

A. Martini¹, S. Signorini¹, V. Jannone², R. Riservato¹, S. Fantini²

Sindrome di Brugada e lavoro: due casi clinici

¹ ISPEL - Dipartimento di Medicina del Lavoro, Monteporzio Catone (RM)

² CNSML - Coordinamento Nazionale Specialisti in Medicina del Lavoro - Roma (RM)

RIASSUNTO. La sindrome di Brugada (SB) è una malattia aritmogena che causa morte cardiaca improvvisa o trattamento a vita delle aritmie ventricolari. Questa malattia è una sindrome ereditaria geneticamente determinata a trasmissione autosomica dominante. Le numerose mutazioni associate a questa sindrome colpiscono il gene *SCN5A* che codifica per il canale cardiaco del sodio. Recenti studi hanno mostrato che la malattia è responsabile del 4-50% delle morti improvvise. Un tipico tracciato elettrocardiografico (ECG) consiste nel sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre. Queste modificazioni dell'ECG, che appaiono permanentemente o in maniera intermittente nei pazienti, possono essere slatentizzate con l'uso di farmaci antiaritmici. Questa sindrome ha una prognosi scadente quando non viene trattata precocemente: un terzo dei pazienti che riferiscono di aver sofferto di episodi sincopali o di essere stati sottoposti a rianimazione cardio-polmonare sviluppano un nuovo episodio di tachicardia ventricolare entro 2 anni. L'unico trattamento con provata efficacia oggi disponibile è l'impianto di un defibrillatore automatico. In questo lavoro vengono descritti due casi di probabile BS in lavoratori esposti a rischi occupazionali. Il case-report dimostra l'importanza della sorveglianza sanitaria, in particolare l'esame cardiaco per identificare i pazienti a rischio di aritmie ventricolari.

Parole chiave: Sindrome di Brugada, episodio sincopale, malattia cardiovascolare, medicina del lavoro.

ABSTRACT. *Brugada Syndrome (BS) is a primary electrical disease of the heart that causes sudden cardiac death or life-threatening ventricular arrhythmias. This disease is hereditary syndrome genetically determined. The pattern of transmission is autosomic dominant. Several mutations linked to this syndrome affecting the gene *SCN5A* which encodes for the cardiac sodium channel have been described. Recent studies showed the disease is responsible for 4 to 50% of sudden deaths. A typical electrocardiographic (ECG) finding consists of the ST-segment elevation in the right precordial leads. These ECG patterns, which appears permanently or intermittently in patients, are unmasked by antiarrhythmic agents. This syndrome has a very poor prognosis when left untreated: one third of patients having suffered from syncopal episodes or resuscitated from near-sudden death develops a new episode of ventricular tachycardia within 2 years. The only available treatment is the implantable cardioverter-defibrillator. We report about two cases of probably BS in workers exposed to occupational risks. The case report demonstrates the importance of the sanitary surveillance, particularly the cardiac examination for identifying patients at risk of ventricular arrhythmogenic events.*

Key words: *Brugada Syndrome, syncopal episode, cardiovascular disease, occupational medicine.*

Introduzione

Con il termine "morte cardiaca improvvisa" attualmente si definisce la "morte naturale dovuta a cause cardiache, preceduta da perdita improvvisa della conoscenza entro un'ora dall'inizio della sintomatologia" (1).

La causa di morte più importante nella popolazione adulta del mondo industrializzato è la morte cardiaca improvvisa dovuta a malattia coronarica. L'incidenza di morte cardiaca è compresa tra lo 0.36 e 1.28‰ abitanti per anno (2).

La morte improvvisa colpisce in Italia più di 50.000 persone l'anno con un tasso d'incidenza che si aggira sui 3 casi ogni 2.000 abitanti. Nella maggior parte dei casi la morte improvvisa è secondaria ad aritmie, quella maggiormente documentata è la fibrillazione ventricolare (75-80%), in presenza di malattie cardiache quali la cardiopatia ischemica o la cardiomiopatia dilatativa. Tuttavia, in una percentuale non trascurabile dei casi essa avviene in individui in cui non è possibile riscontrare anomalie cardiache con le tradizionali tecniche diagnostiche. Le recenti scoperte della biologia molecolare hanno permesso di identificare alla base di esse, difetti genetici a carico dei canali ionici cardiaci, che provocano alterazioni "elettriche" in grado di scatenare aritmie ventricolari maligne, in assenza di altri substrati patologici sottostanti. Una di queste patologie è la sindrome di Brugada (SB) (1).

