

La Sindrome di Brugada: aspetti clinici e valutazione prognostica

Nicola Monteforte*, Silvia G. Priori*^o

* Cardiologia Molecolare - IRCCS Fondazione S. Maugeri di Pavia

^o Dipartimento di Cardiologia - Università degli Studi di Pavia

Riassunto

La Sindrome di Brugada è una patologia aritmogena ereditaria caratterizzata da un tipico quadro elettrocardiografico: blocco di branca destra completo o incompleto e sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni elettrocardiografiche V1-V3 con morfologia "a tenda" o "a sella". La malattia si associa ad elevato rischio di arresto cardiaco e di morte cardiaca improvvisa. Da osservare che, tipicamente, gli eventi cardiaci nella sindrome di Brugada, si verificano a riposo o nel sonno. Le alterazioni ECG tipiche sono però transitorie, rendendo a volte difficile la diagnosi. A tale scopo il test farmacologico con somministrazione di bloccanti del canale del sodio per vie endovenose può permettere la diagnosi nei casi dubbi. Tuttavia, la sensibilità e la specificità del test farmacologico non sono state ancora quantificate. Purtroppo a tutt'oggi non esiste una terapia farmacologica per il trattamento della Sindrome di Brugada e l'unico presidio in grado di ridurre la mortalità della malattia è l'impianto di un dispositivo di defibrillazione automatico. Per tale ragione, e in considerazione del significativo impatto sulla qualità di vita dell'impianto di un ICD in un soggetto giovane, l'identificazione dei soggetti a rischio è quindi un elemento cruciale per la gestione clinica della sindrome di Brugada. Dati contrastanti esistono sull'impiego dello studio elettrofisiologico per la stratificazione del rischio nella Sindrome di Brugada. Tuttavia, recentemente è stato osservato come anche la raccolta di parametri clinici semplici e non invasivi, quali la presenza di un ECG anomalo spontaneo e la storia di sincopi, sia in grado di identificare i pazienti a rischio più elevato (che necessitano di trattamento più aggressivo) e, d'altra parte, di rassicurare i pazienti che rientrano nelle fasce a rischio più basso nei quali eseguire semplicemente un follow-up clinico regolare.

Summary

The Brugada syndrome is an inherited arrhythmogenic disorder characterized by a typical ECG pattern: ST segment elevation in V1-V3 leads with a "coved" or "saddle-back" morphology associated with incomplete or complete right bundle branch block. This disease is associated with high risk of cardiac arrest and sudden cardiac death. Interestingly, in the Brugada syndrome the events usually occur during rest or sleep. Moreover, the ECG alterations are highly variable over time and this makes the diagnosis more difficult. For this reason a drug challenge with intravenous sodium channel blockers may contribute to obtain a diagnosis in patients with suspected ECG. It is important to recognize that the sensitivity and specificity of the diagnosis obtained with this technique is not well established.

Unfortunately the only effective treatment to abate mortality in Brugada syndrome is an implantation of an implantable cardioverter-defibrillator. The challenge for the clinician is to define which patients require the prophylactic implant of a device. A lot of discussion has occurred on the value of induction of ventricular fibrillation during programmed electrical stimulation in patients with Brugada syndrome.

Agreement exists to support the implant of an ICD in patients presenting with both history of syncope and a spontaneously abnormal ECG. When the diagnosis is established only after drug testing or when the diagnosis is made only upon the identification of a pathogenetic mutation, the risk of cardiac events is significantly lower. These subjects can be reassured with the only indication to perform regular follow up to monitor the possible development of a spontaneous pattern over time.

Parole chiave: Sindrome di Brugada, Defibrillatore automatico, Arresto cardiaco

Key words: Brugada Syndrome, Implantable cardioverter defibrillator, Cardiac arrest

La Sindrome di Brugada è una malattia aritmogena ereditaria, descritta per la prima volta nel 1992¹. Tuttavia, sono ancora molte le questioni irrisolte in termini di gestione clinica e di stratificazione prognostica dei soggetti affetti.

Presentazione clinica

I sintomi della Sindrome di Brugada (SB) sono sincopi o arresto cardiaco e generalmente insorgono a riposo o durante il sonno. Tuttavia la maggior parte

degli individui affetti resta asintomatico. Infatti, studi recenti hanno dimostrato che, contrariamente a quanto ipotizzato in passato, solo il 10-15% dei soggetti affetti presenta un arresto cardiaco prima dei 60 anni di età². Si stima che la sindrome di Brugada sia responsabile del 4% di tutte le morti improvvise e più del 20% delle morti improvvise in pazienti con cuore strutturalmente sano³. I sintomi si presentano generalmente tra la terza e quarta decade, anche se sono stati riportati casi di esordio in età pediatrica^{4,6}. Inoltre, nonostante sia una sindrome genetica con trasmissione autosomica dominante, le manifesta-

zioni cliniche sono, per fattori ancora poco chiari, più frequenti nella popolazione maschile (rapporto maschi: femmine = 8:1).

