a sincope o morte improvvisa. La LQTS può degenerare in aritmie maligne come torsioni di punta e fibrillazione ventricolare.

<sup>6</sup> "SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome", V. Probst<sup>1</sup>, G. Riboulet<sup>1</sup>, O. Geoffroy<sup>2</sup>, P. Mabo<sup>3</sup>, J. Mansourati<sup>4</sup>, J.L. Pasquie<sup>5</sup>, D. Babuty<sup>6</sup>, A. Al Arnaout<sup>7</sup>, B. Petit<sup>8</sup>, O. Billon<sup>9</sup>, A. Thollet<sup>1</sup>, F. Sacher<sup>10</sup>, J.B. Gourraud<sup>1</sup>



L'alterazione genetica non è direttamente causale allo sviluppo della Sindrome di Brugada e dell'ECG tipico.

Questi risultati sono coerenti con l'idea che il background genetico possa svolgere un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della Brs, concorrendo con altri elementi oltre ai canali sodio mutanti.

Il meccanismo patologico alla base della sindrome, che determina l'ECG positivo, resta oggetto di contesa e dibattito tra gli esperti.

Alcuni di loro sostengono che sia determinante un disturbo di depolarizzazione primaria, dovuto alla riduzione della corrente di sodio che agisce nel potenziale d'azione, e che ne determini una discontinuità della conduzione.

Altri, sostengono che le basi del quadro elettrocardiografico della Brs possano risiedere in un'alterazione delle correnti ioniche ripolarizzanti al termine di fase 1 del potenziale d'azione delle cellule epicardiche del ventricolo destro.

In questa fase, una perdita della corrente in entrata di sodio, altererebbe l'equilibrio dei gradienti di voltaggio, lasciando una maggiore predominanza di corrente ripolarizzante in uscita, responsabile dell'onda J all'ECG.

L'accentuazione dello "spike" di ripolarizzazione del ventricolo destro, che determina un incremento dell'onda J, si traduce all'ECG come soprasslivellamento del tratto ST. In questa situazione, se la ripolarizzazione dell'epicardio precede la ripolarizzazione delle cellule delle regioni endocardiche, si crea una rettilineizzazione del tratto ST con una configurazione elettrocardiografica "*saddle-back*" (o a sella), con onda T positiva. Mentre un'ulteriore accentuazione dello "spike", accompagnata da un prolungamento del potenziale d'azione epicardico, determina un'inversione dei gradienti di voltaggio transmurali e della direzione della ripolarizzazione, con lo sviluppo di un soprasslivellamento del tratto ST "*convex-type*" (o convesso), seguito da un'onda T negativa.

Altre correnti di pensiero hanno scoperto che nei pazienti con BrS sono presenti sia anomalie di depolarizzazione che di ripolarizzazione, sebbene si suggerisca che i cambiamenti nella ripolarizzazione possano verificarsi secondariamente a un disturbo della depolarizzazione primaria. Considerato lo spettro di manifestazioni cliniche e diagnostiche, comprese le fenocopie, è probabile che vi sia una confluenza di fattori che portano a un ECG comune che potrebbe non essere spiegata da un singolo meccanismo.

A oggi si può concludere che l'anomalia principale nella sindrome di Brugada è causata da mutazioni su geni codificanti i canali ionici della membrana cellulare, ovvero strutture che garantiscono il normale funzionamento elettrico di una cellula durante le fasi di riposo

e attivazione. Negli ultimi anni sono state identificate oltre 500 mutazioni su diversi geni. Il gene prevalentemente coinvolto, ed anche il primo ad essere stato scoperto, è **SCN5A**, codificante per una sub-unità di un canale del sodio. Purtroppo, solo nel 20-30% dei casi si può evidenziare tale anomalia.

### **1.3 Caratteristiche cliniche**

Le manifestazioni cliniche, a seconda delle caratteristiche e della gravità delle aritmie alle quali sono correlate, possono comprendere un ampio corteo sintomatologico. I pazienti affetti da Brs, infatti, possono essere del tutto asintomatici o presentare sintomi minori, quali tachicardia o vertigine, ma possono anche manifestare sincope e arresto cardiaco.

Il quadro elettrocardiografico sottostante gli eventi può variare dalla semplice extrasistolia ventricolare o sopraventricolare, ad episodi di TV, sostenuta o non sostenuta, fino a episodi parossistici di torsione di punta e/o di fibrillazione ventricolare. Tipicamente le aritmie insorgono a riposo durante fasi di prevalenza vagale e spesso si estinguono spontaneamente e portano a sincopi a volte recidivanti.

Il pattern elettrocardiografico di Brugada tipo 1 si riscontra in circa l'1 per mille della popolazione, ma fortunatamente le aritmie gravi si osservano in un numero limitato di casi.

La sindrome di Brugada si manifesta principalmente durante l'età adulta, sebbene la diagnosi possa arrivare anche nella prima infanzia. L'età media della morte improvvisa è di circa 40 anni e rappresenta circa il 4% delle morti cardiache inaspettate. È considerata la causa più comune di morte cardiaca improvvisa nei pazienti di età inferiore ai 50 anni. Le manifestazioni della Brs si presentano più frequentemente in giovani maschi (con rapporto maschi/femmine di 8:1) con età compresa tra 30 e 40 anni.

Il sintomo più comune nei pazienti facenti accesso al pronto soccorso con questa condizione è dovuta a palpitazioni o sincope ad esordio improvviso. La maggior parte dei soggetti presenta un andamento benigno della malattia, sebbene i tassi di mortalità a un anno varino dal 18% al 33% nei pazienti che presentano sincope cardiaca.

Il pattern di Brugada è 20 volte più alto nei pazienti febbrili asintomatici rispetto a quelli afebrili. La preoccupazione è che la prevalenza di BrS nella popolazione generale potrebbe essere pari al 2%, ovvero più alta di quanto stimato in precedenza. Se la febbre è un grande rivelatore di BrS in un pubblico asintomatico, allora è logico che senza febbre, molti pazienti non avrebbero il pattern ECG diagnostico e non verrebbero diagnosticati

con BrS. Pertanto, potrebbe esserci potenzialmente una comunità più ampia di BrS non diagnosticata. Nei pazienti affetti da BrS che presentano episodi febbrili, il rischio di aritmie maligne, come la fibrillazione ventricolare, è più elevato.

#### **1.4 Prevalenza**

La prevalenza stimata globale della sindrome di Brugada **varia da 5 a 20 casi ogni 10.000 abitanti nel mondo**, e la sindrome è considerata endemica in Asia – Sud Est Asiatico. La prevalenza stimata in Europa è di circa lo 0.05%.

La BrS è sicuramente la canalopatia ionica cardiaca più comune in Asia ed è caratterizzata da un sopraslivellamento del tratto ST concavo attraverso le derivazioni precordiali destre.

Il genere maschile ha in genere un rischio aritmico più elevato di oltre 5 volte e un rapporto uomo/donna di circa 10:1. In termini di caratteristiche sull'ECG, solo il 25% delle pazienti di sesso femminile presenta un modello spontaneo di tipo 1, di queste è stato osservato un sopraslivellamento del tratto ST molto meno pronunciato rispetto all'uomo.

Una teoria proposta suggeriva che la differenza ormonale gioca un ruolo importante, poiché gli uomini presentano testosterone circolante, che ha dimostrato di essere un fattore che aumenta la corrente ripolarizzante verso l'esterno o diminuisce la corrente depolarizzante verso l'interno, accentuando il sopraslivellamento del tratto ST e il rischio associato di eventi aritmici negli esseri umani.

Sebbene i pazienti con BrS diventino tipicamente sintomatici durante l'età adulta, vi è una maggiore percentuale di pazienti di sesso femminile nell'età pediatrica, il che suggerisce che gli effetti dell'età sul rischio di morte improvvisa (SCD) nelle donne possono differire da quelli dei pazienti di sesso maschile. In particolare, è stato riscontrato un tasso più elevato di eventi aritmici nella fascia di età pediatrica femminile.

La distribuzione di genere dei pazienti BrS differisce anche tra le etnie. È stato riportato che la discrepanza di genere è più alta tra gli asiatici e più bassa tra i caucasici, il che può essere attribuito alla presenza di varianti promotrici SCN5A specifiche per gli asiatici. Pertanto, il polimorfismo genetico è alla base della differenza di rischio tra vari gruppi etnici e di genere. Ciò può essere attribuito alla differenza di genere nell'espressione del canale ionico cardiaco, nella funzione del nodo atrioventricolare e nell'automaticità del nodo senoatriale. In conclusione, vi è una pleora di fattori di rischio clinici, elettrocardiografici e genetici alla base del rischio di SCD tra pazienti BrS di sesso

femminile asintomatiche. Tuttavia, a causa della significativa discrepanza di genere nella BrS, il rischio di SCD tra le donne è spesso sottostimato e vi è una mancanza di ricerca sui fattori di rischio specifici per le donne e sui punteggi di rischio multiparametrici. Pertanto, sono necessari studi multinazionali che mettano in comune pazienti BrS di sesso femminile per lo sviluppo di un approccio di stratificazione del rischio specifico per genere tra pazienti BrS asintomatiche.

### **1.5 Stratificazione del rischio e fattori di rischio**

Eventi aritmici gravi (SAE), che comprendono l'arresto cardiaco rianimato e la morte cardiaca improvvisa (SCD), sono raramente la prima manifestazione dei sintomi nella BrS. Pertanto, la stratificazione del rischio nei pazienti con BrS mira a identificare quelli con una maggiore probabilità di SAE. Questi sono influenzati da vari fattori clinici, ECG ed elettrofisiologici e una comprensione di questi fattori può consentire un processo decisionale condiviso in merito alle strategie di sorveglianza e trattamento.

Oltre all'arresto cardiaco rianimato, i fattori clinici che hanno il maggiore impatto sugli eventi avversi gravi nei pazienti con BrS sono una storia di sincope cardiogena e la presenza di un ECG spontaneo di tipo 1.

Solitamente nei soggetti con ECG tipo 1 (basale o indotto) e senza storia di arresto cardiaco, vengono valutati tre fattori di rischio: ECG tipo 1 spontaneo, sincope e inducibilità di aritmie maligne allo SEE (studio elettrofisiologico endocavitario).

I soggetti a minor rischio sono quelli con ECG tipo 1 indotto da farmaci, asintomatici e SEE negativo.

I soggetti a maggior rischio sono quelli che presentano ECG tipo 1 spontaneo, storia di sincopi o arresto cardiaco e SEE positivo.

Il significato prognostico della familiarità per morte improvvisa è controverso; assume rilevanza se combinata ad altri fattori di rischio quali ECG tipo1 basale, sincope e SEE positivo.

Il SEE, per la sua aspecificità, non è il gold standard per classificare il rischio.

Tuttavia, esso è utile se considerato all'interno del contesto clinico. È invece superfluo nei casi ad alto rischio (con storia di arresto cardiaco, in cui l'indicazione al defibrillatore impiantabile esiste già) o in quelli privi di fattori di rischio (asintomatici, senza storia familiare di morte improvvisa, con ECG tipo 1 solo dopo farmaco). Nei casi dubbi in cui la decisione è contrastata (ECG tipo 1 basale con sintomi poco chiari, storia anamnestica

dubbia, familiarità per morte improvvisa come unico fattore di rischio), lo SEE può fornire elementi utili per una decisione multiparametrica ponderata.

Una delle sfide più grandi relative alla sindrome di Brugada è come stratificare e gestire i pazienti asintomatici, che rappresentano la maggioranza dei pazienti con quadro ECG di Brugada (Br-ECG). A tal proposito, uno studio italiano<sup>7</sup> condotto nel 2023, aveva come scopo quello di valutare la prognosi a lungo termine di un'ampia popolazione di pazienti affetti da BrS.

Dalle conclusioni si evince che i pazienti asintomatici con Br-ECG spontaneo di tipo 1 hanno un tasso di eventi del 3% a un follow-up mediano di 6 anni.

In questo gruppo, il SEE rappresenta una procedura utile di stratificazione del rischio, poiché un SEE positivo identifica i pazienti con un tasso di eventi 3 volte superiore rispetto ai soggetti con risultato negativo.

Un SEE negativo identifica una popolazione a basso rischio, anche se non a rischio zero. I pazienti asintomatici con solo pattern ECG di Brugada indotto da farmaci sono un gruppo a rischio aritmico molto basso.

### **1.6 Caratteristiche elettrocardiografiche (ECG)**

Le anomalie elettrocardiografiche della BrS, riguardano il sopraslivellamento del tratto ST e il disturbo di conduzione lungo la branca destra. Il sopraslivellamento del tratto ST può non manifestarsi in tutte le derivazioni precordiali destre e può assumere i due aspetti morfologici caratteristici (“coved type” o “saddle-back”). In molti soggetti il tratto ST ha un comportamento dinamico, cioè sia la morfologia, sia l'entità del sopraslivellamento del tratto ST possono variare nel tempo. Inoltre, in più del 40% dei pazienti l'ECG può periodicamente normalizzarsi limitando così le possibilità di diagnosi.

Si considera significativo un sopraslivellamento del tratto ST  $\geq 2$  mm in V1-V3 **al** basale o dopo test provocativo.

Le alterazioni elettrocardiografiche si registrano nelle derivazioni V1-V3 e sono di tre tipi:

- **tipo 1**, caratterizzato da ST sopraslivellato ( $>2$  mm), convesso (coved) ad andamento discendente e onda T negativa;

---

<sup>7</sup> C Giustetto, F Gaita, N Cerrato, A M Martino, M Millesimo, A Saglietto, G Bonacchi, L Barbonaglia, F Bianchi, G M De Ferrari, L Calo' *European Heart Journal*, Volume 44, Issue Supplement\_2, November 2023

- **tipo 2**, caratterizzato da ST sopraslivellato (>2 mm), a sella (saddle back) seguito da onda T positiva;

- **tipo 3**, caratterizzato da ST sopraslivellato <2 mm.

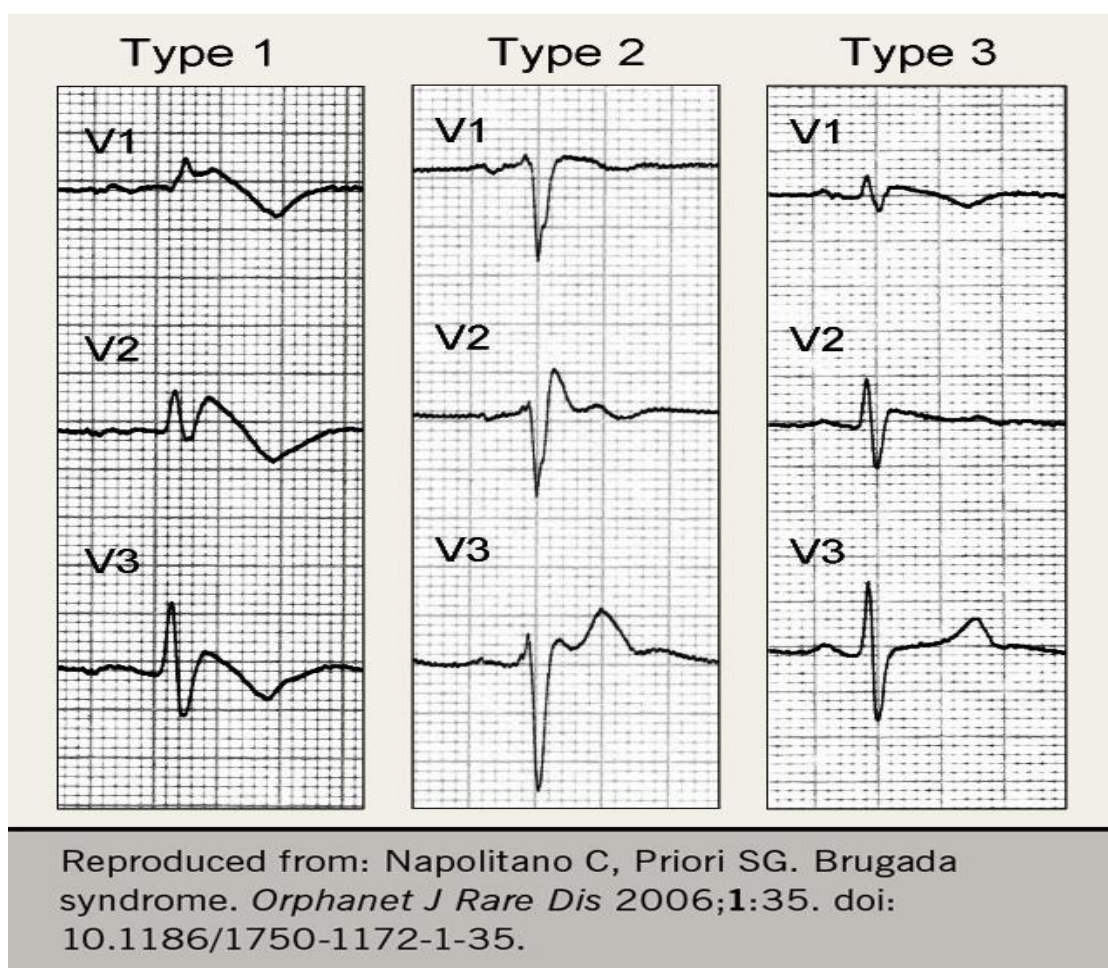
È ritenuto diagnostico dalla maggioranza degli autori solo il tipo 1.

Quest'ultimo può essere presente nell'ECG basale costantemente o in modo intermittente.

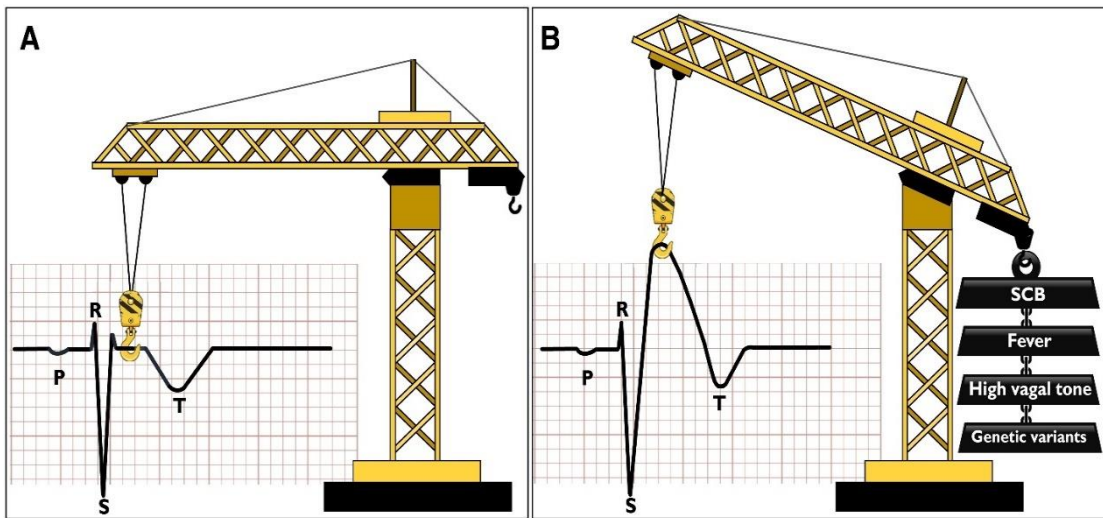
Tipicamente compare o si accentua soprattutto durante episodi febbrili, ma concorrono anche fattori quali aumento del tono vagale, fattori genetici e bloccanti del sodio.

