

DISTURBI DEL RITMO CARDIACO ASSOCIATI A MUTAZIONI DEI CANALI IONICI:

Canalopatie

malattie ereditarie molto rare causate da alterazioni dei canali ionici

Canalopatie

Malattie dovute a malfunzionamento di canali ionici in seguito a mutazioni a carico dei geni relativi.

Causano aritmie anche improvvise con effetti a volte mortali.

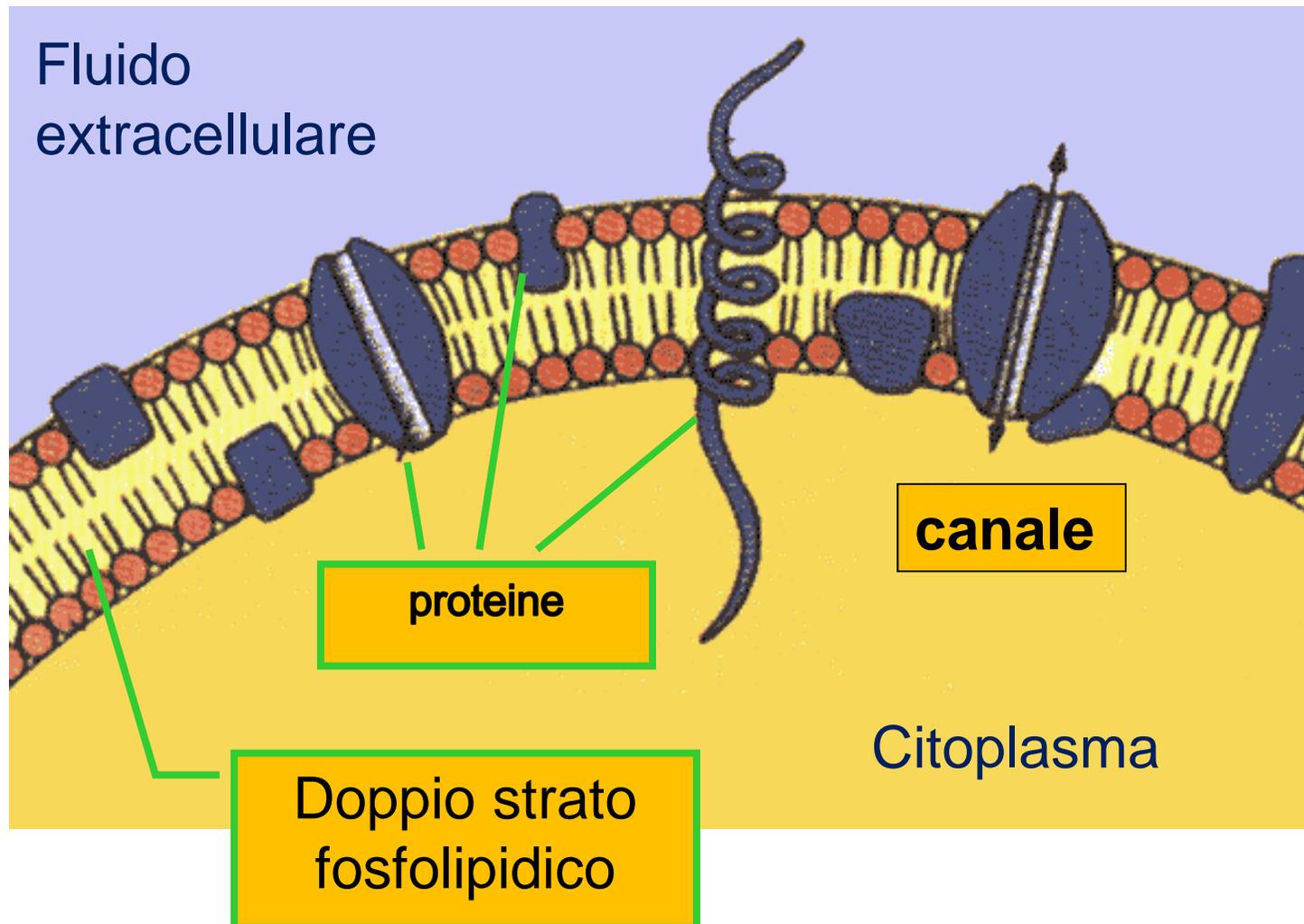
Le canalopatie si distinguono in:

BRADIARITMIE E TACHIARITMIE

Disturbi del ritmo cardiaco che possono provocare morte improvvisa.

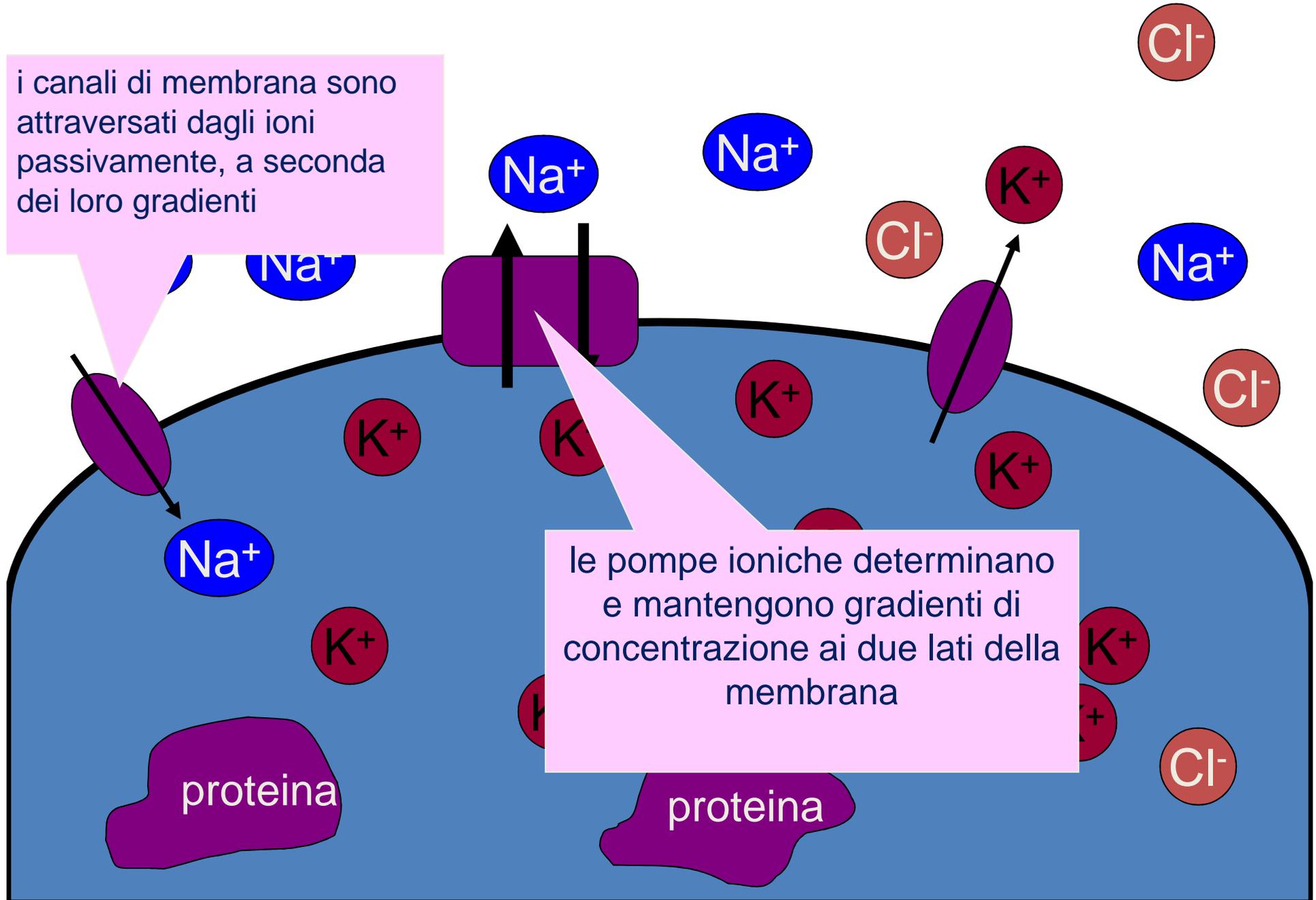
I canali ionici: la funzione

I canali ionici sono proteine con funzione di “porte” situate sulla superficie cellulare, attraverso cui gli ioni (*sodio, potassio, magnesio e calcio*) escono ed entrano dalla cellula.



distribuzione asimmetrica di ioni

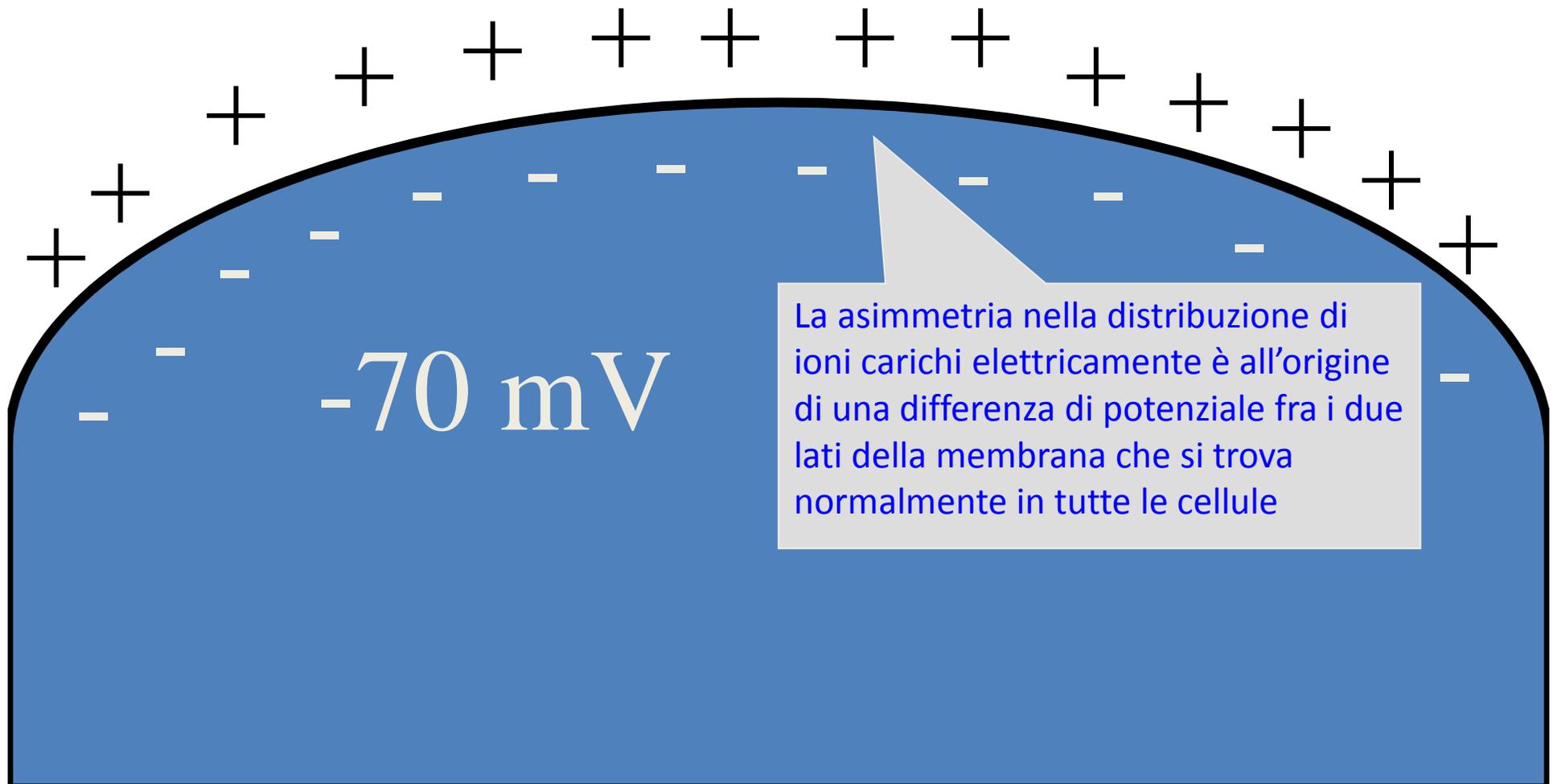
i canali di membrana sono attraversati dagli ioni passivamente, a seconda dei loro gradienti