Circa il 20% dei pazienti con SB sviluppa aritmie sopraventricolari^{7,8}. La fibrillazione atriale è associata in una percentuale che va dal 10% al 20% dei casi, così come la tachicardia da rientro atrio-ventricolare e la sindrome di Wolff-Parkinson-White. Nei pazienti con indicazione all'impianto di ICD (implantabile cardioverter defibrillator), l'incidenza di aritmie atriali è stata stimata del 27% contro il 13% dei pazienti senza un'indicazione all'impianto di ICD, evidenziando un processo più avanzato della malattia nei pazienti con aritmie atriali⁹. Per-

tanto l'alta incidenza di aritmie sopraventricolari costituisce un fattore importante da considerare nella scelta e nella programmazione di un ICD.

L'incidenza della malattia è stimata nell'ordine di 5 ogni 10000 abitanti³; i limiti della conoscenza sulla presentazione clinica, sulla fisiopatologia, e il fenomeno della penetranza incompleta (portatori silenti del difetto genetico) non ne permettono tuttavia una quantificazione precisa². La SB è apparentemente più frequente (maggiore prevalenza o penetranza più elevata) nel Sud-Est asiatico e, in genere, nei paesi orientali.

Il quadro elettrocardiografico

La diagnosi elettrocardiografica di SB si basa sulla presenza di sopraslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm in almeno due derivazioni precordiali destre (V1-V3), associato a blocco di branca destra (BBD) completo o incompleto. Inizialmente sono state descritte diverse morfologie di sopraslivellamento del tratto ST (Fig. 1): tipo 1 o "a tenda", tipo 2 o "a sella" e tipo 3, con aspetto a tenda o a sella ma sopraslivellamento di entità inferiore, comunque ≥ 1 mm. È ormai consenso generale nella comunità scientifica

che **solo la morfologia di tipo 1 sia diagnostica per la malattia**³ (Fig. 1). Que-

sto pattern, se non presente in condizioni basali, può essere smascherato da un **test provocativo con infusione di ajmalina** (1 mg/Kg) o di **flecainide** (2 mg/Kg fino ad un massimo di 150 mg)³ (Fig. 2). Questo test è usato comunemente in clinica, ma è importante ricordare che la sua sensibilità diagnostica è inferiore al 100%². I pochi dati disponibili in pazienti con difetto genetico noto suggeriscono una sensibilità del 77%¹⁰.

È stato inoltre dimostrato come nel singolo paziente il pattern elettrocardiografico possa subire cambiamenti nel tempo (Fig. 3) e questo giustifica l'utilizzo di un monitoraggio ECG

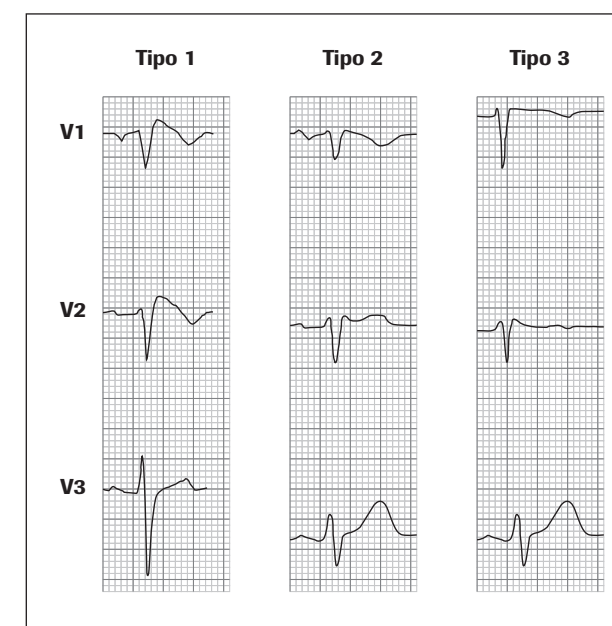


Fig. 1 - Alterazioni del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre tipiche per Sindrome di Brugada. Il sopraslivellamento del tratto ST di **tipo 1** è caratterizzato da un aspetto definito "a tenda" seguito da un'onda T negativa e sopraslivellamento ≥ 2 mm; il **tipo 2** presenta una morfologia definita "a sella", è ≥ 2 mm ed è seguito da un'onda T positiva o bifasica. Il **tipo 3** può presentare una morfologia "a tenda" o "a sella" ed ha un sopraslivellamento < 2 mm. Soltanto l'ECG con morfologia di tipo 1 (sia spontanea, sia resa manifesta da somministrazione di bloccanti del canale del sodio) è diagnostico per la malattia.

