

Le Malattie Cardiovascolari e il Rischio di morte cardiaca improvvisa

La morte cardiaca improvvisa (MCI) è riconosciuta come il decesso che avviene per cause cardiache, con improvvisa perdita di coscienza entro un'ora dall'insorgenza dei sintomi. Le sue caratteristiche principali sono legate alla genesi non traumatica e all'immediatezza della precipitazione degli eventi, che includono aritmie cardiache maggiori, le quali producono successivamente l'arresto cardiaco e cardiocircolatorio.

Secondo un recente studio, pubblicato nell'International Journal of Cardiology nel 2016, le malattie cardiovascolari congenite sono associate ad un aumentato rischio di tachiaritmia ventricolare e includono anomalie strutturali come cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro o malattie elettriche primarie senza manifesta cardiopatia strutturale come la Sindrome di Brugada, Sindrome del QT Lungo, Sindrome del QT Breve o Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (CPVT).

Si tratta di Canalopatie, ossia malattie dovute al malfunzionamento dei canali ionici in seguito a mutazioni a carico di geni che codificano per specifici canali ionici.

Queste patologie causano aritmie, condizione nella quale il cuore perde la sua regolarità di sequenza, anche improvvise con effetti a volte mortali e si distinguono in Bradiaritmie (FC sotto i 50 bpm) e Tachiaritmie (FC sopra 120 bpm).

Queste malattie cardiovascolari congenite sono spesso asintomatiche e non vengono rilevate fino alla prima presentazione clinica come sincope o morte cardiaca improvvisa.

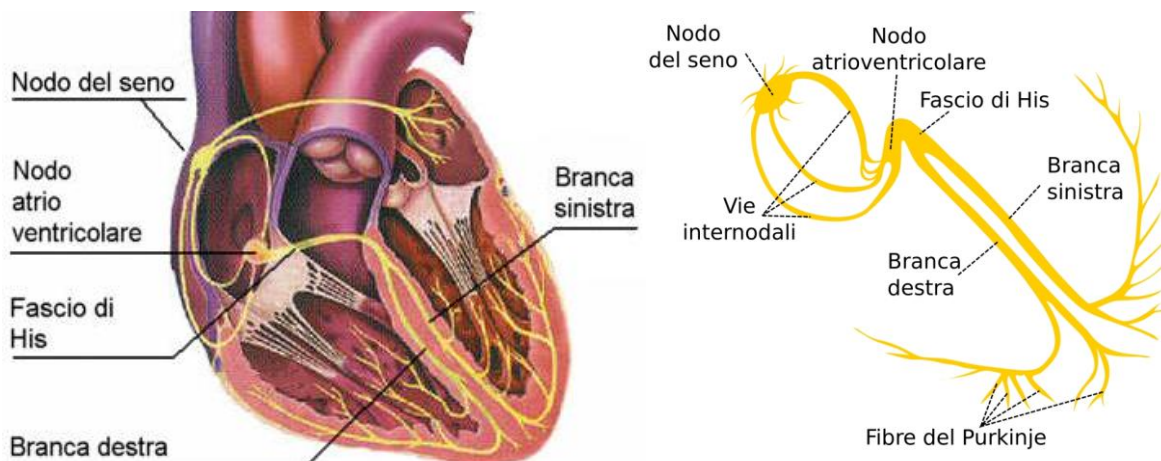
Negli ultimi anni grazie al contributo della genetica molecolare sono stati fatti enormi progressi nella comprensione delle cause molecolari delle aritmie genetiche ereditarie.

L'elettrocardiogramma convenzionale (ECG) è importante per diagnosticare malattie accertate o per rilevare entità nuove associate alla morte cardiaca improvvisa.

L'attività cardiaca è composta da un'attività elettrica e un'attività meccanica contrattile.

A livello cardiaco troviamo due tipi di cellule:

- Miocellule, che hanno la capacità di contrarsi e di trasmettere l'impulso elettrico.
- Fibre di Conduzione, che trasmettono solo l'impulso elettrico e sono: le cellule del nodo del seno, cellule del nodo atrio-ventricolare, cellule del fascio di His, cellule della branca sinistra e destra e fibre Purkinje.