le pompe ioniche determinano e mantengono gradienti di concentrazione ai due lati della membrana

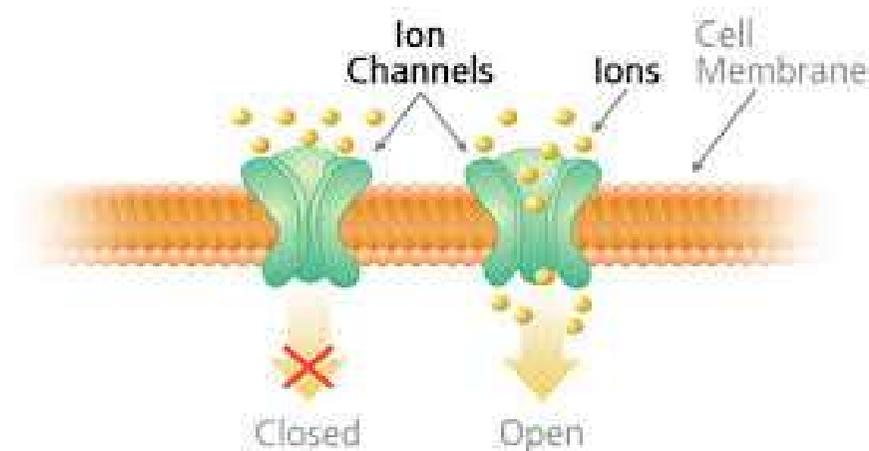
Funzione della pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasi}$

Potenziale transmembrana



Funzione della pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasi}$

- Produzione di un potenziale elettrico ai 2 lati della membrana che rappresenta il presupposto per la conduzione degli stimoli elettrici da parte delle cellule nervose e e muscolari



Canali ionici e potenziali transmembrana

- Il libero flusso (attraverso un canale) di uno ione secondo il suo gradiente di concentrazione crea una differenza di potenziale transmembrana, perché porta ad una separazione di cariche sui due lati della membrana. Ad es., il flusso di ioni K^+ dall'interno all'esterno della cellula porta rapidamente ad un accumulo di cariche negative all'esterno.
- Questa differenza di potenziale (differenza di distribuzione di cariche elettriche) blocca l'ulteriore flusso dello ione attraverso la membrana. Si crea quindi uno stato di equilibrio in cui la 'spinta' del gradiente di concentrazione è controbilanciata dalla 'controspinta' della differenza di potenziale.

Canali ionici, eccitabilità, potenziale d'azione, risposta cellulare

- L'apertura dei canali, consentendo l'entrata o l'uscita di ioni secondo il loro gradiente, permette di far **variare rapidamente** il potenziale di membrana.
- I **canali** controllano quindi l'eccitabilità cellulare (sensibilità ad uno stimolo depolarizzante) e sono essi stessi responsabili del potenziale d'azione.
- I flussi di Na^+ , K^+ , Cl^- controllano il potenziale di transmembrana. Questi ioni non determinano essi stessi, direttamente, risposte cellulari.
- I flussi di Ca^{++} contribuiscono a determinare il potenziale di transmembrana. L'aumento della concentrazione di ioni Ca^{++} è l'evento finale che determina la risposta cellulare.

I canali ionici: la funzione

I canali ionici orchestrano il flusso di segnali elettrici mediati da ioni liberi necessari per il normale funzionamento del:

- sistema nervoso centrale e periferico
- muscolo scheletrico
- muscolo cardiaco

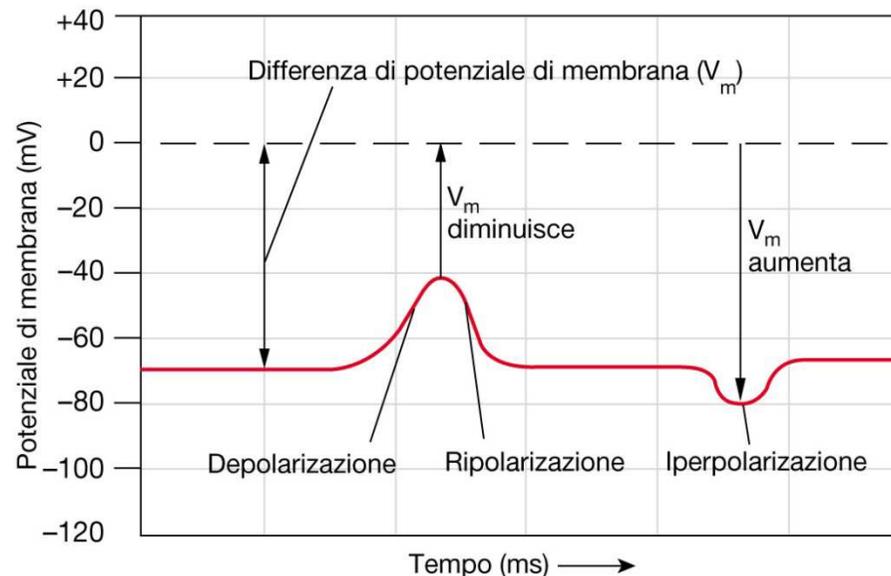
Neuroni e cellule muscolari sono cellule “eccitabili” e possiedono canali che si aprono o chiudono in risposta al mutamento delle cariche della membrana plasmatica (polarizzazione della membrana).

Flussi ionici, depolarizzazione, iperpolarizzazione

- Lo spostamento del potenziale di membrana verso valori meno negativi (o persino positivi) viene definito **depolarizzazione**.
- Lo spostamento verso valori più negativi viene definito **iperpolarizzazione**.

L'apertura o la chiusura dei canali determina le variazioni della permeabilità della membrana agli ioni e quindi il passaggio di correnti in entrata o in uscita: queste correnti determineranno a loro volta variazioni del Potenziale di membrana (V_m).

In base ai flussi ionici che si determinano in seguito ad uno stimolo, una cellula viene definita: a riposo, depolarizzata o iperpolarizzata.



Canalopatie

Malattie dovute a malfunzionamento di canali ionici in seguito a mutazioni a carico dei geni relativi.

Causano aritmie anche improvvise con effetti a volte mortali.

Le canalopatie si distinguono in:

BRADIARITMIE E TACHIARITMIE

Disturbi del ritmo cardiaco che possono provocare morte improvvisa.

ARITMIE

Condizione nella quale il cuore perde la regolarità di sequenza: o diminuisce o accelera la sua frequenza.

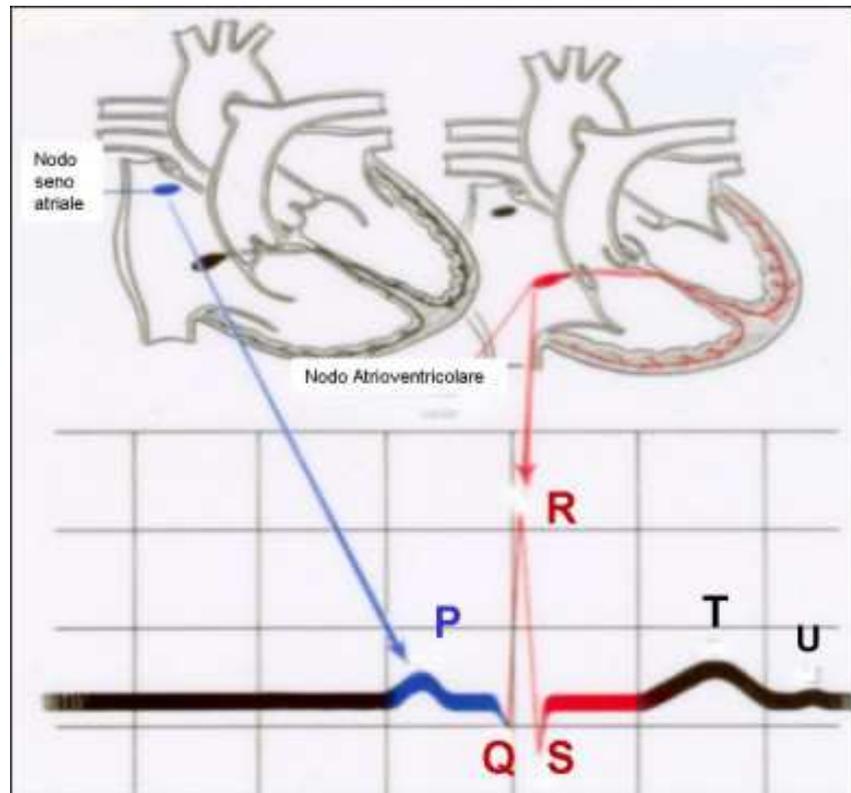
- Se diminuisce: **BRADIARITMIA** in cui la FC è sotto i 50 bpm
- Se accelera: **TACHIARITMIA** in cui la FC è sopra i 120 bpm