Holter a 12 derivazioni per una più accurata valutazione diagnostica^{11,12}.

Recentemente è stata valutata la possibilità di individuare un pattern diagnostico attraverso un monitoraggio post-prandiale dopo la consumazione di un pasto abbondante, che provoca un aumento naturale del tono vagale¹³.

Fin dalle prime descrizioni della malattia, alcuni autori hanno proposto che un ECG con derivazioni precordiali destre "alte" (uno spazio intercostale più in alto rispetto alla posizione normale) possa identi-

ficare un maggior numero di individui con pattern di tipo 1. Dati preliminari sembrerebbero suggerire prognosi simile ai pazienti con ECG di tipo 1 nelle derivazioni standard¹⁴. Tuttavia, la sensibilità e la specificità della diagnosi stabilita con tale metodica resta ancora da definire.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SB presenta blocco di conduzione destro (BBD completo o incompleto). In alcuni casi, pazienti con SB presentano anche un intervallo PR prolungato. La presenza di un blocco AV di primo grado sembra essere più frequente nei pazienti con mutazioni del gene *SCN5A*¹⁵.

mostrato alterazioni strutturali in pazienti con diagnosi di SB associate a mutazioni del canale del sodio cardiaco¹⁷. Inoltre nel cuore espantato di un paziente sottoposto a trapianto per la presenza di episodi incessanti di fibrillazione ventricolare, il tratto d'efflusso del ventricolo destro presentava fibrosi intramiocardica severa¹⁸. Dal punto di vista clinico, sulla base di queste osservazioni, è ragionevole proporre che i pazienti con SB dovrebbero essere sottoposti a regolare follow up anche con test di imaging (ecocardiogramma, risonanza magnetica)¹⁹.

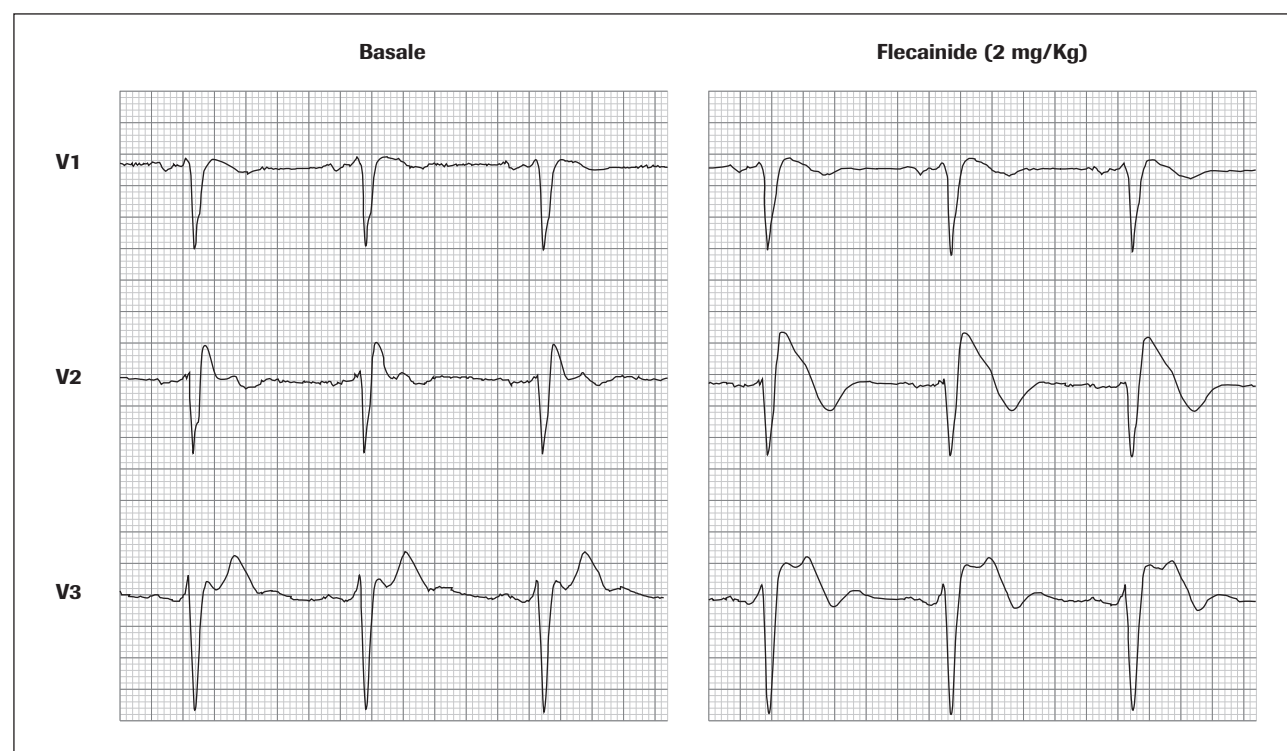


Fig. 2 - Il primo ECG è stato registrato in un soggetto con pregresso episodio sincopale e sospetta Sindrome di Brugada. Il secondo ECG è stato registrato nello stesso soggetto dopo infusione di 2 mg/kg di flecainide: è possibile notare la comparsa del sopraslivellamento del tratto ST di tipo 1 diagnostico per Sindrome di Brugada.