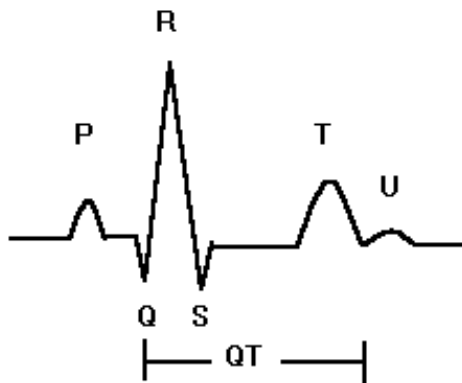


L'attivazione inizia dal nodo SA (seno-atriale) che genera un impulso, il quale si diffonde dando origine all'onda P. Questo raggiunge il nodo atrio ventricolare e l'onda P finisce.

L'impulso poi passa all'apice del cuore (Fascio di His) e incomincia l'eccitamento ventricolare che forma il complesso QRS. L'onda T, che fa seguito all'onda S, corrisponde alla ripolarizzazione ventricolare.

I segnali ECG si distinguono in:

- Onda P: è la prima onda che si genera nel ciclo, corrisponde alla depolarizzazione degli atri. La sua durata varia tra i 60 e i 100 ms.
- Complesso QRS: si tratta di un insieme di tre onde che si susseguono l'una all'altra e corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli. L'onda Q è negativa e di piccole dimensioni; l'onda R è un picco molto alto positivo; l'onda S è una onda negativa anch'essa di piccole dimensioni. La durata dell'intero complesso è compresa tra i 60 e 90 ms.
- Onda T: è l'ultima onda ad apparire e rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli.
- Onda U: è presente in modo incostante nell'elettrocardiogramma. Quando è osservabile inizia al termine dell'onda T e finisce all'interno del tratto TP. Spesso è presente una fusione delle onde T e U e quindi non è possibile misurare separatamente la durata della T e della U. Le onde U possono essere sia positive che negative. L'ampiezza dell'onda U di solito non supera il 25% dell'ampiezza della T.



Le malattie cardiovascolari colpiscono spesso individui giovani e nei pazienti con malattie elettriche primarie sono stati identificati specifici trigger clinici per eventi aritmici come sincope o morte cardiaca improvvisa, tra cui esercizio fisico, attività faticosa, stimoli uditivi o aumento del tono vagale.

In particolare, prendiamo in considerazione le malattie cardiache, senza associata anomalia strutturale del cuore, che sono correlate al rischio di morte cardiaca improvvisa.

Canalopatie nel sistema cardiovascolare

Le malattie cardiache rappresentano un significativo problema clinico e sociale a causa della loro alta morbilità e mortalità soprattutto nei paesi. Queste malattie possono essere classificate in due grandi gruppi:

- **Canalopatie**, malattie dovute a malfunzionamento dei canali ionici in seguito a mutazioni dei relativi geni che sono causa principale di aritmie.
- **Cardiomiopatie**, condizioni in cui il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale. Se ne distinguono quattro tipi principali: ipertrofica (HCM), dilatativa (DCM), restrittiva, aritmogena ventricolare destra.

