



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE, VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Chiar.mo Prof. Federico Rea

U.O.C. DI CARDIOLOGIA

Direttore: Chiar.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

**IL DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO NELLA SINDROME DI
BRUGADA: DATI DA UN'ESPERIENZA MULTICENTRICA**

Relatore: Prof. Federico Migliore

Correlatore: Dott. Raimondo Pittorru

Laureanda: Vittoria Patti

Matricola: 1203925

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO.....	6
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUZIONE.....	10
1.1 Epidemiologia.....	10
1.2 Differenze di genere e età.....	11
1.3 Fisiopatogenesi.....	12
1.3.1 Teoria della ripolarizzazione.....	14
1.3.2 Teoria della depolarizzazione.....	16
1.4 Diagnosi.....	18
1.5 Diagnosi differenziale.....	21
1.5.1 Blocco di branca destro atipico.....	21
1.5.2 Ripolarizzazione precoce negli atleti.....	24
1.5.3 Sindrome della Ripolarizzazione Precoce.....	26
1.5.4 Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.....	27
1.6 Stratificazione del rischio aritmico.....	28
1.6.1 Sintomatologia.....	28
1.6.2 Parametri elettrocardiografici.....	30
1.6.3 Caratteristiche generali e test genetico.....	31
1.6.4 Studio elettrofisiologico endocavitario.....	31
1.7 Opzioni terapeutiche.....	32
1.7.1 Defibrillatore Cardiaco Impiantabile (ICD).....	33
1.7.1.1 ICD Transvenoso.....	33
1.7.1.2 ICD sottocutaneo.....	35
1.7.1.3 Confronto tra TV-ICD e S-ICD.....	37
1.7.2 Terapia farmacologica.....	38
1.7.3 Ablazione con catetere a radiofrequenza.....	39
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	40
3. MATERIALI E METODI.....	41
3.1 Popolazione dello studio.....	41
3.2 Valutazione clinica.....	41
3.3 Analisi elettrocardiografica.....	42
3.4 Test farmacologico.....	43

3.5 Studio elettrofisiologico (EPS).....	44
3.6 Tecnica di impianto di S-ICD e programmazione del dispositivo.....	44
3.7 Test post-impianto.....	45
3.8 Follow-up.....	45
3.9 Analisi statistica.....	46
4. RISULTATI.....	47
4.1 Studio della popolazione.....	47
4.2 Analisi dei risultati.....	48
5. DISCUSSIONE.....	51
5.1 Potenziali vantaggi dei moderni S-ICD nel ridurre il tasso di shock inappropriato.....	51
5.2 Analisi del tasso di complicanze e di shock appropriati.....	53
6. LIMITI DELLO STUDIO.....	56
7. CONCLUSIONI.....	57
8. BIBLIOGRAFIA.....	58

RIASSUNTO

Introduzione: La sindrome di Brugada (BrS) è una canalopatia associata a tachiaritmie ventricolari ed a morte cardiaca improvvisa (SCD). Poiché la prognosi di pazienti affetti dalla BrS è legata alle aritmie maligne, l'impianto del defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD, *Implantable Cardioverter-Defibrillator*) rappresenta l'unica evidente protezione dalla SCD. Nel corso degli ultimi anni, gli ICD sottocutanei (S-ICD) si sono rivelati una valida alternativa ai defibrillatori cardiaci impiantabili transvenosi (TV-ICD) nei pazienti che non necessitano di terapia anti-bradicardica o di resincronizzazione. Il disegno extravascolare del S-ICD rispetto ai TV-ICD permette una netta riduzione di infezione di tasca e sistemica. Tuttavia, rimangono aperte alcune questioni relative all'incidenza di shock inappropriati.

Scopo dello studio: Gli obiettivi del nostro studio retrospettivo sono: 1) valutare il tasso di shock inappropriati (SI) e le cause scatenanti; 2) valutare il tasso di shock appropriati e di complicanze correlate al dispositivo.

Materiali e metodi: Il presente studio comprende i dati relativi alla sottopopolazione dei pazienti affetti da Sindrome di Brugada (BrS) del registro "Rhythm Detect". La popolazione dello studio è costituita da 100 pazienti consecutivi con BrS sottoposti a impianto *de novo* di un moderno S-ICD (EMBLEM S-ICD, modello A209/A219, Boston Scientific Inc., Natick, MA, USA), presso 66 centri italiani da gennaio 2016 a dicembre 2020 e che sono stati seguiti fino a dicembre 2022. Sono stati esclusi i pazienti impiantati con i generatori di impulsi di vecchia generazione (SQ-RX, modello 1010), che non erano dotati di filtro SMART Pass e pazienti con un periodo di follow-up inferiore a 2 anni.