Alterazioni strutturali cardiache

La SB è stata considerata, nelle sue prime descrizioni, come un disordine puramente elettrico del cuore. I più recenti criteri diagnostici raccomandano, pertanto, l'esclusione di ogni anomalia strutturale cardiaca prima di poter raggiungere una diagnosi conclusiva per la malattia³. Tuttavia, la completa assenza di difetti cardiaci strutturali nella SB è stata oggetto di controversie nella comunità scientifica¹⁶. Recentemente, Frustaci e Priori hanno di-

Ruolo del sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo sembra influenzare l'ECG dei pazienti affetti e, probabilmente, modula le manifestazioni aritmiche della malattia. Stimolazioni vagali come la manovra di Valsalva²⁰ o l'iperventilazione²¹ o infusione di acetilcolina²² accentuano il sopraslivellamento del tratto ST. Invece, durante test da sforzo o somministrazione di isoproterenolo²² si rileva una riduzione dell'entità del sopraslivellamento. Questi dati correlano con il riscontro

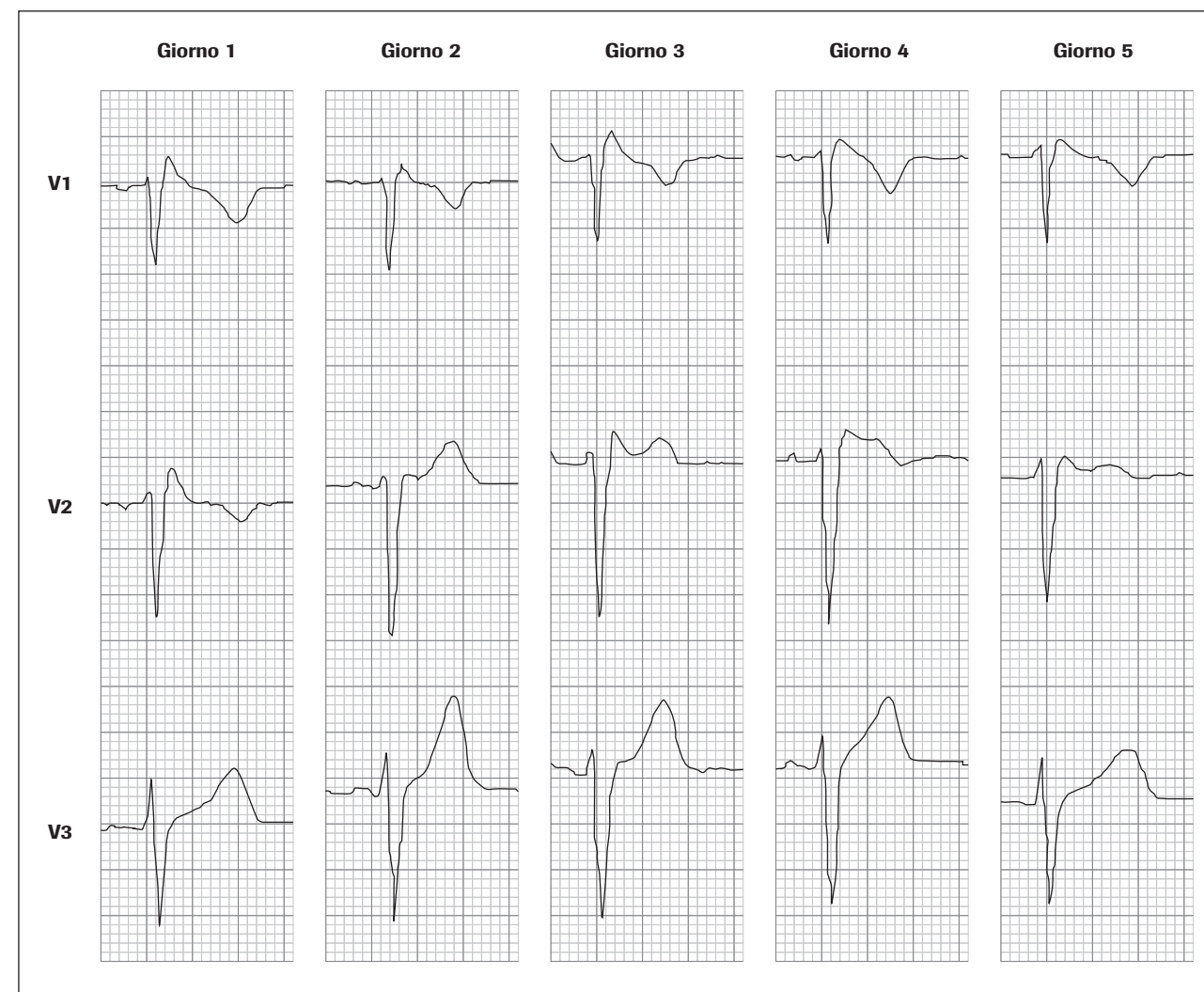


Fig. 3 - Transitorietà del sopraslivellamento del tratto ST in diverse registrazioni in un paziente affetto da Sindrome di Brugada.