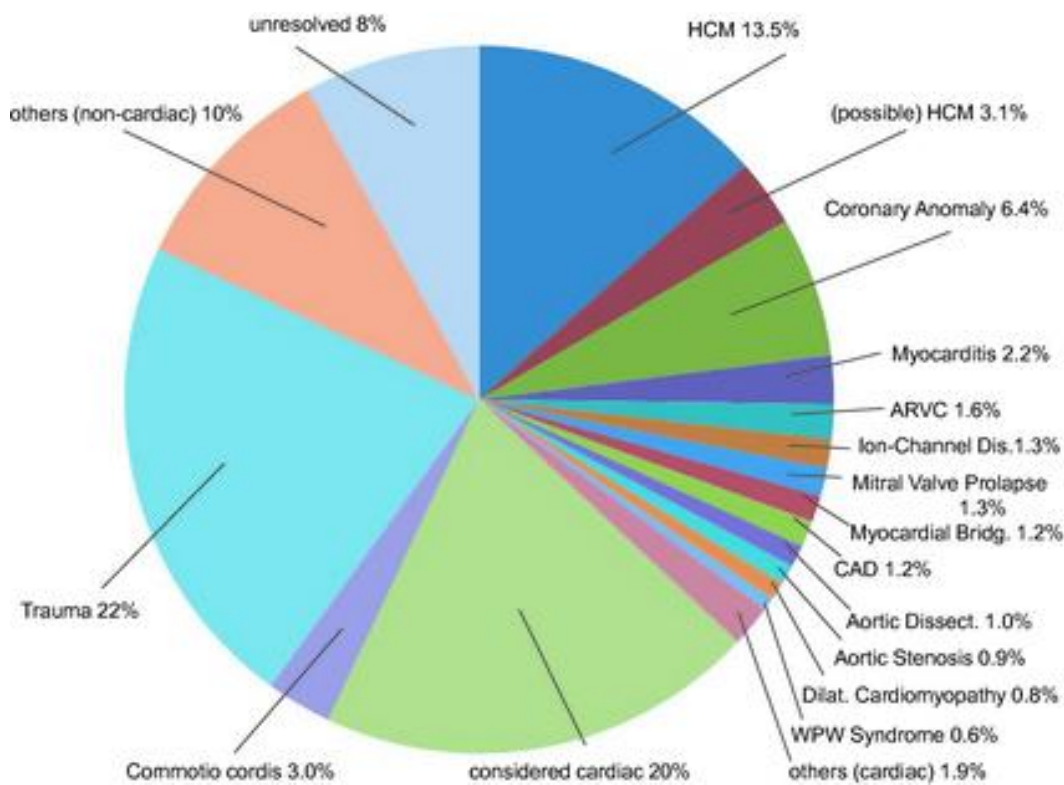


Figura 1 Cause di morte dovute a patologie cardiache

Negli ultimi decenni ci si è resi conto dell'importanza dei fattori genetici nello sviluppo e nella progressione del quadro clinico dei pazienti affetti da tali disturbi. Il loro studio e l'analisi della ricorrenza nell'ambito familiare, hanno permesso di riconoscere l'eredità di queste patologie.

Sono stati fatti notevoli progressi nel campo della genetica molecolare che hanno fornito importanti strumenti per chiarire i substrati genetici di queste patologie che seguono modelli di trasmissione ereditaria mendeliana (malattie monogeniche).

Tali disturbi sono caratterizzati da alta eterogeneità clinica e genetica, poiché più geni sono coinvolti nei meccanismi patogenetici e il fenotipo clinico non sempre è chiaro.

Di conseguenza, il test genetico è divenuto un nuovo strumento di cardiologia clinica per molte patologie cardiache e, come tale, può contribuire a:

- confermare la malattia
- identificare i portatori genetici all'interno di una famiglia
- contribuire a identificare fenotipi borderline, poiché a volte diventa l'unico mezzo di diagnosi di una malattia potenzialmente fatale.

L'analisi di genetica molecolare si è per molti anni focalizzata in larga parte sulle forme ereditarie monogeniche, ossia causate da mutazioni prevalentemente in un singolo gene. Questi studi hanno permesso l'identificazione di un largo numero di geni responsabili di un ancora più vasta gamma di mutazioni, presenti solo nel paziente analizzato, se il caso è sporadico, o presenti nel probando (primo individuo esaminato in cui si riscontra un determinato carattere e dal quale si parte per un'indagine genetica che ne determini l'ereditarietà) e nei membri portatori nel caso di patologia familiare.

Di seguito, analizziamo le basi genetiche delle canalopatie, definite come sindromi ereditarie causate da mutazioni in geni che codificano per i canali ionici, per le loro subunità o per le proteine associate.

Le canalopatie causano aritmie anche improvvise: bradicardie e tachicardie, entrambe associate al rischio di sincope (perdita di coscienza transitoria a insorgenza rapida, di breve durata e a soluzione spontanea) e morte cardiaca improvvisa (decesso per cause naturali che si verifica entro breve tempo dalla comparsa dei sintomi in soggetti apparentemente sani).

