



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Infermieristica

**L'ASPETTATIVA DI VITA  
NEL PAZIENTE CON  
SINDROME DI BRUGADA**

Relatore: Chiar.ma  
**Dott.ssa Tiziana Traini**

Tesi di Laurea di:  
**Noemi Citeroni**

**A.A. 2018/2019**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1: ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE</b> .....	2
1.1 Il pericardio .....	2
1.2 Struttura della parete cardiaca .....	2
1.3 Configurazione interna del cuore .....	3
1.4 Sistema di conduzione .....	5
1.5 I flussi ionici ed il potenziale d'azione.....	5
1.6 Interpretazione elettrocardiografica.....	7
<b>CAPITOLO 2: LA SINDROME DI BRUGADA</b> .....	9
2.1 Introduzione alla patologia .....	9
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Sintomatologia e fattori scatenanti .....	11
2.4 Diagnosi.....	12
2.5 Diagnosi differenziale.....	13
<b>CAPITOLO 3: TERAPIA E TRATTAMENTO</b> .....	15
3.1 Stratificazione del rischio e indicazioni all'impianto di ICD.....	15
3.2 Terapia farmacologica .....	16
3.3. ICD e aspetti psicologici .....	17
3.4 Specificità e caratteristiche dell'intervento .....	19
<b>CAPITOLO 4: EDUCAZIONE TERAPEUTICA</b> .....	20
4.1 Il Caso Davide Astori .....	20
4.2 Screening e prevenzione.....	21

4.3 Raccomandazioni al paziente .....	23
4.4 Assistenza e supporto .....	28
4.5 Interventi infermieristici .....	30
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>34</b>
<b>SITOGRAFIA</b> .....	<b>37</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	<b>38</b>

## INTRODUZIONE

La Sindrome di Brugada è una delle 6.000-7.000 malattie rare attualmente presenti. Sono definite rare le malattie che colpiscono un numero ristretto di persone e di conseguenza generano specifici problemi legati alla rarità, il limite stabilito in Europa è di una persona affetta ogni 2.000. Molto spesso le malattie rare sono poco conosciute ed approfondite, sia a livello scientifico che nella popolazione, per questo motivo è necessario una più corretta informazione e sensibilizzazione sull'argomento.

Il termine sensibilizzazione è un termine ampio, che si lega a doppia mandata con l'informazione, la comunicazione e la cultura per arrivare alla consapevolezza. Nell'ambito della salute, in particolare delle malattie rare, la sensibilizzazione (awareness) assume un ruolo fondamentale e declinabile su vari livelli. Si può parlare di sensibilizzazione della società, della popolazione in generale, dei professionisti, delle associazioni di pazienti, delle famiglie e dei pazienti o dei bambini/ragazzi. Ognuno di questi livelli è imprescindibile e necessario. Sensibilizzare significa far emergere il problema, renderlo noto fornendo le corrette informazioni per comprenderne le cause e studiare come intervenire perché questo problema diventi un'istanza comune, collettiva, con l'obiettivo di creare un futuro migliore. È chiaro come nelle malattie rare, poco conosciute anche in ambito scientifico, ancora poco "visibili" e poco comprese, la sensibilizzazione e la comunicazione sono elementi su cui spendere molte energie, non solo per spronare la ricerca scientifica, ma anche - e soprattutto - per fare uscire dall'isolamento e dall'ombra milioni di famiglie, costrette ad affrontare un percorso di vita molto accidentato. Un approccio globale al tema delle malattie rare e al loro impatto in sanità pubblica, d'altro canto, non può prescindere da una comunicazione efficace che resta attualmente critica. Le persone con malattia rara e il loro nucleo familiare sono "fragili" e nella maggior parte dei casi non hanno solo una malattia da combattere ma una condizione esistenziale da accettare e affrontare.

# **Capitolo 1: Anatomia e Fisiologia del Cuore**

## **1.1 Il Pericardio**

Il cuore si trova in rapporto con la parete anteriore del torace, posteriormente allo sterno, contenuto all'interno della cavità pericardica situata tra le cavità pleuriche, all'interno del mediastino, spazio virtuale che raccoglie inoltre timo, esofago e trachea. La membrana sierosa che riveste la cavità pericardica è detta pericardio. Il pericardio può essere suddiviso in pericardio viscerale e pericardio parietale. Il tessuto connettivo lasso del pericardio viscerale è adeso al sottostante miocardio, mentre la membrana sierosa del pericardio parietale è rinforzata esternamente da tessuto connettivo irregolare denso contenente abbondanti fibre collagene, definito pericardio fibroso.

Nell'insieme, pericardio parietale e pericardio fibroso formano il resistente sacco pericardico. A livello della base del cuore, le fibre collagene del pericardio fibroso hanno la funzione di rendere stabili all'interno del mediastino pericardio, cuore e grandi vasi a esso associati.

La cavità pericardica è il sottile spazio delimitato da pericardio parietale e pericardio viscerale. Contiene normalmente 10-20 ml di liquido pericardico secreto dalle sierose pericardiche, con azione lubrificante e riduzione dell'attrito tra le superfici opposte. Il rivestimento pericardico permette lo scivolamento delle superfici durante la contrazione cardiaca, e le fibre collagene che uniscono la base del cuore al mediastino limitano i movimenti dei vasi principali durante la contrazione.

## **1.2 Struttura della parete cardiaca**

In sezione, la parete del cuore è costituita da tre strati distinti: epicardio, miocardio ed endocardio.

L'epicardio corrisponde al pericardio viscerale e riveste la superficie esterna del cuore. Si tratta di una membrana sierosa, costituita da un mesotelio che riveste uno strato di tessuto connettivo areolare di supporto.

Il miocardio è costituito da strati di tessuto muscolare cardiaco, e da tessuto connettivo, vasi sanguigni e nervi. Il miocardio atriale è sottile, e contiene strati che si dispongono a formare un "8" nel circondare gli sbocchi dei vasi venosi nell'atrio. Il miocardio

ventricolare è molto più spesso, e l'orientamento del miocardiociti varia da strato a strato. Gli strati muscolari superficiali dei ventricoli avvolgono entrambi i ventricoli, mentre gli strati muscolari profondi si dispongono a spirale, a partire dalla base verso l'estremità, o apice, del cuore.

La superficie interna del cuore, comprese le valvole, è rivestita da un epitelio pavimentoso semplice, detto endocardio, che si continua con l'endotelio dei vasi.

Le caratteristiche peculiari del tessuto muscolare cardiaco conferiscono al miocardio proprietà funzionali uniche. Le cellule muscolari cardiache, o miocardiociti, sono piuttosto piccole, un tipico miocardio cita presenta un unico nucleo posizionato al centro. Le fibrocellule muscolari cardiache sono molto più piccole rispetto alle fibre scheletriche. Al pari di queste ultime, ogni fibrocellula cardiaca possiede miofibrille organizzate, e un aspetto striato conferito dall'allineamento dei sarcomeri.

Per quanto riguarda lo scheletro fibroso invece si può affermare che il tessuto connettivo del cuore è costituito in gran parte da fibre elastiche, reticolari e collagene. Ogni miocardio cita è avvolto da un rivestimento resistente ed elastico, e le cellule adiacenti sono unite per mezzo di legami crociati fibrosi. Ciascuno strato muscolare possiede un rivestimento fibroso, e guaine fibrose separano gli strati muscolari superficiali da quelli profondi. Questi strati di tessuto connettivo sono continui con le dense bande di tessuto fibroelastico che circondano le origini del tronco polmonare e dell'aorta e costituiscono la base d'impianto per le valvole cardiache. Tale impalcatura viene definita scheletro fibroso del cuore.

Lo scheletro fibroso serve per: stabilizzare la posizione dei miocardiociti e delle valvole, assicurare un sostegno fisico ai miocardiociti, ai vasi e ai nervi del miocardio, distribuire forza di contrazione e fornire l'elasticità necessaria al cuore.

### **1.3 Configurazione interna del cuore**

I due atri sono separati dal setto interatriale, mentre il setto interventricolare divide i due ventricoli. Ciascun atrio comunica con il ventricolo dello stesso lato. Le valvole sono pieghe di endocardio che s'inseriscono a livello degli orifizi di comunicazione tra atri e

ventricoli. Le valvole si chiudono al fine di impedire il reflusso di sangue e mantenere l'unidirezionalità del flusso dagli atri verso i ventricoli.

La funzione dell'atrio consiste nel raccogliere il sangue refluo e dirigerlo al ventricolo sottostante. La funzionalità degli atri è simile, ed in effetti le due camere da un punto di vista anatomico appaiono quasi identiche. Al contrario la funzionalità dei ventricoli è differente e tra di essi esistono significative differenze strutturali.

Le differenze anatomiche tra ventricolo destro e ventricolo sinistro risaltano meglio in visione tridimensionale o in sezione. I polmoni circondano parzialmente la cavità pericardica, e la base del cuore giace tra di essi. Di conseguenza, le arterie e le vene polmonari sono piuttosto brevi e ampie, e il ventricolo destro non ha bisogno di imprimere una pressione elevata al sangue diretto nel circolo polmonare. La parete del ventricolo destro è piuttosto sottile e, in sezione, è simile ad una tasca cucita alla grossa parete del ventricolo sinistro. Quando il ventricolo destro si contrae, si muove verso la spessa parete del ventricolo sinistro, che comprime il sangue entro il ventricolo destro, e la pressione generata spinge il sangue nel tronco polmonare attraverso la valvola semilunare polmonare. Ciò determina un efficiente movimento della massa ematica a pressioni relativamente basse, sufficienti a pompare il sangue attraverso il circolo polmonare. Pressioni più elevate sarebbero pericolose, poiché i capillari polmonari sono molto fragili. Regimi pressori come quelli che si riscontrano a livello sistemico potrebbero danneggiare questi vasi, e determinare la fuoriuscita di liquidi negli alveoli polmonari.