della maggior incidenza di eventi aritmici durante il sonno o, comunque, a riposo. Nell'ambito della valutazione clinica dei pazienti, quindi, l'ECG Holter riveste un ruolo importante, in quanto in grado di rilevare episodi transitori di sopraslivellamento del tratto ST durante la notte.

Basi genetiche

Il primo gene ad essere implicato nell'eziologia della SB è stato il gene *SCN5A*, che codifica per il canale ionico cardiaco per la corrente depolarizzante di sodio²³. Anche se sono state riportate numerose mutazioni a carico di questo *SCN5A*, solo il 20% dei pazienti clinicamente affetti da SB presenta una di queste mutazioni. La caratterizzazione elettrofisiologica delle mutazioni su *SCN5A* associate alla

patologia ha dimostrato che, nonostante i diversi meccanismi implicati, tutte causano come effetto finale una riduzione di corrente del sodio²⁴⁻²⁸.

Recentemente nuovi geni si sono aggiunti alla lista delle possibili cause di sindrome di Brugada. Il canale del calcio è stato implicato con mutazioni sul gene *CACNA1C*, che codifica per la subunità principale (subunità alfa) del canale cardiaco di tipo L, e sul gene *CACNB2*, che codifica per la subunità beta 2b dello stesso canale²⁹. I portatori di questi difetti genetici sembrano associare al tipico aspetto da sindrome di Brugada, un intervallo QT corto. La caratterizzazione funzionale delle proteine ha dimostrato una riduzione della corrente di calcio.

Un altro gene, *GPD1-L*, che codifica per una proteina nota come simil-Glycerol-3-fosfato-deidrogenasi

I è stato associato alla SB³⁰. La mutazione identificata nella prima descrizione si è rivelata in grado di ridurre l'espressione dei canali del sodio.

Il ruolo epidemiologico (prevalenza) dei nuovi geni implicati nella sindrome di Brugada rimane da chiarire. Le informazioni disponibili non sono sufficienti per permettere una stratificazione prognostica o un approccio terapeutico basato sulle correlazioni genotipo-fenotipo nella malattia. Tuttavia l'analisi genetica ha un ruolo rilevante in quanto, se positiva, può confermare la diagnosi clinica, contribuisce ad identificare soggetti asintomatici di una famiglia affetta, che potrebbero essere a rischio futuro di sintomi, e a stabilire il rischio di trasmettere la mutazione alla progenie.

Stratificazione prognostica e indicazioni all'impianto di ICD

L'identificazione dei pazienti affetti da SB a rischio di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa (MCI) rappresenta la problematica principale nell'ambito della gestione clinica della malattia. Infatti, l'unica scelta terapeutica efficace è costituita al momento dall'impianto di un ICD. L'impianto di un ICD in prevenzione secondaria (dopo un precedente arresto cardiaco) è già un'indicazione di classe I secondo le più recenti Linee Guida³¹. Il problema che i cardiologi clinici devono affrontare è, però, la

decisione di quali siano i pazienti che realmente beneficiano di un ICD in prevenzione primaria. La scelta di impiantare un ICD in un paziente asintomatico è complicata proprio perché coinvolge una popolazione generalmente giovane che quindi dovrà convivere con il dispositivo per diverse decadi. Inoltre è stato riportato un alto tasso di shock inappropriati in questo gruppo^{32, 33}.

Le evidenze scientifiche attuali sono in accordo sul fatto che la presenza di un ECG diagnostico spontaneo associato ad un'anamnesi positiva per sincope identifica i soggetti a rischio maggiore di MCI³⁴. In questi pazienti è, pertanto, giustificato l'impianto di ICD in prevenzione primaria (Tab. 1).

Quando la diagnosi è stabilita solo dopo il test farmacologico o quando la diagnosi è fatta solo sull'identificazione di una mutazione genetica (portatori di mutazione non penetrante) il rischio di eventi cardiaci è significativamente più basso. Questi soggetti possono essere rassicurati con la sola indicazione a eseguire controlli regolari per monitorare il possibile sviluppo di un pattern spontaneo nel tempo.