I tipi 2 e 3 assumono significato solo se si alternano in tracciati al tipo 1 o se vengono trasformati in tipo 1 da farmaci inibitori dei canali del sodio (ad es. flecainide).

In caso contrario, come reperto isolato non hanno rilevanza diagnostica.



**Figura 1. Pattern Brugada di tipo 1,2 e 3**



**Figura 2:** Rappresentazione schematica degli effetti di fattori genetici e ambientali nella sindrome di Brugada. (A) Andamento normale del segmento ST nell'elettrocartere precordiale destro  $V_1$ . (B) Fattori acquisiti come i bloccanti dei canali del sodio, la febbre o l'aumento del tono vagale o fattori genetici agiscono in modo congiunto per ridurre la riserva di depolarizzazione e ritardare la conduzione elettrica nel tratto di efflusso ventricolare destro, portando così ad un sopra-slivellamento del segmento ST di tipo coved (Tipo 1) nelle derivazioni precordiali destre (qui  $V_1$ ). SCB, bloccante dei canali del sodio.

## 1.7 Criteri diagnostici e fattori scatenanti

### Test con Ajmalina o Flecainide

Nei pazienti con sospetta BrS ma ECG non diagnostico al basale, viene utilizzato di routine un test con un bloccante dei canali del sodio (SCBT) per smascherare la BrS. Nelle prime dichiarazioni di consenso sulla BrS, pubblicate nel 2002 e nel 2005, un test SCBT positivo di per sé era considerato insufficiente per la diagnosi di BrS e non si richiedevano criteri aggiuntivi.<sup>8,9</sup>

<sup>8</sup> Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, e altri Criteri diagnostici proposti per la sindrome di Brugada: rapporto di consenso. *Circolazione* 2002; 106:2514–2519. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034169.45752.4A>

<sup>9</sup> Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, e altri Sindrome di Brugada: resoconto della seconda conferenza di consenso: approvato dalla Heart Rhythm Society e dalla European Heart Rhythm Association. *Circolazione* 2005;111: 659-670. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51>

La situazione è cambiata nel 2013, quando è stato accettato come diagnosi anche il solo ECG farmacologico<sup>10</sup>. Tuttavia, più recentemente (2016), è stata nuovamente suggerita la presenza di criteri aggiuntivi per evitare una sovradiagnosi.

Per valutare la sensibilità di un test diagnostico, è necessario un "gold standard" con cui il test viene confrontato, che in realtà non esiste in assoluto per la BrS diverso dal modello di tipo I.

Studi successivi hanno chiaramente dimostrato che l'ajmalina è più sensibile della flecainide (100% vs 68%)<sup>11</sup>. La procainamide è generalmente considerata ancora meno sensibile, ma a nostra conoscenza non è stato eseguito un confronto sistematico.

L'ajmalina non è disponibile in molti paesi, tra cui Canada, USA e Giappone. In Canada e USA, l'infusione endovenosa di procainamide è utilizzata come SCBT in caso di sospetta BrS. Nei paesi in cui non sono disponibili ajmalina, flecainide o procainamide per via endovenosa (ad esempio i paesi latinoamericani), è stata utilizzata la flecainide orale (senza dati su sensibilità e specificità).

Sebbene la sensibilità dell'ajmalina sia sufficientemente elevata da essere utilizzata per escludere la BrS in coloro con sospetta diagnosi ma nessuna documentazione di un ECG di tipo 1 al basale, la bassa specificità in coloro senza sospetta BrS è una preoccupazione importante e può comportare una sovradiagnosi.

Ancora più preoccupanti sono gli studi di Hasdemir e colleghi che riportano che la SCBT con ajmalina potrebbe risultare positiva in circa il 5% di una popolazione di controllo.<sup>12</sup> Questa sorprendente mancanza di specificità dell'ajmalina nei pazienti senza sospetta BrS è stata la ragione principale per cui, nei successivi documenti di consenso, un SCBT positivo da solo non è più considerato diagnostico per la BrS.

Durante l'SCBT possono verificarsi aritmie ventricolari, segnalate soprattutto nei pazienti con test positivo, ma occasionalmente anche in quelli che non hanno raggiunto l'ECG di tipo 1.

Le aritmie ventricolari indotte dal test del bloccante dei canali del sodio includono contrazioni ventricolari premature (PVC), sostenute o non sostenute, monomorfe o polimorfe; tachicardia ventricolare (TV), che a volte richiede l'infusione di isoproterenolo

---

<sup>10</sup> Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, e altri Riepilogo esecutivo: dichiarazione di consenso HRS/EHRA/APHS sulla diagnosi e la gestione dei pazienti con sindromi aritmiche primarie ereditarie. *Europace* 2013;15: 1389–1406. <https://doi.org/10.1093/europace/eut272>

<sup>11</sup> Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, e altri Test di provocazione farmacologica per via endovenosa con flecainide e ajmalina in pazienti con sindrome di Brugada. *Ritmo cardiaco* 2005;2: 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.11.025>

<sup>12</sup> Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, Sahin H, Yildirim N, Alp A, e altri Elevata prevalenza della sindrome di Brugada nascosta nei pazienti con tachicardia da rientro nodale atrioventricolare. *Ritmo cardiaco* 2015;12:1584–1594. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.015>



o una defibrillazione esterna per essere interrotta; e fibrillazione ventricolare (FV). Si dovrebbe tenere presente che l'infusione di SCB può anche causare un blocco AV completo transitorio (con asistolia ventricolare).

Inoltre, potrebbe essere richiesta particolare attenzione per quanto riguarda il peso corporeo, poiché siamo a conoscenza di casi (non pubblicati) di tempesta di FV dopo infusione di ajmalina in persone sovrappeso che hanno ricevuto 1 mg/kg, raggiungendo una quantità totale di oltre 100 mg di ajmalina.

#### - **PROTOCOLLO OPERATIVO PER IL TEST DI INDUZIONE DI PATTERN TIPO 1 BRUGADA CON FARMACI ANTIARITMICI DI CLASSE I**<sup>13</sup>

Il test può essere svolto in regime di ricovero o di day-hospital. Il test dovrà essere svolto in ambiente preposto (box di Unità Coronarica o Sala di Elettrofisiologia), dotato di monitoraggio ECG continua e di defibrillatore con annessa funzione di pacing transcutaneo (utile esecuzione del test con le piastre adesive già posizionate o comunque rapidamente reperibili).

Durante la prova il ritmo cardiaco, l'elettrocardiogramma e i parametri vitali sono continuamente monitorati da un'equipe specializzata, attrezzata per la rianimazione cardiopolmonare. Il farmaco di scelta è l'ajmalina ad un dosaggio di 1mg/Kg da diluire in pompa-siringa e da somministrare in infusione continua e.v. in 10 minuti.

Utilizzare cannula venosa di dimensione adeguata (suggerita 18 G, colore verde).

In alternativa, se l'**ajmalina** non è disponibile, si può utilizzare **flecainide** al dosaggio di 2 mg/Kg (max 150 mg) da somministrare in maniera analoga all'ajmalina.

Il posizionamento ottimale degli elettrodi precordiali è sulle linee margino-sternali a livello del II, III e IV spazio intercostale:

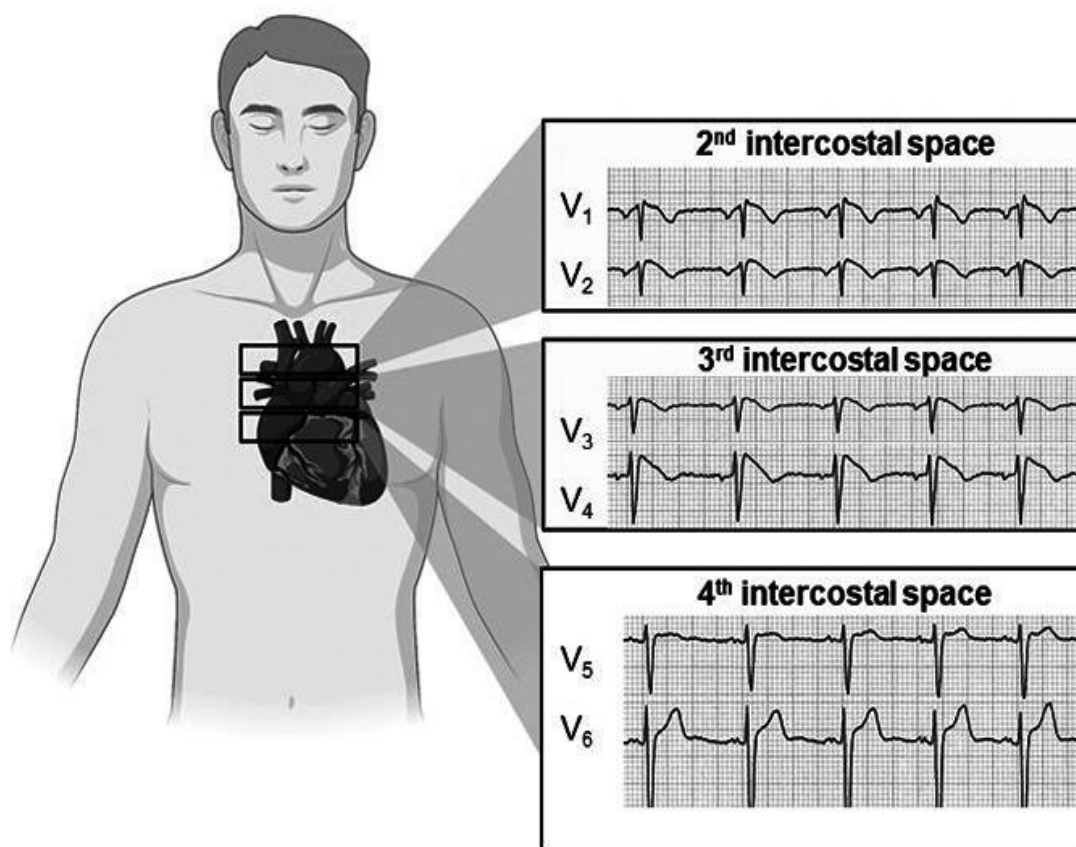
- V1 e V2 in posizione standard (II spazio intercostale)
- V3 e V4 in III spazio intercostale
- V5 e V6 in IV spazio spazio intercostale.

Nel caso del pattern di Brugada, a volte l'alterazione tipica dell'ECG nelle derivazioni precordiali destre è assente o appena menzionata (chiamata pattern di tipo 2 o 3), ma appare o si accentua se gli elettrodi esploratori sono posizionati uno o due spazi intercostali più in alto. Questo accade perché il fenomeno di Brugada, in condizioni basali, si verifica in una porzione molto limitata della regione ventricolare destra, i

---

<sup>13</sup> Protocollo-operativo-per-il-test-di-induzione-di-Pattern-tipo-1-Brugada-con-farmaci-antiaritmici-di-Classe-I.pdf (aiac.it)

cui potenziali vengono rilevati solo se gli elettrodi sono posti praticamente al di sopra della regione interessata.



**Figura 3.** Posizione elettrodi durante test Ajmalina

**Il test si considera positivo in caso di comparsa di pattern Brugada di tipo 1 (Coved-Type):** elevazione dell'onda J e del segmento ST (a 40 msec dal punto J)  $\geq 2$  mm ad andamento discendente in almeno una tra le derivazioni precordiali destre con elettrodi posizionati in II, III e IV spazio intercostale.<sup>14</sup>

Il paziente dovrà rimanere monitorizzato fino a quando l'ECG si sarà normalizzato.

Quando si usa la flecainide, in caso di positività del test, in virtù della emivita più lunga di questo farmaco, il paziente va monitorato più a lungo nelle ore successive.

È indicata la sospensione anticipata della somministrazione del farmaco nei casi di:

- comparsa di pattern Brugada tipo 1.

<sup>14</sup> Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace* 2017; 19:665-694.

- prolungamento del QRS > del 30% rispetto al valore basale (oltre al QRS l'infusione dei farmaci di classe I può provocare allungamento del PR e più raramente blocco AV).<sup>15</sup>
- comparsa di extrasistolia ventricolare frequente.
- comparsa di aritmie ventricolari complesse.

In caso di severa instabilità aritmica (incidenza nello 0.15-1.8% dei test)<sup>16, 17</sup> è indicata la somministrazione di isoprenalina 1-3 mcg/min e di bicarbonato di sodio in infusione con target 1-2 mEq/Kg in 5-30 min.

### **Fattori scatenanti**

**Febbre:** È noto che la febbre può smascherare la BrS<sup>18</sup>. Uno studio condotto da Adler et al. ha rilevato l'incidenza del tipo 1. Il pattern di Brugada è 20 volte più alto nei pazienti febbrili rispetto a quelli afebrili. Lo studio solleva la preoccupazione che la prevalenza di BrS nella popolazione generale potrebbe essere pari al 2%, ovvero più alta di quanto stimato in precedenza. Se la febbre è un grande rivelatore di BrS in un pubblico asintomatico, allora è logico che senza febbre, molti pazienti non avrebbero il pattern ECG diagnostico e non verrebbero diagnosticati con BrS.

Pertanto, potrebbe esserci potenzialmente una comunità più ampia di BrS non diagnosticata.

Nei pazienti affetti da BrS che presentano episodi febbrili, il rischio di aritmie maligne, come la fibrillazione ventricolare, è più elevato. Diversi studi hanno esaminato pazienti che presentavano febbre e aritmia maligna alla presentazione iniziale. In Amin et al., 22 dei 111 pazienti a cui era stata diagnosticata la BrS avevano avuto un arresto cardiaco e il 18% di quei pazienti che avevano avuto un arresto cardiaco erano febbrili.

Poiché sempre più pazienti asintomatici vengono diagnosticati con BrS in base ai risultati dell'ECG, dovrebbero essere fatti studi per esaminare il rischio di aritmia a lungo termine. Anche scoprire specifici marcatori genetici, specialmente in quei pazienti che sono o diventano sintomatici, sarebbe di grande utilità. Entrambi potrebbero aiutare con la futura

---

<sup>15</sup> Conte G, Sieira J, Sarkozy A, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis. *Heart Rhythm* 2013; 10:1869-1874.

<sup>16</sup> Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003; 24:1104-1112.

<sup>17</sup> Veltmann C, Wolpert C, Sacher F, et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009; 11:1345-1352.

<sup>18</sup> Adler A, Topaz G, Heller K, et al. Modello di Brugada indotto dalla febbre: quanto è comune e cosa significa? *Ritmo cardiaco*. 2013 settembre;10(9): 1375e1382. Italiano: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.030>. Epub 19 luglio 2013. PMID: 23872691; PMCID: PMC3832740.

stratificazione e gestione del rischio. Per ora, ciò che è definitivo e ben documentato è che gli episodi febbrili possono precipitare la BrS.

La preoccupazione principale è che ciò possa portare ad aritmie potenzialmente fatali. Pertanto, nei pazienti con BrS, il trattamento degli episodi febbrili è imperativo

**Farmaci:** i seguenti farmaci sono stati associati ad aritmie e all'ECG tipico (tipo-1) della sindrome di Brugada. Pertanto, il Comitato Consultivo BrugadaDrugs.org consiglia vivamente di evitare questi farmaci nei pazienti con sindrome di Brugada o di utilizzare questi farmaci solo dopo un'ampia considerazione e/o in condizioni controllate.

- **Classe I:** esiste evidenza e/o accordo generale sul fatto che un dato farmaco sia potenzialmente aritmico nei pazienti con sindrome di Brugada.
- **Classe IIa:** Ci sono prove contrastanti e/o divergenze di opinione sul farmaco, ma il peso delle evidenze/opinioni è a favore di un effetto potenzialmente aritmico nei pazienti con sindrome di Brugada.
- **Classe IIb:** Ci sono prove contrastanti e/o divergenze di opinione sul farmaco e il potenziale effetto aritmico nei pazienti con sindrome di Brugada è meno ben stabilito da evidenze/opinioni.
- **Classe III:** Non ci sono prove o sono molto scarse e/o un accordo generale sul fatto che un farmaco sia potenzialmente aritmico nei pazienti con sindrome di Brugada.

Tra questi farmaci troviamo:

- antiaritmici (ajmalina, allapinina, etacizina, flecainide, pilsicainide, procainamide, propafenone);
- psicotropi (antidepressivi triciclici, antidepressivi, neurolettici, antiepilettici, antipsicotici);
- anestetici/analgesici (bupivacaina, procaina, propofol).

Altre sostanze: cannabis, cocaina.

**Cannabis:** Con l'aumento della popolarità della marijuana, sia per uso ricreativo che per scopi medicinali, la sua associazione con la sindrome di Brugada ha sollevato interrogativi sul suo profilo di sicurezza. La sostanza chimica principale della marijuana, il THC, esercita il suo effetto principalmente sui recettori CB1 e CB2, ma non è chiaro se questo sia il fattore scatenante diretto della morfologia di Brugada sull'ECG.

Una sostanza chimica presente nella marijuana, che è separata dal THC, potrebbe essere responsabile della perpetuazione del pattern di Brugada in individui preparati con canali cardiaci del sodio anomali da mutazione SCN5A e SCN10A. Attualmente, la marijuana è descritta come un farmaco di classe Ib su BrugadaDrugs.org.

