

# **RUOLO DELL'ECG E DEL TEST ERGOMETRICO NELL'INTERCETTARE LA MORTE CARDIACA IMPROVVISA**

*A. Frontera, A. Serio, E. Arbustini*

**Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari  
Area di Ricerca Trapiantologica,  
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia.**

La morte cardiaca improvvisa costituisce uno dei problemi maggiori ed ancora aperti di sanità pubblica. Dati USA stimano un range d'incidenza variabile tra 184.000 e 450.000 eventi/anno<sup>1,2</sup>, la maggior parte dei quali costituisce la prima manifestazione di una cardiopatia ischemica<sup>3</sup>. L'incidenza annuale di morte cardiaca improvvisa (SCD) di qualsiasi causa è stimabile in 1/1.000 per anno nella popolazione generale; il 18.5% di tutte le morti occorre nella fascia di età compresa tra 20 e 75 anni, l'80% degli eventi si verifica in ambiente domestico; di questi, 60% sono testimoniati, 51% sono sottoposti a tentativo di resuscitazione e solo il 6% si conclude con la dimissione del paziente dall'ospedale di accoglienza. La percentuale di dimessi vivi è maggiore per i casi di SCD testimoniati in ambiente extradomestico (18%) rispetto a quelli testimoniati in ambiente domestico (8%)<sup>4</sup>. Nella popolazione Italiana (61.016.804 abitanti) la stima è circa di 60.000 morti improvvisi/anno. L'incidenza aumenta, in pazienti con precedenti eventi o patologie cardiache, fino al 5% per anno nei pazienti con pregresso evento coronarico, al 15% nei pazienti con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 35% ed al 20% nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco.

"The majority of victims of SCD cannot be identified before the event": queste le conclusioni dello studio sopracitato<sup>4</sup>. La domanda relativa a "come intercettare la morte cardiaca improvvisa" è quindi di difficile se non impossibile risposta, almeno nell'ambito della popolazione generale. Restringendola ad ambiti predefiniti, la si può riformulare chiedendosi in quali contesti sia possibile intercettare gli individui a rischio di morte improvvisa e come trarre vantaggio da strumenti predittivi semplici e sostenibili. Esistono ambiti di attenzione clinica che possono contribuire almeno alla protezione di sottogruppi di popolazione monitorizzata. Questi comprendono da un lato le famiglie in cui si sia già verificato un evento o sia già presente una patologia con rischio aritmico noto, dall'altro tutti gli ambiti "comunitari" in cui esistano servizi di medicina preventiva, quali la medicina scolastica, la medicina del lavoro e la medicina sportiva. Un ruolo chiave può

essere svolto dai Medici di Medicina Generale (MMG), i quali, conoscendo ed avendo in carico le famiglie, possono essere i primi protagonisti di un percorso preventivo familiare. In questa breve trattazione prenderemo in esame alcuni scenari clinici in cui sia possibile almeno identificare i segnali clinico-strumentali di allerta da cui partire per indagini diagnostiche mirate.

### **Gli scenari familiari**

Il medico di base, con l'aiuto del cardiologo, può intercettare individui esposti al rischio di SCD. Quando la SCD è il primo ed unico evento nell'ambito di una famiglia in cui non siano note patologie cardiovascolari, l'evento non è predittibile. La SCD colpisce un soggetto supposto sano, che non aveva ragioni per sottoporsi a controlli clinico-strumentali, colui che poi porterà il resto della famiglia all'attenzione clinica del medico. Diverso è per la SCD che occorra in un membro di una famiglia già colpita da cardiopatia con potenziale aritmogeno: in questo caso è possibile fare prevenzione di altri eventi in altri membri della famiglia. I primi strumenti di prevenzione sono, e devono essere, l'anamnesi familiare, personale e l'ECG, seguito poi da un percorso diagnostico cardiologico mirato guidato da un sospetto clinico. Lo screening clinico delle famiglie fornisce la possibilità di estendere ai parenti dei probandi almeno le indagini cliniche non invasive che possono identificare affetti asintomatici, segni strumentali predittivi di sviluppo di malattia o escludere, al momento della valutazione clinica, la presenza di altri membri affetti<sup>5</sup>.

### **Gli scenari di medicina comunitaria e sociale**

Medicina scolastica, medicina del lavoro, militare, dello sport, commissioni mediche per rinnovi di patenti o idoneità a funzioni professionali, screening ECG neonatali, sono ambiti in cui possono essere esercitate azioni protettive sfruttando strumenti semplici come l'anamnesi e l'ECG, quando quest'ultimo sia previsto o possa essere richiesto sulla base dei dati anamnestici. Con l'aiuto del cardiologo, gli specialisti preposti a questi servizi possono fruire in prima istanza di strumenti a basso costo e quindi sostenibili. Le valutazioni espletate, per esempio nell'ambito della medicina del lavoro comprendono indagini comuni a tutti i tipi di lavoro [tipicamente gli esami ematochimici comprendenti glicemia, creatininemia, emocromo, ALT-AST, Gamma-GT, esame delle urine (con sedimento)] ed indagini più strettamente correlate ai diversi rischi professionali. Non sempre queste occasioni di screening includono l'ECG<sup>6</sup>. Per alcune categorie di lavoratori, per esempio gli autisti, non solo è previsto l'ECG a riposo, ma dopo i 45 anni, anche quello da sforzo. Nell'ambito della medicina dello sport, inoltre, devono essere distinti gli atleti giovani agonisti da chi pratica attività sportiva amatoriale in modo continuativo o sporadico. Le linee guida identificano nella fascia d'età adulta/anziana due gruppi: il gruppo A (soggetti sedentari) ed il gruppo B (soggetti attivi, con 3 gradi di intensità dell'attività sportiva). Per tutti vale lo screening che includa anamnesi, esame obiettivo, definizione dello score di rischio, ed ECG a riposo, ma solo per i soggetti che risultano ad alto rischio in questa prima valutazione è indicato il test da sforzo massimale<sup>7,8</sup>. Gli screening ECG neonatali, proposti per la prevenzione della SIDS (Sudden Infant Death Syndrome), ovvero morte im-