Lo scenario più complicato per il clinico è rappresentato dai pazienti con un ECG spontaneo tipo I senza storia di sincope. Il rischio di eventi pericolosi per la vita al di sotto dei 60 anni in questi pazienti è intermedio tra il gruppo ad altro rischio e quello a basso rischio (Fig. 4). Studi recenti hanno mostrato come lo sviluppo di un ECG spontaneo tipo I sia un importante fattore prognostico per l'insorgenza

di eventi aritmici^{11, 35}, correlando positivamente con l'inducibilità di aritmie ventricolari alla stimolazione elettrica programmata (SEP) e con le scariche appropriate dell'ICD. È stato evidenziato, inoltre, che una storia familiare di morte improvvisa in giovane età e la presenza di una mutazione SCN5A non sono predittori di eventi. Alcuni studi recenti hanno investigato il ruolo predittivo di test non invasivi. Alcuni studi hanno dimostrato che l'associazione di un soprasslivellamento del tratto ST spontaneo e di potenziali tardivi positivi si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiaci³⁶⁻³⁹. Tuttavia, è

da osservare che il ruolo dei potenziali tardivi come predittore indipendente del rischio non è ancora stato dimostrato con certezza in analisi multivariata.

Lo studio elettrofisiologico e la stimolazione elettrica programmata

Il ruolo della SEP nell'ambito della stratificazione prognostica nella SB è ancora controverso e argomento di acceso dibattito nella comunità scientifica^{40, 41}.

Inizialmente si era ritenuto che l'inducibilità di aritmie durante SEP fosse in grado di identificare pazienti ad elevato rischio aritmico⁴². Tuttavia, dati più recenti e su una popolazione più numerosa di pazienti hanno messo in discussione la validità di questi risultati. I primi studi a mettere in dubbio la validità della SEP nell'ambito della stratificazione aritmica sono stati quelli di Priori et al.^{2, 34} in cui è stato dimostrato che, nonostante circa il 60% dei pazienti affetti sia inducibile durante SEP, essa ha un valore predittivo positivo del 50% e predittivo negativo pari al 46% nell'identificare i pazienti a rischio di MCI.

Studi successivi hanno dimostrato la scarsa riproducibilità dei risultati della SEP in pazienti con SB sia a breve⁴³, sia medio termine⁴⁴. La scarsa riproducibilità

della SEP è un elemento che rende complessa e poco affidabile la quantificazione del suo ruolo predittivo. Più recentemente altri studi clinici^{33, 45} ed i dati estrapolati dalle ultime metanalisi della letteratura^{46, 47},

sembrano concordare sulla mancanza di potere predittivo della stimolazione elettrica programmata in questa malattia. Sulla base di tali evidenze le recenti Linee Guida ACC/AHA/ESC per la prevenzione della MCI hanno assegnato una classe IIb all'uso della SEP nella SB³¹. Per ridurre i falsi-positivi e i risultati aspecifici della SEP è stato istituito un progetto con un protocollo standardizzato, protocollo Prelude,

che prevede una stimolazione fino a tre extrastimoli prima all'apice e poi al tratto di efflusso del ventricolo destro. I risultati preliminari hanno confermato l'assenza di un valore predittivo positivo della SEP. Tuttavia, i risultati definitivi dello studio saranno disponibili solo nei prossimi anni e l'utilizzo di un protocollo standard in tutti i pazienti con SB potrà chiarire con maggiore accuratezza il ruolo della SEP in questa malattia.

Terapia farmacologica

In considerazione delle problematiche associate alla stratificazione prognostica e alla disponibilità del solo impianto di ICD per la prevenzione della MCI in questa patologia, la ricerca si è orientata verso l'identificazione di farmaci antiaritmici efficaci.

L'approccio farmacologico per la malattia si è basato sul tentativo di ristabilire l'equilibrio tra le correnti ioniche cardiache che sarebbero responsabili del gradiente di voltaggio. Su queste basi, è proposto l'impiego della **chinidina**, bloccante non specifico della corrente I_{to} . L'effetto della chinidina è stato inizialmente esaminato in studi in vitro⁴⁸, in cui si è dimostrata la sua capacità di ridurre l'entità