Risultati: La popolazione include 100 pazienti, con età media di 44 anni \pm 12, di cui 88 (88%) sono di sesso maschile. L'impianto di S-ICD è stato eseguito in prevenzione primaria in 88 casi (88%) ed è stato posizionato in una tasca sottocutanea standard in 33 (33%) pazienti e in una tasca intermuscolare in 77 (77%); la tecnica a due incisioni è stata adottata in 91 (91%) procedure.

Nel corso di un follow-up mediano di 43 mesi (28-57 mesi), si sono verificati 6 shock inappropriati (6%), con un tasso di incidenza a 12 mesi pari a 0,0%. Le uniche

cause di SI sono state l'oversensing dell'onda T (TWOS) e l'oversensing di tipo non cardiaco, da miopotenziali o attribuibili ad altre fonti di interferenza.

Sono stati poi valutati il tasso di incidenza di shock appropriato e di complicanze legate al device. I pazienti che hanno ricevuto uno shock appropriato a causa di un'aritmia ventricolare maligna sono 4 (4%), con un tasso di incidenza a 12 mesi di 0,0%. Il tasso di complicanze del device a 12 mesi dall'impianto risulta di 3,0%.

Conclusioni: In accordo con i risultati dello studio, i moderni impianti di S-ICD hanno dimostrato di rappresentare una valida alternativa ai TV-ICD nei pazienti con Sindrome di Brugada che non necessitano di stimolazione antibradicardica o di "antitachicardia pacing" (ATP). Tuttavia, deve essere considerato il rischio potenziale di shock inappropriato (SI), causato principalmente da oversensing non cardiaco. I nostri risultati suggeriscono il potenziale effetto positivo del moderno S-ICD nel ridurre l'incidenza di SI dovuto a oversensing dell'onda T. È necessario adottare opportune strategie per evitare gli shock inappropriati.

ABSTRACT

Introduction: Brugada syndrome (BrS) is a channelopathy associated with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death (SCD). Since the prognosis of patients affected by BrS is driven by malignant arrhythmias, the implantable cardioverter-defibrillator (ICD) represents the only effective protection from SCD. Over the past few years, subcutaneous ICDs (S-ICDs) had represented a well-recognized alternative to transvenous implantable cardioverter-defibrillators (TV-ICDs) in patients who do not require anti-bradycardia or resynchronization therapy. The extravascular design of the S-ICD results in a significant reduction of both pocket and systemic infections when compared to the TV-ICD. However, concerns about the incidence of inappropriate shocks still remain.

Purpose of the study: This retrospective study was designed in order to achieve two aims: 1) to evaluate the rate of inappropriate shocks (IS) and the underlying causes; 2) to investigate the rate of appropriate shocks and device-related complications.

Materials and methods: The present study includes data relating to the subpopulation of patients affected by Brugada Syndrome (BrS) from the “Rhythm Detect” registry. The study population consists of 100 consecutive patients with BrS who underwent de novo implantation of a modern S-ICD (EMBLEM S-ICD, model A209/A219, Boston Scientific Inc., Natick, MA, USA), at 66 Italian centers from January 2016 to December 2020 and who were followed until December 2022. Patients implanted with old generation pulse generators (SQ-RX, model 1010), which were not equipped with a SMART Pass filter and patients with a follow-up period of less than 2 years.

Results: The population includes 100 patients, with an average age of 44 years \pm 12, of which 88 (88%) are male. The S-ICD implantation was performed in primary prevention in 88 cases (88%) and was positioned in a standard subcutaneous pocket in 33 (33%) patients and in an intermuscular pocket in 77 (77%); the two-incision technique was adopted in 91 (91%) procedures. Over a median follow-up of 43 months (28-57 months), 6 inappropriate shocks (IS) occurred (6%), resulting in a 12-month incidence rate of 0.0%. The only causes of IS were T wave oversensing (TWOS) and non-cardiac oversensing, caused by myopotentials or attributable to other sources of interference.

The incidence rate of appropriate shock and complications related to the device were then evaluated. There were 4 (4%) patients who received an appropriate shock (AS) due to a malignant ventricular arrhythmia, with a 12-month incidence rate of 0.0%. The complication rate of the device 12 months after implantation is 3.0%.

Conclusions: According to our results, modern S-ICD implants have proven to represent a valid alternative to TV-ICDs in patients with Brugada Syndrome who do not require antibradycardia stimulation or ATP therapy. However, the potential risk of IS, caused mainly by non-cardiac oversensing, must be considered. Our results suggest the potential positive effect of the modern S-ICD in reducing the incidence of IS due to TWOS. Strategies must be adopted in order to avoid inappropriate shocks.

1. INTRODUZIONE

La Sindrome di Brugada (BrS) è una cardiopatia ereditaria che predispone allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne e morte cardiaca improvvisa¹. In particolare, è una canalopatia autosomica dominante a penetranza incompleta dovuta alla mutazione dei geni che codificano per i canali del sodio e del potassio, espressi nel tessuto miocardico². Oltre 100 mutazioni sono state associate a BrS⁴, delle quali le mutazioni loss-of-function del gene SCN5A, che codifica per la subunità α del canale del sodio $Na_{V1.5}$, sono le più comuni: infatti sono presenti nel 20% dei casi di BrS^{4,5}.