Cellule cardiache Elettrocardiogramma

P: depolarizzazione atriale

QRS: depolarizzazione ventricolare

T: ripolarizzazione ventricolare



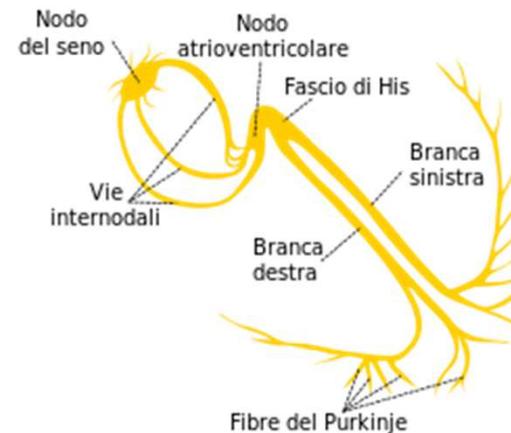
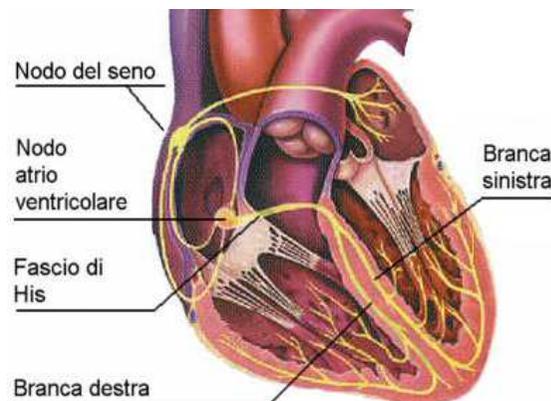
SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO

Nel cuore si trovano 2 tipi di cellule:

- 1. Miocellule:** cellule muscolari striate unite alla loro estremità dai dischi intercalari, che hanno bassissima impedenza. Queste cellule hanno la capacità sia di contrarsi che di trasmettere l'impulso elettrico in maniera veloce.
- 2. Fibre di conduzione:** cellule che hanno la sola proprietà di trasmettere l'impulso elettrico.

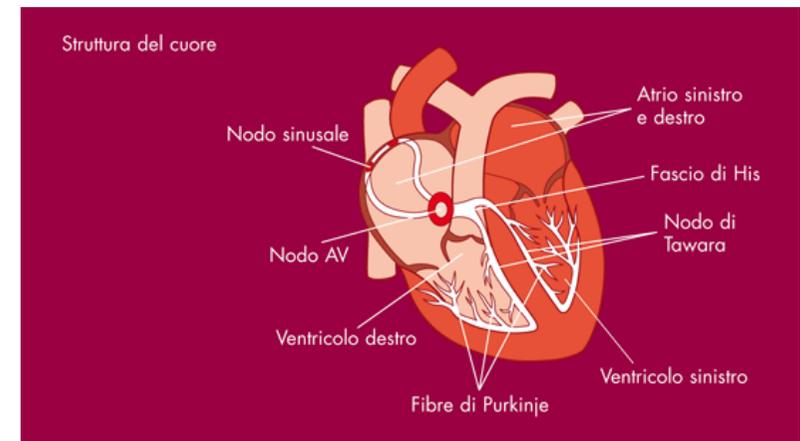
Ne fanno parte:

- cellule del nodo del seno
- cellule del nodo atrio-ventricolare
- cellule del fascio di His
- cellule della branca sinistra e destra e Fibre del Purkinje

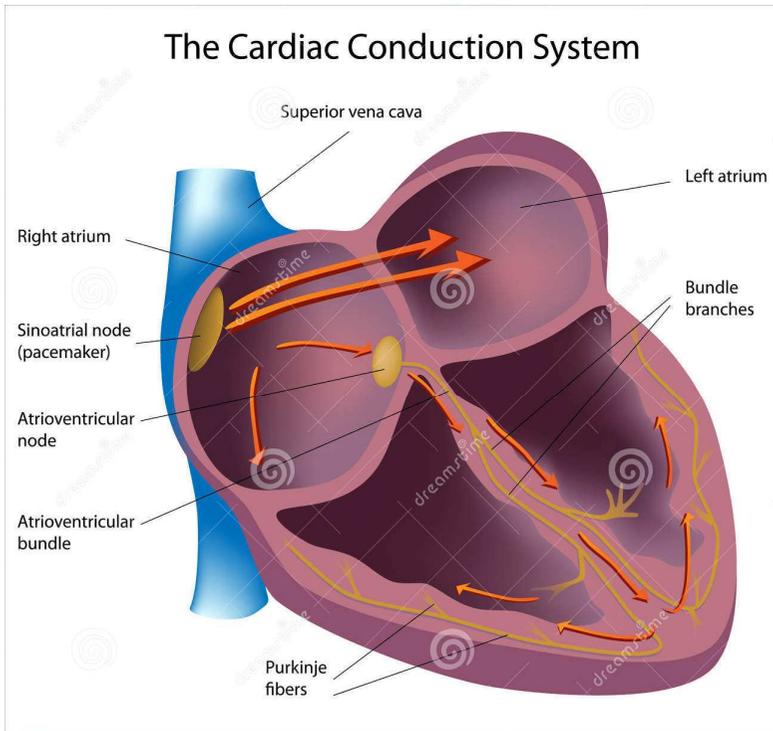
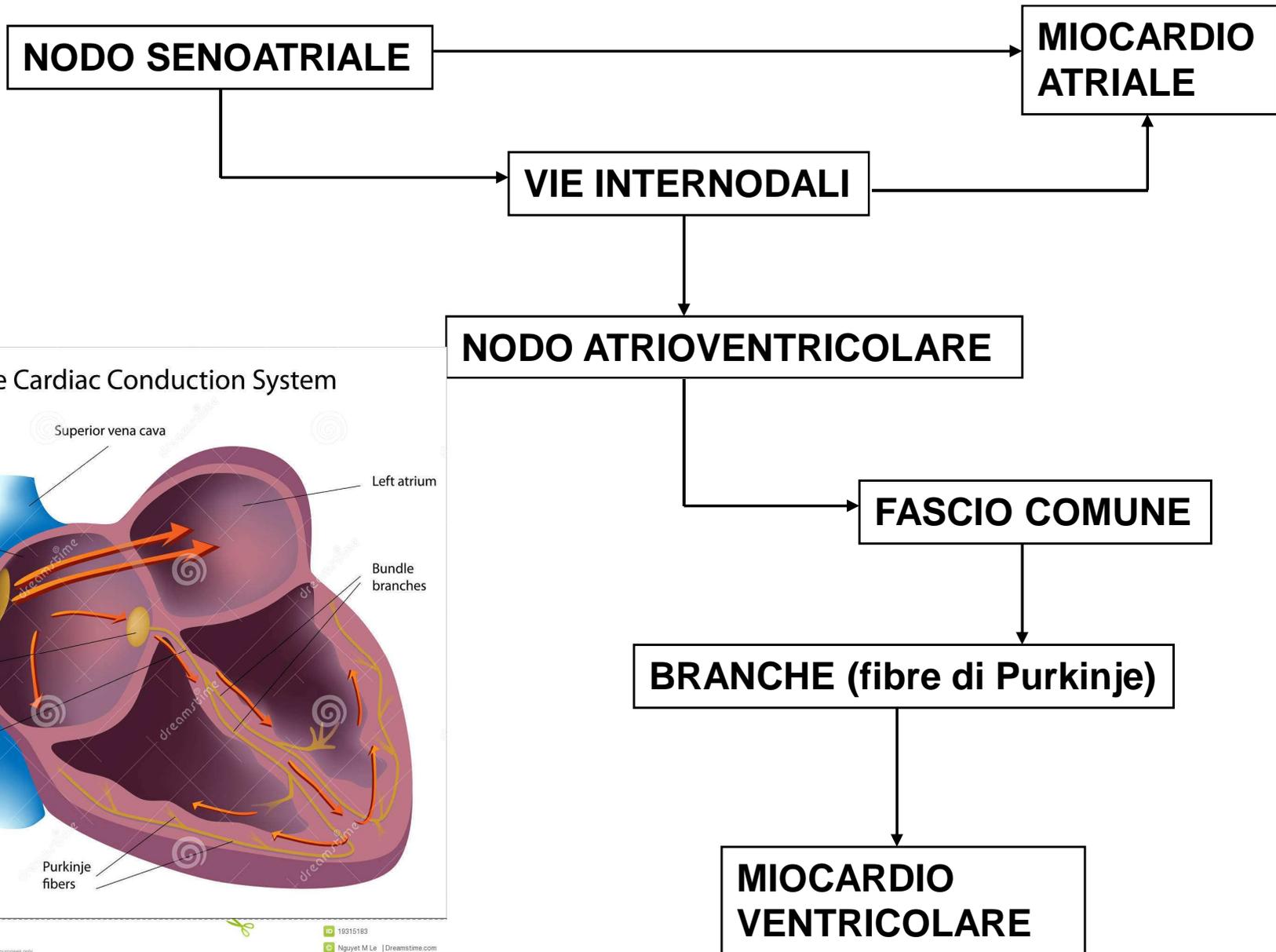


Modalità di attivazione elettrica del cuore

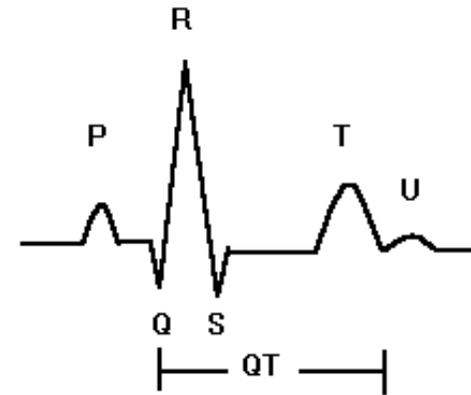
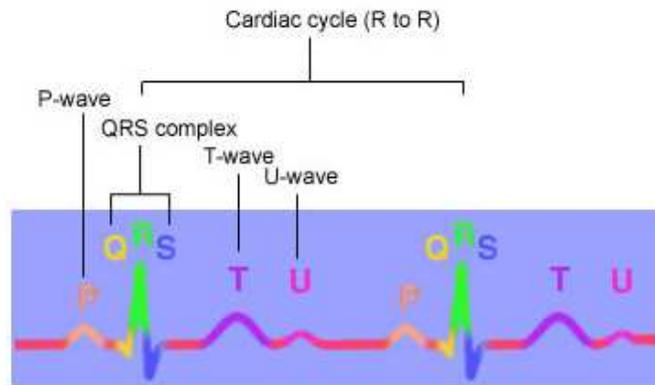
- L'attivazione inizia nella parte alta dell'atrio destro (cellule del nodo del seno) e da qui si diffonde in ogni direzione
- La direzione dominante è verso sinistra e verso il basso
- La diffusione dello stimolo elettrico dà origine all'**onda P**
- L'onda di depolarizzazione raggiunge poi il nodo AV
- L'impulso procede attraverso il fascio di His
- Si propaga attraverso le branche di destra e sinistra e le fibre terminali del Purkinje



PROPAGAZIONE DELL'IMPULSO



Segnali ECG



Onda P: è la prima onda che si genera nel ciclo, corrisponde alla depolarizzazione degli atri. È di piccole dimensioni, poiché la contrazione degli atri non è così potente. 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; la R è un picco molto alto positivo; la S è una onda negativa anch'essa di piccole dimensioni. La durata dell'intero complesso è compresa tra i 60 e 90 ms.