Queste patologie possono essere identificate dalla presenza di anomalie nel tracciato ECG (elettrocardiografico), mentre gli studi genetici possono essere la chiave per determinare l'eziologia di morti cardiache improvvise causate da disturbi dovuti a canalopatie.

Canali ionici e loro modificazioni

I canali ionici sono proteine integrali di membrana responsabili della conduzione di ioni attraverso la membrana cellulare. Ogni canale ionico è specifico per un determinato ione, ma tutti mostrano la stessa struttura di base costituita da un poro idrofilo che permette allo ione in questione di attraversarlo. Sono costituiti da una subunità α che forma il poro e da una subunità β di regolamentazione. Si classificano in base alle modalità di apertura (sempre aperti, voltaggio-dipendenti, chemio-dipendenti).

La maggior parte sono regolati: si aprono quando qualcosa modifica la forma tridimensionale della proteina. Alla loro apertura gli ioni fluiscono all'interno della cellula secondo gradiente di concentrazione o secondo gradiente elettrochimico. Il flusso determina l'instaurarsi di una differenza di potenziale trans membrana e continua fino al raggiungimento dell'equilibrio interno-esterno.

I canali ionici sono quindi i responsabili del potenziale d'azione (flussi Na^+ , K^+ , Cl^- controllano il potenziale trans membrana; Ca^{2+} contribuisce al potenziale trans membrana e il suo aumento determina la risposta cellulare finale) alla base del funzionamento di: sistema nervoso periferico, muscolo scheletrico e muscolo cardiaco. La loro funzionalità può essere alterata da: farmaci, condizioni patologiche acquisite e da malattie genetiche (Figura 2). Un canale ionico difettoso interrompe l'equilibrio delle correnti ioniche determinando un rischio di instabilità elettrica cardiaca (aritmia).

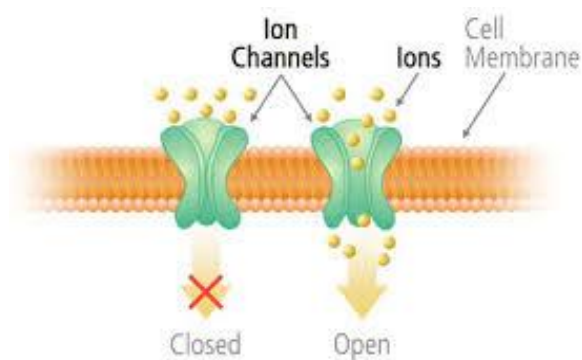


Figura 2. Canali ionici e loro funzionamento. A sinistra un canale ionico chiuso che non permette il passaggio degli ioni; a destra il canale è invece aperto e vi è un passaggio di ioni fra l'interno e l'esterno della membrana cellulare.

Malattie associate a disfunzione del canale ionico del sodio (Na^+)

I **canali del sodio** sono canali ionici che permettono l'ingresso di ioni sodio (Na^+) all'interno delle cellule su cui sono presenti. I canali del sodio sono caratterizzati da cinetiche di attivazione e disattivazione estremamente rapide (1-10 ms); sono formati da una subunità fondamentale, la subunità α , e da subunità β accessorie. La subunità α è la responsabile di tutte le proprietà farmacologiche ed elettrofisiologiche di questi canali. Contiene dei siti di fosforilazione intracellulari utilizzati da protein-chinasi che possono favorire lo stato di inattivazione del canale controllato da voltaggio.

Il malfunzionamento dei canali cardiaci per il sodio causa alcune sindromi di aritmia primaria: la Sindrome di Brugada (BrS), la Sindrome di Lev-Lenègre (malattia di conduzione familiare progressiva), la Sindrome del QT lungo (LQTS) e la fibrillazione atriale familiare (AF). Alcune mutazioni possono dare origine a diversi fenotipi con aumento o diminuzione della funzionalità del canale ionico, ed anche a combinazioni di fenotipi.