**Cocaina:** La cocaina è uno stimolante simpaticomimetico che blocca la ricaptazione della serotonina, della noradrenalina e della dopamina. Queste caratteristiche aumentano il rischio di irritabilità ventricolare, portando alla fibrillazione. Inoltre, la cocaina ha anche un potente effetto di blocco dei canali del sodio, che può prolungare gli intervalli QT e QRS, inibendo la generazione di potenziali d'azione, come quello dell'agente antiaritmico di classe IC flecainide. Alcune aritmie cardiache associate all'uso di cocaina sono il blocco di branca completo, la tachicardia ventricolare, la tachicardia sopraventricolare, la bradicardia sinusale, le torsioni di punta e il pattern di Brugada.

**Iperglicemia:** in un recente studio, Knopp et al. presentano un caso clinico di un paziente di 21 anni giunto in PS riferendo un episodio di sincope e vomito, associati a debolezza generale e secchezza delle fauci. In anamnesi diabete di tipo 1. Riferisce che dal giorno precedente la sua glicemia viaggia intorno ai 500mg/dL e diversi episodi di DKA in precedenza (chetoacidosi diabetica). In anamnesi familiare riporta morte cardiaca improvvisa di alcuni membri della famiglia in giovane età.

Si esegue un ECG dopo 30 min dall'arrivo che mostra un blocco di branca destra incompleto. Viene ripetuto dopo 2 ore e si segnalano onde T iperacute e pattern nelle derivazioni V1-V2 coerente con Brugada di tipo I. Un terzo ECG è stato eseguito quasi 3 ore dopo l'arrivo al Pronto Soccorso e ha mostrato una tachicardia QRS ampia con contrazioni ventricolari premature (PVC) e risoluzione del pattern di Brugada di tipo I. In questo momento, l'insulina non poteva ancora essere somministrata a causa di un secondo prelievo di sangue emolizzato, con conseguente assenza di una lettura accurata della glicemia e degli elettroliti.

Subito dopo il paziente ha sviluppato una tachicardia ventricolare seguita da un arresto cardiaco con successivo ROSC.

Il paziente diabetico di tipo I descritto in questo caso fornisce un'interessante aggiunta alla discussione poiché l'iperglicemia ha anticipato l'insorgenza del pattern di Brugada sull'ECG. Il nostro paziente è unico in quanto, a differenza di molti altri casi di diabetici in DKA che hanno sviluppato la sindrome di Brugada, le sue anomalie elettrolitiche erano relativamente insignificanti, indicando l'iperglicemia come il fattore principale che contribuisce allo sviluppo del pattern di Brugada. Era anche acidotico con un pH di 7,12,

che è basso ma, come gli elettroliti, non abbastanza grave da essere il fattore scatenante primario. La sindrome di Brugada è una condizione rara; tuttavia, il suo sviluppo dovrebbe essere comunque monitorato nei pazienti DKA in quanto può allertare il medico sul maggiore potenziale di arresto cardiaco improvviso nei pazienti di tutte le età. Il caso presentato sopra è un esempio di come un'iperglicemia prolungata possa portare ad arresto cardiaco inducendo la sindrome di Brugada in individui altrimenti sani.

---

## **1.8 Diagnosi differenziale**

Il riscontro di un sopraslivellamento del tratto ST è stato osservato in svariate condizioni cliniche e sperimentali e quindi non risulta una caratteristica unica e diagnostica per la BrS. Essendo una patologia molto complessa, è essenziale fare diagnosi differenziale per escludere altre condizioni diverse dalla BrS. Bisognerebbe effettuare diagnosi differenziale nei pazienti in presenza di: morte cardiaca improvvisa, sincope e SIDS (sindrome della morte in culla) e sindrome del seno malato.

Una nota interessante è data dalla SIDS, in quanto generalmente la BrS non si manifesta in età pediatrica, tuttavia in alcuni pazienti con SIDS sono state rilevate le stesse alterazioni genetiche (SCN5A) presenti nella Brugada. Allo stesso tempo, l'elevazione del segmento ST può presentarsi, oltre che nella BrS, anche in altre patologie come l'infarto acuto del miocardio. In questo caso la diagnosi differenziale è data da marcatori quali angina pectoris e necrosi del miocardio. Oltre alle patologie, è importante effettuare un'esclusione della possibile correlazione tra farmaci antiaritmici bloccanti i canali del sodio, che, se somministrati a pazienti con BrS asintomatica, possono scatenare aritmie letali.

## **1.9 Gestione della malattia**

Per la gestione della sindrome di Brugada è importante effettuare una valutazione iniziale del paziente per stabilire l'entità della patologia. Generalmente, per i pazienti che presentano un pattern Brugada di tipo 2 o 3 e sospetto della patologia, si effettuano: una consulenza genetica, un ECG, un' induzione con bloccanti del sodio (test Ajmalina).

Le linee guida ESC del 2022 sulle aritmie ventricolari (VA)<sup>19</sup> raccomandano a tutti i pazienti affetti dalla sindrome di Brugada alcune regole comportamentali, come evitare di fattori trigger, quali farmaci che possono indurre un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)), cocaina, cannabis, assunzione eccessiva di alcol e il trattamento tempestivo della febbre con farmaci antipiretici.

### **Defibrillatore impiantabile (ICD)**

Le attuali linee guida raccomandano il defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) come unica terapia (classe I) nei pazienti sopravvissuti a una SCD interrotta o che hanno documentato una tachicardia ventricolare spontanea sostenuta.

In tali casi l'impianto avverrebbe in prevenzione secondaria. Per gli asintomatici invece, è raccomandato tenere in osservazione il paziente fino alla comparsa di eventuali sintomi, procedere poi con uno studio elettrofisiologico in coloro i quali presentino alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari e, posizionare un ICD se il paziente ha una storia familiare positiva di morte cardiaca improvvisa.

Durante i primi 2 decenni dalla scoperta della sindrome, diversi studi hanno rivelato che i pazienti sintomatici con BrS (pazienti sopravvissuti a precedenti arresti cardiaci, pazienti con una storia di sincope o pazienti con respirazione agonica osservata durante il sonno) sono ad alto rischio di avere episodi ricorrenti di FV. Un defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) è inequivocabilmente raccomandato come gold standard per prevenire la SCD in questi pazienti ad alto rischio.

Al contrario, non sono state stabilite raccomandazioni chiare per il trattamento dei pazienti asintomatici con BrS. Alcuni studi hanno raccomandato che vengano eseguiti studi elettrofisiologici per aiutare a stratificare il rischio e decidere se l'ICD è indicato.

---

<sup>19</sup> 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, ehac262, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

In base alle linee guida europee ESC, sono ad alto rischio e vanno sottoposti a impianto di ICD i pazienti che hanno già avuto un arresto cardiaco resuscitato (classe I) e quelli che hanno sincopi di verosimile natura aritmica (classe IIa). Non esistono altre indicazioni in classe I o IIa. Per lo studio elettrofisiologico (SEF) l'indicazione è in classe IIb (cioè possibile ma non condivisa dagli esperti). Il motivo di questa posizione delle linee guida è che nei soggetti con arresto cardiaco la recidiva aritmica (registrata dall'ICD) è molto alta (vicina al 40% entro 3 anni). Nei soggetti con sincope l'incidenza di aritmie registrate dall'ICD è meno alta, ma significativamente maggiore rispetto ai soggetti asintomatici.

Ma bisogna fare attenzione anche al sovra-utilizzo dell'ICD.

Sono stati condotti alcuni studi sulle complicazioni correlate all'ICD nei pazienti con sindrome di Brugada. El-Battrawy et al. hanno riferito che la complicazione più comune dell'ICD era rappresentata dagli shock inappropriati, seguiti da malfunzionamento o frattura dell'elettrocattetero.

Altre complicazioni dell'ICD includono perforazione dell'elettrocattetero, dislocazione, inginocchiamento, infezione, trombosi della vena succlavia, endocardite e problemi psichiatrici. La maggior parte degli shock inappropriati è stata attribuita ad aritmie sopraventricolari, rumore e oversensing dell'onda T.

Di conseguenza, le attuali linee guida non raccomandano il trattamento ICD per i pazienti asintomatici.

#### - **Loop recorder**

Il loop recorder è un dispositivo impiantabile, utilizzato allo scopo di rilevare le occasionali anomalie del ritmo cardiaco. Il dispositivo è dotato di una memoria ciclica e registra in modo continuo il ritmo cardiaco, restituendo un tracciato elettrocardiografico consultabile anche in modalità remota. Secondo le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), nei pazienti con BrS e anamnesi di sincope aritmica dovrebbe essere preso in considerazione l'impianto di un defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) per la prevenzione primaria della SCD.



Tuttavia, definire l'origine aritmica della sincope è difficile e si basa sulla descrizione dell'evento da parte del paziente. Inoltre, sia le bradi- che le tachiaritmie di origine non ventricolare possono causare un episodio sincopale. Per gestire efficacemente i pazienti affetti da BrS, è essenziale ridurre al minimo il rischio di SCD, evitando al contempo il sovra-trattamento e le complicazioni derivanti dagli ICD.

In questo contesto, l'uso di registratori ~~ad anello~~ impiantabili, o loop recorder, (ILR) si è rivelato uno strumento prezioso.

L'impianto di ILR identifica eventi aritmici in quasi il 30% dei pazienti sintomatici con BrS e porta a implicazioni cliniche significative nel 70% di essi. Le aritmie più comunemente rilevate sono aritmie atriali (AA) e bradiaritmie (BA), mentre le aritmie ventricolari (VA) vengono rilevate solo nel 7% dei casi<sup>20</sup>

#### - **Ablazione transcatetere**

Negli ultimi due decenni, l'esplosione di studi di ricerca ha fatto luce sui meccanismi elettrofisiologici sottostanti la sindrome, una complessa interazione tra genetica, anomalie del substrato miocardico e canalopatia, portando allo sviluppo di una nuova modalità terapeutica: l'ablazione transcatetere dei substrati. Ciò ha portato a una ricerca di siti di substrato come bersagli per l'ablazione con catetere.

Tale procedura, serve a prevenire l'insorgenza futura di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. È necessario accedere allo spazio pericardico per la mappatura epicardica, al fine di aggredire e distruggere tramite corrente a radiofrequenza, le cellule responsabili degli eventi aritmici. È importante 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 dell'ablazione a radiofrequenza che andrà ad eliminare il substrato.

Tutto ciò può essere fatto con elettrocateri lineari cilindrici o con elettrocateri multipolari piatti ad alta risoluzione. L'ablazione dei substrati dell'epicardio è diventata un'importante modalità terapeutica per il trattamento della Brs sintomatica ed è efficace nel prevenire le recidive di FV.

---

<sup>20</sup> Loop recorder impiantabili in pazienti con sindrome di Brugada: lo studio BruLoop | Giornale europeo del cuore | Accademico di Oxford (oup.com)

## 1.10 Nuove prospettive in ambito preventivo

Uno studio<sup>21</sup> recentissimo, condotto dall'equipe del policlinico "San Donato" di Milano, è stato pensato per indagare la presenza di autoanticorpi anti-NaV1.5 nella BrS e determinare se contribuiscano alla patogenesi della malattia. I canali ionici nel cuore come Nav1.5 sono regolatori chiave dell'avvio e della propagazione del ritmo cardiaco. Mentre sappiamo che SCN5A e altri geni, compresi quelli correlati alle subunità  $\beta$  dei canali del sodio, e quelli dei canali del potassio e del calcio, sono stati studiati, suggerendo una base genetica ampia e complessa per la sindrome, NaV1.5 è al centro dell'attenzione. Nonostante il crescente riconoscimento del ruolo del sistema immunitario nei disturbi cardiaci, il contributo esatto alla patogenesi della BrS rimane poco definito, poiché è considerata una canalopatia associata a mutazioni nel canale NaV1.5. Data la possibilità che una componente autoimmune contribuisca alla complessità della malattia e le sfide nell'identificare un profilo genetico coerente per la BrS, si è notato che non ci sono prove in letteratura di autoanticorpi NaV1.5 nei pazienti con BrS. Pertanto, lo studio è stato progettato al fine di indagare la presenza di autoanticorpi anti-NaV1.5 e determinare se contribuiscano alla patogenesi della malattia.

Le cellule HEK293A sono state progettate per esprimere la proteina canale NaV1.5, utilizzando un anticorpo commerciale specifico per NaV1.5. Nei passaggi successivi, le membrane su cui è stata trasferita la proteina sono state incubate con il plasma dei partecipanti allo studio, cioè pazienti Brs positivi.

Il legame degli autoanticorpi a NaV1.5 è stato rilevato con un anticorpo anti-IgG umano secondario, e le membrane trattate con plasma di pazienti affetti da BrS hanno prodotto un segnale rilevabile con l'IgG anti-umana, indicando la presenza di autoanticorpi, mentre quelli incubati con plasma di soggetti di controllo e pazienti affetti da canalopatia, insufficienza cardiaca e altre malattie cardiache non hanno mostrato tale legame. In questo studio, gli anticorpi anti-NaV1.5 sono stati rilevati nel 90% dei pazienti con diagnosi di BrS, una differenza significativa rispetto al 6% riscontrato nel gruppo di controllo. Questa analisi ha rivelato che gli autoanticorpi contro NaV1.5 sono stati rilevati in molti pazienti, indipendentemente dal loro gene SCN5A, età, sesso o la presenza del caratteristico pattern ECG BrS di tipo 1.

---

<sup>21</sup> 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes | European Heart Journal | Oxford Academic (oup.com)

La presenza di IgG anti-NaV1.5 è stata inoltre studiata in una coorte di 35 pazienti con altre patologie cardiache, tra cui canalopatie come la sindrome del QT lungo, l'insufficienza cardiaca e le cardiomiopatie. Le IgG contro NaV1.5 non sono state rilevate in nessuno di questi pazienti cardiaci.

L'esperimento è stato esteso a sette topi, sottoposti a monitoraggio ECG continuo, cui è stato somministrato per via endovenosa plasma di quattro pazienti BrS e tre soggetti di controllo.

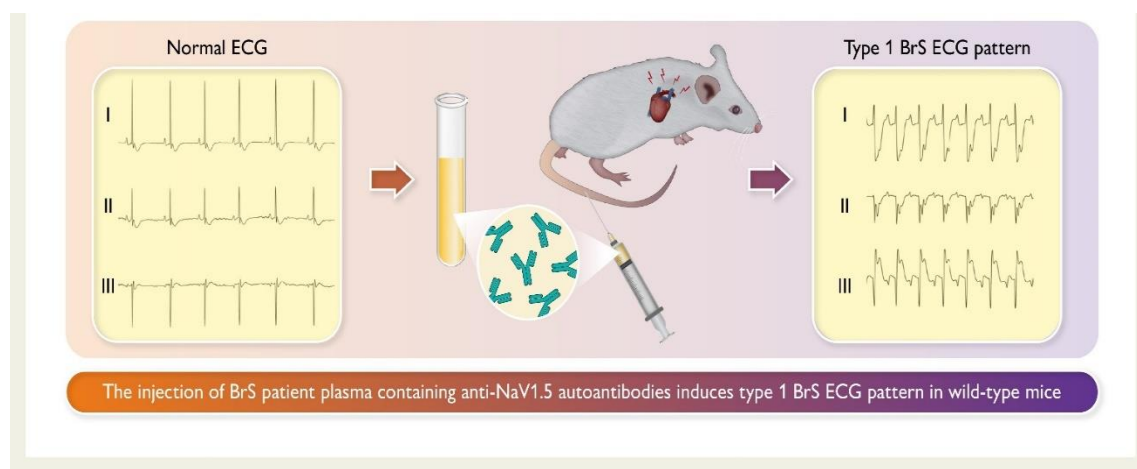
I topi sono stati indotti in anestesia generale e si è dimostrato che i topi infusi con plasma BrS hanno sviluppato anomalie del segmento ST e ECG di Brugada.

- Il topo n. 1 ha mostrato un modello simile a Brugada seguito da aritmie maligne complesse (aritmie ventricolari e blocco AV) che hanno portato ad asistolia e morte.

- Il topo n. 2 ha mostrato un blocco AV completo transitorio con soprasslivellamento del tratto ST di tipo convesso.

- Il topo n. 3 ha dimostrato aritmie ventricolari maligne gravi transitorie e un modello ECG di tipo Brugada.

-Un quarto topo è stato infuso con plasma privo di anticorpi proveniente dallo stesso paziente BrS precedentemente utilizzato per il topo n. 3, la cui somministrazione ha determinato un pattern di soprasslivellamento del tratto ST di tipo coved e un fenotipo aritmico maligno. Da notare che questa somministrazione non ha determinato alcuna modifica all'ECG.



**Figura 4:**

- a sinistra della figura si osserva ECG basale privo di alterazioni patologiche.
- a destra della figura, si osserva un ECG con pattern tipico Brugada, in seguito ad

## inoculazione di plasma di paziente affetto da BrS

Inoltre, i topi che hanno ricevuto plasma di controllo non hanno mostrato alterazioni dell'ECG, inclusi disturbi del segmento ST o della conduzione. Questo studio rivela la presenza di autoanticorpi contro il canale del sodio NaV1.5 nei pazienti con BrS.

La scoperta che questi autoanticorpi sono presenti in una maggioranza significativa (90%) dei pazienti con BrS, mentre sono rari nei soggetti di controllo (6%), conferma il loro potenziale come marcatore distintivo della patologia e può fornire uno strumento diagnostico aggiuntivo per integrare i criteri ECG esistenti e ridurre la dipendenza dai test di provocazione.

La presenza di IgG anti-NaV1.5 era indipendente da fattori quali: gene SCN5A, età, sesso o pattern ECG dei pazienti, e suggerisce un meccanismo patofisiologico sottostante più ampio della BrS.

È degno di nota che la specificità di questi autoanticorpi per la BrS è stata supportata dalla loro assenza nel plasma di una coorte di pazienti affetti da altre patologie cardiache. Sorprendentemente, l'infusione di plasma di pazienti affetti da BrS nei topi selvatici, non solo ha indotto gravi eventi aritmici, ma ha anche, per la prima volta, replicato il caratteristico innalzamento del tratto ST di tipo convesso osservato negli esseri umani. Questo studio amplia la nostra comprensione della BrS dimostrando la presenza di autoanticorpi anti-NaV1.5 nei pazienti. Ciò introduce una componente immunomediata nella patogenesi della BrS, indipendente da SCN5A e pattern ECG. I test sugli autoanticorpi potrebbero migliorare significativamente l'accuratezza diagnostica della BrS. La ricerca futura dovrebbe mirare a svelare il ruolo esatto di questi autoanticorpi nella patofisiologia della BrS ed esplorare il loro potenziale nello sviluppo di terapie mirate, specialmente nei casi di BrS geneticamente sfuggenti.