Per quanto riguarda i sintomi, di solito i pazienti sono asintomatici o sperimentano episodi sincopali o di cardiopalmo, i quali si verificano nel 30% della popolazione affetta³. In molti casi la malattia si manifesta unicamente con un evento di tachicardia ventricolare sostenuta o di fibrillazione ventricolare, che portano a morte improvvisa⁶.

All'elettrocardiogramma si presenta con l'aspetto di un blocco di branca destra con sopraslivellamento del tratto ST seguito da un'inversione dell'onda T nelle precordiali destre da V1 a V3¹, non sempre presente al basale ma evidenziabile con un test farmacologico⁶.

1.1 Epidemiologia

La reale prevalenza della BrS rimane sconosciuta, dato che la maggior parte dei pazienti resta asintomatica per tutta la vita e l'aspetto all'ECG può essere intermittente¹. Difatti, esistono altri 2 pattern oltre a al Tipo 1, che a differenza di questo sono più diffusi, sebbene non diagnostici. Specificatamente, in una metanalisi di Shi *et al*⁷ la prevalenza del pattern ECG Brugada di Tipo 1 risulta dello 0,03%, mentre i pattern 2 e 3 sono diffusi nello 0,42% della popolazione in oggetto degli studi analizzati.

La prevalenza nella popolazione mondiale varia da 1 su 5000 a 1 su 2000 a seconda delle aree geografiche: in Europa e in Nord America la prevalenza è più bassa rispetto al Sud-Est asiatico⁸. Una recente metanalisi sulla prevalenza della

Sindrome ha dimostrato che la BrS era più comune nelle popolazioni asiatiche di circa 5 volte rispetto alle popolazioni caucasiche e 32 volte di più rispetto alle popolazioni ispaniche⁹. La prevalenza maggiore è stata riscontrata in Thailandia (0,9% della popolazione generale) e in Iran (0,4%)¹⁰.

Le motivazioni alla base della sua diffusione in Asia risiedono nella genetica: all'inizio si pensava che fosse una patologia determinata da un'unica mutazione del gene SCN5A che codifica per la subunità alfa del canale del sodio; invece è stato dimostrato che altri geni sono implicati nella genesi della BrS, ovvero SCN10A che codifica per la subunità α del canale del sodio $Na_{V1.8}$, quelli che codificano subunità β del $Na_{V1.5}$, geni dei canali del potassio (responsabile della corrente transitoria in uscita, I_{to} , durante la fase 1 del potenziale d'azione) e dei canali del calcio (responsabili della corrente tardiva del calcio, $I_{Ca,L}$, durante la fase 2 del potenziale d'azione). L'effetto è una riduzione relativa del sodio in entrata e della corrente di calcio e un aumento della corrente di potassio in uscita¹¹.

In particolare, fino al 22% degli asiatici possiede un insieme di polimorfismi della regione del promotore del gene SCN5A, che causa una riduzione di espressione del canale del sodio $Na_{V1.5}$ e un ritardo di conduzione¹².

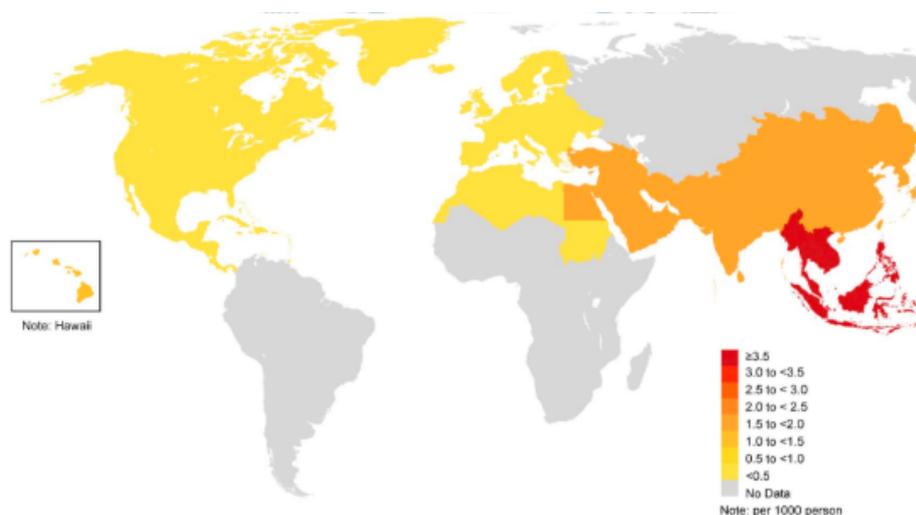


Figura 1: Mappa della prevalenza della Sindrome di Brugada⁶.