Malattie associate a disfunzione del canale ionico del potassio (K^+)

I **canali del potassio** sono presenti in tutte le cellule e hanno la funzione fondamentale di stabilizzare il potenziale di riposo di una membrana. Intervengono nella fase di ripolarizzazione dopo un potenziale d'azione e sono importanti perché condizionano l'intervallo tra un potenziale endogeno e un altro in caso di scariche ripetitive poiché la loro attività in ultima analisi dipende dall'intervallo tra un potenziale e l'altro di quelle strutture che scaricano in maniera continuativa.

Le subunità α delle isoforme cardiache dei canali potassio sono note rispettivamente come LQT1 e KCNH2. I canali potassio controllano le correnti di ripolarizzazione per contrastare la precedente depolarizzazione. Mutazioni nei geni che codificano i canali K^+ possono dar luogo a tre tipi di patologie: sindrome del QT lungo (LQTS), sindrome del QT corto (SQTS) e fibrillazione atriale (AF).

SINDROME DEL QT LUNGO (LQTS)

La Sindrome del QT lungo (**LQTS**, dall'inglese "Long Q-T Syndrome") è una canalopatia cardiaca che può essere genetica, sporadica o ereditaria, o acquisita. È caratterizzata da un prolungamento del segmento QT (generalmente

>460-480ms) che determina aritmie ventricolari associate ad episodi di sincope, convulsioni e di morte cardiaca improvvisa in pazienti con cuore strutturalmente sano.

Si verifica quando vi sono alterazioni nelle correnti di ioni e, di conseguenza, il tempo richiesto alla componente elettrica del cuore per tornare a riposo (ripolarizzazione del miocardio) è maggiore del normale. In un elettrocardiogramma (ECG), il prolungamento anomalo dell'intervallo QT corrisponde al prolungamento della fase di ripolarizzazione.

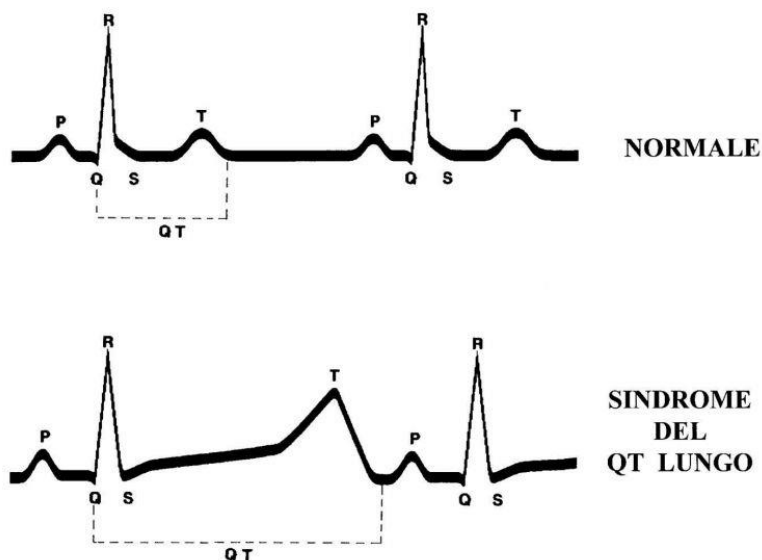


Fig. 6 Tracciati ECG a confronto. Il primo riporta un caso di normalità. Nel secondo tracciato è possibile osservare significativo un allungamento del segmento QT, indice della presenza della relativa patologia.

Basi genetiche

Nella maggior parte dei casi, LQTS è trasmessa con modalità autosomica dominante ed è anche chiamata sindrome di Romano-Ward (RWS); raramente viene ereditata con modalità autosomica recessiva, ed è detta sindrome di Jervelle e Lange-Nielsen (JLNS).

Nelle malattie a trasmissione autosomica dominante, il gene mutato viene trasmesso al 50% della prole di un individuo affetto, anche se la bassa o incompleta penetranza (penetranza incompleta = non tutti i soggetti che possiedono l'alterazione genetica manifestano i sintomi) può mascherare il fenotipo clinico nei portatori di tali mutazioni.

