

Dalla sincope all'ICD: i percorsi clinici della sindrome di Brugada

Ivan Comelli^o, Gianfranco Cervellin^{*}, Tiziana Meschi^o, Loris Borghi^o

^{*}UO Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

^oDipartimento di Scienze Cliniche e Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza-Urgenza, Università degli Studi, Parma.

SINTESI

Questa review si pone l'obiettivo di riassumere le evidenze di letteratura sulla gestione della sindrome di Brugada (SB), una patologia aritmogena causata da canalopatie su base genetica, predisponente a sincope e morte cardiaca improvvisa in soggetti di giovane età apparentemente sani, tipicamente maschi tra la terza e quarta decade di vita. La morte cardiaca improvvisa (SCD) è definita come morte naturale dovuta a cause cardiache, preceduta da improvvisa perdita di coscienza, entro un'ora dall'inizio della sintomatologia. Viene annoverata tra le prime cause di morte nei paesi industrializzati, con una incidenza tra lo 0,36 e l'1,28‰ abitanti per anno, pari a 300.000 casi per anno negli USA. Nella maggior parte dei casi è dovuta all'insorgenza di aritmie in presenza di malattie cardiache strutturali, soprattutto

to la cardiopatia ischemica. Tuttavia, in una percentuale non trascurabile di casi, circa il 5-10%, la SCD si manifesta in individui relativamente giovani in cui non è possibile riscontrare anomalie cardiache con le tecniche diagnostiche tradizionali. Si pensa che circa il 20% di questi casi sia attribuibile a SB. Nonostante i numerosi tentativi per identificare un approccio farmacologico efficace, a tutt'oggi l'unico presidio in grado di ridurre la mortalità negli individui affetti da SB consiste nell'impianto di cardio-defibrillatore impiantabile (ICD). Non essendo questo atteggiamento scevro di complicanze, l'attenzione della comunità scientifica si è oggi focalizzata sulla stratificazione del rischio aritmico. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio è uno dei principali obiettivi nel processo decisionale terapeutico.

Caso clinico

Un giovane maschio di 25 anni, autista di pullman adibito a trasporto di scolaresche, giunge al Pronto Soccorso di Parma in data 18 marzo 2010 per l'ennesimo accesso di palpitazioni insorto durante la notte.

L'anamnesi è caratterizzata da alcuni episodi (6-7 negli ultimi 5 anni) di cardiopalmo, a causa dei quali è già stato valutato in diversi PS. Successive visite cardiologiche non hanno posto alcuna diagnosi di disturbo del ritmo cardiaco. Un ECG sec. Holter eseguito alcuni giorni prima dell'accesso del 18 marzo aveva documentato alcuni brevi (nessuno superiore ai 30 secondi) episodi di TPSV.

L'anamnesi familiare permetteva di mettere in risalto il dato della morte improvvisa, all'età di 42 anni, di una zia materna residente all'estero. Non è stato possibile avere ulteriori notizie sull'episodio.

All'ingresso in PS il paziente presenta parametri vitali nella norma ed esame obiettivo sostanzialmente normale. Emocromo, elettroliti, indici di funzionalità renale e troponina I risultano nella norma. L'ECG è caratterizzato da BBDx incompleto, non rilevato negli ECG eseguiti in occasione dei precedenti accessi. È stata questa osservazione che ha fatto scattare il sospetto clinico.

Nel sospetto di sindrome di Brugada il paziente viene trattenuto in OBI e nella giornata seguente viene sottoposto, presso il Laboratorio di Aritmologia, a studio elettrofisiologico (SEF) completato con test all'ajmalina (1 mg/kg somministrato in boli di 10 mg ev ogni 10 minuti) e registrazione continua dell'ECG in posizione supina nelle 12 derivazioni standard e, contemporaneamente, nelle precordiali destre alte (V1, V2, V3). A partire dal

dosaggio di 10 mg di ajmalina si evidenzia la comparsa di alterazioni tipiche del tratto ST sia nelle derivazioni precordiali standard sia nelle derivazioni destre alte, con progressiva accentuazione delle alterazioni stesse fino a comparsa di un franco *pattern* Brugada di tipo 1 una volta raggiunto il dosaggio di 30 mg (Figura 1). Il paziente a questo punto ha manifestato un improvviso episodio di perdita di coscienza con quadro ECG caratterizzato da fibrillazione ventricolare. È stato immediatamente sottoposto a defibrillazione ventricolare intracavitaria, con ripristino del ritmo sinusale e pronta ripresa dello stato di coscienza.

