

SINDROME DI BRUGADA: PER DECIDERE L'IMPIANTO DEL DEFIBRILLATORE OCCORRE LA DOCUMENTATA PROVOCABILITÀ ELETTROFISIOLOGICA DI ARITMIE TEMIBILI?

V. Altamura, M. Santini

**Dipartimento Cardiovascolare
Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Roma.**

Introduzione

La sindrome di Brugada (SdB) è una delle ultime entità clinico cardiologiche descritte nel 20° secolo. Dopo segnalazioni in letteratura già a partire dall'anno 1953 con Osher e successivamente con Martini nel 1989, è giunta definitivamente all'attenzione scientifica soltanto nel 1992 con i fratelli Brugada¹. È una malattia aritmica trasmessa geneticamente in modo autosomico dominante con espressione variabile del gene anomalo che determina una disfunzione dei canali del sodio. Si caratterizza per la presenza di un pattern elettrocardiografico tipico con aspetto a blocco di branca destra completo o incompleto e con sopralivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (V1 - V3). La sincope², una delle più comuni forme di presentazione, prevalentemente notturna, durante il sonno, è determinata solitamente da una tachicardia ventricolare polimorfa veloce. Nei casi in cui tale aritmia non termini spontaneamente, degenera in fibrillazione ventricolare, esitando in morte improvvisa³, l'altra temibile forma d'esordio della sindrome. Si caratterizza inoltre per l'assenza macroscopica di segni clinici, biochimici e strumentali di cardiopatia organica⁴.

Base genetica e fisiopatologia

Ad oggi è stata individuata esclusivamente una mutazione genetica del SCN5A sul cromosoma 3. Sfortunatamente tali alterazioni si ritrovano solo nel 20-25% dei casi. Chen⁵ e coll hanno identificato 3 tipi di mutazioni di questo gene. Tali alterazioni determinano una disfunzione dei canali del sodio con inattivazione o un più precoce recupero dallo stato di inattivazione. È interessante sapere che la SdB non è il solo fenotipo associato a tale mutazione. Di-

sordini allelici sono rappresentati dalla variante LQT3 della sindrome del QT lungo; la progressiva disfunzione del tessuto di conduzione specifico e la malattia del nodo del seno⁶ (MNSA). Sono state inoltre descritte sindromi sovrapposte correlate a mutazioni specifiche del SCN5A caratterizzate dalla coesistenza della sindrome di Brugada, sindrome del QT lungo, MNSA o disfunzione del sistema di conduzione⁷⁻⁹. Bezzina ha osservato che questa specifica anomalia del SCN5A è significativamente più presente nelle popolazioni asiatiche, rispetto a quelle caucasiche. Clinicamente, a seguito della canalopatia sodica, si traduce in una maggior prevalenza di ritardi della conduzione intraventricolare e la comparsa del tipico pattern ecgrafico Brugada¹⁰.

Nel loro iniziale lavoro, i fratelli Brugada enfatizzarono l'assenza di anomalie cardiache strutturali. Tuttavia studi successivi hanno verificato la possibilità di un'associazione tra mutazioni del SCN5A ed alterazioni strutturali miocardiche minori: infatti, il tipico pattern elettrocardiografico Brugada è stato rilevato anche in pazienti con disfunzioni ventricolari destre o con conclamata displasia aritmogena del ventricolo destro¹¹. Nel 2005 Frustaci ha definitivamente riportato una significativa prevalenza di fenomeni strutturali degenerativi (fibrosi ed apoptosi) nell'analisi di biopsie miocardiche di pazienti con diagnosi clinica di SdB e mutazioni SCN5A¹². Pertanto, questi studi suggeriscono che le alterazioni genetiche a carico del SCN5A possono condurre ad alterazioni sia a carico dell'eccitabilità che strutturali. Clinicamente questo si traduce nella necessità di effettuare in tutti i pazienti con SdB un'attento esame ecocardiografico, uno studio con risonanza magnetica e, se stratificati con SEF, la biopsia miocardica.