provvisa e inattesa di un lattante di età inferiore ad 1 anno, con insorgenza dell'episodio mortale apparentemente durante il sonno, possono contribuire alla prima diagnosi non solo di patologie elettriche ma anche di altre patologie cardiache con espressione neonatale. Tuttavia, il ruolo dello screening ECG in età neonatale nella Sindrome del QT lungo è ancora largamente dibattuto e sui quaderni ISPESL (La Salute e la Sicurezza del Bambino) l'ECG non compare<sup>9</sup>. L'idoneità al servizio militare e l'accesso ad Accademie Militari prevedono valutazioni mediche con ECG. Nei requisiti per l'idoneità psico-fisica ed attitudinale per l'impiego nelle Forze Armate in qualità di VFP1 è previsto che la commissione medica disponga l'esecuzione di accertamenti specialistici e strumentali, tra cui visita cardiologica con elettrocardiogramma. Esistono quindi risorse operative che, se opportunamente "sfruttate", potrebbero contribuire ad aumentare la percentuale di soggetti screenati, almeno con ECG, nel nostro Paese.

### I primi strumenti del clinico

Il primo strumento è l'anamnesi. Pur essendo ovvio il percorso diagnostico che partendo dall'anamnesi progredisca poi con visita, ECG, ecocardiogramma, etc., il ruolo dell'anamnesi familiare deve essere rivalutato e considerato step essenziale in qualsiasi percorso diagnostico terapeutico assistenziale, specie per le patologie ereditarie e, tra queste, tutte quelle con potenziale aritmogeno. Con l'anamnesi familiare si indaga se in famiglia vi siano casi di morte improvvisa, ma anche di altre patologie come l'infarto giovanile, o se sia nota una cardiomiopatia, oppure una patologia aneurismatica familiare, aritmie cardiache (membri delle famiglie portatori di devices), o altre patologie cardio-cerebro-vascolari. La narrativa dei pazienti può non essere esaustiva o sufficiente per inquadrare la famiglia: le domande formulate devono essere tali da consentire o di cogliere informazioni utili o di discriminare narrative fuorvianti (per es. spesso la morte improvvisa è narrata dai consultandi come infarto, specie in membri della famiglia di generazioni precedenti). Con l'anamnesi personale si ricercano sintomi quali dispnea, sincope e/o lipotimie, dolori toracici, cardiopalmo, oppure patologie associate o eventi clinici precedenti, cardiovascolari e non, che possano essere indizi utili per sollevare un sospetto clinico.

Seguono l'esame obiettivo (cardiaco e generale), l'ECG, l'ecocardiogramma ed altri esami clinico-strumentali, tra cui il test ergometrico e l'ECG dinamico secondo Holter e gli esami ematochimici. Un ECG standard a 12 derivazioni, con particolare attenzione a ritmo, asse e durata del QRS, anomalie dell'onda P, presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie del tratto ST, intervalli PR e QT, è uno strumento potente per intercettare un potenziale rischio di SCD di natura elettrica e rappresenta il punto di partenza per una corretta valutazione clinica, sia in soggetto apparentemente sano, atleta o non, sia in un membro di una famiglia in cui si sia già verificata SCD.

Valore aggiunto può essere fornito dal test ergometrico (riduzione del recupero della frequenza cardiaca o della capacità funzionale, induzione di aritmie ventricolari o di alternanza onda T, presenza di ischemia inducibile) che rappresenta un esame sempre accessibile, ripetibile e a basso costo.

Raramente gli esami ematochimici (i cosiddetti check-up), così frequentemente ripetuti nella popolazione generale, vengono prescritti anche nell'ottica della

loro possibile informatività rispetto a patologie cardiovascolari potenzialmente fatali, ma anche spesso asintomatiche. Set standard di esami ematochimici includono il profilo lipidico, elettrolitico, di funzione renale, mentre richieste più “orientate” che includano troponine, BNP, CPK, coagulazione, o altri esami si effettuano in genere solo su ipotesi cliniche già formulate o diagnosi preesistenti. Resta quindi difficile, specie nell’attuale scenario socio-economico sanitario, fare un uso a priori e mirato, in soggetti apparentemente sani, dei test ematochimici.

## Cardiomiopatie

L’ambito clinico delle cardiomiopatie è sicuramente quello in cui negli ultimi 20 anni sono stati ottenuti importanti progressi sia in termini di conoscenze sulle basi genetiche che di prevenzione primaria della SCD. Essendo le cardiomiopatie ereditarie e trasmesse con modalità autosomica dominante nella maggioranza dei casi, la diagnosi in un membro della famiglia costituisce il primo passo per un percorso di prevenzione all’interno della famiglia stessa. La SCD, tuttavia, può essere la prima manifestazione clinica della malattia e difficilmente predittibile in assenza di precedente diagnosi.

Nella *Cardiomiopatia Iperτροφica (HCM)*, la più comune tra le cardiomiopatie (prevalenza 1:500), caratterizzata da ipertrofia ventricolare sinistra idiopatica, la stratificazione prognostica per la valutazione del rischio di morte improvvisa è uno degli obiettivi clinici ancora aperti. Fattori di rischio per SCD sono ad esempio il grado di ipertrofia ventricolare, la presenza di fibrosi miocardica alla risonanza magnetica cardiaca, la registrazione di aritmie ventricolari all’ECG Holter, episodi sincopali in anamnesi. Questi fattori potrebbero non essere sempre presenti o essere di difficile interpretazione (per es. l’ECG) o non raggiungere i criteri indicati dalle Linee Guida correnti per la “profilassi” con terapia farmacologica e/o elettrica.