La sindrome di Brugada (SB) è una malattia aritmogena ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da sincope e/o morte cardiaca improvvisa (3, 4). Si presenta con un caratteristico pattern elettrocardiografico caratterizzato da: 1) sopraslivellamento del tratto ST e onda T positiva con morfologia "a sella" (*saddleback*) nelle derivazioni precordiali destre (da V1 a V3) oppure ST sopraslivellato "convesso o a cupola" (*convex*) con T negativa; 2) la T negativa può accentuarsi prima di un evento aritmico; 3) una possibile morfologia del complesso QRS riconducibile ad un blocco di branca destra incompleto (chiamato anche "*J point elevation*"), dove non sono contemplati tutti i criteri del ritardo di attivazione ventricolare; 4) si possono registrare potenziali tardivi con il "*signal averaging*"; 5) le alterazioni sopra descritte possono essere assenti o minime e possono essere slatentizzate o accentuate da farmaci bloccanti dei

canali del sodio, specie gli antiaritmici della Classe IC (flecainide) o da una prova da sforzo (5).

A causa dell'eterogeneo fenotipo clinico, dei criteri diagnostici non univoci e delle conoscenze ancora incomplete sulla malattia, data la scoperta infatti relativamente recente della patologia (circa 10 anni fa), risulta difficile stabilirne l'esatta prevalenza nella popolazione.

Osher e Wolff pubblicarono nel 1953 un caso simultaneo un infarto miocardio acuto (senza alterazioni strutturali e/o ischemiche e senza alterazioni elettrolitiche) descrivendo per la prima volta il tipico quadro elettrocardiografico della SB. Il primo paziente affetto da SB fu scoperto nel 1986 in Polonia ma solo nel 1992 il tipico pattern elettrocardiografico fu descritto, da P. Brugada e J. Brugada, come entità clinica distinta associata ad aumentato rischio di morte improvvisa (6, 7).

La SB sembra responsabile di episodi di morte improvvisa in una percentuale variabile tra il 4 e il 50% dei casi. Le manifestazioni della SB 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 intervallo di età (0-77 anni) (8).

Le basi genetiche della SB sono state dimostrate nel 1998 con l'identificazione di mutazioni a carico del gene SCN5A, che codifica per il canale cardiaco del sodio, il risultato funzionale è una riduzione della corrente del sodio che regola la fase 0 del potenziale d'azione (9, 10).

Una delle caratteristiche peculiari di questa malattia è l'ampia variabilità fenotipica, sia per quanto riguarda la sintomatologia, sia per l'aspetto elettrocardiografico, sia per la penetranza incompleta. I pazienti affetti da SB infatti possono essere del tutto asintomatici o presentare sintomi minori, quali cardiopalmo o vertigine, ma possono anche manifestare sincope e arresto cardiaco.

L'unico trattamento con provata efficacia oggi disponibile è l'impianto di un defibrillatore automatico. Poiché questo tipo di intervento comporta però un deterioramento della qualità di vita dei pazienti (presenza di corpo estraneo, parziale limitazione di alcuni movimenti dell'arto superiore vicino all'impianto, rottura dei cateteri, infezione della tasca che accoglie il defibrillatore, scariche inappropriate e malfunzionamenti), l'attenzione della comunità scientifica è stata focalizzata sull'identificazione dei parametri in grado di quantificare il rischio aritmico (8).

Obiettivo del presente lavoro è quello di mostrare due casi di lavoratori, con alterazioni elettrocardiografiche, esposti a rischio movimentazione manuale dei carichi e lavori a turni, in particolare: a) l'iter diagnostico, anamnestico-clinico e strumentale, svolto durante la sorveglianza sanitaria obbligatoria, che ha portato a formulare la diagnosi in uno dei due casi di sindrome di Brugada; b) l'analisi della mansione svolta dai lavoratori prima della diagnosi e la terapia attuata; c) la gestione dell'idoneità lavorativa degli stessi.