Epidemiologia

La prevalenza di questa sindrome è stimata essere circa 5/10.000 ed è una delle cause più frequenti di morte negli uomini di età inferiore ai 40 aa. L'incidenza è molto più alta nei Paesi Asiatici dove è endemica, inclusa la Thailandia ed il Giappone, rispetto ai Paesi Occidentali^{13,14}. Durante gli anni 80 il "Center for Disease Control and Prevention" riportò numerosi casi di morte improvvisa in giovani immigrati dai Paesi Asiatici, descrivendo la "Sudden Unexplained Death Syndrome" (SUDS). Le caratteristiche di questa sindrome includevano uomini giovani e sani in cui il decesso si verificava improvvisamente durante la notte con un gemito. Tali pazienti (pz) presentavano un pattern ecgrafico sovrapponibile a quello della SdB. La causa primaria di morte nella SUDS è un'aritmia ventricolare maligna, solitamente una fibrillazione ventricolare. Successive ricerche hanno dimostrato che la SdB e la SUDS sono fenotipicamente, geneticamente e funzionalmente lo stesso disordine. La SdB si manifesta in età adulta con un'età media dell'esordio 41 ± 15 aa; i casi in età pediatrica sono rari¹⁵. È stata descritta una netta prevalenza del sesso maschile rispetto a quello femminile (9:1)^{1,17-19}. Tale dato potrebbe essere in parte dovuto alle intrinseche differenze del potenziale d'azione tra uomini e donne¹⁸. Recentemente, alcuni studi hanno suggerito che il testosterone potrebbe avere qualche ruolo nella genesi di tale sindrome. Tali segnalazioni derivano dal rilievo della scomparsa del pattern tipico ecgrafico del Brugada in due pazienti sottoposti ad orchietomia per neoplasia²⁰. Il 70-80% degli eventi aritmici,

che si verificano di notte, spesso durante il sonno, probabilmente sono mediate da ipertono vagale²¹ con sincope, morte improvvisa o un transitorio respiro agonico¹⁵. Mizumaki ha descritto un aumento del sopralivellamento del tratto ST durante bradicardia di simile entità, sia nei pazienti con che senza sintomi. Diversamente, è stato notato un ridotto incremento del prolungamento del tratto QT bradicardia relata durante la notte, nei pazienti con storia di fibrillazione ventricolare²².

Caratteristiche cliniche

Elettrocardiogramma

Le anomalie elettrocardiografiche rappresentano un elemento indispensabile per la diagnosi ed includono sia anomalie della depolarizzazione, che della ripolarizzazione ventricolare. È da rimarcare che tali alterazioni sono spesso variabili ed assenti, ma possono essere smascherate attraverso dei bloccanti dei canali del sodio quali la flecainide, la procainamide o l'ajmalina. In un recente studio Giapponese il pattern Brugada tipo 1 è stato osservato in 12/10000 abitanti, mentre i tipi 2 e 3, non diagnostici, presentavano una prevalenza nettamente superiore, raggiungendo 58/10000.

Il Brugada Consensus Report del 2002 ha identificato 3 pattern elettrocardiografici tipici⁴ (Fig. 1):