1.2 Differenze di genere e età

Per quanto riguarda il sesso, la prevalenza della Sindrome di Brugada è maggiore nei maschi. La proporzione di 10:1 di maschi adulti affetti rispetto a femmine adulte affette ha permesso di avanzare ipotesi sul ruolo degli ormoni sessuali¹² e sulla

differente espressione dei canali sodio, potassio e calcio tra un sesso e l'altro¹³. Un livello inferiore di I_{to} sta alla base del motivo per cui le donne portatrici sono protette dallo sviluppo dell'aspetto elettrocardiografico patologico e delle manifestazioni aritmiche di BrS¹⁴. Nel sesso femminile infatti la conduttanza di $I_{Ca,L}$ è maggiore del 50%, quella di I_{to} è minore del 15-25% e l'accoppiamento tra le giunzioni comunicanti è minore del 35% rispetto al sesso maschile, determinando una ridotta formazione di meccanismi di rientro di fase 2 che possono generare un'aritmia ventricolare maligna¹⁵. Inoltre, nello studio multicentrico di Milman et al.¹⁶ in cui si è approfondito il ruolo dei geni in un campione di 678 persone con BrS ed eventi aritmici, di cui l'8,7% di sesso femminile, si è visto che nel sesso femminile il tasso di mutazione di SCN5A era marcatamente più alto che nel corrispettivo maschile (47,6% vs 27,8%, p value=0,007). Ciò potrebbe rappresentare un importante marker di rischio che consente di predire lo sviluppo di eventi aritmici nella popolazione femminile e in misura minore nei pazienti maschi¹⁶.

Nonostante la BrS sia più diffusa negli adulti rispetto alla popolazione pediatrica, in essa il rischio di sviluppare sintomi è più alto, soprattutto durante gli episodi febbrili¹⁷. Inoltre, la prevalenza della mutazione loss-of-function di SCN5A è maggiore nei bambini che negli adulti. Prima dell'adolescenza non c'è una prevalenza in un sesso rispetto all'altro, in contrasto con la preponderante presenza della patologia nel sesso maschile. Ciò corrobora il ruolo del testosterone nella patogenesi della malattia: si ritiene infatti che i cambiamenti ormonali, che hanno luogo durante la pubertà, interagiscano con il flusso delle correnti ioniche anomale¹⁸.

1.3 Fisiopatogenesi

La patogenesi della Sindrome di Brugada è oggetto di controversie. Sono state elaborate due teorie al fine di spiegare la patogenesi della sindrome: la teoria della ripolarizzazione e la teoria della depolarizzazione. Per facilitare la comprensione di tali teorie, si riporta la spiegazione circa il potenziale d'azione (PA) del cardiomiocita ventricolare.

Il PA inizia dalla fase 0, caratterizzata da una rapida depolarizzazione dovuta alla corrente veloce in entrata mediata da I_{Na} , canale del sodio voltaggio-dipendente. La rapida depolarizzazione, cui è dato il nome di "upstroke", causa un picco di corrente

ionica positiva in entrata chiamato “spike”. Al raggiungimento di tale soglia termina la fase 0 e inizia la fase 1. La fase 1 è contraddistinta da una rapida e transiente ripolarizzazione, causata dall’inattivazione di I_{Na} , dall’attivazione di I_{to} e I_{to} (canali potassio voltaggio-dipendenti rispettivamente veloce e lento) e dall’attivazione di I_{KATP} , che provocano una lieve caduta del potenziale a causa della corrente di potassio transitoria in uscita. Tale caduta è definita “notch”, che influenza l’ampiezza e la durata del successivo plateau, chiamato anche “dome” per la sua forma a cupola. Il dome fa parte della fase 2 ed è mediato dai canali calcio voltaggio-dipendente I_{Ca} e dai canali I_{Ca} di tipo L, che causano una corrente di calcio in entrata e sono i principali responsabili del meccanismo di accoppiamento di eccitazione-contrazione nel miocardio di lavoro. La corrente di calcio in entrata e quella di potassio in uscita quindi sono bilanciate a favore della prima durante la fase 2, a cui segue progressivamente l’inattivazione dei canali calcio. La fase 3 è caratterizzata dalla continua corrente di potassio in uscita che ripolarizza la cellula e ne determina il raggiungimento del potenziale di riposo, che coincide con la fase 4, segnata dall’inattivazione dei canali potassio¹⁹.