Materiali e metodi

L'iter diagnostico della SB deve tener conto della variabilità clinica ed elettrocardiografica e delle incomplete

conoscenze relative all'eziopatogenesi della sindrome. Poiché circa l'80% delle vittime di arresto cardiaco con sindrome di Brugada avevano avuto un pregresso evento sincopale l'approccio al paziente deve prevedere una meticolosa anamnesi. La sindrome presenta una penetranza incompleta all'interno della stessa famiglia (può manifestarsi in diversi soggetti della stessa famiglia e con diverso grado di malignità o anche non manifestarsi) quindi devono essere indagati all'interno della famiglia episodi di sincope, di morte improvvisa, etc. La variabilità delle manifestazioni cliniche comprende un corteo sintomatologico particolarmente ampio. I pazienti affetti da SB potranno essere asintomatici, presentare sintomi aspecifici (cardiopalmo, vertigine, etc.) oppure manifestare episodi di sincope e arresto cardiaco. Gli episodi di sincope possono essere accompagnati da respiro agonico, perdita di controllo degli sfinteri, contrazioni tonico-cloniche e perdita della memoria a breve termine. In molti pazienti la causa della sincope può essere determinata con buona accuratezza attraverso un'attenta anamnesi ed esame obiettivo. In relazione al meccanismo della sincope questo rimane non determinato nel 40% circa degli episodi. Il protocollo di valutazione potrebbe includere oltre all'anamnesi, all'esame obiettivo e all'Elettrocardiogramma (ECG) anche l'esame elettrofisiologico e i test farmacologici con farmaci bloccanti i canali del sodio per slatentizzare le anomalie elettrocardiologiche nascoste (ajmalina, procainamide, flecainide) (4). Il principale strumento diagnostico rimane comunque l'ECG a 12 derivazioni (11, 12).

Risultati

I due soggetti sono giunti alla nostra osservazione durante la sorveglianza sanitaria obbligatoria.

Primo caso: soggetto di sesso maschile con età anagrafica di 34 anni, mansione di magazziniere sottoposto a sorveglianza sanitaria obbligatoria perché esposto al rischio movimentazione manuale dei carichi. Il soggetto durante l'anamnesi riferiva cardiopalmo parossistico ed episodi sincopali. L'obiettività cardiaca mostrava attività cardiaca aritmica con toni validi. I principali esami ematochimici non mostravano reperti di rilievo. L'ECG mostrava ritmo sinusale, soprasslivellamento del tratto ST 3mm con aspetto *coved* sulle prime precordiali (V1 e V2) (Fig. 1). Per completare l'iter diagnostico il paziente è stato inviato presso un Centro Cardiologico specializzato dove è stato sottoposto a: 1) studio elettrofisiologico endocavitario mediante stimolazione ventricolare da due siti in Vdx (Apice e TE), senza inducibilità di aritmie maggiori; 2) test con flecainide 2mg/kg ev dove è risultato positivo per SB (soprasslivellamento ST fino a 5mm V1, V2 e V3 tipo *coved*).

Vista l'impossibilità a fornire al paziente garanzie assolute sul possibile sviluppo futuro di eventi aritmici maggiori, il paziente stesso richiede la massima protezione possibile con impianto di defibrillatore automatico. È stato inoltre consigliato al paziente di contattare un Centro di Cardiologia Molecolare per il completamento degli esami cardiologici ed eventuali analisi genetica (da estendere agli

altri componenti della famiglia). Tornato a visita dopo l'intervento il lavoratore è stato reso non idoneo alla mansione specifica di magazziniere e spostato ad altra mansione.

Secondo caso: soggetto di sesso maschile con età anagrafica di 33 anni, mansione di infermiere del soccorso sottoposto a sorveglianza sanitaria obbligatoria perché esposto ai rischi movimentazione manuale dei carichi, rischio biologico potenziale e lavoro notturno.

Il soggetto durante l'anamnesi non riferiva manifestazioni cliniche o disturbi di rilievo. L'obiettività cardiaca risultava negativa. I principali esami ematochimici non mostravano reperti di rilievo. L'ECG mostrava alterazioni come da S. di Brugada: ritmo sinusale, con posizionamento corretto dell'elettrodo al IV spazio intercostale assenza di alterazioni, con posizionamento al III spazio intercostale lieve ritardo della conduzione con soprassollevamento del tratto ST <2mm con aspetto *saddle-back* sulle prime precordiali (V1 e V2), di dubbio significato (Fig. 2). Per completare l'iter diagnostico il paziente è stato inviato presso un Centro Cardiologico specializzato dove è stato sottoposto al test farmacologico diagnostico con flecainide 2mg/kg dove è risultato negativo per modificazioni ECG da SB. Tornato a visita dopo gli accertamenti il lavoratore è stato reso idoneo alla mansione specifica e ha continuato a svolgere la propria attività lavorativa.