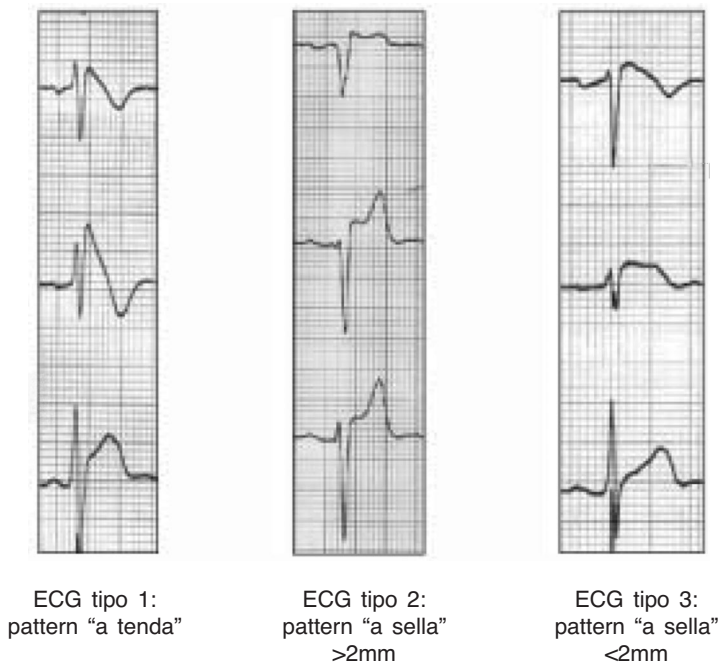


Fig. 1. Pattern ECG della sindrome di Brugada

- Tipo 1 pattern “coved o a tenda”, ritenuto patognomonico della malattia e la sua presenza, in basale o dopo test con bloccanti del sodio, è considerata diagnostica.
- Tipo 2 pattern “saddleback o a sella”, ritenuto diagnostico solo se durante test farmacologico si assiste ad una conversione in tipo 1 o se il sopralivellamento del tratto ST è > di 2 mm.
- Tipo 3 sopralivellamento del tratto ST a sella di entità inferiore ai 2 mm (non diagnostico).

A differenza del primo Brugada Consensus Report pubblicato nel 2002²³, il secondo del 2005¹⁵ ha enfatizzato le caratteristiche del tipo 1, indicandolo come unico pattern diagnostico della SdB e ridimensionando notevolmente il ruolo del tipo 2 e tipo 3, ritenendoli non diagnostici. Veltmann in un recente studio ha riportato una fluttuazione dei quadri elettrocardiografici tra diagnostici e non diagnostici nel 51% dei casi²⁴. È chiaro che l’impatto di questo elemento deve essere considerato nella stratificazione prognostica, quando questa venga effettuata su un ecg basale non diagnostico²⁵.

Altre importanti anomalie sono disordini del sistema di conduzione più o meno specifici. È frequente rilevare ingrandimenti dell’onda P o della durata del QRS²⁶. Il prolungamento dell’intervallo PR è spesso presente (≥ 200 msec) e presumibilmente riflette la presenza di un ritardo della conduzione H-V (max 70 msec), condizione quest’ultima frequentemente osservata allo studio elettrofisiologico (SEF)^{27, 28}. È altrettanto frequente rilevare una deviazione assiale sinistra sino ad un emblocco anteriore sinistro.

Aritmie sopraventricolari

Nella storia dei pazienti affetti da tale sindrome è facile rilevare aritmie sopraventricolari in particolare la fibrillazione atriale (FA). Bordachar ha riportato una incidenza di FA spontanea in più del 20% dei pazienti affetti da SdB, rispetto ai controlli²⁹ e più frequentemente nei pazienti candidati ad impianto di ICD. In quest’ultima popolazione, l’incidenza di aritmie atriali era del 27% rispetto al 13% dei pazienti senza indicazione ad impianto³⁰. L’Autore conclude ipotizzando che la presenza di aritmie sopraventricolari sia espressione di uno stato più avanzato della malattia. Tali percentuali sono state comunque confermate anche da Morita, riportando ulteriormente la maggior prevalenza nelle popolazioni asiatiche che raggiunge il 30% in Giappone^{31, 32}. Un recentissimo lavoro ha osservato che l’incidenza di FA è significativamente maggiore nei pz. con SdB e storia di sincope/FV rispetto ai pazienti asintomatici³³. La presenza di tali aritmie comporta inoltre anche una maggiore incidenza di interventi inappropriati del defibrillatore, che spesso risultano superiori a quelli appropriati^{30,34,35}. Bordachar²⁹ ha inoltre riportato una relazione positiva tra inducibilità ventricolare e storia di aritmie atriali. Altre cause di shock inappropriati sono la tachicardia sinusale, e l’oversensing dell’onda T^{34,35}.