Quando un ECG eseguito “incidentalmente” (intervento chirurgico, visita per idoneità sportiva, visita per medicina del lavoro) mostri i segni tipici dell’ipertrofia ventricolare, quali voltaggi delle onde R o S marcatamente aumentati, indici di Sokolow-Lyon e/o di Cornell positivi, presenza di onde T invertite, deviazione assiale sinistra, è opportuno proseguire il percorso diagnostico inizialmente almeno con un ecocardiogramma color Doppler, indicato quindi in chi presenta segni strumentali o sintomi suggestivi per una sottostante cardiopatia strutturale.

In fase di screening, l’ECG è utile per svelare un’ipertrofia ventricolare piuttosto che segni specificamente associati a maggior rischio di SCD, ma nel 25% dei casi di HCM può non essere informativo. Invece l’A-ECG score, un ECG avanzato la cui esecuzione dura 5 minuti (*multivariate logistic score*) calcolato su “*spatial mean QRS-T angle - PCA ratio of the T wave* e durata dell’onda P” (3 parametri già descritti come utili per aumentare la sensibilità nella diagnosi di HCM) sembra aumentare il potere diagnostico e sarebbe da preferire nei pazienti con storia di sincope/familiarità per HCM<sup>10,11,12</sup>. L’adozione di A-ECG score è stata proposta oltre 10 anni fa, ma non ha incontrato un’ampia implementazione clinica.

Nei casi di più difficile interpretazione all’ecocardiogramma è spesso l’ECG che sostiene l’ipotesi diagnostica e porta ad ulteriori valutazioni (per es. la risonanza magnetica). A tutt’oggi può essere ancora difficile distinguere una HCM da un “cuore d’atleta”, che è caratterizzato da rimodellamento cardiaco con ipertrofia concentrica e lieve dilatazione della cavità ventricolare sinistra, con uno spessore miocardico ventricolare massimo inferiore al valore minimo indicato dalle

linee guida per la diagnosi HCM (15 mm)<sup>13</sup>. Con il decondizionamento fisico, lo spessore ventricolare generalmente si riduce. Nella popolazione degli atleti tuttavia, la prevalenza di HCM è risultata inferiore a quella della popolazione generale (0.08% vs. 0.2%)<sup>14</sup>. Il test ergometrico può risultare utile nello stratificare il rischio di morte cardiaca improvvisa, valutando il profilo pressorio e cronotropo da sforzo e l'inducibilità di aritmie (esame a bassa sensibilità). Un ulteriore supporto alla stratificazione del rischio aritmico può giungere dal test dell'alternanza dell'onda T (TWA), test non invasivo di vulnerabilità aritmica che riflette la dispersione temporale e spaziale della ripolarizzazione. In 88 pazienti HCM il test TWA è risultato correlato con l'incidenza di tachicardie ventricolari<sup>15</sup>. L'HCM è considerata la principale causa di SCD correlata ad esercizio fisico nei giovani<sup>16,17,18,19</sup> specie quando l'evento si verifica durante stress fisico, quale attività sportiva agonistica<sup>20</sup>.

Negli USA, dove non esiste uno screening ECG pre-agonismo, la HCM rappresenta la prima causa di morte cardiaca improvvisa nella popolazione giovane-adulta sportiva; in Italia, grazie allo screening ECG pre-agonismo e visita cardiologica, l'ARVC, più insidiosa e difficile da riconoscere con un semplice ECG rispetto alla HCM stessa, sembra essere la prima causa di SCD durante sport. Questo significa che l'HCM, largamente più frequente dell'ARVC, è più facilmente riconosciuta e quindi sembra causare un minor numero di casi di SCD nella popolazione sportiva giovane-adulta in cui sia stato eseguito lo screening ECG.

### **Screening delle famiglie: genetica clinica e molecolare**

Nelle famiglie di pazienti con HCM, specie se si è verificato un evento di SCD, è appropriato lo screening clinico dei parenti del probando. È meno immediato pensare allo screening delle famiglie come strumento diagnostico che possa svelare la presenza di uno o più membri affetti asintomatici e non consapevoli della propria patologia, contribuendo a risolvere diagnosi incerte di HCM e diagnosi differenziali con il cuore d'atleta.

I test genetici sono ormai entrati nella pratica clinica. La distinzione delle forme sarcomeriche (90%) da quelle non sarcomeriche (10%) si avvale sia della clinica (modalità di trasmissione, fenotipo, tratti extracardiaci associati, segni ECG e di imaging) che dei test genetici. L'ECG nelle forme non sarcomeriche può mostrare segni elettrocardiografici, come un intervallo PR corto o un WPW nella Malattia di Danon, o nella cardiomiopatia ipertrofica da difetti del gene PRKAG2 o nelle fasi precoci della Malattia di Anderson-Fabry, o bassi voltaggi nell'amiloidosi (mismatch ecg → bassi voltaggi dei complessi QRS/ eco → aumento degli spessori)<sup>21</sup>. Almeno 4 dei geni più comunemente associati ad HCM sarcomerica vengono ormai comunemente studiati in molti laboratori italiani e risultano associati ad HCM in più del 50% dei casi.