## **CAPITOLO 2: ATTIVITA' E COMPETENZE DELL'INFERMIERE GENETISTA**

### **2.1 Competenze di base in genetica e ruoli clinici per gli infermieri genetisti**

Come visto nel capitolo precedente, la genetica, negli ultimi vent'anni, sta entrando in maniera sempre più massiccia nella pratica clinica contribuendo alla diagnosi di diverse patologie, come la BrS. A tal proposito, si è resa necessaria una nuova figura professionale, cioè quella del “*genetic nurse*<sup>22</sup>”

È quindi possibile definire il *genetic nurse* come un infermiere con una specifica formazione in genetica, la cui pratica include l'accertamento, la pianificazione, lo sviluppo e la valutazione della dimensione fisica, etica, spirituale e psico-sociale dei consultanti e dei familiari che hanno problemi genetici.

Il *Genetic Nurse* deve essere formato e competente nel ruolo ad identificare le persone che potrebbero trarre beneficio da informazioni genetiche e servizi attinenti;

- personalizzare la modalità d'assistenza;
- sostenere il soggetto a prendere decisioni informate e consapevoli;
- dimostrare le conoscenze del ruolo della genetica e altri aspetti correlati nella specifica condizione del paziente;
- fornire le informazioni necessarie dei test genetici, compresi i limiti;
- riconoscere le limitazioni dettate dalla propria esperienza e dalle proprie conoscenze.

Il *genetic nurse* si inserisce in modo autonomo in consulenza genetica quando la diagnosi clinica è nota e l'esame obiettivo non è richiesto.

In questa situazione il suo ruolo fondamentale è quello di accompagnare il soggetto o la famiglia ad una scelta consapevole. Solo quando la diagnosi è sconosciuta e l'esame obiettivo è richiesto la consulenza genetica viene svolta da un medico genetista e l'infermiere spesso collabora con esso. Altro aspetto fondamentale consiste nel seguire la famiglia nel follow-up.

---

<sup>22</sup> Infermiere genetista

I ruoli clinici per gli infermieri specializzati in genetica sono differenti, e solitamente si occupano principalmente di: oncologia, assistenza neonatale, pediatria, ginecologia, cardiologia.

## **2.2 Consulenza genetica**

La consulenza genetica viene definita dalla “National Society of Genetic Counselors” come un metodo per facilitare l’adattamento alle implicazioni cliniche che si presentano nei pazienti con patologie genetiche.

La consulenza genetica si articola in tre punti:

- interpretazione della storia clinica del paziente al fine di valutare la presenza o il rischio di sviluppare una patologia genetica
- educazione sanitaria alla prevenzione, ai test e alla gestione della patologia
- promuovere scelte informate del paziente.

Il consulente genetico entra in gioco quando la diagnosi è chiara, e si concentra sul paziente fornendo informazioni sull’ereditarietà della patologia e valutando le ripercussioni sul paziente stesso e sulla famiglia.

Negli Stati Uniti i consulenti in genetica specializzati in genetica cardiovascolare sono diventati figure indispensabili nella diagnosi della malattia, nel follow-up e nella gestione dell’aspetto psicologico della malattia.

I ruoli del consulente genetico sono:

- ottenere storie familiari, anamnestiche e mediche;
- effettuare test genetici e fornire informazioni a riguardo ai pazienti ;
- valutare i risultati dei test;
- fornire supporto psicologico ai pazienti e alle famiglie;
- valutare i rischi di sviluppo di patologie genetiche.

## **2.3 Test genetici**

Dopo aver effettuato una consulenza genetica, se ritenuto necessario dal consulente genetico, si passa allo step dei test genetici.

Nel caso della sindrome di Brugada, i test genetici rappresentano uno dei tasselli contribuenti alla diagnosi definitiva della malattia ed alla diagnosi precoce mirata ad altri

membri della famiglia.

Il limite, è che al momento non esistono pannelli di test specifici per effettuare diagnosi di BrS.

I test si dividono in tre tipologie: il test su singolo gene, il test su pannello multigene o su test genomici completi.

- Il test su singolo gene viene effettuato sul *SCN5A* per individuare la possibile mutazione genetica legata alle BrS. Questo test può avere quindi una rilevanza importante se associato ad altre caratteristiche della patologia.
- Un esempio di test accurato su *pannello multigene* è il “Brugada Syndrome MultiGene Panel Blood (BRGGP). Questo test mira a valutare le alterazioni genetiche associate a diversi geni associati alla sindrome di Brugada, in particolare *SCN5A* che codifica per la subunità alfa del canale del sodio. I geni inclusi in questo test e la sensibilità diagnostica possono mutare nel tempo e variare in base al laboratorio.
- Il *test genomico completo* viene effettuato quando i due test precedenti non rilevano particolari alterazioni genetiche in un paziente che manifesta le caratteristiche cliniche della patologia. Viene considerato come un esame più completo rispetto ai precedenti e permette di effettuare un sequenziamento completo del genoma del paziente.

In genere i pazienti eleggibili ai test genetici sono coloro i quali presentino alto rischio di sviluppare la malattia, ma anche l'eventuale positività al test non implica che il paziente sviluppi le caratteristiche cliniche della patologia. Infatti, molti pazienti possono presentare la mutazione genetica *SCN5A* ma non sviluppare mai la BrS clinica, in altre parole sono GENOTIPO+ e FENOTIPO-. I risultati dei test generalmente sono disponibili dopo 10 settimane.

## 2.4 Screening familiare

Lo screening familiare rappresenta un fattore fondamentale in un paziente con sindrome di Brugada, poiché si tratta di una patologia genetica ereditaria che può manifestarsi in diversi membri della famiglia.

Lo screening comprende l'analisi genomica dei familiari del paziente positivo alla BrS (detto probando), che mira ad ottenere informazioni per:

- predire malattie genetiche;
- valutare presenza di patologie a singolo gene penetrante.

I geni legati alla sindrome di Brugada sono molteplici e si associano a questi più di 500 mutazioni genetiche; è quindi di fondamentale importanza individuare le alterazioni e valutarne la presenza anche in ambito familiare su familiari di PRIMO grado.

## **CAPITOLO 3: ASSISTENZA INFERMIERISTICA AL PAZIENTE CON SINDROME DI BRUGADA**

### **3.1 Riconoscere la patologia**

Effettuare un inquadramento diagnostico della patologia e stilare una conseguente pianificazione assistenziale, appare sempre molto difficoltoso, poiché il paziente con Brs presenta una grande variabilità di sintomi o, al contrario, nessun sintomo. La Brs è una patologia autosomica dominante ereditaria con una varia espressione fenotipica, diagnosticata maggiormente nei soggetti di sesso maschile nella fascia di età 30-50. Per individuare i pazienti a rischio Brs nella popolazione generale, si procede in prima battuta all'anamnesi (familiare di primo grado con sindrome di Brugada, ECG basale positivo) e poi eventualmente si procede con l'iter diagnostico citato precedentemente nel capitolo 1.

Tuttavia, si presentano molti casi di pazienti inconsapevoli di essere affetti dalla sindrome di Brugada che si recano in pronto soccorso o più banalmente in ospedale, per controlli di routine, e scoprono tramite ECG un tracciato tipico Brugada, aspetto analizzato dettagliatamente nel capitolo 4.

L'infermiere, quindi, deve essere competente nelle seguenti attività:

- Individuare pazienti a rischio BrS e verificare la presenza della patologia;
- Saper eseguire (figura 5) e riconoscere un tracciato tipo Brugada (detto BRUGADA-LIKE) a pattern 1, 2 o 3;
- Effettuare una consulenza genetica (genetic nurse);



- Effettuare uno screening familiare (genetic nurse);
- Effettuare un'adeguata educazione sanitaria soprattutto riguardo i FARMACI da evitare;
- Seguire e guidare il paziente nel follow-up.

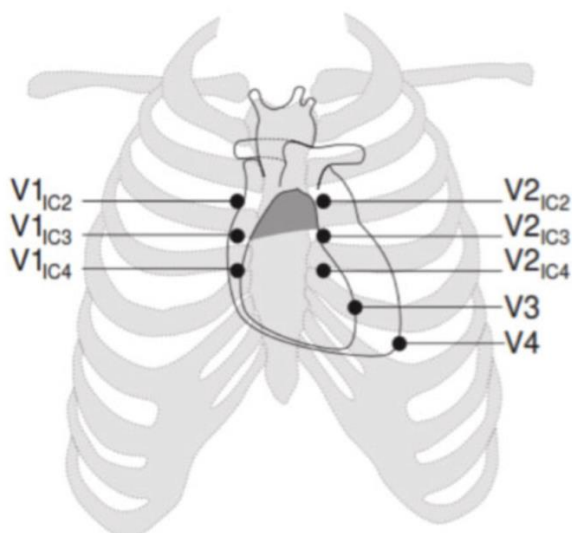


Fig. 5

*Modalità con cui vengono applicati gli elettrodi per esplorare la zona precordiale in cui si può catturare il pattern della BrS. Questo permette di aumentare la possibilità di individuare l'anomalia elettrocardiografica tipica e quindi di fare diagnosi di BrS. Questo accade perché il fenomeno di Brugada, in condizioni basali, occorre in una porzione molto limitata della regione ventricolare destra, i cui potenziali vengono rilevati solo se gli elettrodi sono posti praticamente al di sopra della regione interessata.*

### 3.2 Educazione sanitaria

L'educazione sanitaria e l'educazione genetica compongono un tassello fondamentale del processo di gestione della patologia. Possono essere effettuate da *genetic nurse*, consulenti genetici o genetisti.

L'obiettivo dell'educazione sanitaria è quello di formare ed informare il paziente riguardo tutti gli aspetti della sua patologia: sui rischi, sui comportamenti da promuovere e quelli da evitare, sui sintomi da non sottovalutare, sulle strategie terapeutiche più adeguate per lui, così da renderlo totalmente consapevole sul decorso della malattia.

E' importante educar il paziente sui FARMACI da evitare consegnando una lista specifica da illustrarsi con cura. L'educazione genetica, invece, punta a fornire al paziente informazioni sull'eredità della malattia, sui test genetici, sulla prognosi e sulle strategie di trattamento. I pazienti riferiscono di sentirsi più sicuri conoscendo la patologia, sapendo gestire eventuali complicanze o campanelli d'allarme e sapendo di poter essere sempre in contatto con la struttura curante di riferimento.

### **3.3 Risvolti psicologici**

Ad oggi, è ormai consuetudine porre al centro delle decisioni diagnostiche e terapeutiche il paziente e coinvolgerlo totalmente in queste ultime, processo noto come "*decision making condiviso*".

Inoltre, c'è una forte tendenza a concentrarsi non solo sui risultati "oggettivi" di una malattia, ma anche sul benessere psicologico ed emotivo del paziente. Anche nel campo delle malattie cardiache ereditarie viene sempre più riconosciuto l'importanza ruolo del benessere psicologico ed emotivo del paziente. Una dimensione che potrebbe richiedere ancora di più l'attenzione per il benessere psicologico ed emotivo nei pazienti con cardiopatia ereditaria è che queste condizioni predispongono alla morte cardiaca improvvisa, che può ovviamente causare un disagio molto significativo. In uno studio molto recente<sup>23</sup> pubblicato in *Europace*, i ricercatori danesi hanno esaminato la prevalenza di depressione e ansia di nuova insorgenza a seguito di una diagnosi di sindrome di Brugada. In quello studio, che includeva 223 pazienti con sindrome di Brugada senza una storia di malattia psichiatrica, il 16% dei pazienti ha sviluppato depressione o ansia di nuova insorgenza dopo aver ricevuto una diagnosi di sindrome di Brugada (follow-up mediano 5,0 anni). Inoltre, una presentazione sintomatica della malattia era significativamente associata a depressione o ansia di nuova insorgenza.

### **3.4 Pianificazione assistenziale**

Il processo di pianificazione assistenziale infermieristico viene definito come un metodo sistematico e creativo usato per identificare i punti di forza dell'assistito e per promuoverne il benessere, al fine di erogare un'assistenza infermieristica personalizzata.

---

<sup>23</sup> 9. Jespersen CHB, Krøll J, Bhardwaj P, Winkel BG, Jacobsen PK, Jøns C, e altri, Gravità della manifestazione della sindrome di Brugada e rischio di insorgenza di depressione o ansia: uno studio nazionale danese. *Europace* 2023;25:eua112.

Tale processo, è fondato sul problem-solving, che è il processo di identificazione di un problema, e quindi di pianificazione e attuazione delle fasi per risolverlo. Il processo di pianificazione assistenziale, viene utilizzato come guida con tutte le tipologie di pazienti, e risponde a delle caratteristiche fondamentali:

- è un metodo sistematico
- è un metodo personalizzato
- è utilizzato per fornire assistenza al paziente ma anche ai familiari

Si compone da sei fasi:

- ACCERTAMENTO
- DIAGNOSI INFERMIERISTICA
- PIANIFICAZIONE DEGLI OBIETTIVI E DEI RISULTATI
- PIANIFICAZIONE DEGLI INTERVENTI
- ATTUAZIONE DEGLI INTERVENTI
- VALUTAZIONE.

L'accertamento rappresenta la prima fase del processo e consiste nella raccolta sistematica dei dati oggettivi e soggettivi rilevanti, con l'obiettivo acquisire un quadro complessivo delle condizioni dell'assistito e di come è possibile aiutarlo. La diagnosi, seconda fase del processo di nursing, ha come obiettivo quello di analizzare i dati e trarre conclusioni sullo stato di salute del paziente. È condizionata dalla fase di accertamento e condiziona le attività successive.

Nelle fasi terza e quarta, rispettivamente di pianificazione dei risultati e degli interventi, l'infermiere, con l'aiuto del paziente e dei familiari, deriva dalle enunciazioni diagnostiche i risultati attesi ed identifica gli interventi infermieristici finalizzati al loro conseguimento. Il prodotto finale è un piano di cure infermieristiche olistico, concepito in base ai problemi e alle risorse del singolo.

Segue l'attuazione, cioè la fase in cui l'infermiere svolge le attività necessarie al conseguimento dei risultati dell'assistito.

L'ultima fase è rappresentata dalla valutazione, in cui l'infermiere va a valutare l'efficacia del piano assistenziale formulato in precedenza e se esso abbia portato al raggiungimento degli obiettivi precedentemente formulati. È fondamentale valutare la risposta del paziente agli interventi infermieristici effettuati.

### 3.5 Valutazione del rischio tramite algoritmo specifico e ECG

In questo studio di ricerca, analizzato nel capitolo 4, è stato rivisitato l'algoritmo "Diagnostic algorithm for Brugada syndrome, 2012", e, associato ad uno studio elettrocardiografico, è stata proposta una stratificazione del rischio:

- I pazienti che presentano un ECG normale e risposte negative a tutti agli item dell'algoritmo, sono state classificate come negativi alla Brs e quindi a rischio quasi zero.

- I pazienti con ECG spontaneo, che sussiste anche escludendo altre cause e che confermano di escludere ogni diagnosi differenziale, in presenza di sintomi o familiarità per Brs, sono considerati a rischio medio, e quindi indirizzati ad eseguire accertamenti di 2° livello, come test all'Ajmalina.

- I pazienti con ECG spontaneo, che sussiste anche escludendo altre cause e che confermano di escludere ogni diagnosi differenziale, in presenza di sintomi e familiarità per Brs, in assenza di regressione pattern anche dopo l'esclusione di altri fattori, sono considerati ad alto rischio di sindrome di Brugada o sono considerati direttamente pazienti positivi.

Per ogni classe di rischio, si può definire un piano assistenziale infermieristico basato sulla formazione delle diagnosi infermieristiche NANDA-I con relativa pianificazione degli obiettivi infermieristici NOC e degli interventi NIC.

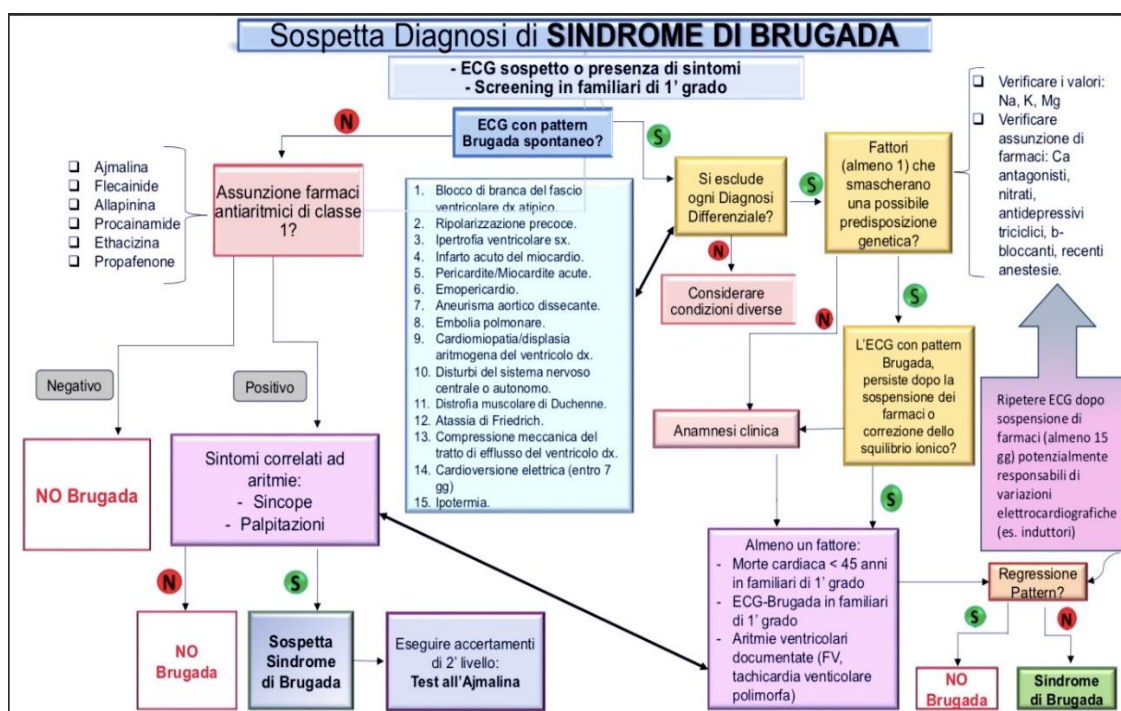


Figura 6: Algoritmo diagnostico BrS

### **3.6 Formulazione diagnosi infermieristica, pianificazione obiettivi/criteri di risultato e attuazione interventi per pazienti a basso rischio**

Per questa tipologia di pazienti a basso rischio, è stato formulato un piano di assistenza infermieristico che comprende 2 diagnosi infermieristiche NANDA-I con i relativi obiettivi NOC e interventi NIC.