Sono state segnalate anche tachicardie da rientro nodale e sindrome da Wolff-Parkinson-White³⁶.

Diagnosi differenziale

Innalzamenti del tratto ST possono essere osservati durante un infarto miocardico acuto anteriore, ma le alterazioni dei marker di necrosi cardiaca sono facilmente fruibili per la diagnosi differenziale. Ci sono inoltre molte al-

tre patologie che possono sviluppare un quadro ecgrafico simile: la displasia aritmogena del ventricolo destro, le cardiomiopatie, l'angina variante di Prinzmetal, le miocarditi o pericarditi acute, la cardioversione transtoracica, l'ataxia di Friedreich, la distrofia muscolare di Duchenne, l'ipercalcemia, l'iperkaliemia, l'embolia polmonare, la colecistite acuta, la distrofia miotonica di tipo 1, la malattia di Chagas, l'ipotermia ed il vomito. Inoltre, molti farmaci possono simulare un pattern ecgrafico di Brugada. Tutti gli antiaritmici bloccanti i canali del sodio dovrebbero essere evitati. Molti casi vengono diagnosticati casualmente dopo l'utilizzo di questi farmaci per aritmie sopraventricolari. Altri farmaci potenzialmente proaritmici sono: la bupivacaina (anestetico locale), cocaina, betabloccanti, pinacidil (attivatore dei canali del potassio), aceticolina, ergonovina, triciclici, propoxifene (analgesico oppioide), litio, dimenidrina (prima generazione di antistaminici), propofol^{13,37}. L'iperpiressia è risultata una condizione in grado di triggerare aritmie³⁸.

Farmaci che si sono dimostrati utili nel ridurre gli eventi aritmici e di normalizzare il sopralivellamento del tratto ST tipico del pattern 1 SdB sono la chinidina e l'isoproterenolo. La chinidina, un bloccante aspecifico delle correnti in uscita (Ito) a livello del miocardiocita, è stata addirittura proposta come terapia gene specifica per la SdB. Contrastando gli effetti della canalopatia sodica, riesce a ripristinare gli equilibri ionici a livello della membrana plasmatica e del "dome" dei potenziali di azione, in particolare a livello epicardico. I dati a disposizione mostrano che la chinidina è in grado di prevenire l'inducibilità aritmica allo studio elettrofisiologico in più del 76% dei pz con SdB³⁹⁻⁴¹. Gli effetti collaterali correlati alle alte dosi richieste ne limitano l'utilizzo (1200 – 1500 mg die). Anche l'isoproterenolo, in associazione alla chinidina, si è dimostrato in grado di normalizzare il segmento ST ed utile nel controllare le tempeste elettriche⁴¹⁻⁴⁴.

Stratificazione del rischio e trattamento

L'assenza pertanto di terapie farmacologiche efficaci e sicure nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa, condiziona pesantemente la gestione clinica di tali pazienti, rendendo al momento l'ICD l'unico presidio terapeutico disponibile. Risulta pertanto determinante l'individuazione di criteri certi per la stratificazione aritmica di questa popolazione, consentendo la selezione delle categorie ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa.

Criteri per la stratificazione del rischio aritmico

Validati

pattern ECG tipo 1



storia di arresto cardiaco
 storia di sincope
 sesso maschile
 positività al Test SCN5A (sensibilità 32% e specificità 57%)
 storia familiare di morte improvvisa

In fase di studio

studio elettrofisiologico
 ampiezza onda S e sopralivellamento ST V1 → V3
 SAEKG
 fluttuazioni ECGrafiche quotidiane.