Il meccanismo di pompa del ventricolo sinistro non può essere ovviamente analogo a quello del destro, visto che esso deve imprimere una pressione 6-7 volte maggiore alla massa ematica da espellere nel circolo sistemico. Il ventricolo sinistro ha una parete molto spessa. Quando questo ventricolo si contrae, accadono due cose: la distanza tra la base e l'apice si riduce, e così il diametro della camera ventricolare. La forza generata è sufficiente ad aprire la valvola semilunare aortica e a spingere il sangue nell'aorta ascendente. La forza contrattile del ventricolo sinistro viene trasferita parzialmente alla cavità destra, con aumento dell'efficienza ventricolare destra.

## **1.4 Sistema di conduzione del cuore**

Le cellule del nodo seno atriale sono connesse elettricamente con quelle del nodo atrioventricolare (AV), di dimensioni maggiori, attraverso le fibre di conduzione presenti nella parete atriale. Mentre il segnale di contrazione passa dal nodo SA al nodo AV anche attraverso vie internodali, le fibre di conduzione trasportano lo stimolo contrattile anche alle cellule muscolari cardiache degli atri destro e sinistro. Il potenziale d'azione diffonde così attraverso tutta la superficie atriale attraverso i contatti intercellulari. Lo stimolo interessa solo gli atri, poiché lo scheletro fibroso isola elettricamente il miocardio atriale dal miocardio ventricolare. Il nodo AV si trova nel pavimento dell'atrio destro, in prossimità dell'apertura del seno coronario. In ragione delle differenze di forma delle cellule nodali, l'impulso nell'attraversare il nodo AV subisce un rallentamento; dal nodo AV il potenziale d'azione viaggia lungo il fascio atrioventricolare comune, detto anche fascio di His. Questo fascio piuttosto sviluppato di fibre di conduzione decorre lungo il setto interventricolare per un breve tratto, prima di dividersi in due rami (branche), uno destro e uno sinistro, che si dirigono verso l'apice del rispettivo ventricolo, e a questo livello si ramificano le fibrocellule del Purkinje che trasmettono in maniera rapidissima l'impulso alle cellule contrattili del miocardio ventricolare. Le fibre di conduzione del fascio moderatore trasportano lo stimolo ai muscoli papillari, la cui contrazione mette in tensione le corde tendinee prima che i ventricoli si contraggano.

Lo stimolo per la contrazione è generato dal nodo seno atriale e l'impulso è distribuito tramite i complessi di giunzione esistenti tra le cellule contrattili, le cellule nodali e le fibre di conduzione così che: gli atri si contraggono simultaneamente prima dei ventricoli) e entrambi i ventricoli si contraggono insieme, in una direzione che parte dall'apice verso la base del cuore, e quindi verso i tronchi arteriosi aortico e polmonare.

## **1.5 I flussi ionici ed il potenziale d'azione**

Le cellule miocardiche condividono con le cellule nervose e muscolari la prerogativa dell'eccitabilità, tuttavia a differenza di queste presentano una fase di attivazione protratta, tale da garantire che l'accoppiamento eccitazione-contrazione non sfoci mai in

fenomeni di tipo tetanico. La membrana cellulare risulta semipermeabile, in grado cioè di consentire non solo il passaggio degli ioni secondo gradiente elettrico o di concentrazione, ma anche di regolarne il transito attraverso l'apertura di passaggi che prendono il nome di canali ionici. Strutturalmente sono costituiti da proteine di membrana, la cui variazione di configurazione condiziona lo stato di apertura o chiusura, che possono essere influenzate da sostanze diverse, endogene (ormoni, neurotrasmettitori) o esogene (farmaci). Lo stato di attività o inattività dei canali ionici si modifica sia in funzione del tempo sia delle variazioni di potenziale elettrico. In particolare negli eventi che caratterizzano le cellule cardiache, risultano particolarmente coinvolti i canali del sodio ( $\text{Na}^{++}$ ), del potassio ( $\text{K}^+$ ), del calcio ( $\text{Ca}^+$ ). I canali ionici rappresentano la base strutturale della proprietà di conduttanza della membrana, ovvero della capacità di trasporto attivo unidirezionale di ioni attraverso di essa. Il traffico di ioni attraverso la membrana crea all'interno delle cellule un ambiente elettrico la cui carica, rispetto all'esterno, risulta diversa. Viene cioè a determinarsi tra i due versanti della membrana una differenza di potenziale che è il motore degli eventi elettrici di cui essa può diventare sede a seguito dell'applicazione di stimoli opportuni.

La differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana cellulare prende il nome di Potenziale di Membrana. Nelle cellule cardiache in condizioni di riposo risulta negativo rispetto all'ambiente esterno. L'applicazione di uno stimolo adeguato alla membrana determina nella cellula l'innescamento di una cascata di modificazioni di carica, che prende il nome di potenziale d'azione, il cui andamento nel tempo viene rappresentato da una curva con morfologia diversa a seconda del tipo di cellule miocardiche considerate (automatiche, sistema di conduzione, miocardio di lavoro atriale e ventricolare). Il legame tra il potenziale d'azione e i processi di generazione automatica dell'impulso appare ben evidente: ne è alla base la presenza nelle cellule pacemaker di una fase di riposo non isoelettrica ma progressivamente ascendente verso il potenziale di soglia. Meno immediata invece risulta la comprensione del rapporto tra il singolo potenziale d'azione in un punto della membrana cellulare e la sua possibilità di propagarsi non solo a tutti gli altri punti, ma anche al miocardio nel suo complesso.

Quando in un punto della membrana cellulare s'innescano un potenziale rigenerativo, le zone adiacenti non ancora attivate subiscono comunque una variazione del proprio ambiente elettrico. Se l'ampiezza, cioè l'intensità di questo potenziale, è sufficientemente grande, agisce a sua volta da stimolo per raggiungere in questa nuova zona un altro potenziale d'azione in grado di auto mantenersi e propagarsi. Se l'intensità

non è invece sufficiente, il processo o si propaga lentamente per poi spegnersi o si esaurisce in quel punto stesso.

## **1.6 Interpretazione elettrocardiografica**

Ogni attività meccanica, cioè ogni contrazione del cuore, è preceduta da un'attività elettrica. L'ECG è la registrazione dell'attività elettrica del cuore. La linea orizzontale che corrisponde al voltaggio zero si chiama linea isoelettrica e le deflessioni che ci si inscrivono hanno una denominazione convenzionale:

- l'onda P corrisponde all'attivazione elettrica degli atri;
- il complesso rapido ventricolare, detto QRS, corrisponde all'attivazione elettrica dei ventricoli;
- l'onda T corrisponde alla ripolarizzazione ventricolare.

Per poter analizzare l'attività elettrica del cuore, esistono diversi punti di osservazione, ossia le derivazioni. Le derivazioni classiche dell'ECG standard sono 12, 6 derivazioni precordiali e 6 derivazioni periferiche, e si ottengono collegando al paziente 10 dell'ECG caratterizzati da un codice internazionale di colore standard.

Le derivazioni degli arti esplorano l'attivazione elettrica del cuore su un piano immaginario che passa attraverso la fronte del soggetto e si dividono in:

- 3 derivazioni bipolari: I, II e III
- 3 derivazioni unipolari: aVR, aVL e aVF.

Le derivazioni precordiali invece esplorano l'attivazione del cuore su un piano immaginario che attraversa orizzontalmente il torace del soggetto.

Anche le derivazioni precordiali hanno un codice di colore universali e la loro posizione sul torace è la seguente:

- V1 rosso; IV spazio intercostale sulla linea parasternale sinistra
- V2 giallo; IV spazio intercostale sulla linea parasternale sinistra
- V3 verde; in posizione intermedi tra V2 e V4
- V4 marrone; V spazio intercostale sulla linea emiclaveare sinistra
- V5 nero; allo stesso livello di V4 sulla linea ascellare anteriore sinistra

- V6 viola; allo stesso livello di V4 sulla linea ascellare media sinistra

Per l'interpretazione dell'elettrocardiogramma sono fondamentali, oltre alle deflessioni principali, denominazione e significato di alcuni intervalli di tempo.

L'intervallo di tempo PR che si misura dall'inizio dell'onda P all'inizio del QRS. Esprime l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio dell'attivazione degli atri e l'inizio dell'attivazione dei ventricoli e dipende soprattutto dal tempo che l'impulso elettrico impiega ad attraversare il nodo AV. Varia da 0,12 a 0,20 sec.

L'intervallo QT esprime il tempo necessario affinché si realizzino completamente sia la depolarizzazione che la ripolarizzazione ventricolare.

Il segmento ST è molto importante perché si altera durante ischemia o in alcune canalopatie congenite. Le alterazioni del tratto ST sono rappresentate da sovraslivellamenti e sottoslivellamenti rispetto alla linea isoelettrica.

## Capitolo 2: La Sindrome di Brugada

### 2.1 Introduzione alla patologia

La Sindrome di Brugada è una malattia aritmogena rara, caratterizzata da un peculiare pattern elettrocardiografico, rappresentato da blocco di branca destro completo o incompleto e da sovraslivellamento del tratto ST. Si tratta di una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante che causa sincopi o arresto cardiaco in individui giovani con cuore strutturalmente sano. Dal momento che non esiste una terapia medica efficace per la malattia, l'unica possibilità di intervento terapeutico è rappresentata dall'impianto di ICD. La stimolazione elettrica programmata non si è al momento dimostrata un esame efficace.