#### **Diagnosi infermieristiche:**

- ***Rischio di intolleranza all'attività (00094)***

Vulnerabilità a sperimentare energie fisiche o psichiche insufficienti per continuare o portare a termine le attività quotidiane necessarie o desiderate, che può compromettere la salute

Il paziente può manifestare: senso di affaticamento o debolezza, alterazioni elettrocardiografiche dovute ad aritmie, alternazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa (NANDA-I 2015-2017)

- ***Ansia lieve (00146)***

Vago senso di disagio o di timore, accompagnato da risposte autonome, senso di apprensione causato dalla percezione di un pericolo.

Il paziente può manifestare: agitazione, diminuita produttività, insonnia. (NANDA-I 2015-2017)

#### **Pianificazione obiettivi e criteri di risultato:**

Gli obiettivi correlati alla diagnosi “rischio di intolleranza all'attività” possono essere:

- *Tolleranza all'attività (0005)*
- *Energia psicomotoria (0006)*
- *Parametri vitali (0802)*

Gli outcome correlati alla diagnosi “ansia lieve” possono essere:

- *Autocontrollo dell'ansia (1402)*
- *Coping (1302)*

#### **Attuazione interventi:**

Gli interventi correlati alla diagnosi “rischio di intolleranza all'attività” possono essere:

- *Gestione dell'energia (0180)*
- *Promozione dell'attività fisica (0200)*

Gli interventi correlati alla diagnosi “ansia lieve” possono essere:

- *Terapia di rilassamento (6040)*
- *Miglioramento del coping (5230)*

### **3.7 Formulazione diagnosi, pianificazione obiettivi e attuazione interventi per pazienti a medio rischio**

Per questa tipologia di pazienti a medio rischio, è stato formulato un piano di assistenza infermieristico che comprende 3 diagnosi infermieristiche NANDA-I con i relativi obiettivi NOC e interventi NIC

#### **Diagnosi infermieristiche:**

- ***Paura (00148)***

Risposta ad una minaccia percepita che è consapevolmente riconosciuta come pericolo.

Il paziente può manifestare: nervosismo, apprensione, comportamenti di evitamento, cambiamento nella risposta fisiologica (PA, FC, FR, SpO2). (NANDA-I 2015-2017)

- ***Negazione inefficace (00072)***

Tentativo conscio o inconscio di rifiutare la conoscenza o il significato di un evento allo scopo di ridurre ansia/paura, ma a danno della salute  
Il paziente può manifestare: minimizzazione dei sintomi, fare uso di rimedi casalinghi o non consigliati dal professionista della salute, rifiutare il ricorso all'assistenza sanitaria, spostare la fonte dei sintomi (per esempio ad altri organi). (NANDA-I 2015-2017)

- ***Autostima situazionale scarsa (00120)***

Sviluppo di una percezione negativa del proprio valore in risposta ad una situazione attuale.

Il paziente può manifestare: sensazione di inutilità, comportamento indeciso, sottostima delle proprie capacità di affrontare le situazioni. (NANDA-I 2015-2017)

#### **Pianificazione obiettivi:**

Gli obiettivi correlati alla diagnosi "paura" possono essere:

- *Autocontrollo della paura (1404)*
- *Livello di agitazione (1214)*
- *Parametri vitali (0802)*

Gli obiettivi correlati alla diagnosi "negazione inefficace" possono essere:

- *Accettazione del proprio stato di salute (1300)*
- *Comportamento di adesione: farmaci prescritti (1623) e attività prescritte (1632)*
- *Conoscenze: processo patologico (1803)*

Gli obiettivi correlati alla diagnosi "autostima situazionale scarsa" possono essere:

- *Adattamento alla propria disabilità fisica (1308)*
- *Resilienza personale (1309)*
- *Stile di vita equilibrato (2013)*

#### **Attuazione interventi:**

Gli interventi correlati alla diagnosi “paura” possono essere:

- *Gestione dell’ambiente (6480)*
- *Riduzione dell’ansia (5820)*
- *Tecnica calmante (5880)*

Gli interventi correlati alla diagnosi “negazione inefficace” possono essere:

- *Counseling (5240) e sostegno emozionale (5270)*
- *Potenziamento dei sistemi di sostegno (5440)*
- *Orientamento alla realtà (4820)*

Gli interventi correlati alla diagnosi “autostima situazionale scarsa” possono essere:

- *Miglioramento del coping (5230)*
- *Promozione della resilienza (8340)*

### **3.8 Formulazione diagnosi, pianificazione obiettivi e attuazione interventi per pazienti ad alto rischio**

Per questa tipologia di pazienti a medio rischio, è stato formulato un piano di assistenza infermieristico che comprende 4 diagnosi infermieristiche NANDA-I con i relativi obiettivi NOC e interventi NIC

#### **Diagnosi infermieristiche:**

- ***Rischio di perfusione tissutale cardiaca ridotta (00200)***

Vulnerabilità ad una riduzione della circolazione cardiaca (coronarica), che può compromettere la salute.

Il paziente può manifestare: storia familiare di patologie cardiovascolari, insufficiente conoscenza dei fattori di rischio modificabili, ipertensione, ipossia. (NANDA-I 2015-2017)

- ***Ansia di morte (00147)***

Vago e penoso senso di disagio o di paura provocato dalla percezione di una minaccia reale o immaginaria della propria esistenza.

Il paziente può manifestare: paura di una morte prematura, senso di impotenza in relazione alla morte, profonda tristezza. (NANDA-I 2015-2017)

- ***Mancanza di speranza (00124)***

Stato soggettivo in cui la persona ritiene di avere a disposizione alternative limitate o di non avere alcuna alternativa o scelta ed è incapace di mobilitare da sola le proprie energie.

Il paziente può manifestare: diminuzione di iniziativa, alterazione del modello di sonno, diminuite risposte agli stimoli, passività. (NANDA-I 2015-2017)

- ***Gestione della salute inefficace (00078)***

Modello di regolazione e integrazione nella vita quotidiana di un regime terapeutico per il trattamento di una malattia e delle sue sequele, inadeguato per il raggiungimento di specifici obiettivi di salute.

Il paziente può manifestare: incapacità di mettere in atto azioni volte a ridurre i fattori di rischio, scelte di vita quotidiana inefficaci per soddisfare gli obiettivi relativi alla salute. (NANDA-I 2015-2017)

**Pianificazione obiettivi:**

Gli obiettivi correlati alla diagnosi “rischio di perfusione cardiaca ridotta” possono essere:

- *Perfusione tissutale: cardiaca (0405)*
- *Conoscenze: comportamento relativo alla salute (1805)*
- *Efficacia della pompa cardiaca (0400)*

Gli obiettivi relativi alla diagnosi “ansia di morte” possono essere:

- *Accettazione del proprio stato di salute (1300)*
- *Livello di depressione (1208)*
- *Speranza (1201)*

Gli obiettivi relativi alla diagnosi “mancanza di speranza” possono essere:

- *Equilibrio dell'umore (1204)*
- *Volontà di vivere (1206)*
- *Autogestione della patologia cronica (3102)*

Gli obiettivi relativi alla diagnosi “gestione della salute inefficace” possono essere:

- *Controllo dei sintomi (1608)*
- *Comportamento di adesione (1601)*
- *Partecipazione alle decisioni sull'assistenza sanitaria (1606)*



### **Attuazione interventi:**

Gli interventi correlati alla diagnosi “rischio di perfusione cardiaca ridotta” possono essere:

- *Gestione del rischio cardiaco (4050)*
- *Monitoraggio dei parametri vitali (6680)*

Gli interventi relativi alla diagnosi “ansia di morte” possono essere:

- *Sostegno emozionale (5720)*
- *Gestione dell’umore (5330)*
- *Miglioramento del coping (5230)*

Gli interventi relativi alla diagnosi “mancanza di speranza” possono essere:

- *Ispirare speranza (5310)*
- *Gruppo di sostegno (5430)*
- *Presenza (5340)*

Gli interventi relativi alla diagnosi “gestione della salute inefficace” possono essere:

- *Facilitazione dell’autoresponsabilità (4480)*
- *Gestione dei farmaci (2380)*
- *Miglioramento dell’autoefficacia (5395)*

## **CAPITOLO 4: STUDIO DI RICERCA OSSERVAZIONALE ”FOCUS ASSISTENZIALE NELLA SINDROME DI BRUGADA”**

### **4.1 Introduzione**

*“La sindrome di Brugada è una patologia basata su alterazioni genetiche, le quali possono risultare pericolose o addirittura letali per la vita del paziente. Molti soggetti ne vengono a conoscenza tramite screening familiari, poiché consapevoli di avere in famiglia membri portatori di tali alterazioni, altri scoprono di essere affetti dalla BrS solo in seguito alla manifestazione di segni clinici, i quali molte volte includono morte cardiaca improvvisa, altri ancora, scoprono di essere positivi alla sindrome di Brugada casualmente, come per esempio durante esami (soprattutto ECG) eseguiti per altre ragioni”.*

Il pattern ECG di Brugada di tipo 1 è caratterizzato da un innalzamento del punto J di .2 mV con innalzamento del tratto ST e inversione dell'onda T in almeno una derivazione ECG precordiale destra, V1 o V2, posizionata nel secondo, terzo o quarto spazio intercostale. Può presentarsi spontaneamente o essere indotto dall'esposizione a farmaci che bloccano i canali del sodio o dalla febbre. È obbligatorio escludere altre condizioni che possano spiegare il pattern di tipo 1, le cosiddette fenocopie.

Il pattern di tipo 1 può anche essere indotto dalla somministrazione di un farmaco bloccante i canali del sodio come test diagnostico in pazienti che si sospetta abbiano una Sindrome di Brugada "latente", ma senza un ECG spontaneo di tipo 1.

Il rischio di FV ricorrente tra i pazienti che presentano AC (Arresto cardiaco) è del 48% a 10 anni. L'impianto di un ICD è quindi indicato nei pazienti sintomatici affetti da BrS che sono sopravvissuti ad AC o in cui si è documentato una tachicardia ventricolare spontanea sostenuta. Circa un terzo dei pazienti affetti da BrS presenta una sincope. Il rischio di eventi aritmici nei pazienti con BrS con sincope inspiegabile è 4 volte superiore a quello dei pazienti asintomatici. Un'anamnesi dettagliata del paziente, che includa l'assenza di prodromi o di fattori scatenanti specifici, è essenziale per distinguere la sincope aritmica da quella non aritmica. Tuttavia, l'eziologia della sincope è difficile da determinare fino al 30% dei pazienti con BrS.

I pazienti asintomatici rappresentano la maggioranza dei pazienti con BrS di nuova diagnosi, con un'incidenza di eventi aritmici dello 0,5% all'anno. La stratificazione del rischio in questi pazienti rimane difficile (ESC Guidelines, 2022)

Lo studio di ricerca osservazionale qui presentato fa un FOCUS su quest'ultima categoria.

## 4.2 Obiettivo

L'obiettivo principale della ricerca è quello di individuare pazienti che accedono in ospedale per svariati motivi, e, tramite esami di routine, vengono a conoscenza di essere affetti dalla sindrome di Brugada.

Per identificare meglio l'obiettivo della ricerca, è stato formulato il seguente PICO:

**Problema/Popolazione:** pazienti adulti in accesso in ospedale per svariati motivi.

**Intervento:** sottoporre un campione casuale di pazienti ad un ECG.

**Confronto:** sottoporre gli stessi pazienti ad un algoritmo diagnostico per la sindrome di Brugada, contenente diagnosi differenziali e anamnesi clinica, per confermare o ribaltare l'eventuale sospetto diagnostico dato dall'ECG.

**Outcome:** individuare una percentuale di pazienti inconsapevolmente affetti da sindrome di Brugada.

### 4.3 Quesiti di ricerca

Nell'elaborazione del seguente studio sono stati formulati dei quesiti sui quali delineare i criteri fondanti della ricerca:

**Prevalenza:**

Qual è la prevalenza della sindrome di Brugada in un campione di pazienti che accedono all'ospedale per motivi non cardiologici?

**Fattori di rischio:**

Quali fattori demografici (età, sesso, storia familiare) sono associati alla presenza di segni di sindrome di Brugada nei pazienti esaminati?

**Manifestazioni cliniche:**

Quali sono le manifestazioni cliniche più comuni riscontrate nei pazienti diagnosticati con sindrome di Brugada in questo campione?

**Comorbidity:**

Esiste un'associazione tra la sindrome di Brugada e altre condizioni cardiache o patologie comorbili nei pazienti arruolati nello studio?

**Diagnosi casuale:**

In quale percentuale i pazienti diagnosticati con sindrome di Brugada sono stati identificati casualmente durante esami per altre condizioni?

**Conoscenza della patologia:**

Quanti pazienti affetti da sindrome di Brugada erano consapevoli della loro condizione prima della diagnosi?

**Impatto della diagnosi:**

Come influisce la diagnosi di sindrome di Brugada sulla gestione clinica e sulle raccomandazioni di trattamento per i pazienti?

**Differenze geografiche:**

Ci sono differenze significative nella prevalenza della sindrome di Brugada tra diverse aree geografiche o popolazioni?

## **MATERIALI E METODI**

### **4.4 Disegno di ricerca**

Il disegno di ricerca dello studio è un'indagine osservazionale di tipo trasversale, che si pone l'obiettivo di somministrare un ECG ed un algoritmo diagnostico ad un campione casuale di pazienti afferenti in ospedale per identificare quanti di loro presentino segni di BrS.

Scopo dello studio è verificare se l'utilizzo di questi strumenti potrebbe essere considerato un valido ausilio per identificare i pazienti non consapevoli di essere affetti dalla BrS e di conseguenza indirizzarli eventualmente verso un approfondimento diagnostico di secondo livello, alla consulenza genetica e verso un iter specifico.

La combinazione *ECG + algoritmo diagnostico*, quindi, potrebbe dimostrarsi molto utile nella seppur piccola, ma consistente, eventualità che si riscontrino pazienti positivi alla Brs fino a quel momento inconsapevoli della loro condizione.

### **4.5 Popolazione**

La popolazione di riferimento per questo studio comprende pazienti adulti, indistintamente uomini e donne, di età pari o superiore a 18 anni, che accedono agli ospedali coinvolti, ovvero negli Stabilimenti Ospedalieri "C.&G. Mazzoni" di Ascoli Piceno e "Madonna del Soccorso" di San Benedetto del Tronto.

Questa popolazione è rappresentativa di un'ampia molteplicità di condizioni cliniche, in quanto i pazienti si presentano per motivi vari, inclusi quelli di emergenza e programmati, nelle UU.OO di Pronto Soccorso, Day Hospital Oncologico e Cardiologia. Non sono stati imposti criteri di esclusione relativi alle patologie pregresse, permettendo così di includere pazienti con diverse storie cliniche.

Questa strategia consente di ottenere dati più generali e rappresentativi sulla prevalenza della sindrome di Brugada in una coorte di popolazione "ospedaliera".

### **4.6 Campione**

E' stato effettuato un campionamento di convenienza, arruolando 100 pazienti adulti, indistintamente uomini e donne, di età pari o superiore a 18 anni, selezionati in maniera del tutto casuale. Questi pazienti sono stati selezionati tra coloro che si sono recati presso

i due Stabilimenti Ospedalieri per varie condizioni cliniche, escludendo specificamente la sindrome di Brugada.

Il campione è stato scelto in modo casuale per garantire che i risultati ottenuti siano rappresentativi della popolazione generale.

Questa scelta metodologica mira a identificare la prevalenza della sindrome di Brugada nel contesto clinico generale, fornendo informazioni utili per una diagnosi precoce della patologia.

#### **4.7 Setting**

Lo studio è stato condotto presso gli Stabilimenti Ospedalieri “C.&G. Mazzoni” di Ascoli Piceno coinvolgendo le Unità Operative di Pronto Soccorso e Day Hospital Oncologico, e “Madonna del Soccorso” di San Benedetto del Tronto, Unità Operativa di Cardiologia. Questi contesti ospedalieri sono stati scelti per garantire un accesso diversificato a pazienti adulti che si presentano per varie condizioni cliniche. La raccolta dei dati è avvenuta attraverso elettrocardiogrammi a 12 derivazioni (ECG12D) e un algoritmo diagnostico per BrS.

Lo studio si è svolto nel periodo Maggio-Settembre 2024.

#### **4.8 Strumenti**

- Elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG12D) è stato utilizzato per identificare segni strumentali compatibili con la sindrome di Brugada. Gli ECG sono stati eseguiti su tutti i pazienti partecipanti allo studio al fine di individuare eventuali anomalie tipiche nel tracciato.
- Algoritmo diagnostico per la sindrome di Brugada. Contiene ITEMS riguardo: anamnesi familiare (cardiopatie, familiari di 1° grado deceduti per morte cardiaca improvvisa, aritmie ventricolari), diagnosi differenziale (fondamentale in caso di presenza di pattern Brugada per escludere altre condizioni eventualmente responsabili dell’anomalia elettrocardiografica), predisposizione genetica, assunzione di farmaci aritmici di classe I, sincope.

Entrambi gli strumenti sono stati combinati su tutti e 100 i pazienti arruolati.

#### **4.9 Periodo di analisi**

Lo studio è stato condotto nell’arco temporale dal 1 maggio 2024 al 30 settembre 2024.

Le informazioni sono state raccolte quotidianamente durante il periodo di studio, assicurando che ogni paziente soddisfacesse i criteri di inclusione.

#### 4.10 Raccolta dati

Per svolgere lo studio, i pazienti sono stati sottoposti ad ECG e al questionario sull'algoritmo diagnostico per la sindrome di Brugada.

Il punto nodale e primo item dell'algoritmo è rappresentato dalla traccia ECG precedentemente acquisita: pattern Brugada spontaneo?