Diversi Autori hanno presentato dati sul follow-up a lungo termine dei pazienti con SdB ed in tutti quelli riguardanti la stratificazione del rischio: la storia di un arresto cardiaco (AC) resuscitato e/o di sincope è risultata tra i più importanti criteri per la previsione di eventi futuri. In tutti gli studi condotti, inoltre, il pattern ecgrafico tipo 1, l'unico diagnostico di SdB, è risultato essere di estrema utilità nella stratificazione del rischio aritmico (sincope, morte cardiaca improvvisa, interventi dell'ICD) ^{45,46,47,16,19}. Secondo Priori e coll i pazienti con pattern tipo 1 spontaneo hanno un rischio intermedio per morte cardiaca improvvisa con un Hazard Ratio di 2,1 ⁴⁷.

Secondo i dati di Brugada ⁴⁵, i pazienti sintomatici con storia di sincope o arresto cardiaco resuscitato, hanno una possibilità di recidiva dell'evento di circa l'11%. In questa popolazione, secondo Priori e coll ⁴⁷ i pazienti con sincope, ad un follow-up di 34-44 mesi, hanno mostrato una recidiva di eventi pari al 13%. Per lo stesso Gruppo, l'associazione della sincope ad un pattern ecgrafico di tipo 1 configura una popolazione con un incremento del rischio di morte cardiaca improvvisa che raggiunge un Hazard Ratio di 6,4. Una delle più recenti pubblicazioni riguardanti la prognosi a lungo termine dei pazienti con SdB, ha riportato che i pazienti sintomatici con storia di morte cardiaca improvvisa e sincope, hanno una frequenza di eventi pari rispettivamente al 17% e 6% ^{16,19}.

Studi recenti, inoltre, hanno proposto la combinazione di marker ECG nella stratificazione del rischio. Atarashi ha studiato l'ampiezza dell'onda S e l'entità del sopralivellamento del tratto ST nelle precordiali destre ⁴⁸. Alcuni Autori hanno utilizzato i "signal averaged ECG" (SAECG) con risultati incoraggianti, identificando pz ad alto rischio ^{49,50}. Recentissimi studi, inoltre, hanno indagato il ruolo delle fluttuazioni giornaliere dei pattern ecgrafici singolarmente ²⁴ o associate al SAECG ⁵¹, individuando validi criteri per la stratificazione del rischio. L'instabilità della depolarizzazione sembra essere significativamente relata al rischio di aritmie fatali. Il valore, comunque, di questi marker necessita di validazioni provenienti da ampi studi prospettici.

La controversia: lo studio elettrofisiologico nella stratificazione del rischio

Il ruolo dello studio elettrofisiologico (SEF) nella stratificazione del rischio di tali pazienti è alquanto controverso, in particolare in quelli asintomatici con pattern ECG tipo 1. Da alcuni anni è in corso un dibattito piuttosto acceso sul ruolo e sul protocollo dello SEF nei pz con tale sindrome. Nello studio di Priori e coll ⁴⁷ lo SEF non è risultato un criterio predittivo di eventi, in quanto gravato da un'alta incidenza di falsi positivi e negativi. Diversamente, altri studi condotti principalmente dai fratelli Brugada, hanno individuato nello SEF un valido strumento nella stratificazione aritmica di tali pazienti.

Sempre i fratelli Brugada, in una popolazione di 252 pz, riportavano un'accuratezza diagnostica dello SEF pari al 67% ed un potere predittivo negativo del 99% e nel 2003 in un'altra popolazione di 443 pz ⁵². l'accuratezza dell'esame risultava essere del 63%, quindi piuttosto bassa (61% nei pz con AC pregresso e 64% nei pz senza storia di AC).