Un recente studio su 200 pazienti ha dimostrato che la presenza spontanea di pattern elettrocardiografico e un'anamnesi di sincope rappresentano i più precisi predittori di arresto cardiaco.

Negli ultimi anni le scoperte della biologia molecolare hanno integrato la cardiologia clinica, contribuendo a spiegare l'eziologia di alcuni casi di morte cardiaca improvvisa in soggetti con cuore strutturalmente sano, che venivano precedentemente considerati affetti da "fibrillazione ventricolare idiopatica". È stato infatti dimostrato che mutazioni a carico di alcuni dei canali ionici cardiaci determinano delle alterazioni puramente elettriche responsabili di tachiaritmie ventricolari e arresto cardiaco in assenza di miocardiopatia.

Per quanto riguarda le alterazioni elettrocardiografiche, si registrano nelle derivazioni V1-V3 e sono di tre tipi:

- tipo 1, caratterizzato da ST sovraslivellato (>2 mm), convesso ad andamento discendente e onda T negativa.
- tipo 2, caratterizzato da ST sovraslivellato (>2 mm), a sella seguito da onda T positiva.
- tipo 3, caratterizzato da ST sovraslivellato (<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. In alcuni casi

l'ECG diagnostico può essere registrabile solo ponendo gli elettrodi delle derivazioni V1-V3 nel secondo e terzo spazio intercostale.

I tipi 2 e 3 assumono significato solo se si alternano in tracciati diversi al tipo 1 o se vengono trasformati in tipo 1 da farmaci inibitori dei canali del sodio. In caso contrario, come reperto isolato non hanno rilevanza diagnostica.

La prima alterazione genetica individuata nella sindrome di Brugada è stata quella del gene SCN5A che codifica il canale del sodio. Tale alterazione tuttavia si riscontra in non più del 30% dei casi. Vi sono comunque segnalazioni di disfunzioni genetiche dei canali ionici riguardanti oltre ai canali del sodio anche quelli del potassio e del calcio.

Il difetto del canale del sodio determinerebbe a livello cellulare un marcato accorciamento del potenziale d'azione monobasico confinato prevalentemente negli strati epicardici del cono di efflusso del ventricolo destro, in cui sono concentrati i canali Ito. Ciò spiega le alterazioni delle derivazioni V1-V3 e la possibilità in alcuni casi di registrarle solo posizionando gli elettrodi nel secondo e terzo spazio intercostale, in una zona cioè direttamente prospiciente il tratto di efflusso del ventricolo destro.

## **2.2 Epidemiologia**

A causa dell'eterogeneo fenotipo clinico, dei criteri diagnostici non univoci e delle conoscenze ancora incomplete sulla malattia, risulta difficile stabilirne l'esatta prevalenza nella popolazione.

Si stima che la sindrome di Brugada sia responsabile del 4% di tutte le morti improvvise e più del 20% delle morti improvvise in pazienti con cuore strutturalmente sano (Antzelevitch C, et al. 2005). Inoltre, nonostante sia una sindrome genetica con trasmissione autosomica dominante, le manifestazioni cliniche sono, per fattori ancora poco chiari, più frequenti nella popolazione maschile (rapporto maschi : femmine = 8:1). Circa il 20% dei pazienti con Sindrome di Brugada, sviluppa aritmie sopraventricolari (Morita, et al. 2000). La fibrillazione atriale è associata in una percentuale che va dal 10 al 20% dei casi, così come la tachicardia da rientro atrioventricolare e la sindrome di Wolff-Parkinson-White.

L'incidenza della malattia è stimata nell'ordine di 5 ogni 10000 abitanti (Priori SG, et al., 2000), i limiti della conoscenza sulla presentazione clinica, sulla fisiopatologia, e il

fenomeno della penetranza incompleta (portatori silenti del difetto genetico) non ne permettono tuttavia una quantificazione precisa (Antzelevitch C, et al., 2005). La SB è apparentemente più frequente (maggiore prevalenza o penetranza più elevata) nel Sud-Est asiatico e, in genere, nei paesi orientali.

Gli eventi aritmici della malattia si presentano solitamente di notte, caratteristica per la quale questa patologia viene chiamata con nome diverso in varie regioni asiatiche: “Lai Tai” (morte nel sonno) in Thailandia, “Bangungut” (urlo seguito da morte improvvisa durante il sonno) nelle Filippine, “Pokkuri” (morte improvvisa ed inaspettata durante la notte) in Giappone (Vatta M, et al., 2002).

### **2.3 Sintomatologia e fattori scatenanti**

Le manifestazioni cliniche della malattia sono estremamente variabili: alcuni pazienti possono mantenersi del tutto asintomatici, altri riferiscono sintomi minori, quali palpitazioni o vertigini e in altri, invece, la malattia può esordire con sincope o arresto cardiaco, in assenza di sintomi prodromici. Tale eterogeneità nell’espressione clinica rappresenta uno dei fattori che rendono più complessa la diagnosi della malattia. I sintomi sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne e, in oltre il 75% dei casi, esordiscono intorno ai 30-40 anni di età. In realtà studi più recenti hanno dimostrato che la malattia può esordire in modo maligno anche nell’infanzia.

Le aritmie responsabili delle sincopi e degli arresti cardiaci nella Sindrome di Brugada sono TV polimorfe o FV. Spesso il quadro clinico dei pazienti resuscitati da un arresto cardiaco è caratterizzato da fasi di “tempeste aritmiche” con episodi di TV o FV recidivanti nella stessa giornata o nell’arco di pochi giorni, che poi diminuiscono gradualmente.

Anche se sono note diverse condizioni che possono modificare in modo significativo il quadro elettrocardiografico dei pazienti con SB, fino ad oggi, non si è riusciti ad identificare i fattori scatenanti gli eventi cardiaci maggiori. Si è messo in evidenza come l’entità del sovraslivellamento del tratto ST possa essere influenzato da numerosi fattori. Maggiormente indagati sono i ruoli dell’attività vagale e della temperatura come possibili eventi scatenanti delle aritmie nei pazienti con SB; studi hanno ipotizzato che l’aritmia possa instaurarsi con un meccanismo bradicardia-dipendente ed è proprio

questa caratteristica che giustificherebbe l'alta incidenza di morte cardiaca improvvisa durante la notte (Alings M, et al. 1999; Nomura M. et al. 1998). Anche tra i portatori di ICD, il 30% degli episodi aritmici documentati, si colloca tra la mezzanotte e le sei di mattina. Bisogna sottolineare però che non in tutti i pazienti gli episodi aritmici si verificano di notte.

Dati interessanti stanno emergendo sulla possibilità della temperatura di influenzare le manifestazioni fenotipiche. Anche dati sperimentali sembrano avvalorare questa ipotesi mettendo in evidenza come la temperatura sia in grado di modulare le espressioni di specifiche mutazioni a carico del gene SCN5A.

## **2.4 Diagnosi**

La diagnosi della sindrome di Brugada, si basa prevalentemente sul tracciato elettrocardiografico, in particolare sulla presenza del sovraslivellamento del tratto ST (>2 mm) in almeno due derivazioni precordiali destre (V1-V3), associato a blocco di branca destro completo o incompleto. È ormai consenso generale nella comunità scientifica che solo la morfologia di tipo 1 sia diagnostica per la malattia. Questo pattern, se non presente in condizioni basali, può essere smascherato da un test provocativo con infusioni di ajmalina (1mg/kg) o di flecainide (2mg/kg). Il rationale del test si basa sul presupposto che i farmaci bloccanti i canali del sodio facilitano la perdita della fase di plateau delle cellule epicardi che del ventricolo destro per sbilanciamento tra correnti in ingresso e in uscita al termine della fase 1 del potenziale d'azione. Nei pazienti con mutazioni a carico del gene SCN5A, che già hanno una corrente di Na ridotta, questi farmaci riducono ulteriormente la corrente depolarizzante e, quindi, possono provocare la comparsa o l'accentuazione di sovraslivellamento del tratto ST. Questo test è usato comunemente in clinica, ma è importante ricordare che la sua sensibilità diagnostica è inferiore al 100%. I pochi altri dati disponibili con difetto genetico noto suggeriscono una sensibilità del 77%. È inoltre dimostrato come nel singolo paziente il pattern elettrocardiografico possa subire cambiamenti nel tempo e questo giustifica l'utilizzo di un monitoraggio ECG Holter a 12 derivazioni per un più accurata valutazione diagnostica. Recentemente è stata valutata la possibilità di individuare un pattern diagnostico attraverso un monitoraggio post-prandiale dopo la consumazione di un pasto abbondante, che provoca un aumento naturale del tono

vagale. Fin dalle prime descrizioni della malattia, alcuni autori hanno proposto che un ECG con derivazioni precordiali destre “alte” possa identificare un maggior numero di individui con pattern di tipo 1. Dati preliminari sembrerebbero suggerire prognosi simile ai pazienti con ECG di tipo 1 nelle derivazioni standard. Tuttavia la sensibilità e la specificità della diagnosi stabilita con tale metodica resta ancora da definire. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SB presenta blocco di conduzione destro.