Confermato in tal modo il sospetto clinico di sindrome di Brugada, viene posta indicazione a impianto di ICD e il paziente viene trasferito in Cardiologia.

Cenni storici

Nel 1953, Osher e Wolff pubblicarono il caso di un soggetto sano, senza alterazioni strutturali e/o ischemiche cardiache e senza alterazioni elettrolitiche, descrivendo per la prima volta il tipico quadro elettrocardiografico simile a quello presente in un infarto miocardico acuto¹. Nel 1989, Martin e coll. identificarono 6 pazienti senza evidenti cardiopatie, sopravvissuti ad apparente fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica². Nel 1992, Josep e Pedro Brugada, in uno studio condotto su 8 pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco, descrissero una nuova entità clinica, successivamente denominata sindrome di Brugada, caratterizzata da una alta incidenza di SCD in assenza di

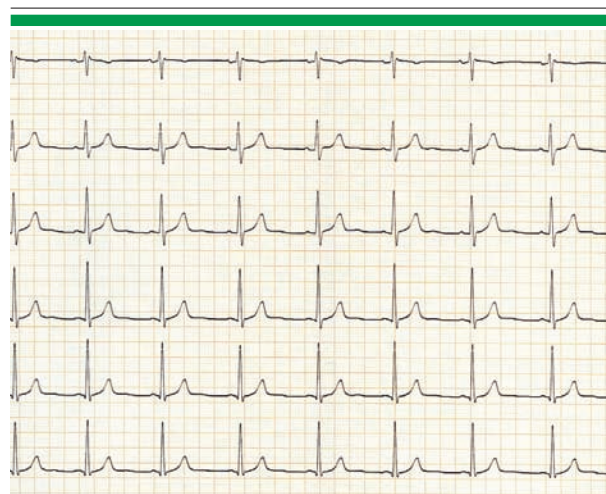


Fig. 1 - ECG del paziente in condizioni basali e durante test all'ajmalina, al dosaggio di 30 mg.

patologia cardiaca evidenziabile con la diagnostica convenzionale, contraddistinta da un quadro elettrocardiografico caratterizzato da blocco di branca destro (BBDx) e persistente sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3³. Nel 1998 è stato scoperto il gene *SCN5A*, primo gene correlato alla SB, localizzato sul cromosoma 3 e codificante la subunità alfa del canale del sodio cardiaco, con trasmissione autosomica dominante e presente nel 20% circa degli affetti⁴. Nel 2002 è stato chiarito che la *Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome*, nota come SUNDS (endemica nel Sudest asiatico), e la SB rappresentano fenotipicamente, geneticamente e funzionalmente la stessa entità⁵.

Basi genetiche e fisiopatologia

I canali ionici sono proteine con funzione di "porta" situate sulla superficie cellulare, attraverso cui gli ioni escono ed entrano dalla cellula. Per spiegare il meccanismo patogenetico-elettrofisiologico ritenuto alla base del quadro elettrocardiografico della SB sono state formulate due ipotesi principali:

1. *Ipotesi funzionale*, secondo la quale le canalopatie, risultato di mutazioni genetiche, provocano una alterazione della conduttanza al sodio nelle diverse fasi del potenziale d'azione, in particolare nella fase di ripolarizzazione della fibrocellula miocardica. Questo comporterebbe una disomogenea ripolarizzazione tra epicardio ed endocardio, da cui le alterazioni tipiche all'ECG basale nelle derivazioni precordiali destre e la formazione di circuiti di rientro favorevoli a ritmi ventricolari ripetitivi^{6,7}.
2. *Ipotesi strutturale*, secondo cui alla base della SB ci sarebbe una miocardiopatia familiare autosomica dominante a carico del sistema di conduzione e della parete libera del ventricolo destro. Secondo tale teoria vi sarebbero delle lesioni morfologiche a livello settale e/o nel tratto di efflusso del ventricolo destro che giustificerebbero sia il quadro elettrocardiografico sia l'instabilità elettrica^{16,38,56,57}.