Ma ciò che ha animato la controversia è stato che il Gruppo di Priori ha dimostrato che una stratificazione prognostica basata su criteri clinici e sull'a-

namnesi, risulta avere un'accuratezza diagnostica superiore a quella dello SEF, precisamente l'83% per l'anamnesi di AC ed il 73% per l'anamnesi di sincope ⁵³.

- **BRUGADA:**

Accuratezza diagnostica dello studio elettrofisiologico: 63% ⁵² - 67% ⁵⁴

- **PRIORI**

*Accuratezza diagnostica per criteri clinici ed anamnesi:
arresto cardiaco 83% - sincope 73%.*

L'altro problema, che rende inoltre controverso il ruolo dello SEF, è rappresentato dalla mancanza di un protocollo standardizzato in grado di uniformare l'atteggiamento con significative variazioni della sensibilità e specificità in funzione dei vari protocolli utilizzati ⁴⁷. Tali norme sono state comunque indicate nel secondo Consensus Report della SdB ¹⁵. L'altra problematica reale è la riproducibilità dei risultati ^{55,56}. La necessità pertanto di comprendere meglio quale possa essere il ruolo dello SEF nell'ambito della SdB, ha fatto nascere l'esigenza di un protocollo di studio unificato, che è stato disegnato sotto l'egida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmiologia (AIAC). Il PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDictivE value in Brugada syndrome) infatti si propone di arruolare pz con SdB e sottoporli ad un'unica linea di trattamento e ad un unico protocollo di studio elettrofisiologico ⁵⁷.

Numerosi altri Autori hanno nel frattempo prodotto dati importanti sul ruolo dello SEF nella stratificazione del rischio nella SdB, con risultati non del tutto incoraggianti.

Nel 2005 Eckardt ¹⁶, su una popolazione di 212 pz ed un follow-up di 40±50 mesi, osservò una bassa incidenza di eventi aritmici in particolare nei pz asintomatici. Lo SEF presentava un'accuratezza diagnostica molto bassa ma ancora una volta un alto potere predittivo negativo. Tale dato non deve comunque sorprendere considerando le variazioni della ripolarizzazione e quindi l'instabilità elettrica tipica di questa sindrome ⁵⁸. In una recente metanalisi del 2006, Gehi ¹⁹, che ha elaborato dati su 1545 pz, ha dimostrato chiaramente che il rischio relativo (RR) di eventi non era significativamente aumentato nei pz inducibili allo SEF rispetto a quelli non inducibili, e risultati sovrapponibili venivano riportati per pz con storia familiare di morte improvvisa o per mutazioni del SCN5A. In un'altra recentissima metanalisi su 822 pz, Paul ed Eckardt ⁵⁹ non sono riusciti ad identificare un ruolo significativo dello SEF in relazione agli eventi aritmici osservati nel follow-up.

Quindi, in tutti gli studi sopra riportati, ad eccezione di quello dei fratelli Brugada, lo SEF non è risultato in grado di effettuare una stratificazione adeguata nei pz con SdB. Le ragioni di queste discrepanze vanno forse ricercate nella popolazione selezionata, verosimilmente a più alto rischio e probabilmente nel protocollo SEF utilizzato.

Nell'attesa dei risultati dello studio PRELUDE, l'atteggiamento da adottare è indicato nelle linee guida internazionali ACC/AHA/ESC 2006 per il trattamento dei pazienti con aritmie ventricolari e prevenzione della morte cardiaca improvvisa ⁶⁰:

- pazienti resuscitati da un arresto cardiaco sono ad alto rischio di recidiva e quindi l'impianto di ICD in prevenzione secondaria è considerato un'indica-