Discussione

L'apparato cardiovascolare può essere organo bersaglio di numerosi fattori di rischio lavorativo e numerose cardiovasculopatie possono essere aggravate e/o scatenate dal lavoro. La collaborazione tra cardiologo e medico del lavoro, come mostrato dal nostro "case report", è particolarmente importante sia per definire le condizioni cliniche del lavoratore che per formulare il giudizio di idoneità alla mansione specifica. La gestione del lavoratore cardiopatico si deve fondare essenzialmente su una valutazione funzionale e su una stratificazione prognostica.

Al fine di poter effettuare la gestione clinica e lavorativa del paziente con SB sarebbe importante individuare indici in grado di stratificare il rischio di questi soggetti. Per indirizzare la gestione clinica dei pazienti affetti da SB sarebbe importante individuare gli indici in grado di stratificare il rischio di questi soggetti. Numerosi gruppi di studio hanno preso in considerazione diverse variabili per raggiungere questo scopo (l'età, il sesso, la familiarità per morte cardiaca improvvisa in età giovanile (13, 14, 15), la presenza/assenza di sintomi (16), l'entità, la morfologia (17) e il carattere dinamico o persistente del soprassollevamento del tratto ST, la presenza di potenziali tardivi (18, 19) e la facile inducibilità di aritmie maggiori con stimolazione elettrica (20) programmata), ma fino ad ora la stratificazione del rischio nei pazienti con sindrome di Brugada è ancora poco definita.

L'evidenza utilizzata per fornire le raccomandazioni proposte dalla Società Europea di Cardiologia deriva da piccoli studi multicentrici non randomizzati, con un breve *follow up* (Tabella I) (1).

Tabella I. Stratificazione della Sindrome di Brugada

	Classe I	Classe IIa	Classe IIb
Stratificazione del rischio	FV/TV	Sincope e storia familiare di MCI	Indicibilità di TVS/FV
Prevenzione primaria	ID in pazienti con sincope/TV		ICD in pazienti asintomatici inducibile alla SEP
Prevenzione secondaria	ICD		

FV = fibrillazione ventricolare; ICD = defibrillatore impiantabile automatico; MCI = morte cardiaca improvvisa; SEP = stimolazione elettrica programmata; TV = tachicardia ventricolare; TVS = tachicardia ventricolare sostenuta.

Oltre alla stratificazione del rischio nel 2002 è stato dimostrato come la presenza di alterazioni elettrocardiografiche spontanee associate a episodi di sincope, siano fattori importanti per la stratificazione prognostica (21). I risultati di uno studio condotto su 200 soggetti affetti da SB ha permesso di elaborare una classificazione del rischio (Tabella II).

- Pazienti ad alto rischio: sono quelli sopravvissuti ad un arresto cardiaco o che presentano ad un ECG basale un soprassollevamento del tratto ST e che hanno in anamnesi un episodio sincopale. Tali pazienti dovrebbero essere considerati come candidati all'impianto del ICD.
- Pazienti a rischio intermedio: sono pazienti che manifestano un soprassollevamento spontaneo del tratto ST, senza storia di eventi sincopali. In questo gruppo la valutazione mediante "insertable loop recorder" potrebbe essere utile al fine di valutare la presenza di aritmie a decorso asintomatico che potrebbero influire sulla prognosi.
- Pazienti a basso rischio: sono pazienti con fenotipo negativo o pazienti che mostrano un ECG diagnostico solo dopo test provocativo. Tali pazienti hanno probabilmente una prognosi favorevole e vengono considerati come tali fino all'eventuale comparsa di indici prognostici sfavorevoli (eventi sincopali associati ad aritmie documentate, comparsa spontanea di ECG alterato).