Dal 1998, complessivamente più di 100 mutazioni di *SCN5A* sono state collegate alla SB⁸, e inoltre sono state segnalate anche sporadiche mutazioni spontanee⁹. Nel 2002 è stata scoperta una nuova mutazione, a carico del gene *GPD1L*, che avrebbe una prevalenza bassa (< 5%) e che comportereb-

be una ridotta espressione dei canali NaV1.5 del sodio⁸. Altre mutazioni genetiche legate alla SB riguardano:

- i geni *CACNA1C-CACNB2b* codificanti le subunità α dei canali cardiaci del calcio di tipo L che si pensa siano coinvolti anche nella sindrome del QT corto¹⁰;
- i geni *SCN1B, SCN3b*, che codificano le subunità β dei canali del sodio¹¹⁻¹²;
- i geni *KCND3-KCNE3* che modulano la corrente rettificante esterna del potassio "Ito"¹³.

Negli ultimi anni si è assistito a una proliferazione impressionante di lavori scientifici che trattano gli aspetti genetici; alcuni polimorfismi genetici avrebbero un effetto modulante sull'evoluzione della malattia e altri geni sospetti sono in fase di studio⁸⁻¹⁴. Al momento, le anomalie genetiche identificate danno ragione del 28% circa di tutte le SB, il che significa che il 72% dei casi rimane non identificato sotto il profilo genetico⁵⁰.

Epidemiologia

La SB è ubiquitaria, ma è apparentemente più frequente nel Sudest asiatico¹⁵ mentre si pensa lo sia molto meno in Europa e negli USA¹⁶⁻¹⁸. Alcuni studi indicano una prevalenza da 5/1000 nelle popolazioni caucasiche a 14/1000 nella popolazione giapponese¹⁹. L'incidenza e la prevalenza sono difficili da stimare a causa della penetranza incompleta (portatori silenti), ma si pensa possa causare 4-10 morti improvvise per 10.000 abitanti all'anno, una cifra che rappresenta la causa più frequente di morte naturale nei maschi di età inferiore ai 50 anni nel Sudest asiatico¹⁶⁻²⁰ dove questa sindrome è ben nota ed è denominata con diverse terminologie regionali: in Giappone è conosciuta come *Pokkuri* (morte improvvisa e inaspettata durante la notte), nelle Filippine come *Banungut* (urlo seguito da morte improvvisa durante il sonno), in Thailandia come *Lai Tai* (morte nel sonno)¹⁹⁻²¹.

La sindrome si caratterizza per la comparsa di aritmie maligne, insorgenti soprattutto durante il sonno, all'età media di 40 anni (*range* da 1 a 77 anni), con predominanza maschile e rapporto maschi/femmine di 8/1^{21,22}. Manifestazioni cliniche sono state descritte anche nell'infanzia, slatentizzate soprattutto da episodi febbrili^{23,24}. Si pensa che la latenza nelle manifestazioni cliniche sia da attribuire alla progressiva degradazione dei miociti cardiaci, mentre la prevalenza maschile sarebbe riconducibile a influenze ormonali^{21,25}.

Presentazione clinica, diagnosi, quadro elettrocardiografico

Il paziente tipico è costituito da un giovane maschio apparentemente sano, come esemplificato dal caso clinico presentato in apertura. Si è già fatto cenno all'ampia variabilità fenotipica e alla penetranza genetica incompleta, che danno ragione della eterogeneità della sintomatologia e dell'aspetto elettrocardiografico.

I soggetti possono essere del tutto asintomatici, presentare sintomi minori come cardiopalmo e/o vertigine, o manifestare sincope, respiro agonico notturno, perdita del controllo degli sfinteri, contrazioni tonico-cloniche, perdita della memoria a breve termine, anossia cerebrale fino al decesso per arresto cardiaco²¹.