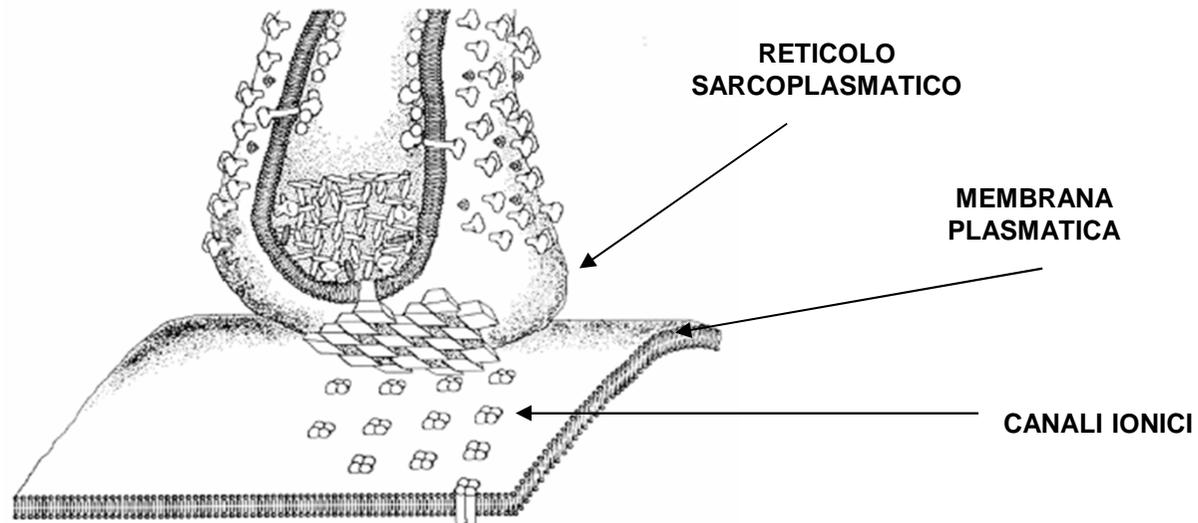
Onda T: è l'ultima onda ad apparire e rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli. Non sempre è identificabile, perché può anche essere di valore molto piccolo.

Onda U: è un'onda che non sempre è possibile apprezzare in un tracciato.

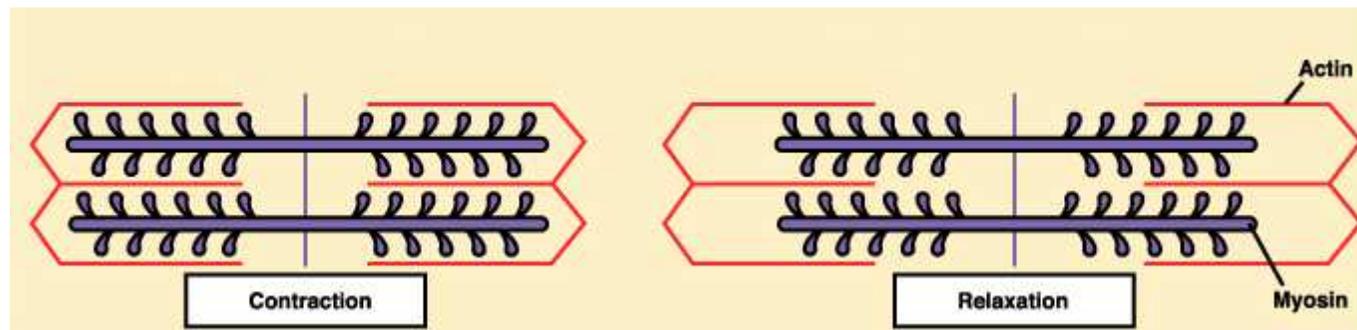
Eventi di contrazione associati al potenziale d'azione

- L'impulso elettrico (**potenziale d'azione**), generato dalle cellule pacemaker del nodo del seno, si trasmette, direttamente e attraverso le vie di conduzione, alle fibrocellule miocardiche adiacenti. Ogni miocardiocita, si depolarizza e propaga l'impulso alle cellule miocardiche contigue grazie a giunzioni intercellulari (**gap-junction**)
- Il potenziale d'azione percorre, in superficie, la membrana della fibrocellula miocardica diffondendo verso l'interno lungo i **tubuli trasversi T**
- L'adiacenza dei tubuli T con le **membrane del reticolo sarcoplasmatico** ne determina, all'arrivo del potenziale d'azione, l'eccitamento causando quindi la liberazione di ioni calcio contenuto nel reticolo sarcoplasmatico

- Terminal Cistern of the SR (SR) approaches the sarcolemma.
- L-type Ca^{2+} Channels in sarcolemma.
- Ca^{2+} -sensitive
- Ca^{2+} -release channels in the SR membrane separated by a distance of 12 nm.



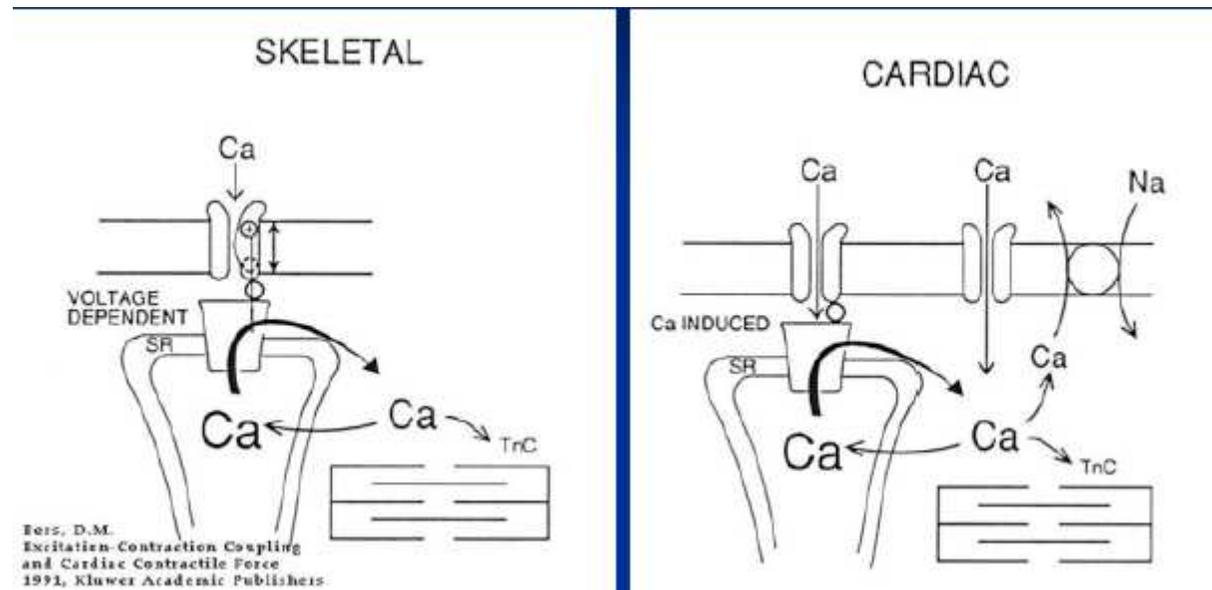
- La concentrazione di Ca^{++} citosolico aumenta rapidamente; il calcio si lega alla **troponina (C)** che interagisce con la **tropomiosina** liberando il sito di legame per le teste di miosina, presente sull'actina
- **Interazione miosina-actina**; scivolamento dei due filamenti interdigitati l'uno sull'altro (**accorciamento dei sarcomeri**) → contrazione con l'utilizzo di energia fornita dall'**ATP**
- Alla fine del potenziale d'azione il calcio è **sequestrato** nel reticolo sarcoplasmico grazie ad una pompa Ca^{2+} -ATPasi e **scambiato** con uno scambiatore $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ all'esterno della cellula.