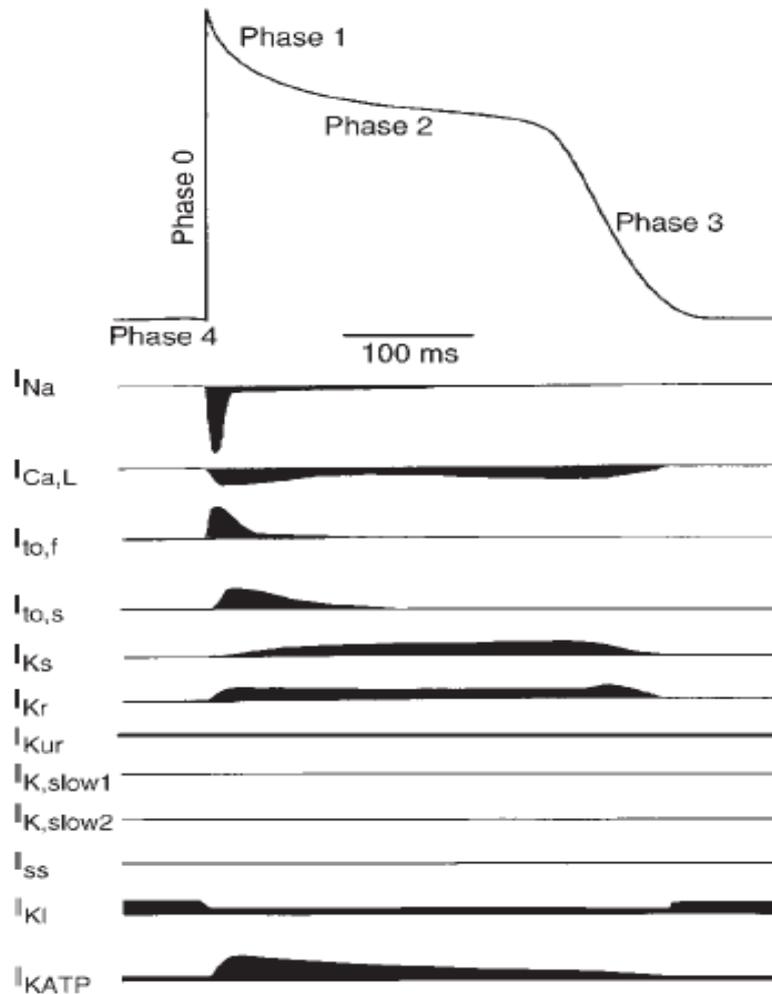


Figura 2: Potenziale d'azione con descrizione dei canali che generano le correnti ioniche. L'attività del canale viene rappresentata dallo spessore aumentato della riga corrispondente. Se l'aumento si posiziona sopra la linea la corrente è in entrata, se sotto la corrente è in uscita¹⁹.

1.3.1 Teoria della ripolarizzazione

Gli esperimenti di Yan e Antzelevitch vennero effettuati su tessuto ventricolare destro canino con perfusione arteriosa di pinacidile, un farmaco che apre i canali I_{to} . La corrente generata dal canale I_{to} è responsabile del notch della fase 1 del PA, che durante l'esperimento con la somministrazione di pinacidile si accentuò nel versante ventricolare epicardico rispetto a quello endocardico e nel ventricolo destro rispetto a quello sinistro, in particolare a livello del RVOT²⁰. Questa ipotesi spiega che la principale corrente ionica alla fine della fase 1 è uscente e provocata da

I_{to} e la differenza di potenziale tra il versante epicardico e quello endocardico di tale corrente genera la creazione di un gradiente trasmurale che accentua il normale notch presente nel PA, causando la perdita del cosiddetto dome (il plateau, dalla sua forma a cupola) del PA epicardico e il marcato accorciamento del PA stesso. All'elettrocardiogramma questo determina sia la formazione dell'onda J, definita come punto di giunzione del QRS con il segmento ST all'ECG (ovvero riflette la fine della depolarizzazione con l'inizio della ripolarizzazione sulla curva del potenziale d'azione), sia l'elevazione del tratto ST. In contemporanea alla somministrazione di pinacidile si infuse un inibitore di I_{to} , ovvero la 4-amminopiridina (4-AP), che ha ripristinato il dome del PA epicardico e normalizzato il segmento ST. Similmente si ottenne con la chinidina e la disopiramide, due antiaritmici di classe IA²¹. Tale studio mette in luce il ruolo più diretto di I_{to} nella genesi del meccanismo di rientro di fase 2 rispetto al canale I_{Na} .

È risaputo che nella BrS gli eventi aritmici si manifestano principalmente durante il sonno, quando la frequenza cardiaca è ridotta per la riduzione del tono simpatico e l'aumento del tono vagale²¹. In un difetto di depolarizzazione, il notch nella fase 1 dovrebbe accentuarsi con l'aumento della frequenza cardiaca o in caso di battiti prematuri, mentre in un difetto di ripolarizzazione l'ampiezza dell'onda J diminuisce perché a causa del lasso di tempo ridotto per lo sviluppo del PA I_{to} non si attiva. Inoltre, la chinidina dovrebbe aumentare la corrente di potassio in uscita e favorire l'insorgenza di circuiti di rientro che scaturiscono aritmie ventricolari nella BrS. Ciò, tuttavia, non succede perché il farmaco inibisce anche I_{to} , come dimostrato da Szél e Antzelevitch²². Infatti, i risultati del loro studio dimostrano l'ipotesi che la chinidina sopprime il meccanismo di rientro della fase 2 e l'attività potenziale tardiva.