Gli eventi clinici maggiori sarebbero scatenati da fasi di ipervagotonia, ipotesi secondo cui gli episodi aritmici, dalla semplice extrasistolia ventricolare o sopraventricolare a episodi di tachicardia ventricolare (TV) sostenuta o non, fino alla fibrillazione ventricolare (FV), si instaurerebbero con meccanismo bradicardia-dipendente²⁶. Questa ipotesi giustificherebbe l'elevato riscontro di eventi notturni²⁷. Anche il quadro ECG è spesso intermittente e può variare come entità e morfologia in funzione dell'equilibrio autonomico. La stimolazione adrenergica e l'esercizio tendono a mascherare, normalizzandolo, il reperto ECG, mentre l'incremento del tono vagale o particolari condizioni di stress, come la febbre o la somministrazione di farmaci antiaritmici a scopo diagnostico o somministrati in corso di altre aritmie, tendono ad accentuarlo^{22,23,26}.

È stata proposta una classificazione della SB basata sui tre *patterns* più frequenti di ECG (Figura 2).

In USA, la prevalenza di quadro ECG Brugada-like sarebbe pari allo 0,43%, di cui lo 0,02% sarebbe di tipo 1²⁸. In Giappone, la prevalenza sarebbe dello 0,7% di cui lo 0,12% di tipo 1²⁹.

I quadri ECG caratteristici rappresentano solo una parte dei criteri diagnostici per SB. I soggetti con ECG tipico senza altri criteri, non sono affetti da SB, hanno solo il cosiddetto "*pattern* Brugada-like". Vengono attualmente accettati i seguenti criteri diagnostici:

1. È diagnostica per SB l'associazione fra quadro ECG spontaneo di tipo 1 caratterizzato da tratto ST sopraslivellato in V1-V2 > 2 mm associato a BBD completo o non, con una delle seguenti condizioni:

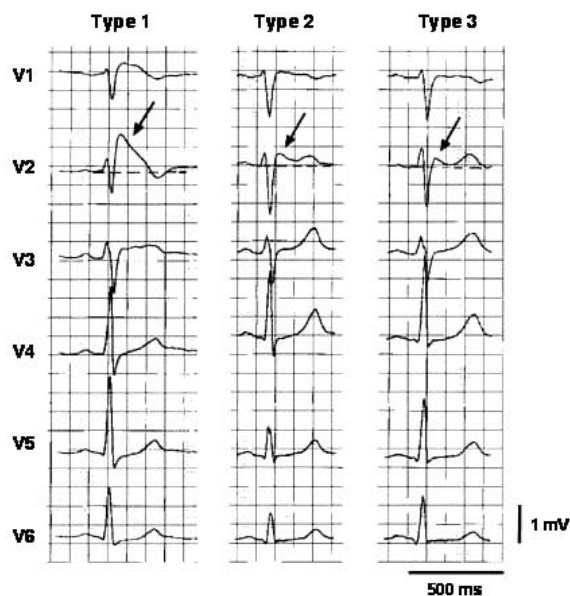


Fig. 2 - Quadri ECG tipici della SB²². L'ECG di sinistra mostra un quadro di tipo 1 con elevazione del punto J (freccia) di almeno 2 mm, tratto ST "a golfo" (coved-type) e un'onda T invertita in V1 e V2. L'ECG centrale mostra un quadro di tipo 2 con tratto ST "a sella" (saddleback-type), soprasslivellato > 2 mm e un'onda T positiva. L'ECG di destra mostra un quadro di tipo 3 in cui il segmento ST soprasslivellato è < 1 mm.

- FV o TV polimorfa documentate;
 - storia familiare di SCD (età < 45 anni);
 - presenza di ECG di tipo 1 in membri della famiglia;
 - inducibilità di aritmie ventricolari con SEF;
 - sincopi o respiro agonico notturno²².
2. I quadri elettrocardiografici di tipo 2 e 3 possono sollevare il sospetto, ma un test farmacologico con farmaci bloccanti i canali del sodio (flecainide, procainamide, ma soprattutto ajmalina, che ha dato i migliori risultati in termini di valore predittivo positivo e negativo)³⁰ è richiesto per confermare la diagnosi. Questi farmaci agiscono riducendo la corrente I Na di ingresso del sodio, già ridotta di per sé nei soggetti affetti, provocando la comparsa o l'accentuazione del soprasslivellamento del tratto ST all'ECG^{22,31}.
 3. La conversione farmacologica del tipo 2 o 3 al tipo 1, associata a uno degli altri criteri, è considerata positiva ai fini diagnostici²².
 4. La conversione del tipo 3 al tipo 2 non è considerata conclusiva²².
 5. Il quadro ECG di tipo 1 in derivazione V2 sembra essere predittore indipendente di futuri episodi di FV³².