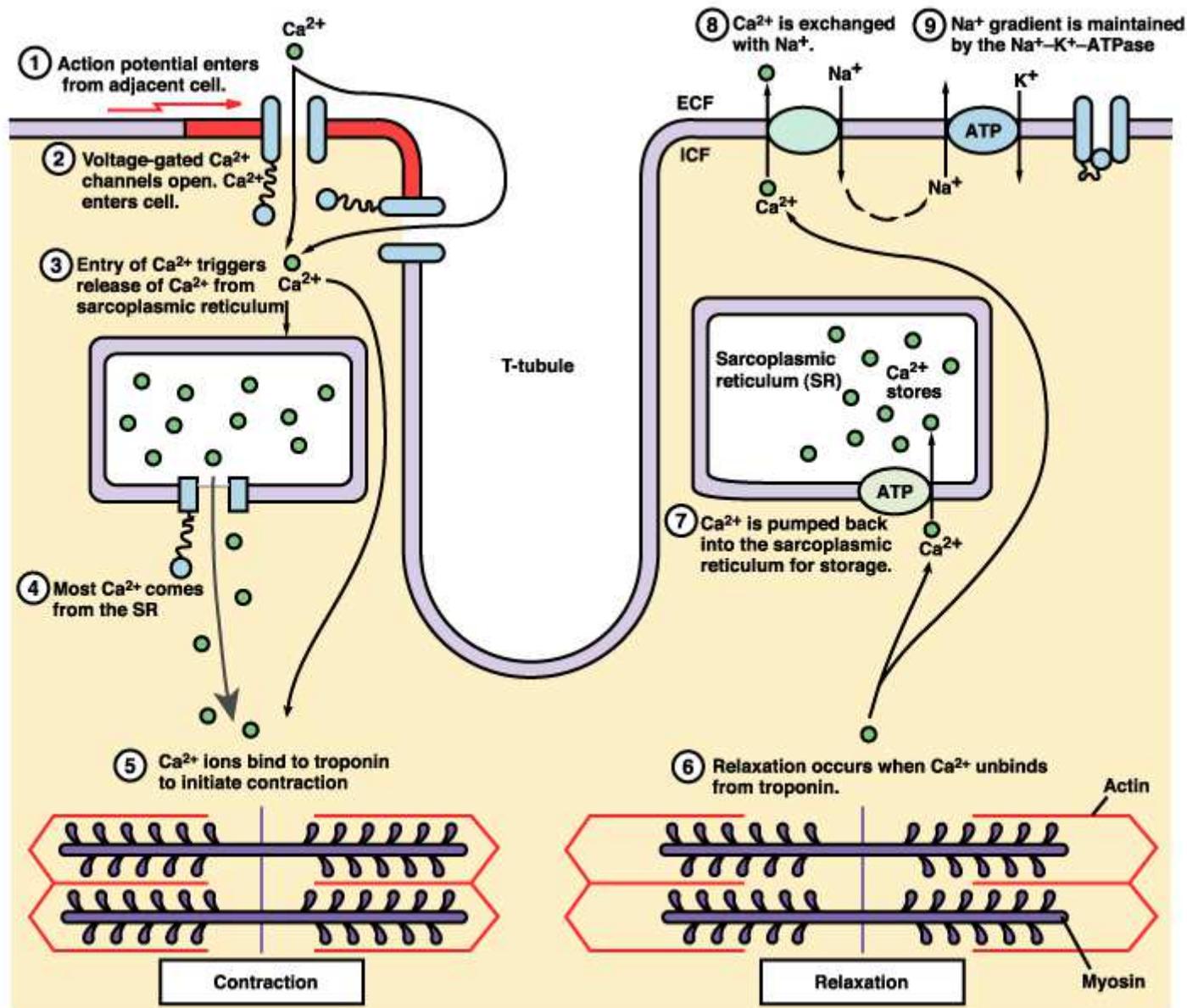
La differenza fondamentale dal muscolo striato è che **la maggior parte del calcio necessario alla contrazione deriva da diffusione attraverso i tubuli T durante lo spike, e non dal reticolo sarcoplasmatico.**

Questo perché il reticolo sarcoplasmatico del muscolo cardiaco è molto meno sviluppato di quello scheletrico e il calcio immagazzinato e liberato è insufficiente ad assicurare una corretta contrazione.

La forza di contrazione del muscolo cardiaco dipende soprattutto dalla concentrazione del calcio extracellulare.



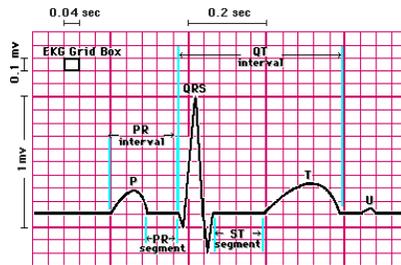
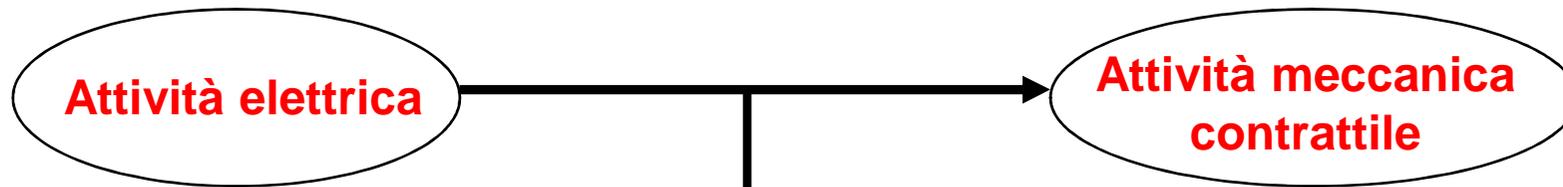
Eventi scatenati dal potenziale d'azione nella fibra cardiaca



ATTIVITA' CARDIACA

Il cuore è una pompa muscolare; come tutti i muscoli è capace di contrarsi

MECCANISMI di BASE

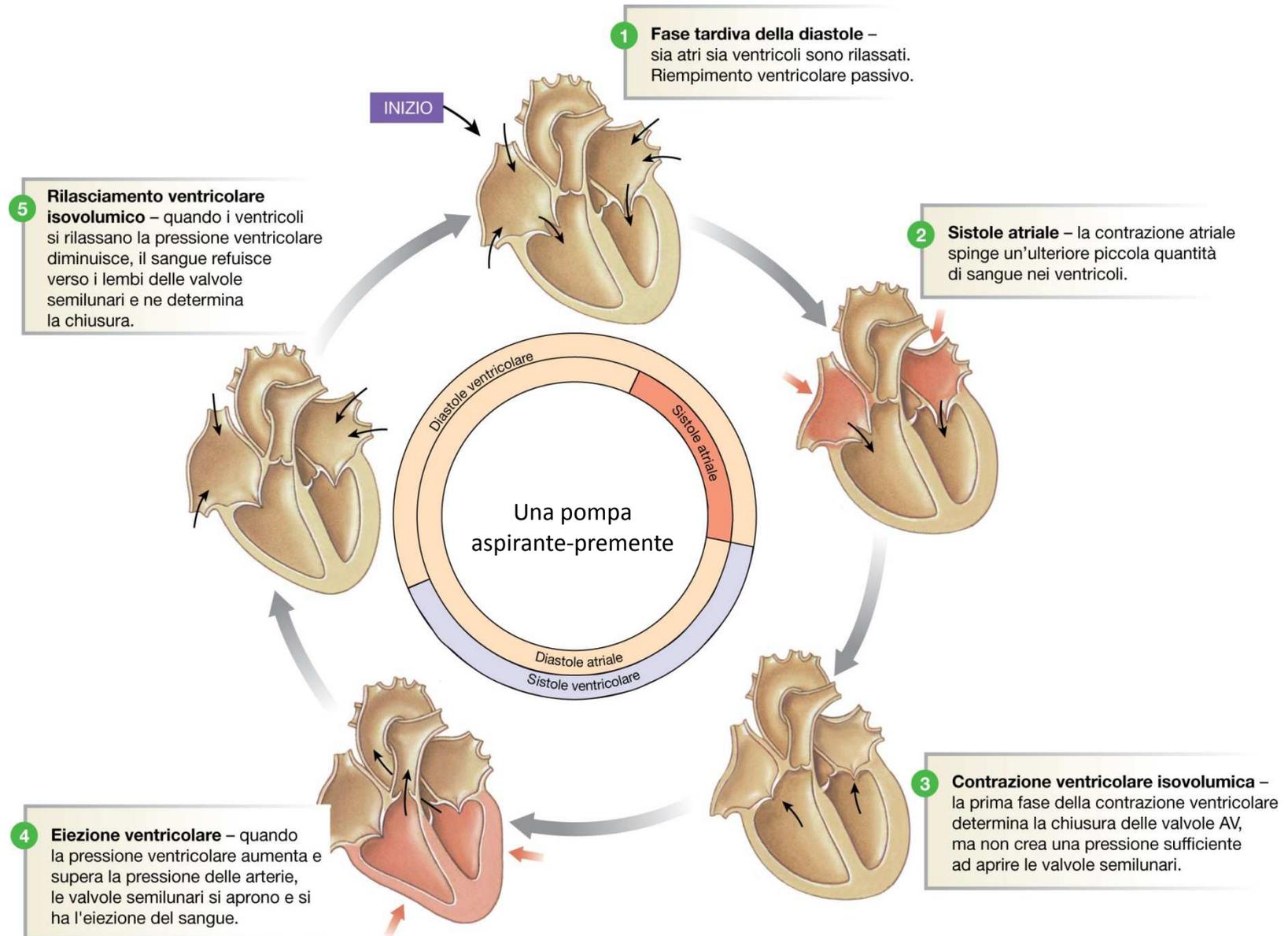


ACCOPPIAMENTO

ECCITAZIONE – CONTRAZIONE

Meccanismo per il quale l'attività elettrica, che crea il potenziale d'azione, induce la contrazione delle miofibrille presenti nelle fibrocellule muscolari.

Per Ciclo Cardiaco si intende la successione dell'attività ritmica del cuore ovvero una sequenza di contrazione-rilasciamento o di Riempimento ed Eiezione o...



IL CICLO CARDIACO

L'insieme di fenomeni che avvengono dall'inizio di un battito cardiaco all'inizio di quello successivo; ogni ciclo inizia con l'insorgenza spontanea di un potenziale d'azione nelle cellule del nodo senoatriale

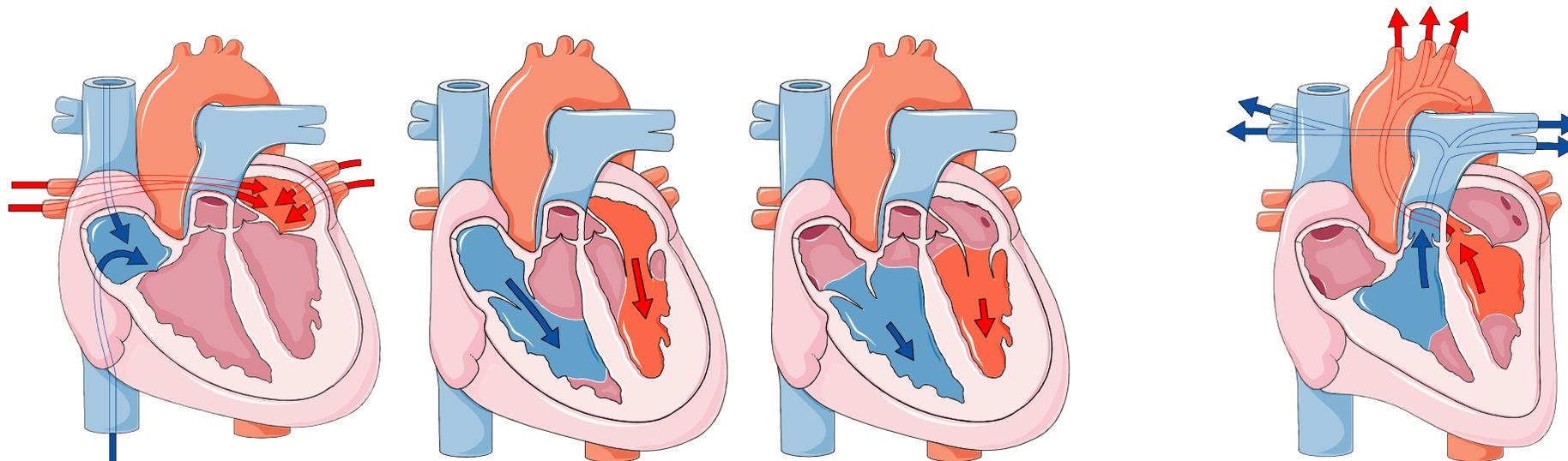
2 FASI

DIASTOLE

fase di rilasciamento in cui il cuore si riempie

SISTOLE

fase di contrazione, svuotamento dei ventricoli



Canali ionici, malattie, farmaci

La funzionalità dei canali ionici può essere alterata da:

- malattie congenite dovute a mutazioni geniche di canali ionici (**es. canalopatie**; alcune forme di epilessia ecc.)
- condizioni patologiche acquisite che alterano l'eccitabilità cellulare come conseguenza ad es. di ischemie
- farmaci che agiscono a livello dei canali, facilitando o diminuendo la loro apertura.