Questionario diagnostico per sindrome di Brugada	SI	NO
ECG Brugada con pattern spontaneo?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Assunzione farmaci antiaritmici di classe 1? (almeno uno):		
Ajmalina, Flecainide, Allapinina, Procainamide, Ethazicina, Propafenone	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**Figura 7: Questionario diagnostico per BrS:**

Se il paziente:

- non presenta ECG Brugada spontaneo
- nega l'assunzione di farmaci antiaritmici di classe 1

viene automaticamente classificato come paziente **NON A RISCHIO SINDROME DI BRUGADA**

Questionario diagnostico per sindrome di Brugada	SI	NO
ECG Brugada con pattern spontaneo?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Assunzione farmaci antiaritmici di classe 1? (Ajmalina, Flecainide, Allapinina, Procainamide, Ethazicina, Propafenone)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il paziente presenta sintomi correlati ad aritmie? (almeno uno):		
Sincope/ lipotimia/palpitazioni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anamnesi clinica: (almeno uno)		
Morte cardiaca <45 anni in familiari di 1° grado/ECG Brugada in familiari di 1° grado/aritmie ventricolari documentate (FV/ tachicardia ventricolare polimorfa)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figura 8: Questionario diagnostico per BrS:**

Se il paziente:

- non presenta ECG Brugada spontaneo
- assume farmaci di classe 1

- ha almeno un fattore correlato ad aritmie e un fattore positivo in anamnesi clinica viene considerato **A RISCHIO SINDROME DI BRUGADA**, ed indirizzato ad eseguire accertamenti di 2' livello: **TEST ALL'AJMALINA**

Questionario diagnostico per sindrome di Brugada	SI	NO
ECG Brugada con pattern spontaneo?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si esclude ogni diagnosi differenziale?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**Figura 9: Questionario diagnostico per BrS:**

Se il paziente:

- presenta un ECG Brugada spontaneo
- Non si esclude ogni diagnosi differenziale (consultare algoritmo per elenco)

Si considerano condizioni diverse dalla Sindrome di Brugada, **si va ad analizzare**, cioè, **la condizione o la patologia che caratterizza la diagnosi differenziale.**

Questionario diagnostico per sindrome di Brugada	SI	NO
ECG Brugada con pattern spontaneo?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si esclude ogni diagnosi differenziale?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ci sono fattori (almeno uno) che smascherano una possibile predisposizione genetica?		
Valori alterati di K,Na,Mg/assunzione di farmaci Ca antagonisti, nitrati, antidepressivi triciclici, b-bloccanti, recenti anestesie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REGRESSIONE PATTERN?		

**Figura 10: Questionario diagnostico per BrS:**

Se il paziente:

- Presenta un ECG Brugada spontaneo
- Si esclude ogni diagnosi differenziale
- Ci sono fattori (almeno uno) che smascherano una possibile predisposizione genetica

Si invita il paziente a ripetere l'ECG dopo almeno 15 giorni dalla sospensione di eventuali farmaci o dopo la correzione dei valori di K, Na, Mg.

- **Se il pattern è regredito, il paziente NON SI CONSIDERA A RISCHIO SINDROME DI BRUGADA**
- **Se il pattern NON è regredito, il paziente viene considerato A RISCHIO SINDROME DI BRUGADA**, ed indirizzato ad eseguire accertamenti di 2' livello: **TEST ALL'AJMALINA**

Questionario diagnostico per sindrome di Brugada	SI	NO
ECG Brugada con pattern spontaneo?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si esclude ogni diagnosi differenziale?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ci sono fattori (almeno uno) che smascherano una possibile predisposizione genetica?		
Valori alterati di K,Na,Mg/assunzione di farmaci Ca antagonisti, nitrati, antidepressivi triciclici, b-bloccanti, recenti anestesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Il paziente presenta sintomi correlati ad aritmie? (almeno uno):		
Sincope/ lipotimia/palpitazioni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anamnesi clinica: (almeno uno)		
Morte cardiaca <45 anni in familiari di 1° grado/ECG Brugada in familiari di 1° grado/aritmie ventricolari documentate (FV/ tachicardia ventricolare polimorfa)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Figura 11: Questionario diagnostico per BrS:

Se il paziente:

- Presenta un ECG Brugada spontaneo
- Si esclude ogni diagnosi differenziale
- Non ci sono fattori che smascherano una possibile predisposizione genetica
- Presenta sintomi correlati ad aritmie
- Ha in anamnesi clinica almeno un fattore di rischio

viene considerato **A RISCHIO SINDROME DI BRUGADA**, ed indirizzato ad eseguire accertamenti di 2° livello: **TEST ALL’AJMALINA**.  
**N.B.** Anche se il paziente non presentasse sintomi correlati ad aritmie e non avesse in anamnesi fattori di rischio, ma presentasse un ECG Brugada al basale, escludendo ogni DD, verrebbe considerato **A RISCHIO SINDROME DI BRUGADA** ed indirizzato ad eseguire accertamenti di 2° livello: **TEST ALL’AJMALINA**.

Il questionario per la stratificazione del rischio di sindrome di Brugada è estrapolato dal “Diagnostic algorithm for Brugada syndrome”<sup>24</sup>

**Tutti i pazienti arruolati hanno risposto alle domande del questionario.**

<sup>24</sup> Berne, Paola & Brugada, Josep. (2012). Brugada Syndrome 2012. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 76. 1563-71. 10.1253/circj.CJ-12-0717.



#### 4.11 Elaborazione dei dati

L'elaborazione dei dati è avvenuta tramite fogli di lavoro Microsoft Excel®. I dati sono stati analizzati valutando le percentuali di risposte ricavate dagli items dell'algoritmo diagnostico e delle tracce ECG.

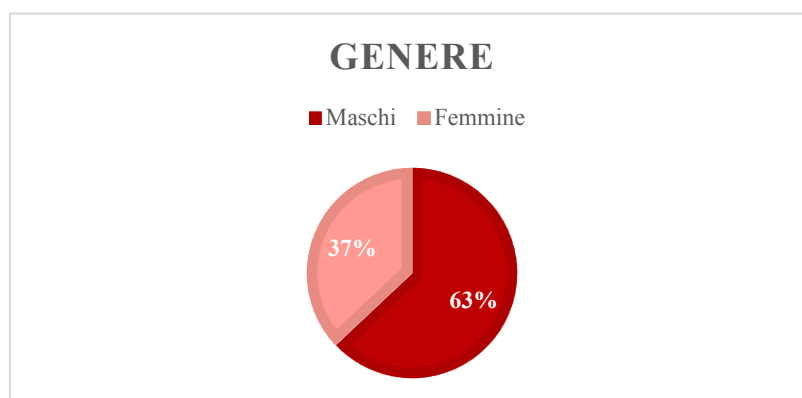
Sono stati inseriti grafici per ottenere una maggiore comprensione dei dati ottenuti.

#### 4.12 Analisi delle tracce ECG e delle risposte agli item dell'algoritmo diagnostico per Brs

Di seguito sono rappresentati i risultati delle risposte agli items dell'algoritmo diagnostico.

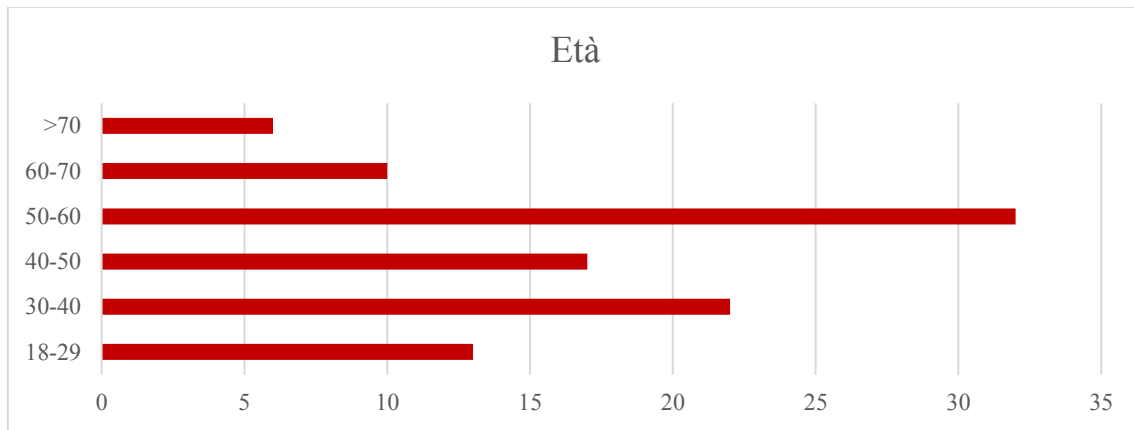
Sono stati inseriti nei primi due grafici sesso ed età dei pazienti anche se non presenti nell'algoritmo, al fine di caratterizzare meglio la popolazione in studio e il target di età.

- *GENERE*



A proposito del genere, è noto che il sesso maggiormente colpito dalla sindrome di Brugada è quello maschile. Il campione in esame si divideva in 63 pazienti di sesso maschile e 37 di genere femminile, scelti in maniera assolutamente casuale in base all'accesso nella struttura ospedaliera al momento della raccolta dei dati per lo studio.

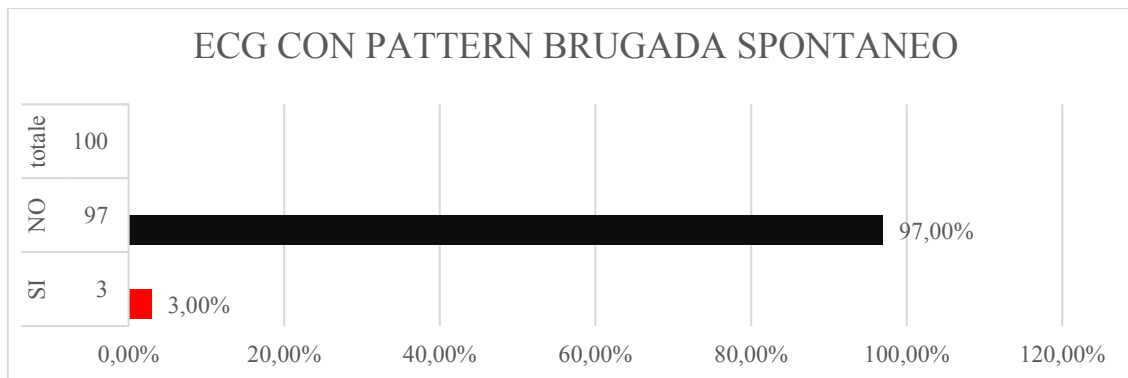
- *ETA'*



I pazienti partecipanti allo studio sono stati divisi in fasce d'età:

- 18-29 anni = 13 pazienti
- 30-40 anni = 22 pazienti
- 40-50 anni = 17 pazienti
- 50-60 anni = 32 pazienti
- 60-70 anni = 10 pazienti
- > 70 anni = 6 pazienti

- *ECG CON PATTERN BRUGADA SPONTANEO?*



Il primo SNODO dell'algoritmo diagnostico per la sindrome di Brugada, riguarda l'ECG. Si va ad indagare se il paziente presenti un ECG positivo o sospetto per pattern Brugada spontaneo, e sulla base di ciò, si procede con gli altri items dell'algoritmo. Come dimostra il grafico, e come era possibile prevedere, la maggioranza del campione preso in esame, non presenta un ECG positivo per la sindrome di Brugada (97%).

È però fondamentale soffermarsi sulla piccola minoranza (3%, tutti uomini) del campione, che presenta all'ECG un pattern compatibile con quello Brugada, su cui porre il focus principale dello studio.

Data la positività dei 3 soggetti al pattern di tipo Brugada, su questi ultimi vengono indagati i restanti items dell'algoritmo:

- *“Si esclude ogni diagnosi differenziale (DD)?*
  - Blocco di branca del fascio ventricolare dx atipico
  - Ripolarizzazione precoce
  - Ipertrofia ventricolare sx
  - Infarto acuto del miocardio
  - Pericardite/miocardite acuta
  - Emopericardio
  - Aneurisma aortico dissecante
  - Embolia polmonare
  - Cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo dx
  - Disturbi del sistema nervoso centrale o autonomo
  - Distrofia muscolare di Duchenne
  - Atassia di Friedrich
  - Compressione meccanica del tratto di efflusso del ventricolo dx
  - Cardioversione elettrica (negli ultimi 7 gg)
  - Ipotermia

Tutti i pazienti dichiarano di non essere affetti da nessuna delle condizioni che caratterizzano la diagnosi differenziale.

Una volta escluse tutte le diagnosi differenziali sopra riportate, si procede nell'algoritmo diagnostico e, l'item successivo, mira ad indagare se il paziente presenti una possibile predisposizione genetica che possa giustificare il tracciato positivo.

*Sono presenti fattori (almeno 1) che smascherano una possibile predisposizione genetica?*

- - Valori ematici di Sodio (Na), Potassio (K), Magnesio (Mg) fuori dal range di norma?

- - Il paziente assume farmaci antiaritmici di classe 1, Ca antagonisti, nitrati, antidepressivi triciclici, b-bloccanti, o ha subito recenti anestesie?

Gli esami ematici di tutti i pazienti risultano nella norma per Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup> e tutti dichiarano di non assumere nessuno dei farmaci sopra citati, né di aver subito recenti anestesie.

Escluse anche le cause che manifestano una possibile predisposizione genetica, si passa al successivo step dell'algoritmo diagnostico:

- *Anamnesi clinica (almeno 1 fattore)*
  - Morte cardiaca <45 anni in familiari di 1° grado?
  - ECG Brugada in familiari di primo grado?
  - Aritmie ventricolari documentate (TV, FV)?
- *Sintomi correlati ad aritmie (almeno 1)*
  - Sincope
  - Palpitazioni.

Dei tre pazienti arruolati:

- Uno di loro riferiva un singolo episodio sincopale di non indagata origine, circa 5 anni prima.
- Uno di loro riferiva episodi sporadici di palpitazione.
- Uno di loro non presentava nessun sintomo tra i precedenti.

Alla luce del tracciato positivo per BrS e dei risultati ottenuti dalla somministrazione degli items dell'algoritmo diagnostico per sindrome di Brugada, i tre pazienti vengono indirizzati ad eseguire un accertamento di 2° livello: test all' Ajmalina.

#### **4.16 Casi clinici**

Per approfondire lo studio, sono stati analizzati le storie cliniche, i motivi di accesso in ospedale e le tracce ECG di due dei tre pazienti con ECG positivo a BrS.

##### **CASO 1**

Paziente uomo di anni 72 giunge in PS per riferito stato confusionale. All'esame obiettivo vigile, orientato e collaborante. Ansioso, sospetta crisi di panico.

PA: 130/85 mmHg.

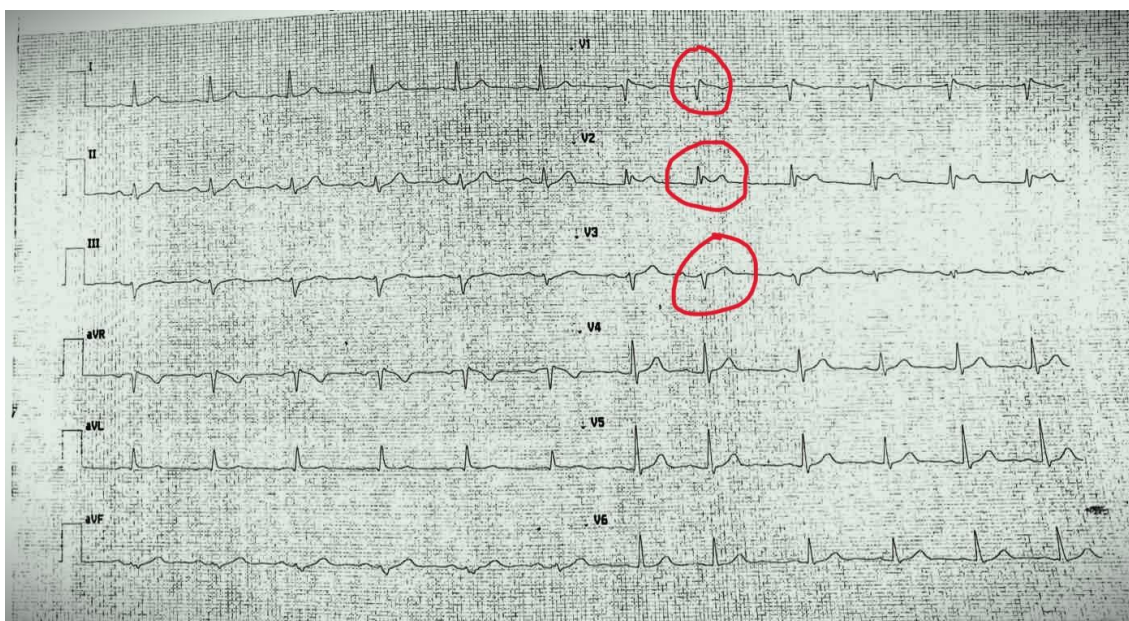
FC: 89 bpm.

FR: 17 atti respiratori al minuto.

SpO2: 97%.

EE nella norma, TC cerebrale negativa.

Il paziente viene sottoposto a ECG di routine che evidenzia un pattern simil-Brugada di tipo 3 (figura 6).



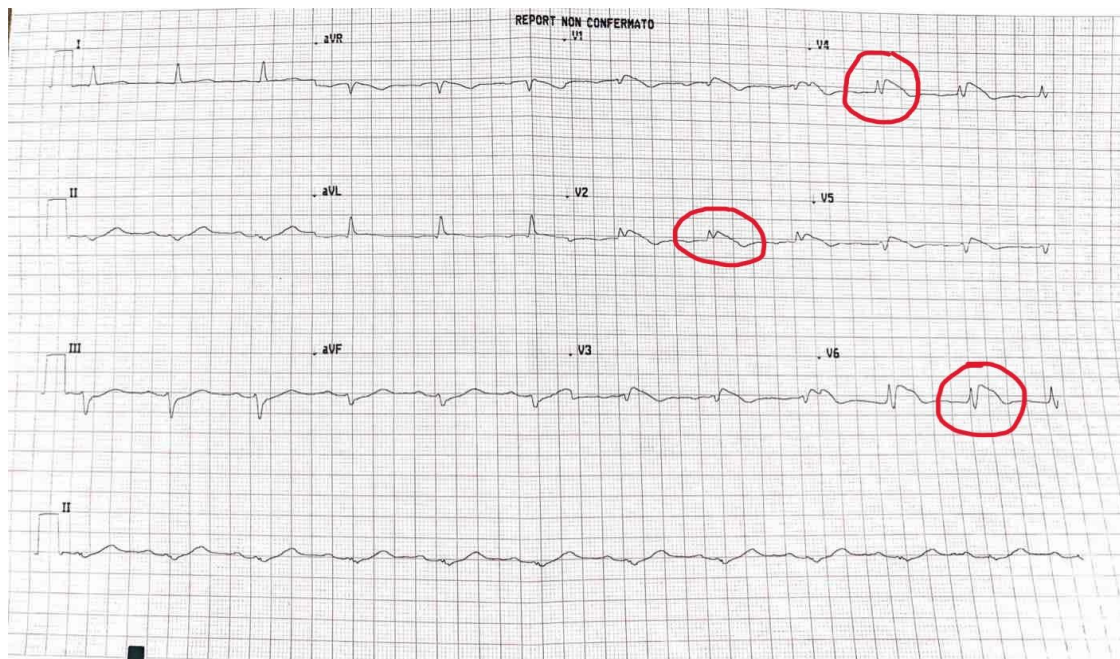
**Fig. 12: Caso 1. Tracciato ECG con pattern simil-Brugada di tipo 3**

Il paziente nega familiarità per morte cardiaca improvvisa, ma riporta un episodio sincopale di origine non diagnosticata, accaduto 5 anni prima. Nega assunzione di farmaci aritmici di classe I, Ca antagonisti, antidepressivi triciclici. Riferisce di sentirsi spesso ansioso e di avvertire tachicardia, riferibile allo stato ansioso ricorrente.