È stato inoltre segnalato che il posizionamento di derivazioni ECG precordiali destre alte (spostate

di uno spazio intercostale) permette una migliore identificazione del quadro di tipo 1¹⁴.

Approssimativamente il 20% (range: 6-38%) dei pazienti con SB sviluppa un'aritmia sopraventricolare: nel 10-20% di questi casi si tratta di fibrillazione atriale^{33,34,50}. La fibrillazione atriale è la più comune aritmia atriale riscontrata nei pazienti affetti da SB, mentre più rare sono le aritmie da rientro intranodale e quelle da rientro atrio-ventricolare su via anomala⁵⁹. Le aritmie atriali sono la più frequente causa di shock erogati inappropriatamente dall'ICD nei pazienti con SB⁵⁰.

Il gold standard diagnostico dovrebbe teoricamente essere rappresentato dall'identificazione della mutazione del gene SCN5A. In realtà l'analisi genetica conferma la malattia consentendo di identificare i portatori silenti, ma non è utile nella stratificazione del rischio di SCD per la penetranza incompleta e perché rintracciabile al momento solo nel 20-30% degli affetti. Se negativa non è sinonimo di assenza di patologia perché altri geni sono coinvolti con probabile polimorfismo genetico^{37,50}.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale si pone con tutte le condizioni cliniche potenzialmente associate a sincope o SCD^{14,16,22,35,36}. La Tabella 1 riassume le principali implicazioni di diagnostica differenziale.

TAB. 1

Principali implicazioni di diagnostica differenziale.

- Displasia aritmogena del ventricolo destro
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Ripolarizzazione precoce
- Pericardite acuta
- Infarto miocardico acuto
- Angina di Prinzmetal
- Embolia polmonare
- Distrofia muscolare di Duchenne
- Iperpotassiemia
- Carezza di tiamina (Beri-beri cardiaco)
- Ipercalcemia
- Blocco di branca destro atipico
- Pectus excavatum
- Iperpiressia
- Intossicazioni da farmaci, alcol

Stratificazione del rischio

Sebbene i sintomi della SB siano sincope e arresto cardiaco, fortunatamente la maggior parte degli individui affetti rimane asintomatica: è documentato che solo il 10-15% dei soggetti affetti presenta un arresto cardiaco prima dei 60 anni di età³⁸. Esiste accordo in letteratura sul fatto che la valutazione clinica, in particolare una storia di sincope e il quadro ECG, sia fondamentale nell'identificazione dei soggetti a rischio (Figura 3).

In ogni paziente valutato per sospetta SB è importante eseguire un'anamnesi attenta a rilevare sintomi suggestivi per eventuali aritmie, come sincopi, episodi presincopali, vertigini, palpitazioni. Deve essere posta attenzione anche a familiarità per episodi sincopali e SCD^{16,38}.

L'associazione ECG diagnostico spontaneo + anamnesi positiva per sincope e/o arresto cardiaco identifica i pazienti a maggior rischio di SCD³⁸. I soggetti con quadro ECG spontaneo di tipo 1 hanno un rischio di SCD di 7,7 volte superiore ai soggetti con quadro ECG slatentizzato solo dopo test farmacologico¹⁶.

Nei soggetti asintomatici in cui la diagnosi è posta solo dopo test farmacologico, dopo studio elettrofisiologico (SEF) o dopo identificazione di mutazione genetica "non penetrante", il rischio di eventi cardiaci è molto minore. Questi soggetti vanno rassicurati e invitati a eseguire controlli regolari per evidenziare l'eventuale comparsa di quadro elettrocardiografico spontaneo tipo *coved* nel tempo, o di aritmie e sincopi documentate. Lo scenario più difficile è rappresentato dal gruppo di soggetti