I soggetti affetti dalla forma classica autosomica dominante sono caratterizzati dal prolungamento dell'intervallo QTc associato a sincope, morte improvvisa ed epilessia.

La forma ereditata con modalità autosomica recessiva è invece una forma relativamente rara di LQTS in cui i pazienti presentano i medesimi sintomi con sordità associata. Questi soggetti mostrano generalmente un maggior prolungamento dell'intervallo QTc ed un decorso più maligno rispetto ai soggetti con RWS.

Sono diversi i geni associati a LQTS. Circa il 75% sono dovute a mutazioni in tre geni: KCNQ1 (LQT1) e KCNH2 (LQT2) che codificano per i canali potassio, e SCN5A (LQT3) che codifica per il canale sodio. I rimanenti genotipi LQTS sono attribuiti a mutazioni di geni che codificano altri canali ionici cardiaci o canali ionici d'integrazione delle proteine che regolano la funzione del canale ionico.

QUINDI I GENI PRINCIPALI ASSOCIATI A LQTS SONO:

- ✓ Il gene KCNQ1, responsabile di LQT1, è il gene più comunemente mutato in soggetti con LQTS, rappresentando il 30-35% di tutti i casi. KCNQ1 codifica per la subunità α del canale del potassio a risposta lenta ed è espresso nell'uomo in molti tessuti incluso il cuore, l'orecchio interno, il rene, i polmoni, la mucosa gastrica, la placenta e il pancreas, ma non nel muscolo scheletrico, nel fegato e nel cervello.
- ✓ Il gene KCNH2, causa di LQT2, che codifica per la subunità α del canale del potassio a risposta rapida. Mutazioni in questo gene provocano una riduzione della corrente ripolarizzante.
- ✓ Il gene SCN5A, responsabile di LQTS3, codifica per la subunità α del canale del sodio, che determina una maggior corrente tardiva di sodio. Il gene SCN5A è particolarmente espresso nel miocardio ed anche nel cervello, ma non nel muscolo scheletrico, nel fegato o nell'utero. Le mutazioni di questo canale, sebbene meno comuni, si traducono in un fenotipo caratterizzato da una maggiore mortalità.

A causa della grande eterogeneità genetica del disturbo, alcuni individui con LQTS potrebbero non risultare positivi alla sindrome con un'indagine ECG a riposo ma è necessario studiare il DNA del paziente.

Dato il rischio particolarmente alto durante l'attività fisica e in particolare durante l'attività agonistica (soprattutto per il sottogruppo genetico LQT1, il più comune) è essenziale che questi soggetti non sfuggano alla diagnosi.

È stato quindi elaborato un primo approccio per identificare i pazienti a rischio, che permette poi di indirizzare il soggetto verso specifici test.

Si utilizza un test da sforzo provocatorio per amplificare un fenotipo caratteristico, specialmente nelle così dette mutazioni silenziose dei portatori con intervallo QT di riposo normale o borderline. L'ECG da sforzo (o test ergometrico o prova da sforzo) è un test strumentale che consiste nel sottoporre un paziente a ECG durante lo svolgimento di uno sforzo fisico (nettamente diverso da un ECG basale, effettuato a riposo). Esso valuta la risposta dell'apparato cardiovascolare all'attività fisica, soprattutto per quanto riguarda la frequenza cardiaca, le variazioni della pressione arteriosa ed eventuali modificazioni del tracciato elettrocardiografico. Infatti, durante l'esecuzione di uno sforzo di una certa entità si verifica un aumento delle richieste di lavoro del cuore e il test può registrare la presenza di alterazioni che in condizioni di riposo potrebbero non manifestarsi. Lo sforzo deve essere progressivo ed incrementale, finché non viene raggiunta una determinata soglia di frequenza cardiaca (stabilita dal medico, in base a sesso ed età del paziente). Il tracciato elettrocardiografico è costantemente controllato. La prova ha una durata di circa 20-25 minuti e al paziente viene chiesto di riferire l'insorgenza di eventuali sintomi che porterebbero all'interruzione del test. L'ECG è positivo (patologico) quando sono presenti segni elettrocardiografici anormali. È quindi possibile sostenere che il test da sforzo è uno strumento molto utile ogniqualvolta vi sia un caso sospetto di LQTS. A questo poi, devono necessariamente seguire gli opportuni test genetici.