Canalopatie

Malattie dovute a malfunzionamento di canali ionici in seguito a mutazioni a carico dei geni relativi.

Causano aritmie anche improvvise con effetti a volte mortali.

Le canalopatie si distinguono in

BRADIARITMIE E TACHIARITMIE :

disturbi del ritmo cardiaco che possono provocare morte improvvisa.

ARITMIE

Condizione nella quale il cuore perde la regolarità di sequenza: o diminuisce o accelera la sua frequenza.

- Se diminuisce: BRADIARITMIA in cui la FC è sotto i 50 bpm

- Se accelera: TACHIARITMIA in cui la FC è sopra i 120 bpm

BRADIARITMIE E TACHIARITMIE

Entrambe possono portare a

MORTE IMPROVVISA.

Per Morte Improvvisa o inattesa si intende un **“decesso per cause naturali che si verifica entro breve tempo dalla comparsa dei sintomi (alcuni minuti massimo un’ora)”** in soggetti apparentemente sani o il cui stato di malattia non faceva prevedere un esito così rapido e fatale.

In Europa la morte improvvisa uccide ogni anno più di 300.000 persone.
In Italia provoca un decesso ogni 2.000.

BRADIARITMIA: SINDROME DEL QT LUNGO

DEFINIZIONE

Patologia familiare caratterizzata da:

- ▶ allungamento dell'intervallo QT;**
- ▶ aritmie ventricolari potenzialmente letali;**
- ▶ assenza di anomalie strutturali cardiache.**

Sindrome del QT lungo (Bradiaritmia)

Disturbo cardiaco che rappresenta una delle principali cause di morte improvvisa nei primi 20 anni di vita, che colpisce in Italia un nato ogni 4000.

La Sindrome del QT Lungo (LQTS) è un disordine del sistema elettrico del cuore

- Canalopatia cardiaca che può essere genetica (ereditaria), sporadica o acquisita.
- Caratterizzata da un prolungamento del segmento QT (>460-480ms), a causa di un'alterazione delle correnti di ioni, che determina aritmie ventricolari associate a sincope, convulsioni e morte cardiaca improvvisa in pazienti con cuore strutturalmente sano.

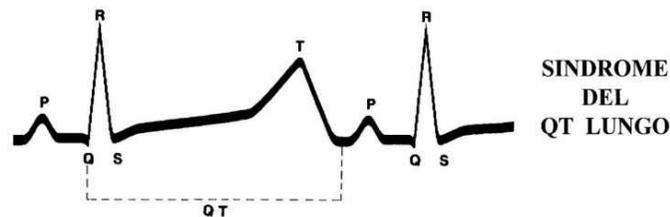
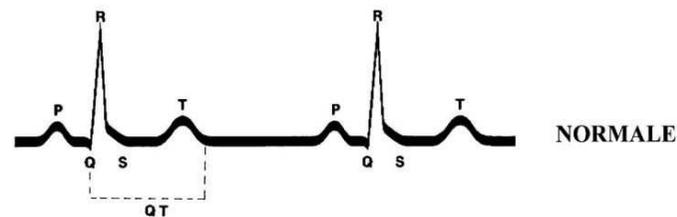
Nella genesi del battito cardiaco abbiamo:

- l'ingresso di una corrente di SODIO nel cuore, che avvia il battito cardiaco e
- l'uscita di una corrente di POTASSIO, che riporta il cuore in condizioni di riposo.

L'INTERVALLO QT

(fase di ripolarizzazione)

- **Rappresenta la sistole elettrica: tempo necessario perché avvengano la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare.**
- **Varia al variare della frequenza cardiaca (QT corretto, QTc).**
- **Valori normali del QTc sono compresi tra 350-440 msec.**



BRADIARITMIE

Le sindromi da QT lungo sono bradiaritmie

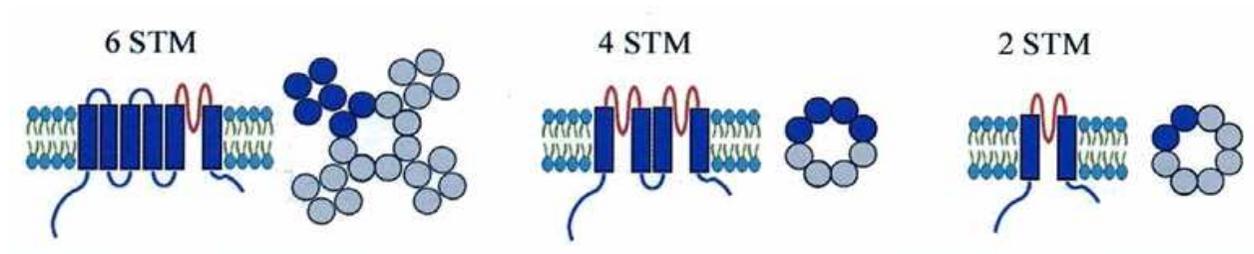
- Allungamento del tratto QT: difetto di ripolarizzazione
- Geni coinvolti sono almeno 7 ma non tutti sono stati identificati. Quelli noti e correlati alle sindromi da QT lungo sono:

KCNQ1 (LQT1)

KCNH2 (LQT2)

KCNE1 (LQT5)

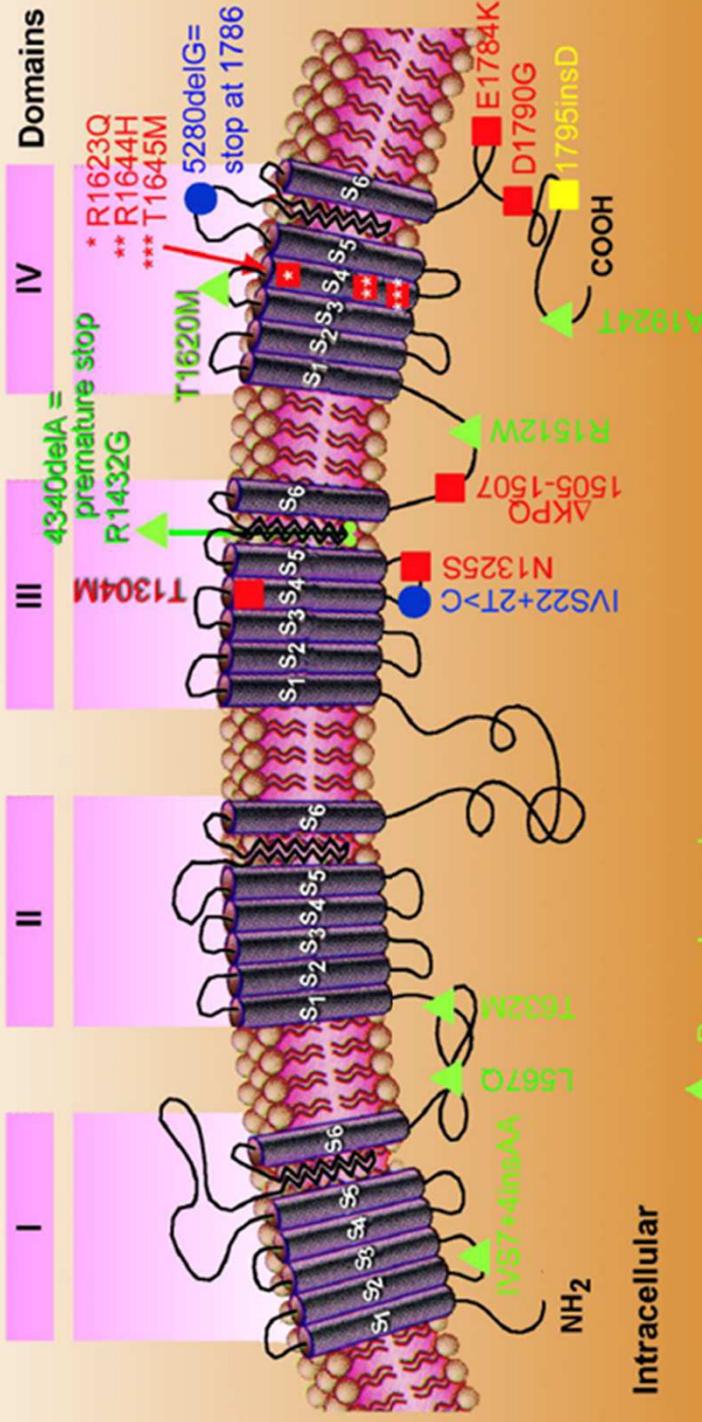
KCNE2 (LQT6)



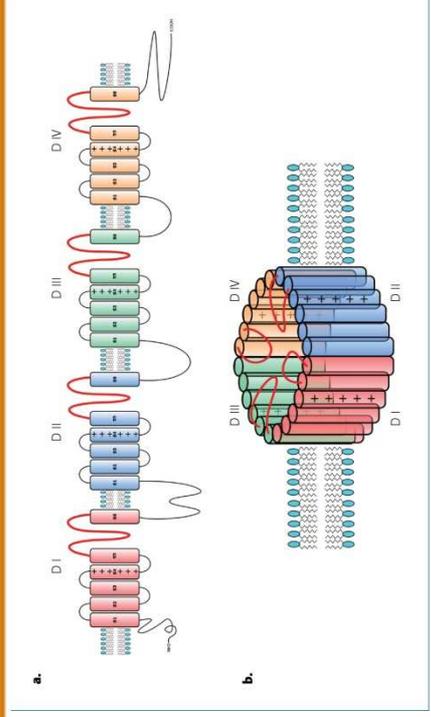
SCN5A (LQT3)

- Mutazioni: missenso e nonsense
- Quasi tutte Autosomico Dominanti
- La normale polarizzazione cardiaca richiede il corretto funzionamento di entrambi gli alleli.