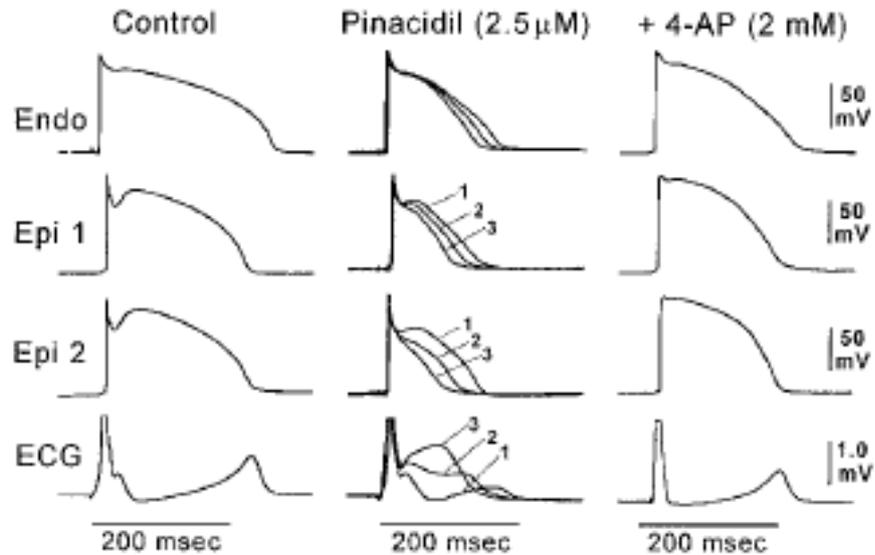


Figura 3: Morfologia dei PA a livello endocardico, epicardico e corrispondenza con ECG nei controlli (sinistra), dopo somministrazione di pinacidile (al centro) e dopo somministrazione di 4-aminopiramide (a destra) durante l'esperimento di Yan e Antzelevich¹⁶.

1.3.2 Teoria della depolarizzazione

La teoria della depolarizzazione è stata proposta perché i pazienti con BrS hanno un ritardo di conduzione intracardiaco a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) rispetto al resto del ventricolo destro che all'ECG si manifesta con l'elevazione del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre V1-V3. Si tratta del pattern ECG di Tipo 1: tale deflessione positiva si spiega perché nella prima fase del ciclo cardiaco il potenziale di membrana del ventricolo destro è più positivo del potenziale di membrana del RVOT, per cui la corrente passa dal primo al secondo avvicinandosi all'elettrodo precordiale destro V2, determinando come esito l'elevazione del tratto ST. A questa segue un'onda T negativa causata dalla successiva inversione di corrente e di direzione del circuito. Il ritardo intracardiaco è dovuto a mutazioni loss-of-function del canale del sodio SCN5A che portano quindi ad una ridotta corrente entrante I_{Na} , con rallentamento della fase 0 del PA e conseguentemente dell'intero PA²³.

Un recente articolo di Zhang, Brugada *et al.*²³ ha dimostrato, tramite un esperimento effettuato con simulazioni computerizzate in 1D e tessuto ventricolare di porcellino

d'India e di uomo in 2D, che le alterazioni cinetiche del canale I_{Na} non hanno un ruolo esclusivamente indiretto, ma causano i meccanismi di rientro di fase 2 anche in assenza di I_{to} . In particolare, la morfologia del PA nel caso di un'inattivazione di I_{Na} trovata nell'esperimento è più simile alla morfologia del PA di un cardiomiocita ventricolare di un paziente con BrS rispetto a quella determinata da I_{to} . La differenza consiste nel ruolo assunto da $I_{Ca,L}$, la cui attività risulta ritardata piuttosto che ridotta come nel meccanismo mediato da I_{to} .

Tale ipotesi va di pari passo con la teoria organica, secondo cui, sebbene nei pazienti con BrS debbano essere escluse alterazioni strutturali per definire la sindrome, in alcuni studi che hanno analizzato il tessuto miocardico tramite biopsia endomiocardica (BEM) o analisi istopatologica post-mortem sono state individuate anomalie strutturali nel ventricolo destro e in particolar modo nel RVOT. Martini *et al.*²⁵, già nel 1989, segnalavano dei casi clinici di pazienti con cuori affetti di fibrosi interstiziale non solo a livello di queste aree, ma anche a livello del tessuto di conduzione specializzato del fascio di His distale e delle aree prossimali delle branche di destra e sinistra. Ciò spiegherebbe la genesi dei potenziali tardivi ed elettrogrammi frazionati dal punto di vista eziopatologico. Diversi pazienti con BrS con multipli shock appropriati del ICD su episodi di aritmie ventricolari ricorrenti che non rispondevano alla terapia medica sono stati sottoposti a mappatura epicardica, che ha evidenziato la presenza di depolarizzazione ritardata a livello dell'epicardio del RVOT anteriore e potenziali tardivi. L'ablazione con catetere a radiofrequenza di tali siti può ridurre significativamente la suscettibilità allo sviluppo di aritmie maligne e anche delle manifestazioni ECG della BrS, come dimostrato da Nademanee *et al.*²⁶.