Viene quindi programmato un test all'Ajmalina nella settimana successiva, per confermare o smentire il sospetto di una possibile sindrome di Brugada con ECG positivo per pattern di tipo 3.

Qualche giorno dopo, il paziente si reca presso gli ambulatori di Cardiologia dell'ospedale Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto per sottoporsi al test con il bloccante del sodio alla dose di 1mg/kg in 10 minuti e con monitoraggio continuo ECG.

Al settimo minuto di infusione di Ajmalina, si slatentizza un chiaro pattern Brugada di tipo 1 (figura 7):



**Fig. 13: Caso 1. Tracciato ECG con pattern Brugada di tipo 1 positivo al test all’ajmalina**

Con il test all’Ajmalina e la conseguente slatentizzazione del pattern tipo 1, viene confermato il sospetto di sindrome di Brugada.

Il paziente viene inviato presso un ambulatorio di genetica per sottoporsi a consulenza genetica e ai test genetici. Seguirà screening elettrocardiografico e genetico ai familiari di primo grado per scongiurare il rischio di malattia.

Nel caso di questo paziente, non è indicato l’impianto di defibrillatore impiantabile in quanto non presenta un pattern di tipo 1 spontaneo, bensì di tipo 3. Il paziente riferisce di essersi sottoposto negli anni ad altri elettrocardiogrammi, senza che mai venisse evidenziato un pattern Brugada.

Il follow-up in questo caso comprende ECG annuale e visita cardiologica, educazione sanitaria sullo stile di vita (ridurre al minimo gli episodi febbrili ed intervenire subito con antipiretico, astenersi da farmaci potenzialmente induttori di aritmie, non far uso di sostanze stupefacenti e alcool), riconoscimento tempestivo di eventuali sintomi d’allarme (sincope, palpitazione).

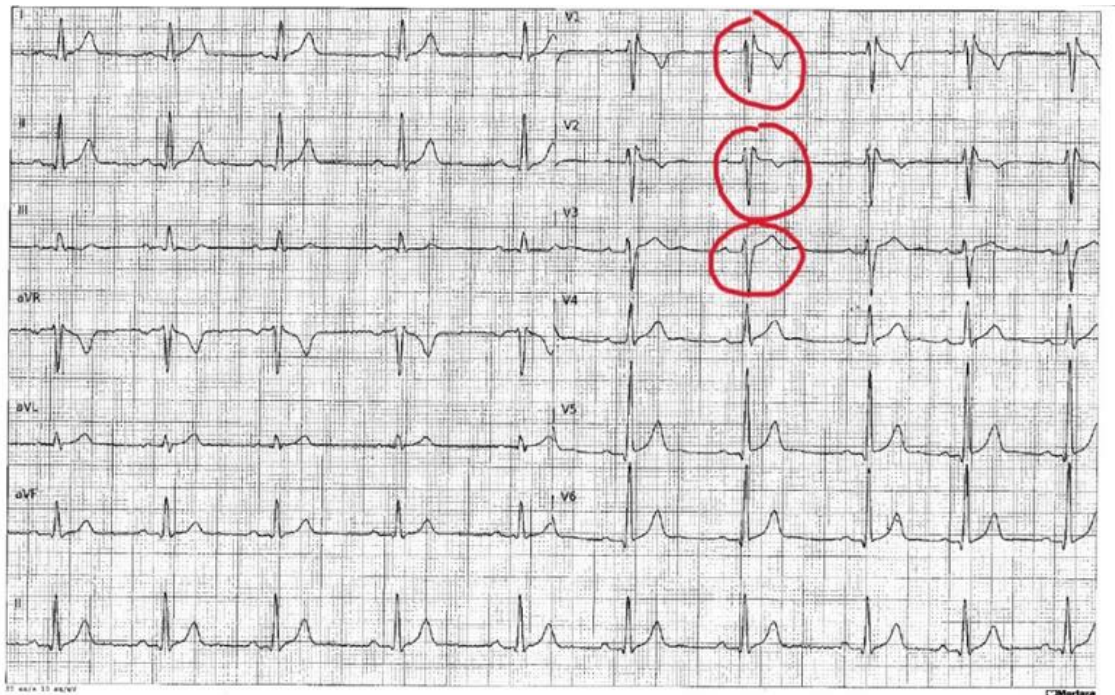
## CASO 2

Uomo di 22 anni giunge in Ambulatorio di Cardiologia dello Stabilimento Ospedaliero “Madonna del Soccorso” di San Benedetto del Tronto per eseguire studio all’Ajmalina



per riscontro di pattern Brugada tipo 2 all' ECG, effettuato in occasione di visita sportiva agonistica, presso ambulatorio convenzionato CONI.

Di seguito l'ECG spontaneo:



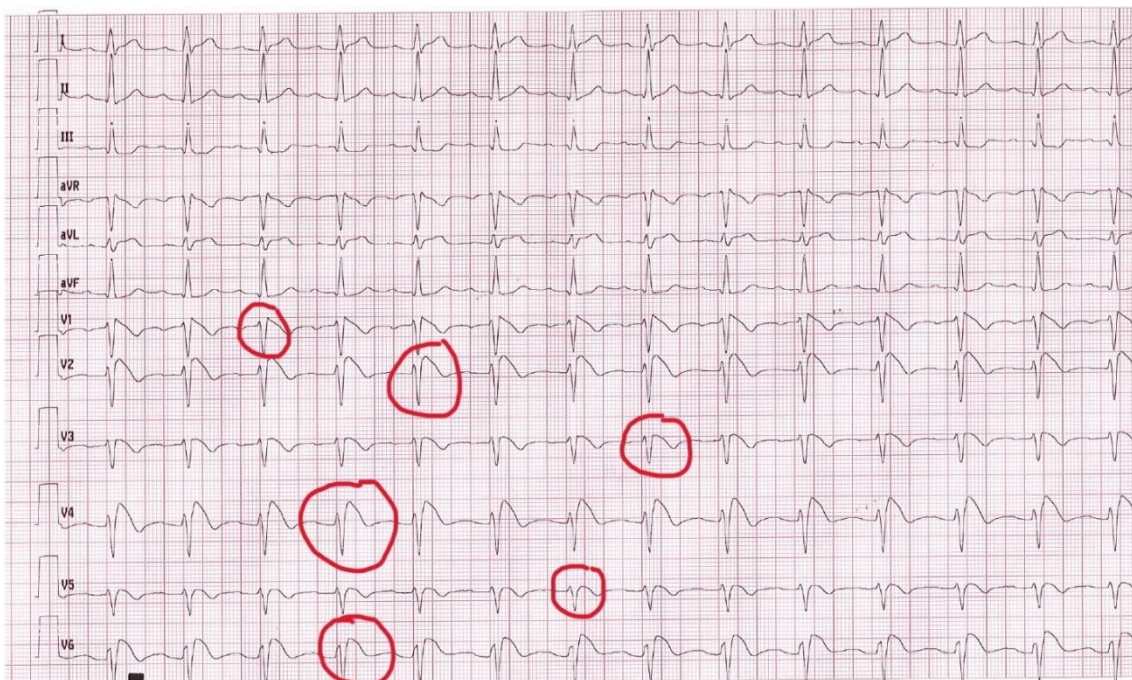
**Fig. 14: Caso 2. Tracciato ECG spontaneo con riscontro pattern Brugada di tipo 2**

Il paziente nega familiarità per morte improvvisa, asintomatico per sincope e cardiopalmo tachicardico. Non assume farmaci di alcun tipo.

Infusione Ajmalina: 1 mg/kg in 10 minuti con monitoraggio continuo ECG per 10 minuti.

Durante induzione, si slatentizza pattern Brugada tipo 1 francamente positivo.

Di seguito, ECG durante infusione di Ajmalina:



**Fig. 15: Caso 2. Tracciato ECG con pattern Brugada di tipo 1 positivo durante Ajmalina**

Anche in questo caso, viene chiaramente confermato il sospetto di Sindrome di Brugada. Il paziente viene indirizzato presso un centro di genetica medica per studio genetico e viene consegnata la lista di farmaci controindicati.

Come nel caso precedente, non è indicato l'impianto di ICD in quanto il soggetto non presenta un pattern di tipo 1 spontaneo, bensì di tipo 2.

Il follow-up anche in questo caso comprende ECG annuale e visita cardiologica, educazione sanitaria sullo stile di vita (ridurre al minimo gli episodi febbrili ed intervenire subito con antipiretico, astenersi da farmaci potenzialmente induttori di aritmie, non far uso di sostanze stupefacenti e alcool), riconoscimento tempestivo di eventuali sintomi allarmanti (sincope, palpitazione).

Sono stati selezionati questi due casi perché rappresentativi di fasce d'età completamente opposte e tipologia di pazienti completamente diverse:

- il caso di un giovane di 22 anni sportivo, il quale esegue ECG per visita medico sportiva agonistica, evidenziando un pattern di tipo 2, slatentizzato al test all'Ajmalina.
- il caso di un 72enne, che giunge in PS per recidiva di ansia/panico, con evidenza casuale di un pattern di tipo 3, poi slatentizzato con test all'Ajmalina.

#### **4.17 Risultati**



Dai risultati ottenuti emerge che il 97% dei soggetti coinvolti nello studio non presenta un ECG di tipo Brugada spontaneo.

Il focus dello studio è mirato invece sulla minoranza, cioè il 3% dei pazienti, che presenta inconsapevolmente un ECG di tipo Brugada al basale.

Si sottolinea che tutti i pazienti coinvolti nello studio si sottopongono all'ECG per molteplici motivi clinici, diversi dalla BrS.

## 5. Discussione

L'obiettivo principale della ricerca era quello di individuare pazienti che accedono in ospedale per svariate cause, e, tramite esami di routine, vengono a conoscenza di essere affetti dalla sindrome di Brugada.

In questa fase, si riesce a dare risposta ai quesiti di ricerca precedentemente formulati:

- *Prevalenza:*  
La prevalenza della sindrome di Brugada nel campione di soggetti selezionato, assimilabile alla popolazione generale, è del 3%, più elevata rispetto a quanto riportato in letteratura.
- *Fattori di rischio:*  
Si evidenzia che non sono stati riscontrati fattori di rischio associati alla sindrome di Brugada, infatti nel nostro campione risultato positivo, nessuno dei pazienti riferisce episodi di morte cardiaca improvvisa in famiglia. Per quanto riguarda fattori demografici come età e sesso, la letteratura scientifica evidenzia che la malattia colpisce più frequentemente gli uomini. Non abbiamo invece indicazioni sull'età, infatti sullo studio si punta ad esaminare due casi clinici opposti tra loro anagraficamente: un uomo di 22 anni e uno di 72.
- *Manifestazioni cliniche:*  
Le manifestazioni cliniche riscontrate nei pazienti positivi sono ~~quasi~~ trascurabili o comunque non rilevanti dal punto di vista clinico.  
Infatti, nei pazienti positivi:
  - un soggetto riferisce di non aver mai avuto sintomi
  - un soggetto riferisce di aver avvertito sporadicamente tachicardia
  - un soggetto riferisce un singolo episodio sincopale avvenuto 5 anni prima non indagato dal punto di vista diagnostico.

- *Comorbidità:*  
Sembra non esserci alcuna relazione tra la sindrome di Brugada e altre condizioni cardiache, poiché i pazienti risultati positivi alla BrS non presentano anomalie cardiache strutturali.
- *Diagnosi casuale:*  
Tutti i pazienti positivi per sindrome di Brugada sono stati individuati casualmente durante esami per altre condizioni cliniche.
- *Conoscenza della patologia:*  
Nessun paziente affetto da sindrome di Brugada era precedentemente al corrente della propria condizione.
- *Impatto della diagnosi:*  
La consapevolezza della patologia risulta il salvavita, in quanto i pazienti sin da subito vengono formati ed informati riguardo le caratteristiche della malattia ed educati ad una corretta gestione della stessa.  
Viene infatti consegnato loro un elenco di farmaci sconsigliati, si punta ad un addestramento all'eventuale riconoscimento precoce dei sintomi e dei comportamenti in generale da attuare e di quelli invece da evitare. Il limite del progetto è sicuramente il numero ristretto del campione preso in esame ed il numero ristretto dei reparti ospedalieri in cui è stato raccolto lo stesso. Il punto di forza del progetto invece è che anche in un campione ristretto di popolazione, è stato comunque individuato un 3% di pazienti precedentemente inconsapevoli di essere affetti dalla sindrome di Brugada, potenzialmente letale.

## **CONCLUSIONI**

In questo studio, sono stati identificati 3 pazienti positivi alla sindrome di Brugada rispetto ai 100 arruolati, corrispondenti al 3% del campione.

Questo risultato evidenzia una potenziale sotto-diagnosi di questa condizione tra pazienti asintomatici appartenenti alla popolazione generale. Tale percentuale è superiore a quella riportata in letteratura medica (0,05-0,2%).

### **Implicazioni Cliniche**

I risultati sottolineano l'importanza di un approccio sistematico per lo screening della sindrome di Brugada, anche in pazienti che si presentano in ospedale per motivi non

prettamente cardiologici. La diagnosi precoce può contribuire a una gestione più efficace e alla prevenzione di eventi avversi potenzialmente fatali.

### **Contributo alla Letteratura**

Questo studio si inserisce nel dibattito crescente sulla prevalenza della sindrome di Brugada e supporta l'idea che una maggiore attenzione diagnostica possa rivelare casi precedentemente non identificati, contribuendo a una migliore comprensione e gestione della patologia.

### **Limiti e Considerazioni Future**

È importante notare che il campione, sebbene rappresentativo, è relativamente piccolo. Ricerche future potrebbero includere campioni più ampi e considerare l'implementazione di screening più ampi per la sindrome di Brugada in contesti ospedalieri.

### **L'Intelligenza Artificiale in questo ambito**

In un prossimo futuro lo screening per BrS potrebbe passare attraverso algoritmi di Intelligenza Artificiale. Vi sono già esperienze pubblicate in tal senso.

Questo cambio di focus ha già fatto parte del lavoro collaborativo tra il gruppo di ricerca Biomedical Signal Processing (BSP) dell'Istituto di tecnologie digitali per cure sanitarie personalizzate (MeDiTech) e l'Istituto Cardiocentro Ticino dell'Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) in Svizzera.

Nel contesto di questo studio, Beatrice Zanchi, dottoranda del MeDiTech, ha sviluppato un sistema di intelligenza artificiale che identifica la sindrome di Brugada concentrandosi esclusivamente su anomalie atriali. Questo approccio si concentra sull'analisi dell'onda P, una parte specifica dell'ECG legata all'attività atriale.

Grazie a questo studio è stata messa in discussione la convenzionale comprensione della sindrome di Brugada e sono state aperte nuove prospettive per metodi diagnostici innovativi, promuovendo una rilevazione e un intervento più tempestivi.

Risultati significativi sono stati pubblicati su *EP Europace Journal*, rivista di Cardiologia, Medicina cardiovascolare e Fisiologia medica della Oxford University Press:

Zanchi, B., Faraci, F. D., Gharaviri, A., Bergonti, M., Monga, T., Auricchio, A., & Conte, G. (2023). Identification of Brugada syndrome based on P-wave features: an artificial intelligence-based approach. *Europace*, 25(11), euad334.

E' uno scenario prossimo, in cui l'ECG, analizzato con sistemi di machine-learning o deep-learning consentirà la diagnosi precoce di cardiopatie ancora SUBCLINICHE o anche di altre patologie extracardiache.

### Considerazioni finali

In conclusione, i risultati di questo studio evidenziano la necessità di migliorare le strategie diagnostiche per la sindrome di Brugada, specialmente nei pazienti che accedono in ospedale per altre problematiche. Un approccio proattivo potrebbe ridurre i rischi associati e migliorare la prognosi di questi soggetti, come suggerito dalle linee guida ESC, riportate nel box sotto:

#### 'What to do' and 'what not to do' messages from the Guidelines

Recommendations for management of patients with Brugada syndrome		
It is recommended that BrS is diagnosed in patients with no other heart disease and a spontaneous type 1 Brugada ECG pattern.	I	C
It is recommended that BrS is diagnosed in patients with no other heart disease who have survived a CA due to VF or PVT and exhibit a type 1 Brugada ECG induced by sodium channel blocker challenge or during fever.	I	C
Genetic testing for SCN5A gene is recommended for probands with BrS.	I	C
Sodium channel blocker test is not recommended in patients with a prior type I Brugada pattern.	III	C
The following is recommended in all patients with BrS: (a) Avoidance of drugs that may induce ST-segment elevation in right precordial leads ( <a href="http://www.brugadadrugs.org">http://www.brugadadrugs.org</a> ). (b) Avoidance of cocaine, cannabis, and excessive alcohol intake. (c) Treatment of fever with antipyretic drugs.	I	C
ICD implantation is recommended in patients with BrS who: (a) Are survivors of an aborted CA, and/or (b) Have documented spontaneous sustained VT.	I	C
Catheter ablation in asymptomatic BrS patients is not recommended.	III	C

- Evitare i farmaci indicati al sito <http://www.brugadadrugs.org> (farmaci antiaritmici Na-bloccanti; farmaci psicotropi antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici; farmaci anestetici/analgesici; altre sostanze quali alcol, droghe illecite, farmaci colinergici e vasospastici intracoronarici).
- Evitare cocaina, cannabis ed uso eccessivo di alcolici.
- Trattare efficacemente la febbre con antipiretici.