I_{Na} Sodium Channel (SCN5A)



- ▲ Brugada syndrome
- Long QT syndrome
- Conduction System Disease
- LQT3/Brugada syndrome



EZIOLOGIA: Alterazione, geneticamente determinata, dei canali ionici di membrana, con conseguenti allungamento della depolarizzazione, post-depolarizzazioni precoci, tachicardia ventricolare

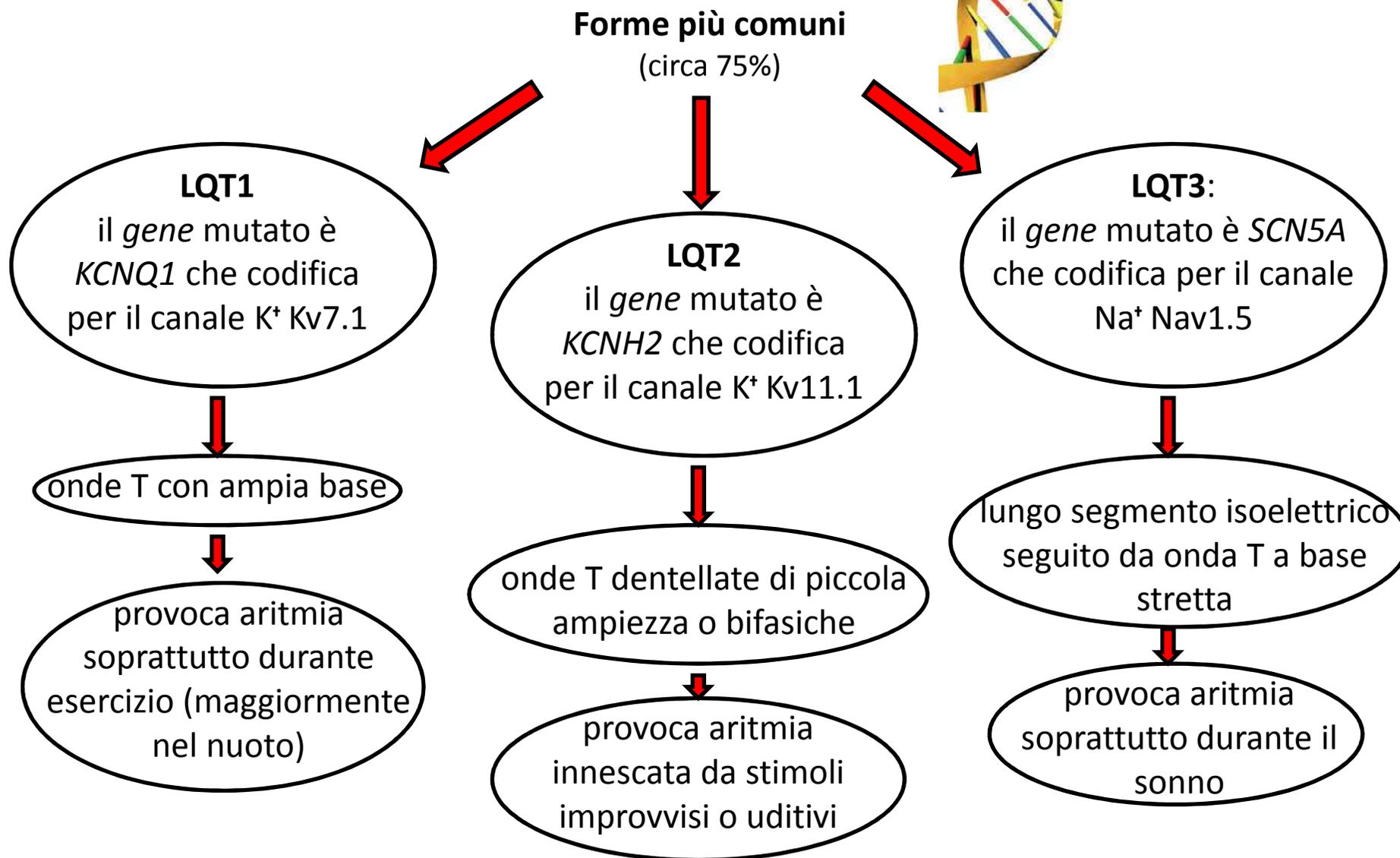
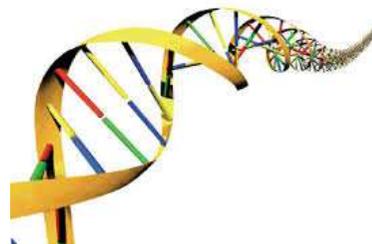
FORME DI S.QT LUNGO

Forma	Crom.	Gene	Canale	Freq.	Tipo
• LQT1	11	KvLQT1	K(Iks)	50%	RW, JLN
• LQT2	7	HERG	K(Ikr)	20-25%	RW
• LQT3	3	SCN5A	Na	2-3%	RW
• LQT4	4	?	?	1 famiglia	RW
• LQT5	21	KCNE1 e 2	K	1-2%	RW, JLN

RW= sindrome di Romano-Ward (AD)

JLN= Jervelle e Lange-Nielsen (AR)

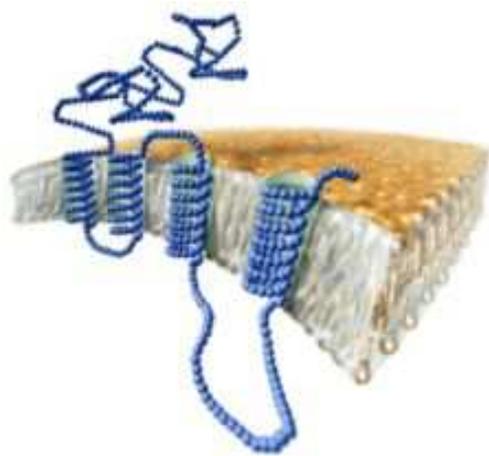
Basi genetiche: nella maggior parte dei casi, LQTS è trasmessa con modalità autosomica dominante (sindrome di Romano-Ward); raramente è ereditata con modalità autosomica recessiva (sindrome di Jervelle e Lange-Nielsen).



Bradiaritmia

Le cause

Le anomalie cardiache sono causate da **alterazioni di alcune proteine responsabili del trasporto degli ioni potassio e sodio** attraverso la membrana delle cellule cardiache. Questo scambio di ioni determina l'attività elettrica del cuore, il cosiddetto potenziale d'azione. **La presenza di un difetto genetico determina un'anomalia di tali scambi ionici e quindi l'alterazione dell'elettrocardiogramma.**



Come si trasmette LQT lungo

BRADIARITMIE

Ereditarietà autosomica dominante una persona affetta ha un rischio pari al 50% di trasmettere la patologia ai propri figli, indipendentemente dal loro sesso.

Penetranza incompleta non tutti i soggetti che possiedono l'alterazione genetica manifestano i sintomi e i segni della patologia

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- SINCOPI, CRISI EPILETTICHE, MORTE IMPROVVISA.

EVENTI SCATENANTI:

- esercizio fisico
- ansia, eccitazione
- stimoli uditivi
- nuoto in piscina
- post-parto



La diagnosi

La diagnosi clinica di LQTS viene effettuata sulla base della storia clinica, della storia familiare e dell'espresso fenotipo ECG.

A questi metodi primari si aggiunge il TEST DA SFORZO PROVOCATORIO, utile per amplificare un fenotipo caratteristico nelle mutazioni silenziose dei portatori con intervallo QT normale o borderline.

Il primo accertamento utilizzato nella diagnosi è l'elettrocardiogramma, necessario per valutare la durata dell'intervallo QT:

- nel 60-70% delle persone affette l'elettrocardiogramma permette di rilevare un intervallo QT allungato;
- in circa il 12% dei pazienti l'intervallo QT a riposo è normale;
- nei restanti pazienti l'intervallo QT è apparentemente normale, o solo lievemente superiore alla norma.

All'elettrocardiogramma devono seguire un'attenta valutazione ed ulteriori accertamenti!!!

Terapia

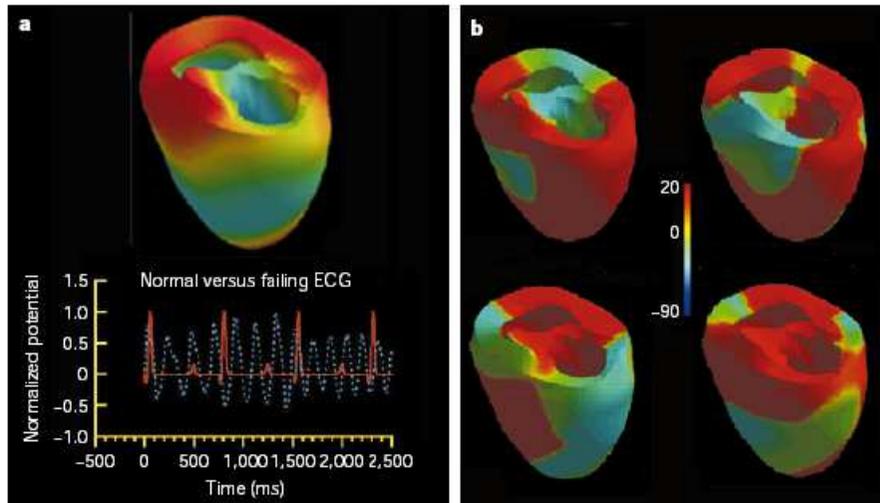
Terapia farmacologica:

I **farmaci betabloccanti** sono il cardine della terapia, e ciò risulta a tutt'oggi valido per un grande numero di pazienti. Si ritiene che tali farmaci siano efficaci nella prevenzione dei sintomi e della morte improvvisa in circa l'80-90 % dei pazienti. **I betabloccanti non accorciano l'intervallo QT, ma vengono somministrati allo scopo di diminuire il rischio che si scatenino aritmie.**