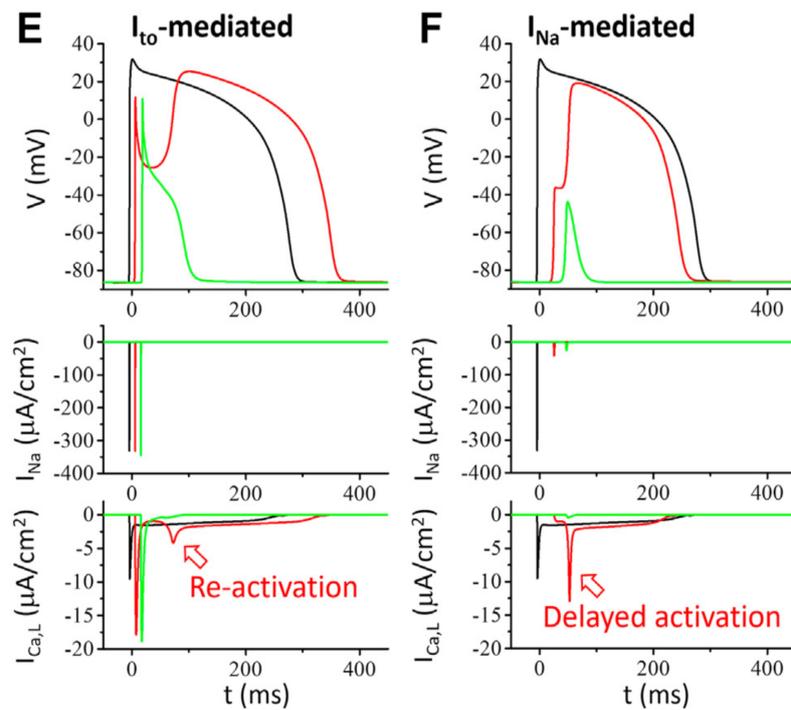


Figura 4: (E) Morfologia del PA mediato da Ito (sopra), attività del canale INa (in mezzo) e del canale ICaL (sotto) nel meccanismo di rientro di fase 2 mediato da Ito; (F) Morfologia del PA mediato da INa (sopra), attività dei canali INa (in mezzo) e ICaL (sotto) del meccanismo di rientro di fase 2 mediato da INa²⁶.

1.4 Diagnosi

In base delle raccomandazioni dell'European Society of Cardiology (ESC) del 2022²⁷, la diagnosi si effettua in caso di pattern Brugada di Tipo 1 spontaneo o indotto da febbre/test provocativo farmacologico all'ECG. Tale pattern è caratterizzato dal soprasslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm (0,2 mV) in ≥ 1 derivazione tra le precordiali destre V1 o V2, posizionate nel 2°, 3° o 4° spazio intercostale. È necessario anzitutto escludere possibili condizioni che possono mimare la BrS per somiglianza del pattern elettrocardiografico, ovvero le cosiddette fenocopie²⁸.

Il test provocativo con bloccanti dei canali del sodio aiuta a diagnosticare la BrS nei pazienti con sintomi e pattern BrS di Tipo 2 o 3, considerati non diagnostici. Questi due pattern hanno l'aspetto di blocco di branca destra (RBBB, *Right Bundle Branch Block*) incompleto con soprasslivellamento del tratto ST $\geq 0,1$ mV e $< 0,1$ mV rispettivamente, seguito da un'onda T bifasica o positiva. La somministrazione di ajmalina/flecainide/pilsicainide causa la conversione del pattern non diagnostico

a pattern BrS di Tipo 1; tale test, tuttavia, non è specifico come inizialmente presunto, con falsi positivi nel 2-4% dei pazienti sani e in una percentuale maggiore in pazienti con tachicardia da rientro AV nodale o una via accessoria²⁹.

Il test genetico non è dirimente, perché solo il 20% della popolazione affetta possiede la mutazione genetica di SCN5A e spesso anche nelle famiglie con positività genetica si riscontra un'alta variabilità di fenotipi³⁰.

Sebbene dal punto di vista sintomatologico un terzo dei pazienti manifesta episodi ricorrenti di sincope, la maggior parte risulta asintomatica. Per facilitare la diagnosi di questi soggetti la *Consensus Conference* del 2013 ha chiarito quali sono gli elementi a supporto della diagnosi:

1) Attenuazione dell'elevazione del tratto ST al picco del test da sforzo e ricomparsa durante la fase di recupero. In alcuni pazienti tuttavia, soprattutto quelli con mutazione di SCN5A, si verifica più facilmente un'accentuazione del sopraslivellamento del tratto ST durante l'esercizio.