La *Cardiomiopatia dilatativa (DCM)* (1:2.500) descrive una condizione idiopatica di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra. È familiare in oltre il 50% dei casi, trasmessa prevalentemente con modalità autosomica dominante, geneticamente e fenotipicamente eterogenea: è la patologia che porta più frequentemente al trapianto cardiaco. Pur essendo noti fattori associati a prognosi avversa come l'età<sup>22</sup>, il sesso<sup>23</sup>, il grado di disfunzione sistolica<sup>24</sup>, la durata del QRS<sup>25</sup>, l'aumento dei livelli di biomarkers quali BNP e troponine<sup>26</sup>, è ancora difficile la stratificazione del rischio di SCD. Grazie all'introduzione dei test genetici nella pratica clinica è oggi possibile riconoscere forme ad elevato rischio aritmico distinguendole da forme a minor rischio. Con oltre 40 geni malattia, la diagnosi molecolare

rappresenta a tutt'oggi una sfida aperta. Tra i marcatori clinici cardiaci che possono guidare i test genetici, almeno nella scelta dei primi geni candidati da analizzare, ricordiamo i blocchi atrio-ventricolari all'ECG di superficie (BAV)<sup>27</sup>, la non compattazione ventricolare all'ecocardiogramma o alla risonanza magnetica cardiaca. Tra i marcatori extracardiaci l'aumento dei livelli di CPK<sup>28</sup>, la presenza di ipocusie neurosensoriali, cataratta giovanile, etc. il rischio di SCD è inoltre maggiore in DCM associate a difetti di alcuni geni (per es. le forme causate da difetti del gene LMNA) e sembra essere indipendente dall'entità della dilatazione e della disfunzione ventricolare sinistra<sup>29,30</sup>.

L'ECG, pur poco sensibile e specifico per lo screening della popolazione generale, può rappresentare un valido aiuto sia per la caratterizzazione pre-test genetico delle DCM che per la stratificazione del rischio di SCD. L'associazione DCM e BAV ricorre in oltre l'80% dei casi di cardiomiopatie dilatative, ovvero DCM causate da difetti del gene Lamina A/C, che rappresentano l'8% di tutte le DCM<sup>31</sup>. Più in generale, le anomalie della ripolarizzazione [T non uniformi e un'aumentata dispersione dell'intervallo QT (QTd) in più derivazioni] correlano con il rischio di SCD e l'intervallo QT >440 msec si è dimostrato essere un potente predittore di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco e BNP elevato<sup>25</sup>. Un prolungamento della durata del QRS oltre i 120 msec, espressione di un ritardo di conduzione intraventricolare o interventricolare, ricorre nel 45% dei pazienti con scompenso cardiaco<sup>32</sup> ed è un importante predittore di morte cardiaca o ospedalizzazione<sup>33</sup>. Il blocco di branca sinistra in DCM è associato ad un peggioramento della funzione ventricolare sinistra, peggior prognosi, e ad una più alta frequenza di mortalità per tutte le cause, soprattutto nel primo anno dalla diagnosi<sup>34</sup>. Nel sottogruppo "ICD shocks" dello studio SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) gli interventi appropriati dell'ICD erano più frequenti nel gruppo con QRS >120 msec rispetto al gruppo con QRS <120 msec. Infine, la presenza di QRS frammentati, quale RSR con o senza un'onda Q, che includono una onda R aggiuntiva, un'onda S "notched" o più di un'onda r > R in almeno due derivazioni continue, è stata riportata come possibile marker di fibrosi e prognosi infuata<sup>35,36</sup> e correlata con più alta mortalità ed incidenza di aritmie ventricolari<sup>37</sup>.

Il test ergometrico rappresenta, in questa popolazione DCM, un aiuto nell'interpretare meglio il rischio aritmico (dalla riduzione del recupero della frequenza basale fino all'induzione di ectopie ventricolari).

### **Screening delle famiglie**

Data l'ormai consolidata evidenza di elevata prevalenza di forme familiari di DCM (fino a più del 50% dei casi), è indicato lo screening clinico-strumentale dei parenti del probando, seguito dallo screening genetico quando sia nota la mutazione nel probando. Il controllo nei familiari (di primo e secondo grado) deve essere mantenuto nel tempo a scadenze periodicamente stabilite sulla base dell'età, dati clinici e strumentali, specie nei portatori sani della mutazione responsabile della DCM del probando. Nei parenti *non carriers* e clinicamente sani è opportuno comunque mantenere un monitoraggio a più lunghi intervalli, data la crescente identificazione di doppie eterozigosi e considerando che le conoscenze disponibili sulle basi genetiche delle DCM sono ancora largamente incomplete.

La *cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC)* è una patologia miocardica coinvolgente prevalentemente il ventricolo destro, con possibile estensione al ventricolo sinistro, caratterizzata da una sostituzione adiposa o fibroadi-

posa del miocardio ventricolare. L'espressione clinica può essere puramente aritmica o anche disfunzionale, ventricolare destra, biventricolare o, meno frequentemente, prevalentemente a carico del ventricolo sinistro<sup>38</sup>.

La prevalenza è stimata tra 1:2500 e 1:5000. Nel 2010 sono stati rivisitati i criteri diagnostici rispetto ai precedenti del 1994. Fra le principali modifiche apportate vi è l'aggiunta di nuovi criteri ECG, quali: onde T negative in V1-V2 o V4-V6; onde T negative in V1-V4 con BBDx, durata terminale di attivazione del QRS > 55 msec in V1-V3; la definizione di positività dei potenziali tardivi ventricolari (LP) anche in presenza di uno solo dei 3 criteri e non più di due di essi.

### *Il sospetto nella popolazione generale*

Nella pratica clinica quotidiana non è raro incontrare un ECG con anomalie della ripolarizzazione in V1-V2-V3, onde T invertite, BBDx incompleto o completo. Pur avendo l'ECG bassa sensibilità, se utilizzato come unica metodica di screening, la diffusione delle conoscenze sulla ARVC nella classe medica ed in particolare fra i cardiologi ed i medici di medicina sportiva ha contribuito a sensibilizzare questi ultimi rispetto al rischio di malattia.