Defibrillatore - funzione di interrompere un'aritmia pericolosa per la vita, riportando il cuore al ritmo normale con una scarica elettrica

TACHIARITMIE:

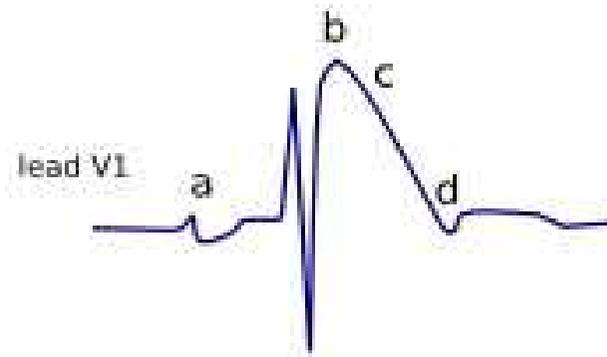
Sindrome di Brugada



Simulazioni delle
corrente ioniche in
cuore normale **(a)** e
tachiaritmico **(b)**
rosso: onda eccitatoria

Sindrome di Brugada (BrS)

- Malattia aritmogena ereditaria a trasmissione autosomica dominante e a penetranza incompleta. Presenta eterogeneità fenotipica ed espressività variabile.
- Si manifesta con episodi di sincope e morte improvvisa derivanti da tachiaritmie ventricolari polimorfe. Ma spesso, i pazienti BrS sono totalmente asintomatici.
- I sintomi si manifestano prevalentemente a riposo, nella fase di recupero dall'esercizio o durante il sonno notturno.



ECG characteristics in Brugada Syndrome

L'esercizio fisico aggrava il fenotipo ECG nei soggetti BrS.

Le Basi Genetiche nella S.BRUGADA

Le **basi genetiche** della S.BRUGADA sono state dimostrate nel 1998 con l'identificazione di mutazioni a carico del gene **SCN5A**, che codifica per il canale cardiaco del sodio (lo stesso gene responsabile di una variante della sindrome del QT lungo).

Sono stati finora identificati 15 geni associati alla S.BRUGADA.

Tra questi ci sono geni che codificano per il canale Ca^{2+} ma la maggior parte di questi, è legata ai canali Na^{+} .

Il risultato funzionale è una riduzione della corrente del sodio che regola la fase 0 di depolarizzazione rapida del potenziale d'azione.

Una delle caratteristiche peculiari di questa malattia è l'ampia variabilità fenotipica: per la sintomatologia, per l'aspetto elettrocardiografico e per la **penetranza incompleta**

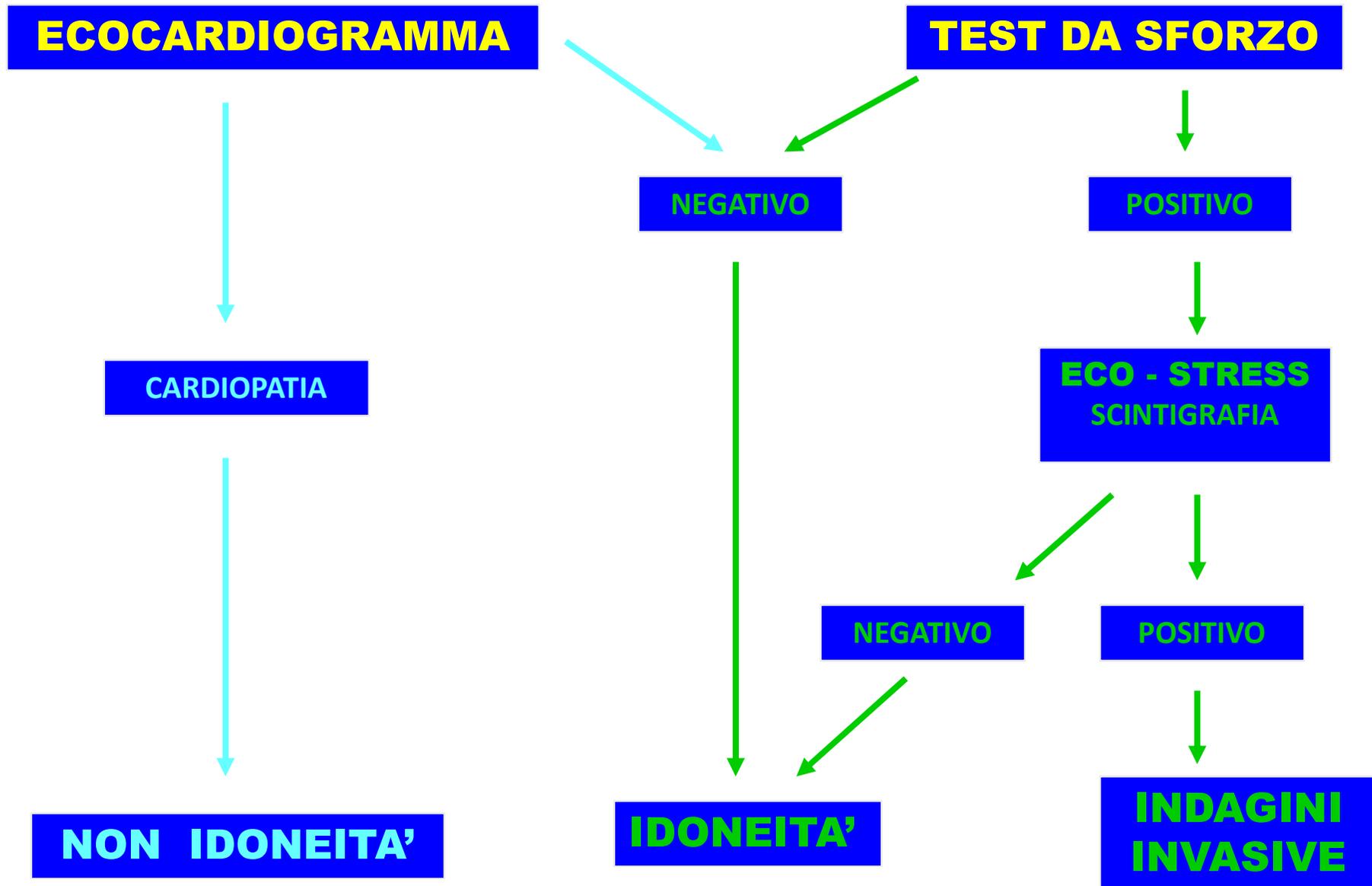
Statistica e Caratteristiche

Le manifestazioni della S.BRUGADA si presentano più frequentemente in giovani maschi (con rapporto maschi/femmine di 8:1) con età compresa tra 30 e 40 anni. In letteratura sono tuttavia descritti casi in un ampio range di età (0-77 anni).

I pazienti affetti da S.BRUGADA, possono essere del tutto asintomatici o presentare sintomi minori, quali cardiopalmo o vertigine, ma possono anche manifestare sincope e arresto cardiaco.

La S.BRUGADA sembra responsabile di episodi di FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE idiopatica in una percentuale variabile tra il 3 e il 60% dei casi.

ITER VALUTATIVO



Morte cardiaca improvvisa (SCD) negli atleti

Importante questione di salute pubblica

- Prevalenti in soggetti di sesso maschile, influenzati anche dall'età.
 - Rischio di SCD aumenta con il livello di competizione sportiva.



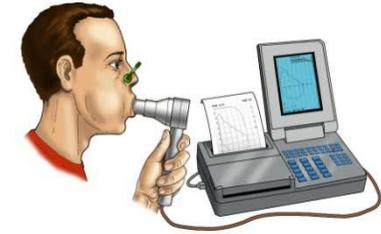
Circa il 2-10% dei giovani atleti che muoiono improvvisamente, non presenta evidenze di cardiopatie strutturali ma, le causa sono riconducibili proprio a patologie di origine genetica come le *canalopatie* (difficili da distinguere, negli atleti, dagli adattamenti fisiologici dovuti all'allenamento).

Metodo preventivo → SCREENING CARDIOVASCOLARE



Linee guida per certificati medici sportivi delle attività non agonistiche (decreto 8/08/2014)

- Chi deve averlo:
 - alunni che svolgono attività sportive parascolastiche
 - chi pratica sport presso società affiliate a FSN e al CONI
 - Chi partecipa a giochi sportivi studenteschi.
- Necessarie: anamnesi, esame obiettivo ed ECG a riposo.
- Il controllo deve essere effettuato annualmente presso medici di base, pediatri, specialisti in medicina dello sport.



Visita d' idoneità sportiva agonistica

- Necessaria per tutti coloro che intendono tesserarsi presso FSN ed enti affiliati al CONI. Viene richiesta direttamente dalla Società Sportiva di appartenenza.
- Effettuata da medici specialisti in medicina della sport.
- Prevede: visita generale con valutazione antropometrica, spirometria, ECG basale, ECG dopo sforzo con valutazione I.R.I. (indice di recupero immediato), esame delle urine.



SICUREZZA NELLE STRUTTURE SPORTIVE

Nel caso di un grave evento avverso durante lo svolgimento di allenamenti o manifestazioni sportive, è di prioritaria importanza l'applicazione della "catena della sopravvivenza":

- immediata rianimazione cardiopolmonare
- Defibrillazione veloce (se necessario)
- Soccorso cardiaco avanzato.

Questo aumenterà notevolmente le possibilità di sopravvivenza.



L'assunzione di sostanze illecite nell'atleta competitivo può essere particolarmente dannosa quando il soggetto presenta:

- 1. *Una patologia cardiaca strutturale o aritmica primaria*** in fase iniziale o latente quale: una cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, coronarica aterosclerotica o congenita, aritmogena del ventricolo destro; fibrillazione, tachicardia, blocco AV.
- 2. *Una cardiomiopatia eredo-familiare a rischio di morte improvvisa latente*** come *QT lungo congenito o sindrome di Brugada*: per assunzione di cocaina, anabolizzanti steroidei, beta2-stimolanti, diuretici.
- 3. *Situazioni che si esprimono con tachicardia ventricolare da attività fisica***: per assunzione di stimolanti, cocaina, beta2-agonisti, cannabinoidi, anabolizzanti steroidei, cocktail.
- 4. *Patologie cardiache dovute ad assunzione a lungo termine di sostanze illecite***, quali stimolanti, cocaina, narcotici, anabolizzanti steroidei, insulina: cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, miocardite, cardiopatia coronarica aterosclerotica