## **2.5 Diagnosi differenziale**

Dal momento che la presenza occasionale di sovraslivellamento del tratto ST e di BBD minore è un riscontro frequente sull' ECG basale di molti individui, soprattutto giovani, è importante individuare tutte le situazioni cliniche che possono entrare in diagnosi differenziale con la SB. Al di là dell'ischemia miocardica transmurale o della presenza di aneurisma ventricolare, alcune condizioni cliniche che possono associarsi alla presenza di sovraslivellamento del tratto ST sull'ECG sono: la ripolarizzazione precoce, patologie a carico del sistema nervoso centrale o periferico, miopatie, disordini metabolici, disionie, come l'iperkaliemia o l'ipercalcemia. Anche l'assunzione di cocaina o il sovradosaggio di farmaci antidepressivi eterociclici si associano a questo aspetto elettrocardiografico.

Inoltre un'altra patologia aritmogena ereditaria, la Displasia Aritmogena del Ventricolo Destro (ARVD) , può essere associata alla presenza di sovraslivellamento del tratto ST. Su questa base è stata anche ipotizzata da alcuni gruppi la teoria che la SB e l'ARVD siano varianti di una stessa malattia. Finora, però, gli esami strutturali e istologici condotti su pazienti affetti da Sindrome di Brugada, non hanno documentato peculiari aspetti necessari a porre diagnosi di ARVD, ovvero la presenza di sostituzione fibro-adiposa localizzata o diffusa nel miocardio del ventricolo destro. Merita un commento particolare la ripolarizzazione precoce, in quanto essa è una condizione parafisiologica estremamente frequente soprattutto tra individui giovani di sesso maschile, quindi la medesima fascia di popolazione ad alto rischio per SB.

Inoltre, essa condivide molte analogie con la SB, per cui è importante individuare quei criteri che permettono una corretta diagnosi differenziale. Come la SB, anche la ripolarizzazione precoce può essere transitoria, il sovraslivellamento del tratto ST è ridotto dall'esercizio fisico e viene accentuato dall'uso di beta bloccanti.

A differenza della SB, però, il sovraslivellamento del tratto ST nella ripolarizzazione precoce ha un'entità minore, è più evidente nelle derivazione precordiali sinistre, ha una morfologia con concavità verso l'alto ed è seguito dalle onde T positive di voltaggio ampio (Bianco M, et al., 2001; Towbin JA, et al., 2001).

## Capitolo 3: Terapia e trattamento della Sindrome di Brugada

### 3.1 Stratificazione del rischio e indicazioni all'impianto di ICD

L'identificazione dei pazienti affetti da SB a rischio di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa (MCI), rappresenta la problematica principale nell'ambito della gestione clinica della malattia. Infatti, l'unica scelta efficace è costituita al momento dall'impianto di un ICD. Il problema da affrontare è, però, la decisione di quali siano i pazienti che realmente beneficiano di un ICD in prevenzione primaria.

La scelta di impiantare un ICD in un paziente asintomatico, è complicata proprio perché coinvolge una popolazione generalmente giovane, che quindi dovrà convivere con il dispositivo per diverse decadi. Le evidenze scientifiche attuali sono in accordo sul fatto che la presenza di un ECG diagnostico spontaneo associato ad un'anamnesi positiva per sincope identifica i soggetti a rischio maggiore di MCI (Priori SG, et al. 2002). In questi pazienti è, pertanto, giustificato l'impianto di ICD in prevenzione primaria.

Quando la diagnosi è stabilita, solo dopo il test farmacologico o quando la diagnosi è fatta solo sull'identificazione di una mutazione genetica (portatori di mutazione non penetrante), il rischio di eventi cardiaci è significativamente più basso. Questi soggetti possono essere rassicurati con la sola indicazione a eseguire controlli regolari per monitorare il possibile sviluppo di un pattern spontaneo nel tempo.

Lo scenario più complicato è rappresentato dai pazienti con un ECG spontaneo di tipo I, senza storia di sincope. Il rischio di eventi pericolosi per la vita al di sotto dei 60 anni, in questi pazienti è intermedio tra il gruppo ad alto rischio e quello a basso rischio. Studi recenti hanno dimostrato come lo sviluppo di un ECG spontaneo di tipo I sia un importante fattore prognostico per l'insorgenza di eventi aritmici (Richter S, et al 2008), correlando positivamente con l'inducibilità di aritmie ventricolari alla stimolazione elettrica programmata (SEP) e con le scariche appropriate dell'ICD. È stato evidenziato, inoltre, che una storia familiare di morte improvvisa in giovane età e la presenza di una mutazione SCN5A, non sono predittori di eventi. Alcuni studi hanno dimostrato che l'associazione di un sovraslivellamento del tratto ST spontaneo e di potenziali tardivi positivi si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiaci (Napolitano C, et al., 2003). Tuttavia, è da osservare che il ruolo dei potenziali tardivi come predittore

indipendente del rischio non è ancora stato dimostrato con certezza in analisi multivariata.

La terapia quindi, dipende dal livello di rischio del paziente. Può variare da semplice follow up clinico semestrale nei casi con un livello di rischio ritenuto lieve, all'impianto di defibrillatori. La Sindrome di Brugada non ha una progressione clinica definita, quindi un paziente può anche mantenersi nella fascia di basso rischio aritmico per tutta la vita, oppure possono rendersi palesi alcune caratteristiche che dimostrano che il livello di rischio è cambiato. Per questo motivo, eseguire i controlli cardiologici programmati è fondamentale.

### **3.2 Terapia farmacologica**

In considerazione alla problematiche associate alla stratificazione prognostica e alla disponibilità del solo impianto di ICD per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa, in questa patologia, la ricerca si è orientata verso l'identificazione di farmaci antiaritmici efficaci.

L'approccio farmacologico per la malattia si è basato sul tentativo di ristabilire l'equilibrio tra le correnti ioniche cardiache che sarebbero responsabili del gradiente di voltaggio. Su queste basi, è proposto l'impiego della chinidina, bloccante non specifico della corrente Ito. L'effetto della chinidina è stato inizialmente esaminato in studi in vitro, in cui è dimostrata la sua capacità di ridurre l'entità del sovraslivellamento del tratto ST. La somministrazione di chinidina sembra avere un effetto positivo sulla prevenzione delle aritmie spontanee e inducibili (Hermida JS, et al. 2004). Tuttavia, il successo del farmaco, in questo studio è stato limitato all'incidenza di effetti collaterali responsabili della sospensione della terapia nel 36% dei pazienti, anche se non esiste al momento un'evidenza definitiva per includere la chinidina come una terapia aggiuntiva per i pazienti a rischio più elevato e per ridurre il numero di shock dell'ICD nei pazienti con recidive multiple. Nell'ambito clinico la chinidina è stata usata efficacemente in acuto per interrompere tempeste aritmiche; anche l'utilizzo di basse dosi di isoproterenolo endovena è stato dimostrato efficace nel sopprimere l'insorgenza di tempeste aritmiche nei paziente con SB (Watanabe A, et al. 2006)

<b>Raccomandazioni</b>	<b>Classe</b>	<b>Livello</b>
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con diagnosi di sindrome di Brugada che: -sono sopravvissuti ad arresto cardiaco rianimato -presentano TV sostenuta spontanea documentata	I	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con pattern ECG di tipo I spontaneo e storia di sincope	IIa	C
Nei pazienti con Sindrome di Brugada devono essere presi in considerazione la chinidina o l'isoproterenolo per il trattamento degli episodi di tempesta aritmica	IIa	C
La chinidina deve essere presa in considerazione nei pazienti che potrebbero beneficiare della terapia con ICD ma presentano controindicazioni all'impianto o rifiutano l'intervento e nei pazienti che manifestano aritmie sopraventricolari	IIa	C
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con diagnosi di Sindrome di Brugada che sviluppano FV durante SVP con erogazione di due o tre extrastimoli da due sedi	IIb	C

**Tab 1.** Stratificazione del rischio e trattamento (Linee Guida ESC per il trattamento dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa, 2015)

### **3.3 ICD e aspetti psicologici**

Il defibrillatore cardiovertitore impiantabile, è un dispositivo che viene impiantato nei pazienti ad alto rischio di morte improvvisa, da aritmie ventricolari maligne. Il

dispositivo, monitorando il ritmo del cuore, interviene quando registra un'attività anomala, erogando scariche elettriche di differente intensità ripristinando l'attività elettrica normale. L'efficacia terapeutica dell'ICD nella prevenzione di morte cardiaca improvvisa da aritmie ventricolari maligne, è stata dimostrata negli ultimi anni, sia dall'esperienza clinica, sia da studi su vasta scala (Bardy GH, et al 2005). I progressivi miglioramenti hanno inoltre permesso lo sviluppo di modelli sempre più piccoli e semplici da impiantare e con una migliore e più accurata gestione delle scariche. Ulteriori studi hanno poi esteso l'indicazione all'impianto, anche in soggetti che non hanno mai avuto un evento aritmico grave ma che sono potenzialmente a rischio: tale indicazione in "prevenzione primaria" ha notevolmente aumentato il numero di impianti per milione di abitanti.

L'impianto di ICD rappresenta per molti pazienti un trattamento protettivo dal rischio di morte improvvisa; per questo motivo gran parte di loro tende ad avere un atteggiamento positivo nei confronti del dispositivo (Ladwig KH, et al. 2005). Tuttavia, crescendo il numero di interventi, una minoranza sempre più significativa dei pazienti, si confronta con diverse difficoltà di adattamento alla nuova condizione. Alcuni studi sostengono che il sottoporsi al trattamento implica per una parte delle persona la presenza di frequenti e numerose preoccupazioni riguardanti aspetti relativi alle conseguenze dell'impianto del dispositivo sulla propria vita, determinando in loro vissuti di apprensione rispetto all'attività sessuale, di limitazione nelle attività quotidiane (guida, attività lavorativa) e più in generale, appare presente la percezione della perdita delle proprie risorse di autonomia (Luyster FS et al., 2006).