### *Il sospetto negli atleti*

Per i medici dello sport, di fronte ad ECG con anomalie della ripolarizzazione in V1-V2-V3, onde T invertite, BBDx il quesito diagnostico riveste una responsabilità ancora maggiore. Un atleta con onde T invertite in V1-V2-V3, storia di sincope e/o storia familiare sospetta per morte improvvisa, è sicuramente un candidato alla valutazione in un centro specialistico per studio ecocardiografico, risonanza magnetica cardiaca, eventualmente studio elettrofisiologico e, ove possibile, biopsia endomiocardica. Alla conferma diagnostica seguirà decondizionamento fisico ed interruzione dell'attività agonistica dato che, insieme all'HCM, la ARVC è la causa della maggior parte delle morti improvvise negli atleti.

### *Dal probando ai parenti*

Stabilita un'ipotesi diagnostica di ARVC nel probando, lo screening dei parenti può essere utile non solo per i parenti stessi ma anche per il probando stesso, potendo un parente asintomatico affetto soddisfare i criteri diagnostici e contribuire quindi in maniera risolutiva alla diagnosi in casi/famiglie con ipotesi diagnostiche ancora incerte. L'ECG e l'ecocardiogramma sono le prime indagini strumentali non invasive utili nello screening. Secondo una recente analisi sistematica dell'ECG nei pazienti ARVC con BBDx incompleto (come per i pazienti senza BBDx) l'inversione dell'onda T in V3 era il parametro più sensibile e specifico per porre il sospetto di malattia<sup>39</sup>. Invece nei pazienti con BBDx completo il rapporto R/S <1 nella derivazione V1 era il singolo parametro ECG più predittivo di malattia. Altri parametri predittivi erano un prolungato TAD (*terminal activation duration*) del QRS in V1-V3 >55 msec ed i potenziali tardivi. In un altro lavoro compiuto su 40 pazienti con ARVD e Sindrome di Brugada (SdB) e tachicardie ventricolari da tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT-VT) i potenziali tardivi erano positivi in tutti i pazienti con ARVD, in 7 pazienti con SdB e in nessun paziente con RVOT-VT<sup>40</sup>.

Ove possibile, il test genetico contribuisce alla definizione delle diagnosi o chiude il percorso diagnostico. Dal probando ai parenti, l'estensione del test genetico può individuare soggetti a rischio nell'ambito delle famiglie.

## Disordini elettrici

Un allungamento dell'intervallo QT può essere transitorio, incidentale e non obbligatoriamente espressione di sindrome del QT lungo. In generale, l'intervallo QT, sia esso troppo corto o troppo lungo, correla con un'aumentata incidenza di SCD<sup>41</sup>. È consolidato un valore limite per definire patologico un prolungamento del QT corretto (440 msec nei maschi e 460 msec nelle femmine). I più recenti dati relativi all'accorciamento del QT indicano invece come patologico un intervallo inferiore a 330-320 msec. Il QT corto è una condizione rara associata ad un'accelerazione della ripolarizzazione ventricolare ed a riduzione della refrattarietà nei ventricoli, con aritmie che sembrano più maligne rispetto a quelle osservate nei casi di QT lungo. Nella pratica clinica quotidiana è più frequente incontrare un QT allungato.

La sindrome del QT corto costituisce una nuova entità clinica, associata ad un'alta incidenza di morte cardiaca improvvisa anche in giovani pazienti e nei neonati. Si associa spesso a fibrillazione atriale e sono state identificate nei pazienti mutazioni nei geni *KCNQ1*, *KCNH2* e *KCNJ2*, che codificano per canali ionici cardiaci del potassio. La trasmissione è autosomica dominante<sup>42</sup>.

Con oltre 10 diversi fenotipi e genotipi correlati noti, la sindrome del QT lungo ha una prevalenza stimata di 1/3.000<sup>43</sup>. È oggi possibile caratterizzare clinicamente e geneticamente le diverse sindromi del QT lungo con diversi profili di rischio.

*Un riscontro occasionale* di QT allungato all'ECG nella popolazione generale non configura di per sé una diagnosi di sindrome del QT lungo. Solo quando siano escluse con certezza altre cause, fra cui per esempio farmaci e/o disionie, si deve considerare l'ipotesi diagnostica della sindrome QT lungo. In ogni caso sono fondamentali le informazioni su lipotimie/sincopi e storia di morte improvvisa nella famiglia. In presenza di dati anamnestici soggettivi o familiari e di conferma ECG di QT >500 msec, il sospetto diventa più consistente ed è opportuno indirizzare il paziente al cardiologo/aritmologo.

Il *test ergometrico* può fornire informazioni sulle variazioni dell'intervallo QT da riposo a sforzo (mancato accorciamento dell'intervallo QT e/o eccessivo allungamento del QT) specie per LQT1<sup>44</sup>.

L'Holter ECG 24h può svelare prolungamenti parossistici dell'intervallo QT.

Negli *atleti*, medici dello sport e cardiologi sono ben consapevoli di come LQT1 si associ ad elevato rischio di SCD in concomitanza di sforzo agonistico, in particolare durante il nuoto<sup>45</sup>. Di 2.000 atleti studiati, di età media 20 anni, solo 3 presentavano un QTc >500 msec con prolungamento dell'intervallo QTc durante test ergometrico o un QTc prolungato in un familiare di I grado. Nessuno dei 2.000 atleti ha avuto aritmie maggiori quali TV al test ergometrico<sup>46</sup>. Quindi, un valore di QTc >500 msec è utile cut-off per innescare il sospetto diagnostico; il test da sforzo può confermarlo in caso di allungamento dello stesso intervallo.

Nelle *famiglie* in cui si sia verificato un evento di morte improvvisa testimoniata e sia rimasta l'ipotesi "elettrica" dell'evento, l'investigazione anamnestica con i parenti indagherà su circostanze (sforzo, riposo, sonno), oltre che considerare il genere maschile o femminile e qualsiasi altro elemento clinicamente utile ad una diagnosi a posteriori. Lo screening delle famiglie è particolarmente utile sia per identificare soggetti a rischio che per disporre di eventuali prelievi per lo studio genetico, nel caso in cui quelli del probando non fossero disponibili e un parente presentasse LQTS.