- zione di Classe I con livello di evidenza C;
- per pazienti con sindrome di Brugada e con pattern ecgrafico tipo 1 con storia di sincope con o senza mutazioni genetiche a carico del SCN5A l'impianto di ICD è consigliato con indicazione di Classe IIa e livello di evidenza C;
 - per i pazienti con pattern tipo 1 indotto solo farmacologicamente con o senza sintomi, è indicato un attento monitoraggio clinico per l'eventuale sviluppo di uno spontaneo sopralivellamento del tratto ST. Indicazione di Classe IIa con livello di evidenza C;
 - è indicato l'impianto di ICD in pazienti con sindrome di Brugada e storia di tachicardie ventricolari che non siano esitate in arresto cardiaco. Indicazione di Classe IIa con livello di evidenza C;
 - lo SEF può essere considerato per la stratificazione del rischio in pz asintomatici con pattern tipo 1 spontaneo, con o senza mutazioni del SCN5A con una indicazione di Classe IIb e livello di evidenza C;
 - l'isoproterenolo può essere utilizzato per il trattamento delle tempeste elettriche nella SdB con indicazione di Classe IIa e livello di evidenza C;
 - la chinidina può essere utile nel trattamento delle tempeste elettriche nei pz con SdB con indicazione di Classe IIb e livello di evidenza C.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *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. *Journal of the American College of Cardiology* Nov 15 1992; 20(6):1391-96
- 2) *Wilde AA, Priori SG.* Brugada syndrome and sudden death. *Eur Heart J* Sep 2000; 21(17):1483-84
- 3) *Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H.* 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. *Journal of the American College of Cardiology* Jun 1 2001; 37(7):1916-20
- 4) *Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* Nov 5 2002; 106(19):2514-19
- 5) *Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q.* Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* Mar 19 1998; 392(6673):293-296
- 6) *Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H.* Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* Dec 18 2001; 104(25):3081-86
- 7) *Rivolta I, Abriel H, Tatemura M, Liu H, Memmi M, Vardas P, Napolitano C, Priori SG, Kass RS.* Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *The Journal of biological chemistry* Aug 17 2001; 276(33):30623-30

- 8) *Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E.* The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation* Aug 29 2000; 102(9):945-947
- 9) *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* Dec 3-17 1999; 85(12):1206-13
- 10) *Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA.* Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* Jan 24 2006; 113(3):338-344
- 11) *McNair WP, Ku L, Taylor MR, Fain PR, Dao D, Wolfel E, Mestroni L.* SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* Oct 12 2004; 110(15):2163-67
- 12) *Brustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, Sanna T, Bellocci F, Russo MA.* Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* Dec 13 2005; 112(24):3680-87
- 13) *Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S.* Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* Apr 1996; 27(5):1061-70
- 14) *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. *Human molecular genetics* Feb 1 2002; 11(3):337-345
- 15) *Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A.* Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* Apr 2005; 2(4):429-440
- 16) *Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Bocker D, Wilde AA.* Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* Jan 25 2005; 111(3):257-263
- 17) *Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M.* Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* Mar 4 2000; 355(9206):808-809
- 18) *Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C.* Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* Oct 8 2002; 106(15):2004-11
- 19) *Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D.* Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2006; 17(6):577-583
- 20) *Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K.* Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* Jul 2003; 26(7 Pt 1):1551-53
- 21) *Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, Inoue H.* Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2004; 15(6):667-673
- 22) *Mizumaki K, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Sugao M, Iwamoto J, Nagasawa H, Inoue H.* Bradycardia-dependent ECG changes in Brugada syndrome. *Circ J* Jul 2006; 70(7):896-901
- 23) *Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Cor-*