Heller e collaboratori, per esempio, hanno riscontrato una significativa riduzione della consueta attività sessuale in quasi la metà dei pazienti. Un altro aspetto che dalla pratica clinica è emerso come molto rilevante nella limitazione dell'autonomia personale riguarda la controindicazione alla guida. Questa controindicazione è stata supportata da uno studio nel quale è stato indicato in 30 minuti dall'inizio della guida, il tempo in cui si incrementa significativamente il rischio di scarica del dispositivo (Albert CM, et al., 2007). Oltre alla percezione di una limitazione dell'autonomia, la letteratura internazionale ha individuato specifiche preoccupazioni che hanno a che fare con il dispositivo in sé: da un lato vengono segnalati vissuti di apprensione, circa le sue caratteristiche fisiche e funzionali, come le sue dimensioni e il corretto funzionamento, dall'altro vengono segnalati timori e preoccupazioni legati agli effetti dell'attivazione, come lo sperimentare fisicamente la sensazione delle scariche, il vissuto di impotenza

rispetto all'impossibilità del controllo e della predittibilità delle scariche stesse. La presenza delle scariche, oltre ad avere un effetto diretto sulla prognosi aumentando significativamente il rischio di morte, determinerebbe di per sé una riduzione significativa dei livelli di soddisfazione, soprattutto in base al numero: si è individuato in  $n > 5$  il numero di scariche che rappresenta la soglia per uno stress emotivo importante (Ladwig KH, et al. 2005).

### **3.4 Specificità e caratteristiche dell'intervento**

Dagli elementi di coinvolgimento psicologico e dalla clinica quotidiana emerge in maniera sempre più chiara la necessità di trattamenti psicoterapeutici per questi pazienti.

È stato evidenziato dalla letteratura, un sostanziale consenso tra i diversi ricercatori sull'importanza di intervenire a un primo livello educativo sulla natura, le modalità e le finalità di azione del dispositivo. Questo approccio permette di confrontarsi con i pazienti su tre aspetti fondamentali: sottolineare le maggiori possibilità di sopravvivenza rispetto al trattamento farmacologico, fornire uno scenario di aspettative che sia realistico (per esempio comunicando che le scariche, non verranno eliminate dall'evitamento di attività basiche, come l'esercizio fisico e i rapporti sessuali), preparare delle strategie di fronteggiamento delle scariche più adattive. Pare opportuno inoltre insegnare tecniche di rilassamento, strategie di problem solving e soprattutto incoraggiare ad un rapido ritorno all'attività quotidiana. Le modalità di intervento possono variare da tecniche di trattamento individuale, di gruppo di supporto oppure attraverso pubblicazioni specifiche costruite ad hoc, sebbene la modalità più indicata sembrerebbe il gruppo di supporto, all'interno del quale i pazienti possono trovare uno spazio, nel quale condividere esperienze comuni, normalizzare le preoccupazione e scambiarsi un reciproco supporto emotivo.

## **Capitolo 4: EDUCAZIONE TERAPEUTICA**

### **4.1 Il caso Davide Astori**

La morte improvvisa di un grande personaggio sportivo come Davide Astori calciatore professionista in piena attività atletica, conosciuto anche per la sua profonda umanità, ha comportato un enorme sconcerto mediatico nel mondo dello sport.

Sono le 11.49 di domenica 4 Marzo 2018, quando sul sito ufficiale della Squadra di calcio della Fiorentina, compare il comunicato che attesta la morte del calciatore. Davide Astori, 31 anni, sposato e padre di una figlia piccola. La prima ipotesi è arresto cardiocircolatorio per cause naturali, come dichiara il Procuratore capo di Udine. Il secondo punto dell'indagine arriva a quarantotto ore di distanza dalla morte di Davide Astori, grazie all'autopsia. In base alle evidenze dell'esame autoptico viene indicata come causa la morte cardiaca, senza evidenze macroscopiche, verosimilmente su base bradiaritmiche, con spiccata congestione poliviscerale ed edema polmonare. Per una diagnosi definitiva però, si deve attendere l'esito degli esami istologici che saranno accessibili dopo circa sessanta giorni. Il risultato atteso arriva novanta giorni dopo il responso dell'autopsia: Astori è stato colpito da un'aritmia ventricolare improvvisa che ha aumentato rapidamente la frequenza cardiaca, degenerando in fibrillazione ventricolare fino a portarlo al decesso. La certezza arriva dunque qualche mese dopo, con la perizia eseguita dal professor Domenico Corrado dell'Università di Padova: la causa della morte è una fibrillazione ventricolare da cardiomiopatia aritmogena, nello specifico la Sindrome di Brugada.

Il caso Astori ha riscosso grande clamore, in quanto personaggio conosciuto a livello nazionale. Tuttavia non bisogna sottovalutare l'incidenza di questi casi, anche se non sottoposti all'attenzione mediatica. La morte cardiaca improvvisa in corso di attività sportiva, rimane comunque un evento raro in quanto vengono colpiti circa 2/3 atleti per 100.000, in età compresa tra i 12 e 35 anni (Corrado D, et al., 2005), ma per le circostanze nelle quali si verifica e per il frequente coinvolgimento di soggetti giovani ed in apparente buona salute, risulta avere un impatto socio-economico, nonché emozionale devastante. I recenti fatti di cronaca relativi alla prematura scomparsa di giovani atleti, apparentemente sani, impongono quindi una riflessione sull'importanza

di fornire raccomandazioni di comportamento, ai fini dell'eleggibilità allo sport e sulle più adeguate ed aggiornate metodiche di screening.

## **4.2 Screening e prevenzione**

Monitorare attentamente i segni elettrocardiografici ed ecocardiografici delle malattie aritmogene ereditarie, sembra essere un elemento importate della pratica clinica che può contribuire ad identificare precocemente i pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa. È importante ricordare che l'Italia, è uno dei pochi paesi al mondo in cui la visita medica preventiva d'idoneità agonistica, è obbligatoria per legge. Tale legislazione impone a chiunque si appresti ad iniziare o che già pratici un'attività sportiva denominata "agonistica", dalle Federazioni Sportive Nazionali affiliate al CONI, di sottoporsi con periodicità annuale o biennale (a seconda dello sport), ad una visita d'idoneità effettuata da un medico specialista (Ministero della Salute). Resta tuttavia da chiarire, se un approccio così accurato debba essere esteso allo screening di massa, nelle popolazioni a rischio di morte improvvisa. In Italia e in Giappone sono stati attuati dei sistemi di screening elettrocardiografico in grado teoricamente di identificare i pazienti asintomatici, affetti da una malattia aritmogena ereditaria. Sebbene in Europa e negli Stati Uniti gli esperti concordano sulla necessità di eseguire uno screening pre-agonistico negli atleti, in un recente studio condotto in Israele, non sono state evidenziate variazioni nei tassi di morte cardiaca improvvisa, fra gli atleti agonisti, dopo l'attuazione dei programmi di screening (Steinvil A, et al., 2011).

In maniera analoga, non esistono dati convincenti a supporto del beneficio derivante da programmi di screening, esteso nella popolazione generale. Nello studio di Narain et al. (2014) sono stati sottoposti a screening 12.000 soggetti sani, non selezionati, di età compresa tra 14 e 35 anni. Lo screening consisteva sulla compilazione di un questionario sulla salute, sull'esecuzione di un elettrocardiogramma a 12 derivazioni ed un consulto cardiologico. I soggetti che presentavano un ECG alterato, venivano sottoposti nello stesso giorno ad esame ecocardiografico trans toracico, oppure venivano indirizzati ad eseguire ulteriori accertamenti. Per quanto lo screening abbia identificato solamente pochi pazienti affetti da canalopatia ereditaria (4/12.000), le conclusioni degli autori si sono concentrate sul fatto che i costi per identificare i soggetti ad aumentato

rischio di MCI, sono comunque tali da giustificare un programma di screening di massa. È chiaro che la valutazione dei costi-benefici dello screening di popolazione, è in gran parte condizionata dal costo necessario ad identificare un singolo soggetto affetto, un costo che a tutt'oggi non è stato ancora quantificato neppure dal sistema sanitario nazionale italiano, dove da 35 anni viene attuato un programma di screening universale e che varia in base all'organizzazione sanitaria regionale. Allo stato attuale non è quindi possibile formulare delle raccomandazioni per lo screening di popolazione, in quanto restano da definire quali siano le conseguenze di una strategia di screening che, da una parte, identifica un numero imprecisabile di “falsi positivi” e, dall'altra, non individua una percentuale indefinibile di soggetti affetti (“falsi negativi”).

In considerazione del fatto che i soggetti che praticano un'attività fisica intensa presentano un rischio aritmico più elevato e possono andare incontro ad un peggioramento della patologia cardiaca, si condividono le raccomandazioni esistenti che prevedono uno screening pre-agonistico in tutti gli atleti. A livello europeo, vi è accordo unanime sulla necessità di sottoporre questa popolazione a valutazione clinica, anamnesi personale e familiare ed ECG basale a 12 derivazioni.