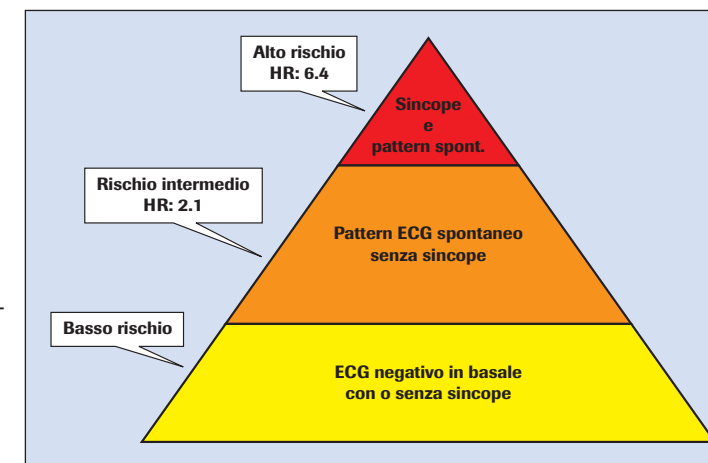


Fig. 4 - Stratificazione del rischio nella Sindrome di Brugada (modificato da Priori et al. Circulation 2002): Categorie di rischio nella Sindrome di Brugada secondo la presenza o assenza di ECG alterato spontaneamente, storia di sincope, o entrambi. L'Hazard Ratio (HR) quantifica il rischio di arresto cardiaco prima dei 60 anni di età usando la categoria di rischio più bassa (pazienti con diagnosi solo dopo test farmacologico) come punto di riferimento.

Categoria	Terapia
Classe I	Un ICD è indicato nei pazienti con sindrome di Brugada con pregresso arresto cardiaco durante terapia medica ottimale e che hanno una ragionevole aspettativa di vita con uno stato funzionale buono per più di un anno. (Livello di evidenza: C)
Classe IIa	Un ICD è ragionevole per i pazienti con sindrome di Brugada con soprasslivellamento del tratto ST in V1, V2, o V3 che hanno presentato sincope con o senza mutazioni dimostrate sul gene SCN5A e che hanno una ragionevole aspettativa di vita con uno stato funzionale buono per più di un anno. (Livello di evidenza: C)
	Il monitoraggio clinico per l'identificazione del pattern con soprasslivellamento del tratto ST spontaneo è ragionevole per la gestione dei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST indotto solo al test farmacologico con o senza sintomi. (Livello di evidenza: C)
	Un ICD è ragionevole nei pazienti con sindrome di Brugada con tachicardia ventricolare documentata in assenza di arresto cardiaco e che hanno una ragionevole aspettativa di vita con uno stato funzionale buono per più di un anno. (Livello di evidenza: C)
	L'isoproteronolo dovrebbe essere usato per trattare una tempesta aritmica nella sindrome di Brugada.
Classe IIb	Lo studio elettrofisiologico può essere considerato per la stratificazione del rischio nei pazienti asintomatici con sindrome di Brugada con un soprasslivellamento del tratto ST spontaneo con o senza mutazione sul gene. (Livello di evidenza: C)
	La chinidina potrebbe essere ragionevole per il trattamento di una tempesta aritmica nei pazienti con sindrome di Brugada. (Livello di evidenza: C)

Tab. 1 - Terapia consigliata nella Sindrome di Brugada (modificato da Zipes et al. JACC 2006).

del sopraslivellamento del tratto ST (Fig. 5).

La somministrazione di chinidina sembra avere un effetto positivo sulla prevenzione delle aritmie spontanee ed inducibili^{49, 50}. Tuttavia, il successo del farmaco in questo studio è stato limitato dall'incidenza di effetti collaterali responsabili della sospensione della terapia nel 36% dei pazienti. Anche se non esiste al momento un'evidenza definitiva per includere la chinidina come terapia di routine, la chinidina può essere considerata come una terapia aggiuntiva per i pazienti a rischio più elevato e per ridurre il numero di shock dell'ICD nei pazienti con recidive multiple^{5, 6}.

Nell'ambito clinico la chinidina è stata usata efficacemente in acuto per interrompere tempeste aritmiche⁶; anche l'utilizzo di basse dosi di **isoprotenerolo endovena** è stato dimostrato efficace nel sopprimere l'insorgenza di tempeste aritmiche nei pazienti con SB⁵¹. Altri farmaci con effetto di blocco della corrente I_{to} tuttora in stato di valutazione sono cilostazolo e tedisamil^{52, 53}. Al momento tali terapie sono da considerarsi in fase sperimentale.

Bibliografia

1. Brugada P and 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: 1391-6.
2. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-15.
3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
4. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-9.
5. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical Aspects and Prognosis of Brugada Syndrome in Children. *Circulation* 2007.
6. Suzuki H, Torigoe K, Numata O, and Yazaki S. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1277-80.
7. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation and

I farmaci antiaritmici con efficacia nota nel campo della prevenzione della MCI, come beta-bloccanti o amiodarone, non sono risultati efficaci nella SB e, in alcuni casi, si sono anzi dimostrati nocivi^{54, 55}. I **beta-bloccanti**, soprattutto,

possono peggiorare l'entità del sopraslivellamento del tratto ST (in opposizione alla riduzione riscontrata con somministrazione di isoproterenolo), **perciò sono controindicati**.