SINDROME DEL QT CORTO (SQTS)

È patologia caratterizzata da un intervallo QT breve (<330ms), con onde T alte e simmetriche, che porta ad aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa [Campuzano O. et al. "Genetics and cardiac channelopathies" Genetic in Medicine, 12(5):260–267, 2010]. Segue un modello di trasmissione autosomica dominante ed è caratterizzata da alta penetranza. È causa di molti casi di morte cardiaca improvvisa in neonati.

La mutazione di tre canali K^+ causa una maggiore funzionalità e, di conseguenza, una ripolarizzazione abbreviata.

Si distinguono:

- SQTS di tipo 1: associata al gene *KCNH2* che induce un'attivazione veloce delle correnti K^+ ; può presentarsi con fibrillazione atriale in alcune famiglie;
- SQTS di tipo 2: collegata a mutazioni *KCNQ1*; porta a riduzione del potenziale d'azione con fibrillazione atriale;
- SQTS di tipo 3: causata dalla mutazione del gene *KCNJ2*; accelera la fase 3 del potenziale d'azione cardiaco (ripolarizzazione) che, si registra nell'ECG con una terminazione brusca e tagliente dell'onda T.

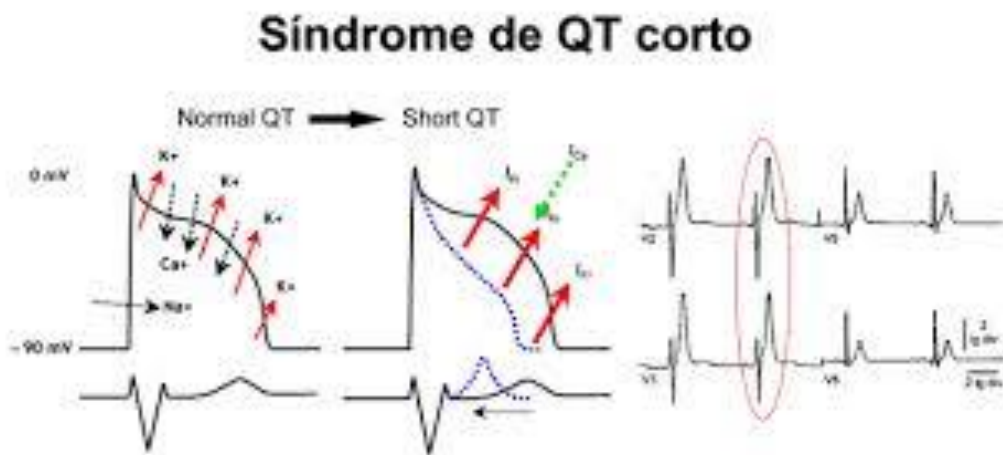


Fig.10 Tracciato ECG caratteristico della Sindrome del QT corto

SINDROME DI BRUGADA (BRS)

La Sindrome di Brugada è una malattia aritmogena ereditaria a trasmissione autosomica dominante e a penetranza incompleta, contraddistinta da sincope e morte improvvisa derivanti da tachiaritmie ventricolari polimorfe. È caratterizzata da eterogeneità fenotipica ed espressività variabile. L'ECG del paziente affetto può variare anche all'interno di una stessa giornata, passando da momenti in cui il tracciato è sostanzialmente normale, ad altri in cui può essere patologico.

Questa patologia può manifestarsi a qualsiasi età, ma colpisce prevalentemente i giovani maschi adulti (30-40 anni) con cuore strutturalmente sano.

I pazienti affetti da BrS possono anche essere totalmente asintomatici, oppure manifestare i sintomi della malattia con episodi di sincope non preceduta da avvisaglie, cardiopalmo o vertigine, arresto cardiaco.

I sintomi si manifestano più facilmente a riposo, nella fase di recupero dall'esercizio o durante il sonno notturno.