La *Sindrome di Brugada* (SdB) è caratterizzata da un'elevazione persistente del tratto ST nelle derivazioni precordiali V1- V2- V3 in assenza di cardiopatia strutturale. Descritta nel 1989 da Martini et al. e quindi correlata a SCD dai fratelli Brugada, se ne stima una prevalenza di 1/5.000<sup>47</sup>. L'ECG è lo strumento diagnostico chiave e sono oggi riconosciuti 3 patterns diagnostici. Il sopraslivellamento del tratto ST (di almeno 2 mm) può assumere i due aspetti morfologici caratteristici "coved type" o "saddle-back" (figg. 1 e 2). Il terzo pattern (più raro) è caratterizzato da un sopraslivellamento del tratto <1 mm, con una morfologia che può ricordare sia il primo che il secondo pattern.

È in progressivo aumento il numero di casi riferiti al cardiologo/aritmologo per reperti ECG "Brugada-like", che non necessariamente sono diagnostici per Sindrome di Brugada. Come identificare i candidati ad approfondimenti diagnostici e stratificazione del rischio di morte improvvisa? Un recente consensus sulla SdB<sup>48</sup>, della Società Italiana di Cardiologia, suggerisce di riservare il termine BRUGADA a quei pazienti con anamnesi positiva per sincope e con uno dei tre pattern ECG. Nei pazienti asintomatici sarebbe più opportuno descrivere l'ECG come con "patterns ecgrafici di Brugada". La sindrome di Brugada potrebbe rientrare in un pattern di ripolarizzazione precoce<sup>49</sup>. Nella pratica clinica, un riscontro occasionale di pattern ECG di Brugada deve richiamare l'attenzione clinica: lo snodo chiave è il sospetto clinico e da qui la cascata di accertamenti nel paziente e nella famiglia. Pur non essendo stata dimostrata una correlazione SCD/sport nei pazienti con SdB, è comprensibile la prudenza da parte dei medici dello sport nel rilasciare prescrizioni di idoneità sportiva a questi pazienti. L'anamnesi e un test ergometrico sono fondamentali nel percorso diagnostico.

Nei pazienti con diagnosi accertata di SdB dovrebbe essere eseguito il test genetico nel probando; se il difetto genico viene identificato (routinariamente viene testato il gene SCN5A, con mutazioni identificabili nel 30% circa dei casi) è indicata l'estensione del test nei parenti che, per la penetranza incompleta del fenotipo, possono non manifestare pattern ECG di Brugada<sup>50</sup>. I *mutation carriers* dovrebbero comunque entrare in un follow-up cardiologico che comprenda periodici ECG a 12 derivazioni ed Holter ECG 24h sempre a 12 derivazioni.

Nei casi in cui non sia disponibile un campione idoneo per il test genetico (per es. famiglie in cui si sia verificata una SCD), lo screening clinico delle famiglie può aiutare ad individuare altri membri affetti, che quindi diventano il primo target del test genetico. Se lo screening clinico è negativo, il test genetico trova dif-

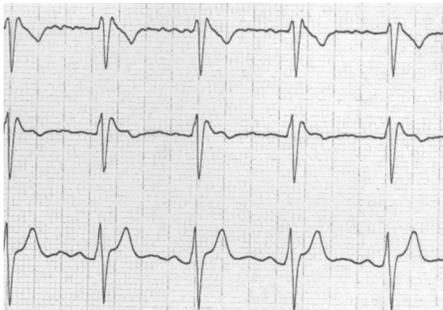


Fig. 1. Pattern "coved type"

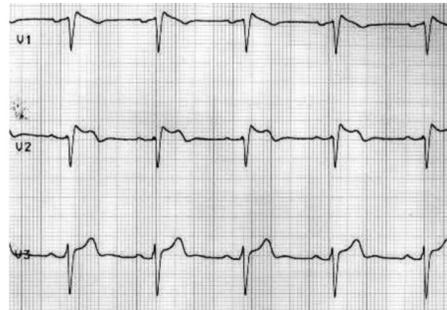


Fig. 2. Pattern "saddle back"

ficile indicazione, a meno di non eseguirlo in tutti i parenti di una vittima di SCD.

Descritta negli anni '30 e nota anche come pattern ST giovanile, la *Ripolarizzazione precoce* (ER, *Early Repolarization*) è un rilievo elettrocardiografico di frequente riscontro clinico ed è caratterizzata da elevazione del punto J, *slurring* (scivolamento in durata) della parte terminale del QRS, ed elevazione del tratto ST. ER si osserva per lo più in soggetti maschi, giovani atleti. La sua potenziale rilevanza clinica è riemersa grazie a recenti osservazioni secondo le quali ER identificerebbe soggetti a maggior rischio di fibrillazione ventricolare idiopatica<sup>51</sup>.

Di non raro riscontro nella popolazione generale, l'interpretazione del suo significato quale potenziale marker di rischio può avvalersi di valutazioni relative alla sede e al tipo. La sede inferiore sembra correlare con la fibrillazione ventricolare (VF) idiopatica<sup>52</sup> anche se il riscontro occasionale durante screening di un punto J elevato non deve essere obbligatoriamente interpretato come marker di "rischio aumentato". Nella classificazione proposta nel 2010<sup>53</sup> sono stati distinti: tipo 1, con ER pattern nelle derivazioni laterali, prevalente nei soggetti giovani adulti, per lo più atleti e correlata ad un basso rischio di aritmie ventricolari maligne; tipo 2, con ER pattern nelle derivazioni inferiori o infero-laterali, associata ad un moderato rischio di SCD; tipo 3, con ER pattern "globale" che interessa le derivazioni inferiori, laterali e precordiali destre, più verosimilmente associata a maggior rischio di degenerazione aritmica.