Conclusioni

Nei pazienti con SB ad alto rischio di MCI, l'impianto di ICD rappresenta il solo mezzo efficace per garantire la massima protezione contro eventi aritmici. Nei pazienti a rischio intermedio o basso, l'utilizzo della SEP nella stratificazione del rischio ha mostrato, allo stato attuale, uno scarso potere predittivo positivo. Pertanto, in considerazione della giovane età della popolazione colpita da SB e degli importanti risvolti psicologici successivi all'impianto di ICD, sarebbe consigliabile un atteggiamento meno aggressivo, valutando la storia clinica del singolo paziente.

atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 40: 1437-44.

8. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 879-84.
9. Rossenbacker T, Carroll SJ, Liu H, et al. Novel pore mutation in SCN5A manifests as a spectrum of phenotypes ranging from atrial flutter, conduction disease, and Brugada syndrome to sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2004; 1: 610-615.
10. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, et al. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 857-64.
11. Richter S, Sarkozy A, Veltmann C, et al. Variability of the Diagnostic ECG Pattern in an ICD Patient Population with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008.
12. Ariyaratnam V, Smith H, Hodge S, Khadem A. Spontaneous alternans in Brugada ST-segment morphology within minutes. *J Electrocardiol* 2008; 41(4): 302-5.
13. Ikeda T, Abe A, Yusu S, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(6): 602-7.

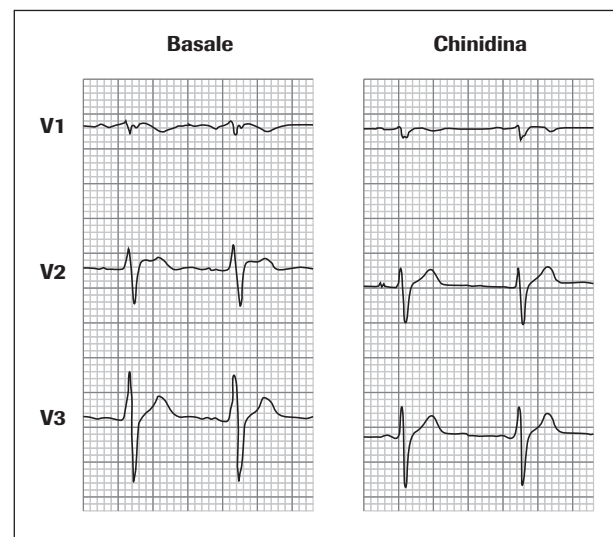


Fig. 5 - Effetto di somministrazione di chinidina in un paziente affetto da Sindrome di Brugada. Si noti la riduzione significativa del soprasslivellamento del tratto ST nell'ECG a destra, registrato durante terapia con chinidina.

14. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 53-7.
15. Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 350-6.
16. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-9.
17. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 112: 3680-7.
18. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005; 112: 2769-77.
19. Papavassiliou T, Wolpert C, Fluchter S, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1133-8.
20. Remme CA, Wever EF, Wilde AA, et al. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 400-9.
21. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2277-85.
22. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-70.
23. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.
24. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85: 803-9.
25. Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C, et al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na(+) channel. *Circ Res* 2000; 86: E91-7.
26. Wang DW, Makita N, Kitabatake A, et al. Enhanced Na(+) channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. *Circ Res* 2000; 87: E37-43.
27. Rivolta I, Abriel H, Tateyama M, et al. Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *J Biol Chem* 2001; 276: 30623-30.
28. Clancy CE and Rudy Y. Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation* 2002; 105: 1208-13.
29. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442-9.
30. London B, Sanyal S, and Michalec M, et al. A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2006; 3: Abstract.
31. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. 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). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-346.
32. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 334-44.
33. Sacher F, Probst V, Ilesaka Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006; 114: 2317-24.
34. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.
35. Veltmann C, Schimpf R, Echtenach C, et al. 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* 2006; 27(21): 2544-52.
36. Ikeda T, Takami M, Sugi K, et al. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 396-403.
37. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 705-11.
38. Ajiro Y, Hagiwara N, and Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 45-51.
39. Napolitano C, Grillo M, and Suliman I, et al. Prevalence of late potentials in large population of patients with Brugada Syndrome. *Circulation* 2003; Abstract.
40. Priori SG and Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279-92.
41. Brugada P, Brugada R, and Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279-92.
42. Brugada P, Brugada R, Mont L, et al. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 455-7.
43. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome: yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002; 23: 1394-401.
44. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 880-7.
45. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257-63.
46. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 577-83.
47. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E., Wichter T et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Europace* 2007; 9(9): 707-10.
48. Yan GX and Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-6.
49. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-60.
50. Belhassen B, Glick A, and Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731-7.
51. Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579-1583.
52. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, and Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 698-701.
53. Freestone B. and Lip GY. Tedisamil: a new novel antiarrhythmic. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 151-60.
54. Brugada J, Brugada R, and Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
55. Nademanee K, Veerakul G, Mower M, et al. Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 107: 2221-6.