## BIBLIOGRAFIA

1. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC).  
*European Heart Journal*, ehac262, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
2. Pedro Brugada MD: The Spanish cardiologist who together with his brother Josep Brugada, first described the Brugada Syndrome.  
*European heart journal*, Pedro Brugada MD | *European Heart Journal* | Oxford Academic; Andros Tofield, Pedro Brugada MD: The Spanish cardiologist who together with his brother Josep Brugada, first described the Brugada Syndrome, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 10, 7 March 2020, Pages 1073–1074, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa068>
3. La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico, Grillo M, Napolitano C, Bloise R, Priori SG. *La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico. Ital Heart J Suppl* 2002;3(9):919-927.
4. Time to consider catheter ablation as an alternative to implantable cardioverter-defibrillator therapy in high-risk patients with Brugada syndrome? | *EP Europace* | Oxford Academic, Giulio Conte, Vincent Probst, *Time to consider catheter ablation as an alternative to implantable cardioverter-defibrillator therapy in high-risk patients with Brugada syndrome?*, *EP Europace*, Volume 25, Issue 12, December 2023, euad338, <https://doi.org/10.1093/europace/euad338>
5. Ajmaline-Induced Abnormalities in Brugada Syndrome: Evaluation With ECG Imaging - Pannone L, Monaco C, Sorgente A, Vergara P, Calborean PA, Gauthey A, Bisignani A, Kazawa S, Strazdas A, Mojica J, Lipartiti F, Al Housari M, Miraglia V, Rizzi S, Sofianos D, Cecchini F, Osório TG, Paparella G, Ramak R, Overeinder I, Bala G, Almorad A, Ströker E, Pappaert G, Sieira J, Brugada P, La

- Meir M, Chierchia GB, de Asmundis C. Ajmaline-Induced Abnormalities in Brugada Syndrome: Evaluation With ECG Imaging. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jan 18;11(2):e024001. doi: 10.1161/JAHA.121.024001. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35023354; PMCID: PMC9238512.
6. Use, misuse, and pitfalls of the drug challenge test in the diagnosis of the Brugada syndrome - PubMed - Wilde AAM, Amin AS, Morita H, Tadros R. Use, misuse, and pitfalls of the drug challenge test in the diagnosis of the Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2023 Jul 14;44(27):2427-2439. doi: 10.1093/eurheartj/ehad295. PMID: 37345279; PMCID: PMC10702857.
  7. Type 1 Brugada Pattern May Be Provoked by Ajmaline in Some Healthy Subjects: Results From a Clinical Trial | *Circulation*; Sami Viskin, Ehud Chorin, Raphael Rosso, Ahmad S. Amin, Arthur A. Wilde, *Diagnosis of Brugada Syndrome With a Sodium-Channel-Blocker Test: Who Should Be Tested? Who Should Not?*, *Circulation*, 150, 8, (642,650), (2024) /doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069138
  8. NaV1.5 autoantibodies in Brugada syndrome: pathogenetic implications | *European Heart Journal* | *Oxford Academic*; Adriana Tarantino, Giuseppe Ciconte, Dario Melgari, Anthony Frosio, Andrea Ghiroldi, Marco Piccoli, Marco Villa, Pasquale Creo, Serena Calamaio, Valerio Castoldi, Simona Coviello, Emanuele Micaglio, Federica Cirillo, Emanuela Teresina Locati, Gabriele Negro, Antonio Boccellino, Flavio Mastrocinque, Žarko Čalović, Stefano Ricagno, Letizia Leocani, Gabriele Vicedomini, Vincenzo Santinelli, Ilaria Rivolta, Luigi Anastasia, Carlo Pappone, *NaV1.5 autoantibodies in Brugada syndrome: pathogenetic implications*, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 40, 21 October 2024, Pages 4336–4348, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae480>
  9. Complete atrioventricular block with prolonged asystolic pause at loop recorder monitoring in a young patient with brugada syndrome and conduction abnormalities: cause of syncope or incidental finding? - PubMed; Martini N, De Lazzari M, Migliore F. Complete atrioventricular block with prolonged asystolic pause at loop recorder monitoring in a young patient with brugada syndrome and conduction abnormalities: cause of syncope or incidental finding? *Eur Heart J*

*Case Rep. 2023 Aug 2;7(8):ytad367. doi: 10.1093/ehjcr/ytad367. PMID: 37614622; PMCID: PMC10442997.*

10. Sodium Channel Blockers Identify Risk for Sudden Death in Patients With ST-Segment Elevation and Right Bundle Branch Block but Structurally Normal Hearts | *Circulation*;  
*Ramon Brugada, Josep Brugada, Charles Antzelevitch, Glenn E. Kirsch, Domenico Potenza, Jeffrey A. Towbin, and Pedro Brugada.*  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.5.510> (2000)
11. Cannabinoid-Induced Brugada Syndrome: A Case Report | *Cureus*;  
*Stockholm S C, Rosenblum A, Byrd A, et al. (June 14, 2020) Cannabinoid-Induced Brugada Syndrome: A Case Report. Cureus 12(6): e8615. doi:10.7759/cureus.8615*
12. A Rare yet Morbid Complication of Cocaine Use: Brugada Type 1 on Electrocardiogram | *Cureus*; *Noori M, Fichadiya H, Jesani S, et al. (April 20, 2022) A Rare yet Morbid Complication of Cocaine Use: Brugada Type 1 on Electrocardiogram. Cureus 14(4): e24309. doi:10.7759/cureus.24309*
13. Implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome: the importance of a correct patient stratification - PubMed - *Dendramis G. Implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome: the importance of a correct patient stratification. Eur Heart J. 2024 Aug 16;45(31):2894. doi: 10.1093/eurheartj/ehae393. PMID: 38973020.*
14. A Case of Young Brugada Syndrome Patient With Implantable Cardioverter Defibrillator Complication Requiring Device Extraction and Reimplantation - PubMed - *Khan Z. A Case of Young Brugada Syndrome Patient With Implantable Cardioverter Defibrillator Complication Requiring Device Extraction and Reimplantation. Cureus. 2023 Aug 16;15(8):e43576. doi: 10.7759/cureus.43576. PMID: 37719594; PMCID: PMC10503666.*
15. Use of Nonrecommended Drugs in Patients With Brugada Syndrome: A Danish Nationwide Cohort Study | *Journal of the American Heart Association*; *Camilla H B Jespersen, Johanna Krøll, Priya Bhardwaj, Bo Gregers Winkel, Peter Karl Jacobsen, Christian Jøns, Jens Haarbo, Jens Kristensen, Jens Brock Johansen, Berit*

- T Philbert,Sam Riahi,Christian Torp-Pedersen,Lars Køber,Jacob Tfelt-Hansen,Peter E Weeke; Severity of Brugada syndrome disease manifestation and risk of new-onset depression or anxiety: a Danish nationwide study, *Europace*, **25**, 5, (2023).<https://doi.org/10.1093/europace/euad112>
16. Brugada Syndrome: When Strict Treatment of Febrile Episodes Really Matters - PubMed - DeBoer R, Muthuswamy B, Hingorani R. *Brugada Syndrome: When Strict Treatment of Febrile Episodes Really Matters. J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2022 Nov 7;12(6):104-107. doi: 10.55729/2000-9666.1104. PMID: 36816169; PMCID: PMC9924634.
  17. Therapy for the Brugada syndrome - PubMed - Antzelevitch C, Fish JM. *Therapy for the Brugada syndrome. Handb Exp Pharmacol.* 2006;(171):305-30. doi: 10.1007/3-540-29715-4\_12. PMID: 16610350; PMCID: PMC1474239.
  18. Sindrome di Brugada: diagnosi e stratificazione del rischio | Giornale Italiano di Cardiologia - Organo ufficiale di Italian Federation of Cardiology e Società Italiana di Chirurgia Cardiaca; Sciarra L, Sitta N, Marras E, Allocca G, Delise P. *Sindrome di Brugada: diagnosi e stratificazione del rischio. G Ital Cardiol* 2010;11(10 Suppl. 1):107S-113S. doi 10.1714/660.7700
  19. Risk stratification of sudden cardiac death in asymptomatic female Brugada syndrome patients: A literature review - Leung - 2023 - Annals of Noninvasive Electrocardiology - Wiley Online Library - Asvestas D, Tse G, Baranchuk A, Bazoukis G, Liu T, Saplaouras A, Korantzopoulos P, Goga C, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. *High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018 Mar 8;18:58-64. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.03.001. PMID: 29876505; PMCID: PMC5988483.
  20. Patient-reported outcome measures on mental health and psychosocial factors in patients with Brugada syndrome - PubMed - Six S, Theuns P, Libin P, Nowé A, Pannone L, Bogaerts B, Jaxy S, Olsen C, Pappaert G, Grau I, Sieira J, Van Dooren S, Scheirlynck E, Nekkebroeck J, Mallefroy M, de Asmundis C, Bilsen J. *Patient-reported outcome measures on mental health and psychosocial factors in patients with Brugada syndrome. Europace.* 2023 Aug 2;25(9):euad205. doi: 10.1093/europace/euad205. PMID: 37772950; PMCID: PMC10540670.



21. Role of Catheter Ablation for Ventricular Arrhythmias in Brugada Syndrome - PubMed - Chokesuwattanaskul R, Nademanee K. Role of Catheter Ablation for Ventricular Arrhythmias in Brugada Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Apr 24;23(5):54. doi: 10.1007/s11886-021-01479-2. PMID: 33893882; PMCID: PMC8068636.
22. Protocollo operativo per il test di induzione di Pattern tipo 1 Brugada con farmaci antiaritmici di Classe I - *AIAC - Area Educational e Competence dell'AIAC, 2021*
23. A rare case of Brugada syndrome induced by hyperglycemia | Archive of Clinical Cases; Knopp, B. W., Pierce, B., Muppala, V., Rosman, J., & Parmar, J. (2021). *A rare case of Brugada syndrome induced by hyperglycemia. Archive of Clinical Cases, 8(2), Arch Clin Cases 2021; 8(2):25-30. <https://doi.org/10.22551/2021.31.0802.10181>*
24. Implantable Loop Recorders in patients with Brugada Syndrome: the BruLoop Study | EP Europace | Oxford Academic; M Bergonti, F S Sacher, E A Arbelo, L Crott, A S Sabbag, M C Casella, J S Saenen, I S Sfondrini, C D A De Asmundis, J B Brugada, C T Tondo, P S Schwarz, M G Haissaguerre, A A Auricchio, G C Conte, *Implantable Loop Recorders in patients with Brugada Syndrome: the BruLoop Study, EP Europace, Volume 26, Issue Supplement\_1, May 2024, euae102.495, <https://doi.org/10.1093/europace/euae102.495>*
25. Asymptomatic Brugada patients: long-term prognosis from a large prospective study | European Heart Journal | Oxford Academic; C Giustetto, F Gaita, N Cerrato, A M Martino, M Millesimo, A Saglietto, G Bonacchi, L Barbonaglia, F Bianchi, G M De Ferrari, L Calo', *Asymptomatic Brugada patients: long-term prognosis from a large prospective study, European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement\_2, November 2023, ehad655.327, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.327>*
26. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report - PubMed - Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society

- of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. Circulation. 2002 Nov 5;106(19):2514-9. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a. PMID: 12417552.*
27. Brugada syndrome: report of the second consensus conference - PubMed - Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. *Brugada syndrome: report of the second consensus conference. Heart Rhythm. 2005 Apr;2(4):429-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.01.005. Erratum in: Heart Rhythm. 2005 Aug;2(8):905. PMID: 15898165.*
28. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis - PubMed - Conte G, Sieira J, Sarkozy A, de Asmundis C, Di Giovanni G, Chierchia GB, Ciconte G, Levinstein M, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, Saenen J, Saitoh Y, Pappaert G, Brugada P. *Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):1869-74. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.060. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055942.*
29. Brugada Syndrome | JACC: Clinical Electrophysiology; Andrew D. Krahn, Elijah R. Behr, Robert Hamilton, Vincent Probst, Zachary Laksman, and Hui-Chen Han. *J Am Coll Cardiol EP. 2022 Mar, 8 (3) 386–405*
30. Fever-induced Brugada pattern: How common is it and what does it mean? - PMC - Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, Halkin A, Rosso R, Ben-Shachar S, Antzelevitch C, Viskin S. *Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? Heart Rhythm. 2013 Sep;10(9):1375-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.030. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23872691; PMCID: PMC3832740.*

## ***RINGRAZIAMENTI***

Al termine di questo elaborato, volevo ringraziare tutte le persone che sono sempre state per me un supporto costante in questo percorso lungo e a volte tortuoso, ma pieno di soddisfazioni.

Un sentito ringraziamento va al mio relatore, il Dottor Parato, per avermi da subito appoggiato nella scelta dell'argomento, per avermi dispensato preziosi consigli a riguardo, e per avermi guidato nella stesura.

Non meno importante è stato l'aiuto della mia correlatrice, la dottoressa Tiziana Traini, sempre pronta a rispondere ad ogni mio dubbio e ad indirizzarmi nei momenti di indecisione con una parola di conforto. Grazie prof!

Il ringraziamento più grande è per mamma e papà, miei indiscussi sostenitori da sempre. Senza di voi non sarei sicuramente potuta arrivare fin qua. Grazie a voi per avermi accompagnato nel cambio del percorso di studi, senza mai giudicarmi o farmi sentire sbagliata, sapete che per me è stato davvero importante. Grazie mamma per avermi cresciuta a tua immagine e somiglianza: ho preso da te la forza, la tenacia, la determinazione e la fame di indipendenza: ora ho le carte in regola per guardare la vita a testa alta. Grazie per esserci sempre stata durante questo percorso, per avermi insegnato che le cose semplici non sono tanto soddisfacenti quanto le cose difficili e sudate, per avermi ascoltato e dispensato parole incoraggianti durante i momenti difficili, per avermi semplicemente abbracciato quando ne avevo bisogno, senza aggiungere altro. Riecheggerà per sempre nella mia memoria la tua voce, sull'uscio della porta, prima di ogni esame "mandami un messaggio appena sai qualcosa".

Grazie papà per esserci sempre stato, seppur silenziosamente come sei, sappi che attraverso i tuoi gesti e le tue poche parole, è sempre trapelato tutto, a dimostrazione del fatto che, come dici sempre tu, tante chiacchiere non servono. Forse stavolta devo darti ragione! Grazie per avermi insegnato il valore del sacrificio e del lavoro, per esserti sempre fatto in quattro noi. Rimarranno per sempre indelebili per me i messaggi dopo ogni esame "com è ita".

Grazie a mio fratello Andrea, con cui non siamo soliti esprimere il nostro affetto a parole, ma che saremmo disposti a tutto l'uno per l'altro. Ho perfettamente idea dell'orgoglio che proverai in questo giorno a vedermi con la corona in testa, anche se non me l'hai mai detto. Ad Evodia, sempre presente, mia sostenitrice dagli albori di questo percorso, fiera della cognata infermiera, grazie!

Alle mie nonne ed ai miei nonni, tesori che custodisco gelosamente ogni giorno, grazie per avermi sostenuto sempre, a prescindere. Perché non è mai mancata la chiamata dopo ogni esame, non è mai mancata una parola di incoraggiamento, so oggi di avervi resi così orgogliosi che più orgogliosi non si può. E mi scoppia il cuore di gioia. Vi amo.

A zio Simone, per avermi incoraggiato da sempre ad essere libera, ad uscire dagli schemi, a non seguire le convenzioni, a studiare per realizzare tutto ciò, per essere sempre presente anche a distanza.

Un ringraziamento speciale va a Lidia. Non saprei da dove cominciare, nel dubbio iniziamo dalla pasta pomodorini e 'nduja, la mia preferita! Grazie per avermi capita dal primo momento, quasi senza conoscermi... per avermi presa per mano in questo viaggio e non avermi mai lasciata fino ad oggi, proteggendomi dai numerosi ostacoli incontrati. Grazie per aver nutrito svariate volte il mio stomaco e la mia mente, per essere stata in questi anni un fisso punto di riferimento, a livello accademico e non.

Non scorderò facilmente le lezioni di biochimica, fisiologia, anatomia e...di vita.

Sei stata il mio punto di riferimento, di sfogo, di appoggio...un'amica, una zia, una sorella maggiore, intercambiabile all'occorrenza. Credo che quella fredda sera di novembre di qualche anno fa, non sia stata proprio una casualità...doveva andare così! A Marianna e Augusto...i miei compagni di viaggio...senza i quali nulla sarebbe stato uguale, grazie a voi per ogni momento condiviso insieme, per aver cercato il vostro sguardo ogni qualvolta ne avessi bisogno e per averlo sempre trovato, perché con voi sono sempre a casa. Siete stati per me il porto ed il posto sicuro, quei fratelli maggiori su cui puoi sempre contare, quelli con cui puoi parlare di tutto, quelli mai pronti a giudicarti, quelli sempre pronti a darti un consiglio, quelli che più semplicemente si chiamano amici.

Grazie a voi per le mille avventure insieme, grazie per esserci stretti forte quando sembrava impossibile andare avanti, con il connubio perfetto di forza, razionalità e sarcasmo, eccoci qua vincitori! Vi voglio bene

A Giulia, amica sin dai tempi dell'eloquio incerto, con cui davvero non ho bisogno di parlare per farmi capire. Grazie per avermi supportato e sopportato in questo viaggio tanto difficile quanto appassionante. Sappi che la tua presenza è sempre stata per me una sicurezza, una certezza, un punto di riparo. Grazie per essere sempre la mia più grande sostenitrice e per gioire prima di me dei miei successi. Per avermi ascoltato nei momenti difficili, per avermi spronato sempre e per non avermi mai fatto sentire sola. Per nutrire ogni giorno questa amicizia che dura ormai da più di 20 anni con

risate illimitate, anche e soprattutto senza motivo, come piace a noi. Perché noi siamo così.

A Paolo, per il quale sono sempre stata la “dottoressa”, senza titolo. Da oggi avrai un motivo in più per salutarmi con un “dottoressa come stai?” Grazie per avermi dimostrato in così poco tempo una stima così grande, ovviamente reciproca. Hai in mano un tesoro, lo stai custodendo in maniera impeccabile e so che continuerai a farlo!

Agli amici di sempre: Lorenzo, Francesco, Valerio, Alessandro... le mie guardie del corpo da oltre 20 anni, gelosi come fratelli, a cui voglio un bene che non riesco a descrivere a parole.

Alle amiche speciali: Betta, Vanessa, Elisabetta, Laura, Benedetta... grazie per aver sopportato ad ogni cena argomenti medici ed infermieristici mai mancanti nel mio repertorio ma ora... è comodo avere un'amica infermiera!! Grazie per esserci sempre e per desiderare sempre il meglio per me.