L'esercizio fisico o l'attivazione adrenergica (naturale reazione allo stress sia fisico che psichico) non costituiscono fattori favorevoli le aritmie in questa.

La BrS sembra responsabile di episodi di fibrillazione ventricolare idiopatica tra il 3-60% dei casi.

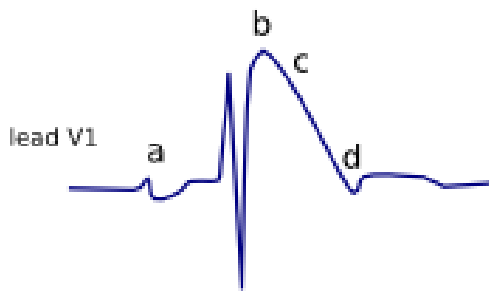


Fig. 8 Tipico tracciato ECG della Sindrome di Brugada. Caratteristiche: a) onda P ampia con qualche prolungamento PQ; b) elevazione del punto J; c) elevazione del segmento ST coved type; d) onda T invertita.

Basi genetiche

BrS è ereditata in modo autosomico dominante, anche se, fino al 50% dei casi, può essere di natura sporadica. Ad oggi sono stati identificati circa 15 geni legati ai canali Na^+ e associati a BrS.

Il gene più frequentemente mutato nella BrS è il gene SCN5A (stesso gene responsabile di una variante della sindrome del QT lungo) che codifica la subunità α del canale Na^+ . La mutazione provoca una riduzione della corrente del Na^+ che regola la fase 0 del potenziale d'azione. Altre mutazioni comuni coinvolgono la subunità α e β del canale calcio (CACNA1C e CACNB2B), spesso accompagnate da intervalli QT brevi.

Test genetici raccomandati

I test genetici hanno un ruolo primario per la conferma di diagnosi di BrS non solo nel probando ma anche nei familiari, per distinguere coloro che richiedono continua sorveglianza clinica e misure preventive.

Terapia

La terapia dipende dal livello di rischio del paziente. Può variare da un semplice follow-up clinico semestrale, nei casi di livello di rischio lieve, all'impianto di defibrillatori in pazienti ritenuti avere un rischio aritmico più elevato o che hanno già avuto manifestazioni aritmiche della malattia.

MORTE CARDIACA IMPROVVISA (SCD) NEGLI ATLETI

Esiste un "paradosso sportivo" dell'attività fisica secondo cui, oltre agli indiscussi benefici per la salute (diminuzione di mortalità, di disturbi metabolici e di tumori), uno sforzo vigoroso può transitoriamente aumentare il rischio di eventi cardiaci acuti. Pertanto è stato introdotto lo screening pre-gara dei soggetti coinvolti nelle attività fisiche sportive per cercare d'identificare quelli con aumento del rischio, idealmente prima della comparsa dei sintomi, con l'obiettivo di ridurre il loro rischio di morte cardiaca improvvisa.

Incidenza

SCD è più prevalente in soggetti di sesso maschile e l'età è un fattore determinante.

Le persone che partecipano a competizioni sportive presentano un significativo aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa rispetto a coloro che prendono parte solo ad attività fisica non agonistica. Quindi, il rischio di SCD aumenta anche con il livello di competizione sportiva.

Meccanismi e cause di morte cardiaca improvvisa negli atleti

La causa più comune di SCD durante l'attività fisica è la tachiaritmia ventricolare improvvisa.

In atleti "anziani" (>35 anni) sono frequenti malattie coronariche aterosclerotiche (CAD). In atleti più giovani (<35 anni) le cause più comuni di SCD durante l'attività sportiva sono cause genetiche o anomalie congenite cardiovascolari. Almeno il 2-10% dei giovani atleti che muoiono improvvisamente, non presenta alcuna evidenza di cardiopatia strutturale. In tali casi, la causa, è probabilmente legata a malattie elettriche primarie come le canalopatie. L'argomento SCD negli sport è divenuta una questione di salute pubblica importante, non solo tra i giovani competitivi. Tutto questo può essere prevenuto tramite lo screening cardiovascolare che si basa sull'identificazione delle persone a rischio maggiore.