L'ipotesi fisiopatologica più accreditata è di una differenza transmurale nella fase precoce del potenziale d'azione. Sembra anche possibile una sovrapposizione tra SdB e sindromi ER. Come in molti casi di SdB, la bradicardia accentua l'elevazione del tratto ST, e la tachicardia normalizza il tratto ST nel pattern ER. La fibrillazione ventricolare idiopatica sembra occorrere più frequentemente intorno alla mezzanotte o al mattino presto, quando la frequenza ventricolare è bassa e il tono parasimpatico è aumentato<sup>54</sup>. Nei dati del registro CASPER<sup>48</sup>, la prevalenza di ripolarizzazione precoce (in assenza di cardiopatia strutturale) era dell'8%. Uno studio scandinavo di follow-up di 30 anni ha stimato il RR di morte aritmica in soggetti con ER superiore a quello stimato per QT lungo o ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG. Anche un diverso grado di elevazione del tratto ST sembra comportare un maggior rischio di morte improvvisa<sup>55</sup>. Nonostante gli studi siano numerosi, la stima del rischio in questi soggetti resta difficile, probabile dopo un evento ma non facilmente predittibile prima. La diagnosi di ER resta elettrocardiografica: elevazione del tratto ST con notching o *slurring* del punto J di almeno 0.1 mV dalla linea isoelettrica. Ovviamente devono essere escluse altre cause di elevazione del tratto ST, in particolare cardiopatia ischemica, aneurismi ventricolari, pericarditi.

Nelle famiglie in cui la vittima di SCD presentava ER all'ECG è opportuno lo screening dei parenti almeno di primo grado: in caso di riscontro di un identico pattern di ripolarizzazione, è appropriato proseguire con le valutazioni cliniche, in particolare ecocardiogramma e test da sforzo massimale.

L'ER è molto frequente (89%) nei giovani sportivi, per lo più maschi<sup>56</sup> e la sua correlazione con SCD è stata studiata in 21 atleti resuscitati da arresto cardiaco<sup>57</sup>. Un'osservazione con potenziale traslazione clinica è relativa al *notching* del QRS prevalente nelle forme "maligne" di ripolarizzazione precoce piuttosto che nei casi benigni<sup>58</sup>, anche se il suo contributo alla stratificazione del rischio aritmico in pazienti selezionati o l'indicazione ad un follow-up più stretto sono ancora oggetto di studio<sup>59,60,61</sup>.

L'incidenza di SCD in presenza di *Sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW)* varia da 0-0.6% a 2.2%<sup>62</sup>. Da un punto di vista ECG la sindrome è caratterizzata dal PR corto, onda delta e QRS largo, ma il quadro classico non è sempre presente (possibile intermittenza). Il rischio per SCD è maggiore nella popolazione di genere maschile, solo in parte legato alla maggiore incidenza della sindrome negli uomini<sup>63</sup>. In generale, il rischio di SCD nei pazienti portatori di una via anomala è diverso per ciascun paziente e comunque sempre >0.01% ma il rischio di complicanze connesse allo studio elettrofisiologico e all'ablazione è pressoché nullo ed il tasso di successo delle procedure ablativo prossimo al 100%<sup>64</sup>. Il work-up diagnostico, quindi, prevede l'indirizzo del paziente all'elettrofisiologo.

Il test ergometrico contribuisce alla stratificazione prognostica dei pazienti con pre-eccitazione ventricolare, poiché da un lato esplora la risposta funzionale della via anomala nell'incremento cronotropo e, dall'altro, può documentare l'occorrenza di aritmie da sforzo. Uno studio condotto in pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco ha rilevato una scarsa specificità (28.6%), ma un'elevata sensibilità (80%) della persistenza della pre-eccitazione durante test ergometrico rispetto all'evento<sup>65</sup>.

## Conclusioni

Strumenti semplici e a basso costo come anamnesi, ECG, e quindi eventualmente test da sforzo, ECG Holter 24-ore, ecocardiogramma, possono fornire il primo orientamento verso un sospetto diagnostico di patologia cardiaca, anche asintomatica, con rischio aritmico. I contesti di valutazione sono fondamentali per implementare il valore dei reperti ed aggiungere valore predittivo alle osservazioni clinico-strumentali. L'ambito clinico delle famiglie in cui sia già stata diagnosticata una patologia associata a rischio di SCD è quello più facilmente esplorabile dal cardiologo, che dovrà integrare informazioni familiari, anamnestiche, strumentali e biochimiche per configurare uno scenario di sospetto diagnostico in individuo, paziente o famiglia esposti al rischio. Una maggiore valorizzazione dei servizi di medicina "sociale" e degli strumenti e risorse esistenti potrebbero contribuire ad aumentare il numero di individui in cui un semplice strumento come l'ECG fornisce segnali di allerta e nei quali l'approfondimento diagnostico potrebbe intercettare soggetti a rischio. Dato che la maggior parte delle SCD non ischemiche ha basi genetiche, l'impatto diagnostico si ripercuoterebbe, oltre che sui singoli individui, anche sulle loro famiglie.