Per quanto riguarda invece lo screening dei familiari delle vittime di morte improvvisa, è possibile affermare che nel 50% di queste famiglie, viene diagnosticata una canalopatia. Di conseguenza, qualora la vittima non sia stata sottoposta a studio autptico e/o quando non siano state identificate anomalie cardiache strutturali all'esame post-mortem e le indagini tossicologiche siano risultate negative, i parenti di primo grado della vittima devono essere informati del potenziale rischio, di incorrere loro stessi in eventi simili e devono essere sottoposti a valutazione cardiologica. Un'anamnesi familiare positiva per morte cardiaca improvvisa costituisce un “campanello di allarme” ed è quindi fortemente raccomandabile, eseguire una valutazione dei familiari. Lo screening familiare dei parenti di primo grado delle vittime è di estrema importanza per poter identificare i soggetti a rischio. Allo stato attuale, solamente il 40% dei familiari viene sottoposto a screening (Christiaans I, et al., 2008), in parte per la carenza di adeguate infrastrutture, ma anche per lo stato d'ansia e di sofferenza che accompagna il vissuto personale di un'aritmia potenzialmente fatale, o della recente perdita di un familiare. Occorre valutare le esigenze psicosociali di questi pazienti e dei loro familiari adottando un approccio multidisciplinare nell'ambito di centri specializzati, come recentemente raccomandato e la cui validità è stata anche documentata (Ingles J, et al., 2008). Per lo screening dei familiari delle vittime di morte cardiaca improvvisa sono

stati proposti diversi protocolli, che solitamente prevedono un approccio graduale con l'esecuzione iniziale di indagini a basso costo e ad alta resa, seguiti da ulteriori esami sulla base dei rilievi iniziale e dell'anamnesi familiare (McGorrian C, et al., 2013). Qualora si sospetti la presenza di una malattia aritmogena ereditaria, il DNA estratto dai campioni autoptici, utilizzato ai fini della biopsia molecolare, costituisce la fonte primaria di informazioni e, in caso di positività dell'esame, deve essere proposto uno screening genetico "a cascata" sui familiari. Tutte le preliminari comunicazioni esplicative ai parenti devono contemplare il "diritto di non sapere" e la possibilità di rifiutare lo screening molecolare. Quando non siano stati prelevati campioni biologici dal soggetto deceduto, può essere preso in considerazione lo screening molecolare dei parenti di primo grado.

### **4.3 Raccomandazioni al paziente**

Durante il percorso che un soggetto affetto da Sindrome di Brugada deve affrontare, riveste una particolare importanza la prevenzione, l'educazione ed il supporto. Nello specifico è fondamentale il ruolo dell'infermiere poiché, così come disposto dal D.M. 739/94, l'infermiere è "colui che in possesso di diploma universitario abilitante e dell'iscrizione all'albo professionale è responsabile dell'assistenza infermieristica". L'assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa è di natura tecnica, relazionale ed educativa.

L'informazione deve essere parte integrante dell'assistenza infermieristica, al fine di permettere al paziente di essere preparato nella gestione autonoma della propria malattia. Le principali raccomandazioni da rispettare nel caso della Sindrome di Brugada riguardano i farmaci, lo sport e lo stile di vita.

Per quanto riguarda i farmaci, ne sono presenti alcuni che sono stati associati alle aritmie e all'ECG di tipo I della Sindrome di Brugada. Gli elenchi contengono una colonna di classificazione "Raccomandazione" in cui sono descritte le prove disponibili dalla letteratura e l'opinione degli esperti dell'Advisory Board di BrugadaDrugs. Considerato che non ci sono studi clinici randomizzati nei pazienti con Sindrome di Brugada, il livello di evidenza è principalmente C (solo opinione degli esperti) e per alcuni B (studi non randomizzati).

- Classe I: esistono prove e/o un accordo generale sul fatto che un determinato farmaco sia potenzialmente aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada.
- Classe IIa: vi sono prove contrastanti e / o divergenze di opinioni sul farmaco, ma il peso delle prove / opinioni è a favore di un effetto potenzialmente aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada.
- Classe IIb: vi sono prove contrastanti e / o divergenze di opinioni sul farmaco e il potenziale effetto aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada è meno ben definito da prove / opinioni.
- Classe III: non ci sono o ci sono poche prove e / o un accordo generale sul fatto che un farmaco sia potenzialmente aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada.

<b>Nome Generico</b>	<b>Uso clinico</b>	<b>Classe</b>	<b>Riferimenti</b>
Ajmalina	Agente antiaritmico Na-bloccante) / Artimie	I	Wolpert C, Echternach C, et al. 2005
Flecainide	Agente antiaritmico Na-bloccante) / Artimie	I	Stokoe KS, Balasubramaniam R, et al., 2007
Procainamide	Agente antiaritmico Na-bloccante) / Artimie	I	Joshi S, Raiszadeh F, et al., 2007
Propafenone	Agente antiaritmico Na-bloccante) / Artimie	IIa	Shan Q, Yang B, et al., 2008

**Tab 2.** Farmaci antiaritmici.

<b>Nome Generico</b>	<b>Uso clinico</b>	<b>Classe</b>	<b>Riferimenti</b>
Acetilcolina	Intracoronarico colinergico / vasospastico	IIa	Noda T, Shimizu W, et al., 2002
Alcool (sovradosaggio)	Altre sostanze / bevande	IIb	Ohkubo K, Nakai T, et al., 2013
Canapa	Altre sostanze / droghe illecite	IIb	Romero-Puche AJ, Trigueros-Ruiz N, et al., 2012
Cocaina	Altre sostanze / droghe illecite / anestetico	IIa	El Mazloun R, Snenghi R, et al., 2015
Ergonovina	Intracoronarico vasospastico	IIb	Noda T, Shimizu W, et al., 2002

**Tab. 3** Altre sostanze.

<b>Nome Generico</b>	<b>Uso clinico</b>	<b>Classe</b>	<b>Riferimenti</b>
Bupivacaine	Anestetico / analgesico	IIa	Bramall J, Combeer A, et al., 2011
Procaina	Analgesico	IIa	Arumugam D, Atherton JJ, et al., 2012

Propofol	Anestetico	IIa	Inamura M, Okamoto H, et al., 2005
----------	------------	-----	------------------------------------

**Tab. 4** Farmaci anestetici / analgesici.

<b>Nome Generico</b>	<b>Uso clinico</b>	<b>Classe</b>	<b>Riferimenti</b>
Amitriptilina	Antidepressivo (triciclico)	IIa	Bebarta VS, Waksman JC. 2007
Clomipramine	Antidepressivo (triciclico)	IIa	Goldgran-Toledano D, Sideris G, et al., 2002
Desipramina	Antidepressivo (triciclico)	IIa	Akhtar M <sup>1</sup> , Goldschlager NF. 2006
Litio	Antidepressivo	IIb	Wright D, Salehian O. 2010
Loxapine	Antipsicotico	IIa	Rouleau F, Asfar P, et al., 2001
Nortriptyline	Antidepressivo (triciclico)	IIa	Bardai A, Amin AS, et al., 2013

**Tab. 5** Farmaci psicotropi.

Le ulteriori raccomandazioni e limitazioni principalmente presenti nei soggetti affetti da Sindrome di Brugada, riguardano la possibilità di svolgere attività sportiva a livello agonistico.

La concessione dell'idoneità agonistica in casi selezionati tra i pazienti con Sindrome di Brugada, si basa sulla stratificazione del rischio di morte improvvisa nei soggetti con pattern di Brugada tipo 1, in assenza di episodi di arresto cardiaco o di sincopi di natura aritmica. Tale rischio, che rappresenta un problema ancora irrisolto, risulta essere basso, particolarmente nei soggetti con pattern tipo 1, indotto da farmaci. Le aritmie maligne nella S. di Brugada, compaiono tipicamente a riposo durante fasi di bradicardia e finora non esiste prova che lo sport aumenti il rischio di morte improvvisa. La presenza di fattori di rischio potenziali (es. sincope aritmica, familiarità per morte improvvisa, etc.) e alcune indagini strumentali (come lo studio elettrofisiologico endocavitario), possono essere d'aiuto nella valutazione del paziente, mentre il test diagnostico con farmaci della classe 1 non è più suggerito nei soggetti asintomatici con pattern tipo 1, ai limiti della significatività e nei soggetti asintomatici con tipo 1 registrabile solo in II° spazio intercostale. Pertanto se nella versione precedente del COCIS (Comitato organizzativo Cardiologico per l'idoneità allo Sport), l'idoneità veniva concessa solo nei casi in cui non vi fosse documentazione di un pattern di tipo 1 (es. negli asintomatici con pattern tipo 2 o 3 in assenza di storia familiare di morte improvvisa giovanile), e negata ai soggetti sintomatici o asintomatici con pattern di tipo 1 spontaneo o indotto da farmaci, le recenti raccomandazioni permettono di concedere l'idoneità anche ai soggetti con tipo 1, indotto da farmaci senza fattori di rischio. Inoltre, l'idoneità può essere ragionevole nei soggetti asintomatici con pattern tipo 1 spontaneo, senza storia familiare di morte improvvisa o altri fattori di rischio minori e che abbiano un SEE negativo.

Gli ulteriori accorgimenti ai quali il paziente affetto da Sindrome di Brugada deve fare riferimento, riguardano anche la temperatura corporea e la dieta. È vivamente consigliato, in caso di iperpiressia, mantenere la temperatura corporea al di sotto di 38° C, con un adeguata terapia antipiretica ed un controllo elettrocardiografico. Per lo stile di vita è consigliato un controllo del peso, una dieta povera di grassi con un'adeguata introduzione di alimenti ricchi di potassio e magnesio. Sono invece sconsigliati, un eccessivo abuso di alcool e l'assunzione di cocaina o droghe leggere.