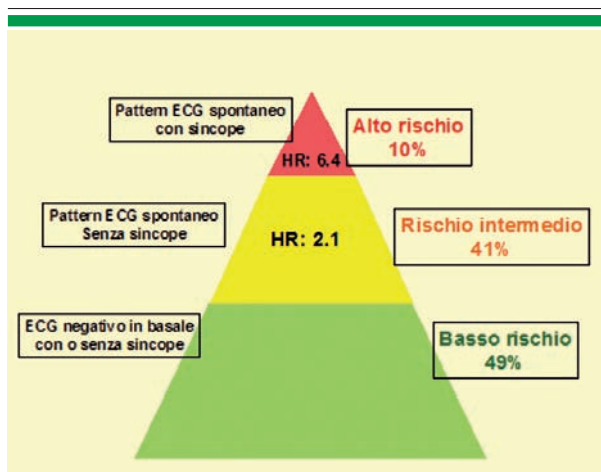


Fig. 3 - Stratificazione del rischio nella sindrome di Brugada secondo la distribuzione delle variabili cliniche (modificata da rif. bibliografico 38).

caratterizzati da un rischio intermedio. Una storia di familiarità di SCD in giovane età e la presenza di mutazione SCN5, al contrario delle aspettative, non costituiscono forti predittori di rischio per SCD^{16,38,39}.

Il ruolo del SEF è stato proposto per la stratificazione nei pazienti a rischio medio o basso di SCD, ma il dibattito è aperto in quanto alcuni studi indicano una scarsa riproducibilità con valori predittivi variabili, dipendenti dalla diversa aggressività del protocollo di stimolazione^{40,41,42}.

Le più recenti linee guida ACC/AHA/ESC considerano il SEF per la stratificazione del rischio nei pazienti con SB asintomatici e con sopraslivellamento spontaneo del tratto ST, indipendentemente dalla presenza di una mutazione del gene SCN5A. (Classe IIb, Livello di evidenza C)⁴³.

Il SEF è comunque consigliato nei pazienti colpiti da sincopi non spiegate o in caso di episodio di TV monomorfa o TPSV. Il monitoraggio clinico per verificare lo sviluppo di un quadro ECG spontaneo è consigliabile nei pazienti con SB nei quali la diagnosi sia stata inizialmente posta mediante test farmacologico, con o senza storia di sincope. (Classe IIa, Livello di evidenza C)⁴³. Si è anche valutata l'ipotesi di individuare un quadro ECG diagnostico dopo pasto abbondante per aumento del tono vagale (*full stomach test*)⁴⁴.

Gestione clinica

La mancanza di una terapia farmacologica di provata efficacia rende indispensabile un'accurata stratificazione del rischio per selezionare i pazienti da sottoporre a impianto di ICD, unico presidio dimostratosi al momento efficace come prevenzione della SCD⁴³.

Le citate linee guida indicano l'impianto di ICD:

- nei soggetti con anamnesi per precedente arresto cardiaco che hanno una aspettativa di vita maggiore di 1 anno e un normale stato funzionale (Classe I, Livello di evidenza C)^{43,45};
- nei soggetti con sopraslivellamento ST in V1-V3 spontaneo e storia di sincope, indipendentemente dalla presenza di una mutazione sul gene SCN5A (Classe IIa, Livello di evidenza C)^{33,42,43};
- nei pazienti con SB nei quali sia documentata una TV che non abbia causato arresto cardiaco (Classe IIa, Livello di evidenza C)^{42,43,45}.

Per quanto riguarda la gran parte di soggetti con rischio intermedio e basso, tuttora l'evidenza utilizzata per fornire le raccomandazioni proposte

è in gran parte basata sull'opinione degli esperti. Un importante studio multicentrico ha rilevato complicanze nel 28% dei pazienti, con netta prevalenza di shock inappropriati, e significativa incidenza di pneumotorace, versamento pericardico, reintervento per sposizione del *device*, infezione della tasca, trombosi venosa, embolia polmonare⁴⁶. In uno studio multicentrico, il numero di shock inappropriati in un periodo di *follow-up* di 3 anni dopo l'impianto è stato 2,5 volte maggiore degli appropriati (20% vs 8% dei pazienti, rispettivamente)⁴⁶. Frequenti sono le situazioni di ansia e disagio nei portatori di ICD asintomatici che spesso sono soggetti in giovane età, quindi con una lunga aspettativa di vita. La terapia farmacologica dovrebbe idealmente tendere a equilibrare le correnti ioniche cercando di minimizzare il substrato aritmogeno della SB o per lo meno ridurre il numero di eventi aritmici nei portatori di ICD. L'uso di isoproteronolo può essere utile per il trattamento della fase acuta delle aritmie ventricolari (Classe IIa, Livello di evidenza C)^{33,51}. L'impiego di chinidina può essere considerato per il trattamento delle aritmie ventricolari (Classe IIb, Livello di