## Grants

EU-INHERITANCE 241924 HEALTH-2009-2.4.2-3,  
RC Ministero della Salute, ISS, Fondazione Telethon, Fondazione BRE.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death-United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:123-6

- 3) *Fox CS, Evans JC, Larson MG et al.* Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:522-7
- 4) *Josephson M, Wellens HJ.* Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004; 109:2685-91
- 5) *Charron P, Arad M, Arbustini E et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 31:2715-26
- 6) [http://www.apgroupsrl.it/protocolli\\_sanitari.htm](http://www.apgroupsrl.it/protocolli_sanitari.htm)
- 7) *Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E et al.* Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 446-58
- 8) *Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H et al.* Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31:243-59
- 9) <http://www.salute.gov/imgs>
- 10) *Maron BJ.* The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6:277-9
- 11) *Maron BJ, Mathenge R, Casey SA et al.* Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1590-5
- 12) *Schlegel TT, Kulecz WB, Feiveson AH et al.* Accuracy of Advanced versus Strictly Conventional 12-lead ECG for Detection and Screening of Coronary Artery Disease, Left Ventricular Hypertrophy and Left Ventricular Systolic Dysfunction *BMC. Cardiovasc Disord* 2010; 10:28-39
- 13) *Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:e212-60
- 14) *Basavarajah S, Wilson M, Whyte G et al.* Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Highly Trained Athletes: relevance to pre-participation screening. *JACC* 2008; 10:1033-9
- 15) *Trzos E, Kasprzak JD, Krzemińska-Pakuła M et al.* The prevalence and the prognostic value of microvolt T-wave alternans in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16:276-86
- 16) *Maron BJ, Shirani J, Poliac LC et al.* Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276:199-204
- 17) *Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA et al.* Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980; 62:218-22
- 18) *Maron BJ.* Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349:1064-75
- 19) *Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO et al.* Non traumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:641-7
- 20) *Cross BJ, Estes NA 3rd, Link MS.* Sudden cardiac death in young athletes and non athletes. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:328-34
- 21) *Gambarin FI, Disabella E, Narula J et al.* When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010; 106:1492-9
- 22) *Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84
- 23) *Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A et al.* Predictors of mortality from idiopathic di-

- lated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1994; 139:166-72
- 24) *Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA et al.* Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long-term follow-up. *Heart* 2003; 89:757-61
  - 25) *Hombach V, Merkle N, Torzewski J et al.* Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30:2011-18
  - 26) *Miller WL, Hartman KA, Burritt MF et al.* Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol* 2007; 30:245-50
  - 27) *Arbustini E, Pilotto A, Repetto A et al.* Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:981-90
  - 28) *Diegoli M, Grasso M, Favalli V et al.* Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:925-34
  - 29) *Pasotti M, Klersy C, Pilotto A et al.* Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1250-60
  - 30) *van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott P et al.* Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers: a European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* January 31, 2012; 59(5):493-500
  - 31) *Hombach V, Merkle N, Torzewski J et al.* Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30:2011-8
  - 32) *Shenkmann HJ, Pampati V, Khandelwal AK et al.* Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002; 122:528-34
  - 33) *Amiya E, Tanabe K, Ikari Y et al.* Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006; 70:57-62
  - 34) *Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al.* Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:398-405
  - 35) *Das MK, Suradi H, Maskoun W et al.* Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: A sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1:258-68
  - 36) *Das MK, Zipes DP.* Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009; 6:S8-14
  - 37) *Sha J, Zhang S, Tang M et al.* Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16:270-5
  - 38) *Marcus FI, McKenna WJ et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 31:806-14
  - 39) *Jain R, Dalal D, Daly A et al.* Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2009; 120:477-87
  - 40) *Yodogawa K, Morita N, Kobayashi Y et al.* A New Approach for the Comparison of Conduction Abnormality between Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia and Brugada Syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16:263-9
  - 41) *Zhang Y, Post WS, Dalal D et al.* QT-Interval Duration and Mortality Rate Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011; 171:1727-33
  - 42) *Cross B, Homoud M, Link M et al.* The short QT syndrome. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31:25-31
  - 43) *Roden DM.* Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link.

- J Intern Med 2006; 259:59-69
- 44) Wong JA, Gula LJ, Klein GJ *et al.* Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:120-5
  - 45) Eichner ER. The Mystery of Swimming Deaths in Athletes. *Curr Sports Med Rep* 2011; 10:3-4
  - 46) Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G *et al.* Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J* 2007; 28:2944-9
  - 47) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M *et al.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106:2514-9
  - 48) Oreto G, Corrado D, Delise P *et al.* Doubts of the cardiologist regarding an electrocardiogram presenting QRS V1-V2 complexes with positive terminal wave and ST segment elevation. Consensus Conference promoted by the Italian Cardiology Society. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11:3S-22S
  - 49) Kawata H, Noda T, Yamada Y *et al.* Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012; 9:77-83
  - 50) Brugada R. Sudden death: managing the family, the role of genetics, Brugada. *Heart* 2011; 97:676-81
  - 51) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F *et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-23
  - 52) Rosso R, Kogan E, Belhassen B *et al.* J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation et matched control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1231-8
  - 53) Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7:549-58
  - 54) Kalla H, Yan GX, Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:95-8
  - 55) Derval N, Simpson CS, Birnie DH *et al.* Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:722-8
  - 56) Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ *et al.* Long term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361:2529-37
  - 57) Bianco M, Zeppilli P. Early ripolarizzazione in the athlete. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2199-2200
  - 58) Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V *et al.* J wave, QRS slurring and ST elevation in athlete with cardiac arrest in the absence of heart disease: marker of risk or innocent bystander? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:305-11
  - 59) Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB *et al.* Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009; 104:1402-06
  - 60) Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD *et al.* Prevalence of J-Point Elevation in Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families. *JACC* 2011; 58:286-290
  - 61) Serio A, Narula N, Frontera A *et al.* Letter to the editor: Prevalence of J-Point Elevation in Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families. *J Am Coll Cardiol* 2012 (JACC103111-4452), in press
  - 62) Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM *et al.* Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76:492-4
  - 63) Montoya PT, Brugada P, Smeets J *et al.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12:144-50
  - 64) Pappone C, Santinelli V, Manguso F *et al.* A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:1803-11
  - 65) Sharma AD, Yee R, Guiraudon G *et al.* Sensitivity and specificity of invasive and non-invasive testing for risk of sudden death in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:373-81