#### **4.4 Assistenza e supporto**

Le Sindrome di Brugada, richiede, nel complesso, interventi caratterizzati dall'attivazione di processi comunicativi integrati, tra le persone con la patologia e i loro familiari, le Associazioni di pazienti e le diverse Istituzioni. La formulazione del sospetto diagnostico, la comunicazione della diagnosi, i percorsi assistenziali, la costruzione di un piano terapeutico, la gestione di situazioni di crisi, l'accettazione e l'adattamento funzionale alla patologia, rappresentano alcuni aspetti con i quali le persone coinvolte devono necessariamente confrontarsi. Nell'ambito di tale complessità, l'attenzione alla dimensione comunicativo - relazionale è fondamentale sia per garantire la circolarità dell'informazione e la collaborazione integrata all'interno della rete, sia per realizzare interventi centrati sulle esigenze di ogni singolo individuo e della sua famiglia.

Le persone che vivono con la Sindrome di Brugada si trovano spesso di fronte ad una cruciale mancanza di informazioni e supporto. È necessario quindi fornire un servizio di supporto emotivo e di counselling psicologico, con l'obiettivo di riportare al centro del percorso di cura il malato come persona e migliorare il vissuto di questi pazienti e del nucleo familiare. Si dovrebbe quindi focalizzare l'attenzione sull'importanza della comunicazione e dell'organizzazione tra il personale sanitario e il paziente, per garantire una continua assistenza.

Lo scopo del supporto emotivo è offrire uno spazio in cui le parti s'impegnano ad esercitare la competenza dell'ascolto attivo, un ascolto che sappia andare oltre la malattia, capace di individuare le risorse della persona ed aiutarla ad uscire dalla dimensione di autoreferenzialità, che purtroppo la sofferenza genera in questa tipologia di pazienti e nelle loro famiglie amplifica. Per concretizzare il concetto di supporto emotivo, si potrebbe ipotizzare l'istituzione di una postazione telefonica con orario dedicato, aperto a tutta la cittadinanza, anonimo e gratuito all'utenza. Un contatto telefonico immediato, durante il quale personale sanitario formato ascolta, accoglie e aiuta la persona a trovare risposte adeguate alla contingenza del momento. I servizi di ascolto e counselling personalizzato rappresentano un ulteriore importante passo avanti nel tentativo di agevolare la vita quotidiana di questi pazienti, di migliorare le terapie e la loro qualità di vita.

Un intervento di counselling non si identifica con il “dare consigli” e “soluzioni veloci al problema” o ancora “informazioni generalizzate”, ma piuttosto si riferisce all’attivazione delle risorse della persona in modo che essa possa affrontare responsabilmente i problemi e le difficoltà che la riguardano e fare scelte consapevoli. Alla base di questa consapevolezza, c’è un processo di potenziamento che mira alla capacità degli individui di operare delle scelte e di trasformarle in azioni e risultati. Questo processo, definito empowerment è basato sull’ aumento dell’ autostima, dell’autoefficacia e dell’autodeterminazione, per far emergere le risorse latenti e portare la persona ad appropriarsi consapevolmente del proprio potenziale.

Potenziare le risorse della persona con patologia rara e favorire un approccio attivo alla malattia, può facilitare un adattamento funzionale alla malattia stessa e spesso promuovere un miglioramento della qualità di vita. L’intervento di counselling è centrato sulla persona, sulla specificità delle esperienze che racconta e dei problemi che pone, ma anche sulle risorse e sulle opportunità che emergono dalla sua narrazione. È una relazione caratterizzata dall’applicazione da parte dell’operatore di conoscenze tecnico-scientifiche, distintive del ruolo professionale, dal buon uso delle qualità personali favorevoli al processo comunicativo, dal controllo di stili comunicativi e di tratti personali, che possono ostacolare l’interazione, dall’applicazione operativa delle abilità relazionali (autoconsapevolezza, ascolto attivo, empatia) e dei fondamenti della prassi comunicativa (comunicazione verbale, non verbale e paraverbale). Le competenze di counselling possono permettere all’operatore di strutturare la relazione professionale in fasi, caratterizzate da passaggi ben definiti, attraverso i quali si attua un’interazione specialistica, completa ed efficace, finalizzata alla creazione di un clima di fiducia, accettazione, rispetto e collaborazione, nonché alla ridefinizione del problema e all’individuazione, insieme alla persona, delle possibili soluzioni.

Un’ ulteriore metodica per fornire assistenza a questa tipologia di pazienti, sono i gruppi di sostegno. Essi ormai sono diventati un punto cardine dell’assistenza alle malattie rare. L’intento dei gruppi di supporto è quello di offrire ai partecipanti un luogo e l’occasione per incontrare altre persone che vivono la stessa situazione, al fine di creare una rete di sostegno, condividere esperienze e ricevere conforto da parte di una comunità di persone, in grado di comprendere l’impatto della malattia sulla propria vita e su quella delle persone vicine. Durante gli incontri, i partecipanti hanno l’opportunità di raccontare le proprie storie, di esprimere i propri pensieri e sentimenti, di scambiarsi esperienze e informazioni. Quest’ultimo aspetto può essere apprezzato molto dai

partecipanti, dal momento che ciascun componente contribuisce con informazioni preziose per gli altri, riguardanti la gestione quotidiana della propria vita con la malattia. In un clima di rispetto reciproco, dove si garantisce la tutela della privacy, i partecipanti si scambiano idee e si confrontano, apprendendo gli uni dagli altri. La presenza di un infermiere esperto, garantisce la correttezza e l'attualità delle informazioni circolanti all'interno del gruppo.

L'infermiere, nel suo ruolo educativo, deve esaminare le strategie che le persone usualmente adottano per fare fronte allo stress, cioè gli stili di coping. Per ampliare il repertorio di comportamenti disponibili e migliorare l'efficacia degli stessi, comunque, è importante rafforzare e sviluppare risorse positive, quali: la disposizione a vedere la malattia come sfida da affrontare piuttosto che come sconfitta, la capacità di mantenere un senso di speranza realistico e la fiducia nella capacità di esercitare un controllo sulla propria vita e salute.

#### **4.5 Interventi assistenziali**

L'infermiere, in ambito educativo, deve attuare interventi generali e razionali che orientano, rispetto al monitoraggio da attuare per rilevare precocemente l'insorgenza del problema, gli interventi autonomi di prescrizione infermieristica, o collaborativi di prescrizione medica, da eseguire per la gestione della problematica assistenziale e la valutazione degli outcome. Nel caso della Sindrome di Brugada, l'infermiere deve accertare e stratificare essenzialmente il rischio di complicanze delle aritmie.

Questo problema collaborativo, descrive la persona che è ad alto rischio di sviluppare un disturbo del sistema di conduzione cardiaca, che provoca alterazioni della frequenza e/o del ritmo cardiaco. L'outcome raggiungibile dal paziente, deve risultare coerente alla gestione di queste complicanze, attraverso specifici interventi assistenziali che mirano a trasferire una corretta informazione educativa. Il principale intervento, quindi, sarà volto all'educazione del paziente, nel riconoscimento dei segni e sintomi che anticipano un episodio di aritmia. I principali segni e sintomi di un'aritmia maligna sono: alterazione del ritmo o della frequenza cardiaca, palpitazioni, dolore toracico, sincope.

Nello specifico della Sindrome di Brugada, la sincope, definita come perdita di coscienza transitoria ad insorgenza rapida, rappresenta un campanello d'allarme estremamente rilevante. Nei pazienti ad elevato rischio di morte cardiaca improvvisa, è necessario istituire un trattamento specifico, al fine di ridurre il rischio di mortalità e di eventi minacciosi. L'infermiere ha la responsabilità di assicurarsi che il paziente sia capace di riconoscere i segni e sintomi premonitori di una sincope, in modo tale che possa attuare interventi precauzionali, che garantiscano la sicurezza di se stesso e degli altri. Negli individui considerati, gli episodi sincopali ricorrenti e progressivamente invalidanti, hanno un impatto sulla quotidianità. Uno studio con follow-up a lungo termine (Sorajja D, et al., 2009), ha fornito informazioni sulle recidive sincopali, in un numero elevato di popolazione, che ha manifestato un episodio sincopale, mentre era alla guida. Su un campione totale di 3877 pazienti consecutivi con sincope, 380 di essi (9.8%), hanno manifestato sincope mentre guidavano, nella maggior parte dei casi di origine riflessa (37%), o provocata da aritmie cardiache (12%).

Gli episodi sincopali inoltre hanno un' importanza determinante per quanto riguarda la stratificazione del rischio, in quanto rappresentano un sintomo considerevole della patologia. Una corretta educazione, pertanto, può permettere al paziente, di non sottovalutare i suddetti avvenimenti, consentendo di riconoscere precocemente i rischi reali di criticità delle funzioni vitali.

## CONCLUSIONI

L'interesse per l'ambito dell'aritmologia e delle malattie rare, ha rappresentato l'impulso ad approfondire una problematica assistenziale, ancora così poco conosciuta, ed a rivolgere una particolare attenzione al concetto di sensibilizzazione ed educazione del cittadino, che si contestualizza globalmente, nella crescita culturale del singolo e della collettività.

Solo oggi si riesce a comprendere meglio le ragioni per le quali, malattie come la Sindrome di Brugada, in passato siano state così a lungo ignorate, e la chiara impossibilità a sviluppare una politica di sanità pubblica specifica, per qualsiasi malattia rara. Potrebbero essere sviluppate delle appropriate politiche sanitarie, nelle aree di ricerca scientifica, ricerca farmaceutica, informazione ed educazione di tutte le parti coinvolte. Secondo questo concetto, è rilevante l'importanza della promozione della salute, intesa come processo che permette di dare alle persone, i mezzi e gli strumenti per diventare più padroni della propria salute e migliorarla. Il concetto di promozione della salute, è strettamente correlato a quello della prevenzione in quanto, solo attraverso specifici interventi educativi e terapeutici, è possibile ridurre eventi anche drammatici, come ad esempio la morte cardiaca improvvisa. La prevenzione deve orientare positivamente alla salute, attraverso un'intensa sensibilizzazione che comunichi, come una corretta informazione da parte del singolo e della collettività, possa avviare cambiamenti sociali, in un processo che aumenti le reali possibilità di controllo sui determinanti di salute.