evidenza C)⁴³. In particolare la chinidina può essere impiegata per ridurre gli shock inappropriati dell'ICD nei pazienti con frequenti recidive o vere e proprie tempeste aritmiche (eventi caratterizzati da 3 o più interventi appropriati del *device* nelle 24 ore) ed è stata proposta come alternativa all'ICD nei bambini ad alto rischio (Classe IIa, Livello di evidenza C)^{33,46,49}.

Amiodarone e beta-bloccanti sono risultati inefficaci^{16,52,53}, mentre farmaci quali il cilostazolo, il tedisamil e il dimetil-litospermato sono in fase sperimentale^{33,45,51,52}.

Nei pazienti affetti da SB occorre essere aggressivi nel trattare gli episodi febbrili²³, possibili *trigger* per eventi aritmici, e prestare attenzione alla somministrazione di farmaci che potrebbero scatenare gli eventi, in particolare calcio-antagonisti, alcuni antidepressivi, alcuni antiaritmici, anestetici locali. Per garantire la disponibilità di informazioni sull'utilizzo sicuro dei farmaci per i pazienti è stato aperto un sito web⁵⁴. In casi estremi caratterizzati da aritmie intrattabili sono state proposte tecniche di ablazione focale, l'*overpacing* e infine il trapianto cardiaco⁵⁵.

ABBREVIAZIONI

ECG:	Elettrocardiogramma
FV:	Fibrillazione ventricolare
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ICD:	<i>Implantable cardioverter defibrillator</i>
SEF:	Studio elettrofisiologico
SB:	Sindrome di Brugada
SCD:	Morte cardiaca improvvisa
SUNDS:	<i>Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome</i>
TPSV:	Tachicardia parossistica sopraventricolare
TV:	Tachicardia ventricolare

Bibliografia

- Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953; 226: 541-545.
- Martini B, Nava A, Thiene G *et al.* Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-1209.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D *et al.* Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
- Vatta M, Dumaine R, Varghese G *et al.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 337-345.
- Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanism. *Eur Heart J* 2001; 22: 356-363.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-1666.
- Antzelevitch C. Genetic basis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; 4: 756-757.
- Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G *et al.* Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat* 2003; 21: 651-652.
- 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: 442-449.
- Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S *et al.* Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome

- and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008; 118: 2260-2268.
12. Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Ye B, et al. Loss-of-function mutation of the SCN3B-encoded sodium channel β 3 subunit associated with a case of idiopathic ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res* 2010; 1093: 417-425.
 13. Delpón E, Cordeiro J, Núñez L et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*; 2008; 1: 209-218.
 14. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30: 9-54.
 15. Sidik NP, Quay CN, Loh FC et al. Prevalence of Brugada sign and syndrome in patients presenting with arrhythmic symptoms at a Heart Rhythm Clinic in Singapore. *Europace* 2009; 11: 650-656.
 16. 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: 659-670.
 17. Pecini R, Cedergreen P, Theilade S et al. The prevalence and relevance of the Brugada-type electrocardiogram in the Danish general population: data from the Copenhagen City Heart Study. *Europace* 2010; doi: 10.1093/euq143.
 18. Patel S, Anees S, Ferrik KJ. Prevalence of a Brugada pattern electrocardiogram in an urban population in the United States. *PACE* 2009; 32: 704-708.
 19. Napolitano C, Priori S. Brugada Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disease*; 2006; 1: 35-40
 20. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C. The Brugada Syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98: 115-122.
 21. Grillo M, Napolitano C, Bloise R et al. La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico. *Ital Heart J* 2002; 3: 919-927.
 22. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-2519.
 23. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A et al. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med* 2008; 149: 216-218.
 24. Skinner JR, Chung SK, Nel CA et al. Brugada Syndrome Masquerading as Febrile Seizures. *Pediatrics* 2007; 119: 1206-1211.
 25. Viskin S. Brugada syndrome in children: don't tell? *Circulation* 2007; 115: 1970-1972.
 26. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 5: 667-673.
 27. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20: 465-470.
 28. onroe MH, Littman L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin Cardiol* 2000; 23: 849-851.
 29. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 771-774.
 30. Hong K, Brugada J, Oliva A et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004; 110: 3023-3027.
 31. Veltmann C, Wolpert C, Sacher F et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009; 11: 1345-1352.
 32. Y. Nakano W, Shimizu H, Ogi K et al. A spontaneous Type 1 electrocardiogram pattern in lead V2 is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 2010; 12: 410-416.
 33. Antzelevitch C, Fish JM. Therapy for the Brugada Syndrome. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 171: 305-330.
 34. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 879-884.
 35. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-2135.
 36. Kiran HS, Ravikumar YS, Jayasheelan MR. Case report: Brugada like pattern in ECG with drug overdose. *Journal of the Association of Physicians of India* 2010; 58.
 37. Steven P, Cinzia F, Melissa S et al. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation* 2006; 114: 368-376.
 38. Priori S, Napolitano C, Gasparini M et al. Natural history of brugada syndrome insights for risk stratification and management BS. *Circulation* 2002; 105: 1342-1347.
 39. Probst V, Veltmann C, Eckardt L et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635-643.
 40. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279-292.
 41. 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: 1394-1401.
 42. Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. *J Am Coll Cardiol* 2008; 5: 1-62.
 43. 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 - executive summary. 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: 1064.
 44. Ikeda T, Abe A, Yusu S, Nakamura K et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 602-607.
 45. Benito B, Brudaga R, Brugada J. Brugada Syndrome. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2008; 51: 1-22.
 46. Sacher F, Probst V, Iesaka Y et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada Syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006; 114: 2317-2324.
 47. Tsuchiya T. Role of pharmacotherapy in Brugada Syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004; 4: 26-32.
 48. Fish JM, Welchons D, Kim JS. Dimeyl Lithospermate B, an extract of Danshen, Suppresses arrhythmogenesis associated with the Brugada syndrome. *Circulation* 2006; 113: 1393-1400.
 49. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada Syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731-1737.
 50. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1149-1153.
 51. Watanabe A, Kusano KF, Morita H et al. Low dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579-1583.
 52. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST segment elevation in leads V1-V3: a marker of sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation*; 1998; 97: 457-460.
 53. Nademdee K, Verakul G, Mower M et al. Defibrillator versus betablockers for unexplained death in Thailand: a randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 107: 2221-2226.
 54. <http://www.brugadadrugs.org>.
 55. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada Syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925-928.
 56. Zumhagen S, Spieker T, Rolinck J et al. Absence of pathognomonic or inflammatory patterns in cardiac biopsies from patients with Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 16-23.
 57. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 112: 3680-3687.

ABSTRACT

This review summarizes the evidences in the literature on the management of the Brugada syndrome (BS), an arrhythmogenic disease caused by genetic channelopathies, predisposing to syncope and sudden cardiac death in young, apparently healthy, typically male subjects, in the third and fourth decade of their life. Sudden cardiac death (SCD) is defined as natural death from cardiac causes, heralded by abrupt loss of consciousness within one hour of the onset of symptoms. It ranks among the main causes of death in the western world, with an incidence ranging from 0.36 and 1.28‰ inhabitants per year, equal to 300,000 cases a year in the USA. In the majority of the cases it is due to the onset of arrhythmia in subjects with structural cardiac diseases, especially ischemic heart dis-

ease. However, in a non-negligible percentage of the cases, about 5-10%, the SCD arises in relatively young individuals in whom cardiac anomalies cannot be detected using traditional diagnostic techniques.

About 20% of these cases can be attributed to SB. In spite of the many efforts produced to identify an effective pharmacological treatment, to date the only aid to reduce the mortality rate in subjects with SB is an implantable cardio-defibrillator (ICD). Since this approach often entails complications, the efforts of the scientific community is now focused on the assessment of the arrhythmic risk. The identification of high-risk subjects is one of the chief objectives in the therapeutic decision-making process.