La classificazione del rischio nei soggetti con sindrome di Brugada colloca la sorveglianza sanitaria svolta dal medico del lavoro come un importante strumento di prevenzione secondaria che mira ad identificare precocemente,

Tabella II. Classificazione del rischio nei pazienti affetti da sindrome di Brugada

Fascia di rischio	Hazard ratio	Popolazione	Caratteristiche
Alto	6.4	10%	ECG basale positivo ed eventi in anamnesi
Intermedio	2.1	41%	ECG basale positivo senza eventi in anamnesi
Basso	1.0	49%	ECG basale negativo con o senza eventi in anamnesi

possibilmente quando sono ancora in fase pre-clinica, le alterazioni dello stato di salute che, pur non essendo di origine professionale, possono essere aggravate dalla specifica attività lavorativa o comunque possono interagire con il normale svolgimento della stessa.

Di particolare importanza risulta, durante la fase preliminare della visita medica condotta dal medico del lavoro, l'eventuale indagine condotta per evidenziare la presenza/assenza di episodi sincopali pregressi. La sincope è un sintomo frequente nella popolazione in età lavorativa che richiede un'accurata e non sempre facile diagnosi fisiopatogenetica al fine di identificare cause potenzialmente pericolose per la sopravvivenza dei lavoratori e di prevenire possibili recidive degli episodi stessi.

È importante inoltre che il medico del lavoro analizzi le variabili occupazionali di interesse cardiologico e valuti analiticamente la mansione del lavoratore al fine di consentire di esprimere un giudizio di idoneità in relazione ai dati clinici e funzionali forniti dal cardiologo (22).

Bibliografia

- 1) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Camm R, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJJ, Zipes DP. Linee Guida - Task Force sulla Morte Cardiaca Improvvisa, Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3(10): 1051-1065.
- 2) Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 86-91.
- 3) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST segment elevation in pre-cordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105: 73-78.
- 4) Adam Strickberger S, Woodrow Benson D, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA, Scientific Statement on the Evaluation of Syncope. *Circulation*. 2006; 113: 316-327.
- 5) Piccolo E. L'ECG nella sindrome di Brugada. *G Ital Aritmol Cardio-stim* 2002; 5(3): 124-127.
- 6) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
- 7) Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med C* 1953; 226: 541-545.
- 8) Grillo M, Napoletano C, Bloise R, Priori SG. La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico. *Ital Heart J* 2002; 3 (Suppl): 919-927.
- 9) Chen Q, Kirsh GE, Zhang D. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
- 10) Alshinawi C, Mannens M, Wilde A. Mutations in the human cardiac sodium channel gene (SCN5A) in patients with Brugada's syndrome. *Eur Heart J* 1998; 98 (Suppl): 78.
- 11) Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26: 2194-2208.
- 12) Brugada R, Brugada P, Brugada J. Electrocardiogram interpretation and class I blocker challenge in Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2006; 39(4 Suppl): 115-8.
- 13) Remme CA, Wever EF, Wilde AA, Derksen R, Hauer RN. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 400-9.
- 14) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T. Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 2-6.
- 15) Brugada J, Brugada R, Brugada P. Asymptomatic patients with a Brugada electrocardiogram: are they at risk? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 7-8.
- 16) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1; 37(7): 1916-20.
- 17) Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, van Langen IM, Tan-Sindhunata G, Bink-Boelkens MT, van Der Hout AH, Mannens MM, Wilde AA. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res*. 1999 Dec 3-17; 85(12): 1206-13.
- 18) Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *Am Coll Cardiol*. 2001 May; 37(6): 1635-8.
- 19) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May; 37(6): 1628-34.
- 20) Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death - the Brugada syndrome. *Europace*. 1999 Jul; 1(3): 156-66.
- 21) Priori SG, Napoletano C, Gasparini M. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-1347.
- 22) Alessio L, Die Cas L. Collaborazione tra cardiologo e medico del lavoro necessaria per la formulazione della diagnosi etiologica del giudizio di idoneità lavorativa specifica. *La Medicina del Lavoro* 2004; 95(2): 98-103.

Richiesta estratti: Martini Agnese - ISPEL - Dipartimento di Medicina del Lavoro, Via Fontana Candida, 1 - 00040 Monteporzio Catone (RM) - Tel. 06-94181271, Fax 06-94181270, E-mail: agnese.martini@ispeil.it