L'assistenza infermieristica educativa, ha come risultato un "paziente empowerizzato". Per empowerment, si intende il processo dell'azione sociale, attraverso il quale le persone, le organizzazioni e le comunità, acquisiscono competenza sulle proprie vite, al fine di cambiare il proprio ambiente sociale e politico per migliorare l'equità e la qualità di vita. I pazienti con Sindrome di Brugada, infatti, hanno bisogno di maggiore educazione terapeutica e counselling, per evitare che si creino in loro delle preoccupazioni eccessive, che potrebbero portare gli stessi a modificare la loro propria qualità di vita. L'infermiere, all'interno dell'equipe di lavoro, detiene un ruolo attivo in questa fase, in quanto è responsabile non solo della trasmissione delle informazioni, ma anche della verifica che tali informazioni vengano correttamente apprese; offrendo assistenza diretta alla persona, l'infermiere si pone quindi lo scopo di aiutare il paziente

a riorganizzare la propria vita, alla luce di un'assistenza basata sulle prove di efficacia e di valutare l'adeguatezza del proprio metodo educativo.

Tuttavia la Sindrome di Brugada è una patologia di recente scoperta, per tale ragione è necessario un'implementazione della ricerca scientifica, che permetta agli operatori sanitari di fornire a tutti i pazienti, raccomandazioni più complete ed aggiornate di quelle esistenti.

L'ambito prioritario 1. del documento Health 2020 (W.H.O., 2013), dispone di investire sulla salute considerando l'intero arco della vita e mirando all'empowerment delle persone. L'Infermiere può interagire con la collettività partecipando, in tal senso, alla promozione di programmi della salute, basati sui principi di coinvolgimento ed offrendo dei benefici reali. In particolare, contribuisce a creare migliori condizioni per la salute, aumentare l'health literacy, sostenere una vita autonoma e fare in modo che la scelta più sana, sia anche la scelta più facile. Per ottenere un'assistenza di elevata qualità e migliori risultati di salute, i sistemi sanitari dovrebbero essere sostenibili dal punto di vista finanziario, coerenti con gli scopi dichiarati, centrati sulla persona e basati sulle migliori e più aggiornate evidenze scientifiche.

Un buono stato di salute produce benefici in tutti i settori e nell'intera società, rappresenta una risorsa preziosa. La buona salute è essenziale per lo sviluppo economico e sociale e riveste un'importanza vitale per la vita di ogni singola persona, per tutte le famiglie e per tutte le comunità. Favorire il mantenimento di un buono stato di salute lungo l'intero corso della vita, aumenta la speranza di vita in buona salute e la longevità, apportando degli importanti benefici economici, sociali e individuali.

## BIBLIOGRAFIA

- Albert CM, Rosenthal L, Calkins H, Steinberg JS, Ruskin JN, Wang P, Muller JE, Mittleman MA. Driving and implantable cardioverter defibrillator shocks for ventricular arrhythmias: result from the TOVA study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(23):2233-2240.
- Alings M, Wilde A. “Brugada” syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666-73
- Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 2001; 22: 356-63.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe 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: re -port of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237.
- Bianco M, Bria S, Gianfelici A, Sanna N, Palmieri V, Zeppilli P. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada Syndrome? *Eur Heart J* 2001;22:504-510.
- Bordachar P, Reuter S, Garrigue S. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 879-84.
- Christiaans I , Birnie E, Bonzel GJ, Wilde AA, van Langen IM. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1201–1207.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Essay: Sudden death in young athletes. *Lancet*. 2005;366:S47-S48. doi:10.1016/S0140-6736(05)67847-6.

- Heller SS, Ormont MA, Lidagoster L, Sciacca RR, Steinberg S.: Psychosocial outcome after ICD implantation: a current perspective. *PACE* 1998;21:1207-1215.
  
- Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-60.
  
- Ingles J , Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;10:117–120.
  
- Ladwig KH, Deisenhofer I, Simon H, Schmitt C, Baumert JJ. Characteristics associated with low treatment satisfaction in patients with implantable cardioverterdefibrillators: results from the LICAD study. *PACE* 2005;28:506-513.
  
- Luyster FS, Hughes JW, Waechter D, Josephson R: Resource loss predicts depression and anxiety among patients treated with an implantable cardioverterdefibrillator. *Psychosom Med* 2006;68:794-800.
  
- Martini F., Timmons M.J., Tallitsch R.B. (2012) *“Human Anatomy”*. VII edizione. Pearson Benjamin Cummings.
  
- McGorrian C , Constant O, Harper N, O'Donnell C, Codd M, Keelan E, Green A, O'Neill J, Galvin J, Mahon NG. Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Europace* 2013;15:1050–1058.
  
- Mc Kenna WJ, Thiene G, Nava A. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular displasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group of Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-218.
  
- Ministero della Salute (2013), SALUTE 2020 Un modello di politica europea a sostegno di un'azione trasversale al governo e alla società a favore della salute e del benessere, Pubblicato in inglese dall'WHO Regional Office for Europe nel 2013 con il

titolo Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being

- Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 40: 1437-44.

- Napolitano C, Grillo M, and Suliman I. Prevalence of late potentials in large population of patients with Brugada Syndrome. *Circulation* 2003; Abstract.

- Narain R, Dhutia H, Merghani A, Myers J, Malhotra A, Millar L, Sheikh N, Sharma S, Papadakis M. Preventing sudden cardiac death in the young: results from a population-based screening program in the UK. *European Journal of Preventive Cardiology* 2014;21:supplS1–S6.

- Nomura M, Nada T, Endo J. Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 1998; 80: 194-6.

- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-15.

- Priori SG, Napolitano C, Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res* 2001; 50: 218-23.

- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.

- Sorajja D, Nesbitt G, Hodge D, Low P, Hammill S, Gersh B, Shen WK. Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. *Circulation* 2009; 120: 928-34

- Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, Perluk H, Viskin S. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk

for sudden death proven fact or wishful thinking ? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1291–1296

- Towbin JA. Early repolarization syndrome and the Brugada Syndrome: forme frustes? *Eur Heart J* 2001;22:448-449.

- Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 337-45.

- Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, Miura D, Sumida W, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Sakuragi S, Ohe T. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579-1583.

## **SITOGRAFIA**

- <<https://www.brugadadrugs.org/avoid/>> *visitato il 20/10/19*

- <[http://www.gazzettaufficiale.it/do/gazzetta/foglio\\_ordinario2/2/pdfPaginato?dataPubblicazioneGazzetta=19820305&numeroGazzetta=63&tipoSerie=FO&tipoSupplemento=GU&nume](http://www.gazzettaufficiale.it/do/gazzetta/foglio_ordinario2/2/pdfPaginato?dataPubblicazioneGazzetta=19820305&numeroGazzetta=63&tipoSerie=FO&tipoSupplemento=GU&nume)> *visitato il 23/10/19*

## **RINGRAZIAMENTI**

*Desidero ricordare tutti coloro che mi hanno aiutato nella stesura con suggerimenti, critiche ed osservazioni: a loro va la mia gratitudine, anche se a me spetta la responsabilità per ogni errore contenuto in questo lavoro.*

*Vorrei anzitutto ringraziare la Prof.ssa Tiziana Traini per avermi seguita in questi mesi, accompagnandomi passo passo in questo percorso, insegnandomi e chiarendomi dubbi ed incertezze ogni qualvolta ne ho avuto bisogno. Inoltre vorrei ringraziare la Dott.ssa Marida Andreucci, per il tempo dedicatomi nella stesura di questo lavoro e per i preziosi consigli.*

*Un ringraziamento particolare va a tutto il personale infermieristico che ho incontrato durante il tirocinio clinico, ognuno di loro ha contribuito alla mia formazione, con consigli ed incoraggiamenti, ma anche con critiche che si sono rivelate fondamentali per il mio accrescimento personale.*

*Ai miei genitori, che sono il mio punto di riferimento e che mi hanno sostenuta sia economicamente che emotivamente e mi hanno permesso di percorrere e concludere questo cammino. Senza di loro, tutto ciò non sarebbe stato possibile.*

*Vorrei poi ringraziare una persona unica e speciale, Daniele, colonna portante della mia vita. Lo ringrazio per la sua infinita pazienza nei miei confronti, per avermi supportato nei momenti di difficoltà e per avermi dato, ogni giorno, la forza di credere in me stessa.*

*Un ringraziamento speciale va alle amiche di sempre, Maky, Fede e Giorgia che non hanno mai smesso in questi anni di essermi vicino. Amiche sincere e leali, che mi hanno sopportata ed apprezzata per come sono, con i miei pregi ma soprattutto i miei difetti; grazie a loro ho scoperto la bellezza di poter essere se stessi senza riserve.*

*Infine vorrei ringraziare coloro che questo percorso lo hanno affrontato come me, i miei compagni di studio. In particolar modo Martina, Elisa e Salvatore che in poco tempo si sono ricavati uno spazio importante nella mia vita. Li ringrazio per tutti i momenti trascorsi, per le giornate infinite di studio e per le “ansie” condivise insieme; grazie a loro per aver reso questo percorso più leggero.*

Noemi