- rado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* Nov 2002; 23(21):1648-54
- 24) *Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, Spehl S, Borggreffe M, Wolpert C.* A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* Nov 2006; 27(21):2544-52
 - 25) *Wilde AA.* Spontaneous electrocardiographic fluctuations in Brugada syndrome: does it matter? *Eur Heart J* Nov 2006; 27(21):2493-94
 - 26) *Sumiyoshi M, Nakazato Y, Tokano T, Yasuda M, Mineda Y, Nakata Y, Daida H.* Sinus node dysfunction concomitant with Brugada syndrome. *Circ J* Aug 2005; 69(8):946-950
 - 27) *Alings M, Wilde A.* "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* Feb 9 1999; 99(5):666-673
 - 28) *Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggreffe M.* Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2001; 12(6):680-685
 - 29) *Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J.* Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* May 2004; 25(10):879-884
 - 30) *Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, Kikuchi K.* A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *Journal of internal medicine* Jan 2004; 255(1):137-142
 - 31) *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. *Journal of the American College of Cardiology* Oct 16 2002; 40(8):1437-44
 - 32) *Oto A.* Brugada sign: a normal variant or a bad omen? Insights for risk stratification and prognostication. *Eur Heart J* May 2004; 25(10):810-811
 - 33) *Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M.* Clinical Characteristics and Risk Stratification in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Brugada Syndrome: Multicenter Study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 26 2007
 - 34) *Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazeng M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haissaguerre M, Mansourati J, Clementy J, Le Marec H.* Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* Nov 28 2006; 114(22):2317-24
 - 35) *Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, Geelen P, Wellens F, Spreeuwenberg MD, Brugada P.* Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* Feb 2007; 28(3):334-344
 - 36) *Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggreffe M.* Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* Sep 2001; 24(9 Pt 1):1423-24
 - 37) *Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P.* Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* Feb 8 2000; 101(5):510-515
 - 38) *Antzelevitch C, Brugada R.* Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* Nov 2002; 25(11):1537-39

- 39) *Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M.* Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* Oct 1999; 10(10):1301-12
- 40) *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. *Journal of the American College of Cardiology* May 19 2004; 43(10):1853-60
- 41) *Belhassen B, Glick A, Viskin S.* Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* Sep 28 2004; 110(13):1731-37
- 42) *Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, Kasai H, Nakamura M, Izawa A, Yokoseki O, Kitabayashi H, Takahashi W, Yazaki Y, Watanabe N, Imamura H, Kubo K.* Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* Aug 2001; 24(8 Pt 1):1293-94
- 43) *Mok NS, Chan NY, Chiu AC.* Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. Jun 2004; 27(6 Pt 1):821-823
- 44) *Antzelevitch C, Fish JM.* Therapy for the Brugada syndrome. *Handbook of experimental pharmacology* 2006 (171):305-330
- 45) *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 precordial leads V1 to V3. *Circulation* Jan 1 2002; 105(1):73-78
- 46) *Brugada J, Brugada R, Brugada P.* Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* Dec 23 2003; 108(25):3092-96
- 47) *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*. Mar 19 2002; 105(11):1342-47
- 48) *Atarashi H, Ogawa S.* New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* Jan 2003; 67(1):8-10
- 49) *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. *Journal of the American College of Cardiology*. May 2001; 37(6):1628-34
- 50) *Ajio Y, Hagiwara N, Kasanuki H.* Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jan 2005; 16(1):45-51
- 51) *Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M.* Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J Cardiovasc Electrophysiol* Jul 2006; 17(7):705-711
- 52) *Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J.* Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* May 2003; 14(5):455-457
- 53) *Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluzka M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP.* Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* Jan 2003; 24(1):13-15
- 54) *Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J.* Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*.

- Sep 2001;12(9):1004-07
- 55) *Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Coltorti F, Napolitano C, Galimberti P, Bloise R, Ceriotti C.* Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 2002; 13(9):880-887
 - 56) *Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, Bruns HJ, Witte A, Milberg P, Borggreffe M, Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W.* Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* Sep 2002; 23(17):1394-1401
 - 57) *Priori SG, Napolitano C.* Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* Jul 12 2005; 112(2):279-292; discussion 279-292
 - 58) *Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ.* Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* Nov 14 2000;102(20):2509-15
 - 59) *Paul M, Gerass J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, Breithardt G, Eckardt L.* Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* Sep 2007; 28(17):2126-33
 - 60) *Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Journal of the American College of Cardiology* Sep 5 2006; 48(5):e247-346