2) Presenza di blocco atrioventricolare di I grado (BAV I grado) e deviazione assiale sinistra del QRS.

3) Presenza di fibrillazione atriale.

4) Presenza di potenziali tardivi all'ECG ad alta risoluzione.

5) QRS frammentato.

6) Alternanza ST-T, blocco di branca sinistro (LBBB) spontaneo, battiti prematuri ventricolari (PVC o BEV, *Premature Ventricular Contractions o Battiti Ectopici Ventricolari*).

7) Periodo refrattario effettivo (o assoluto) ventricolare < 200 ms registrato durante uno studio elettrofisiologico (EPS, *ElectroPhysiological Study*) e un intervallo HV (His-Ventricoli) > 60 ms.

8) Assenza di patologia strutturale cardiaca, compresa l'ischemia miocardica³¹.

Durante la *Consensus Conference* del 2015 sulle *J-wave syndromes*, di cui la BrS fa parte, gli esperti fecero luce su alcuni aspetti dubbi relativi alla diagnosi della patologia³². In particolare, per evitare che alcuni pazienti in realtà non affetti venissero classificati come tali sulla base della sola positività al test provocativo con bloccanti del sodio, si decise che questa sottocategoria dovesse avere anche dei

critéri clinici da rispettare, ovvero: pregresso episodio di TV polimorfa o di FV documentato, episodio di sincope di probabile causa aritmica, un'anamnesi familiare positiva per morte cardiaca improvvisa in un parente di età < 45 anni con autopsia negativa, presenza di ECG *coved-type* in altri membri della famiglia o respirazione agonica notturna. Inoltre, si propose di adottare uno score che andasse a supporto della diagnosi e si basasse sulla letteratura, ovvero lo *Shanghai Score*. Tale sistema si basa sul calcolo del punteggio delle quattro categorie raffigurate in Figura 5, e considera diagnostico un punteggio $\geq 3,5$; la diagnosi è invece probabile se il punteggio è compreso tra 2 e 3 e improbabile se < 2.

	Points
I. ECG (12-Lead/Ambulatory)	
A. Spontaneous type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3.5
B. Fever-induced type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3
C. Type 2 or 3 Brugada ECG pattern that converts with provocative drug challenge	2
<i>*Only award points once for highest score within this category. One item from this category must apply.</i>	
II. Clinical History*	
A. Unexplained cardiac arrest or documented VF/polymorphic VT	3
B. Nocturnal agonal respirations	2
C. Suspected arrhythmic syncope	2
D. Syncope of unclear mechanism/unclear etiology	1
E. Atrial flutter/fibrillation in patients <30 years without alternative etiology	0.5
<i>*Only award points once for highest score within this category.</i>	
III. Family History	
A. First- or second-degree relative with definite BrS	2
B. Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada aggravating drugs) in a first- or second-degree relative	1
C. Unexplained SCD <45 years in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
<i>*Only award points once for highest score within this category.</i>	
IV. Genetic Test Result	
A. Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5

Figura 5: Shanghai Score System. VF: fibrillazione ventricolare; VT: tachicardia ventricolare; SCD: morte cardiaca improvvisa.

1.5 Diagnosi differenziale

Come precedentemente detto, per diagnosticare la BrS è necessario anzitutto escludere l'assenza di patologie strutturali e distinguerla dalle fenocopie, che all'ECG mimano l'aspetto dei pattern BrS. Tra queste, le più confondibili sono il RBBB atipico, la sindrome da ripolarizzazione precoce (ERS, *Early Repolarization Syndrome*), la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e alcuni squilibri elettrolitici come l'iperkaliemia e l'ipercalcemia²⁸.

1.5.1 Blocco di branca destro atipico

Il blocco di branca destro completo è caratterizzato da una durata QRS maggiore o uguale a 120 millisecondi, mentre quello incompleto ha un QRS compreso tra 110 e 120 ms; nelle derivazioni V1 e V2 è presente un pattern rSr', mentre nelle derivazioni I e V6 l'onda S ha una durata maggiore dell'onda R oppure maggiore di 40 millisecondi. Nelle derivazioni V5 e V6 è presente un normale tempo di picco dell'onda R, mentre nella derivazione V1 il tempo di picco dell'onda R è maggiore di 50 millisecondi. Le onde T tendono ad essere discordanti rispetto al vettore QRS terminale e ciò si traduce in onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre e onde T verticali nelle derivazioni precordiali sinistre³³. L'utilizzo della dicitura "RBBB atipico" non è raccomandato³³, tuttavia con essa si indica all'elettrocardiogramma la presenza di un'onda R ampia, confusa e intaccata sulle derivazioni I e aVL, insieme a una deviazione dell'asse verso sinistra (Figura 6)³⁴.

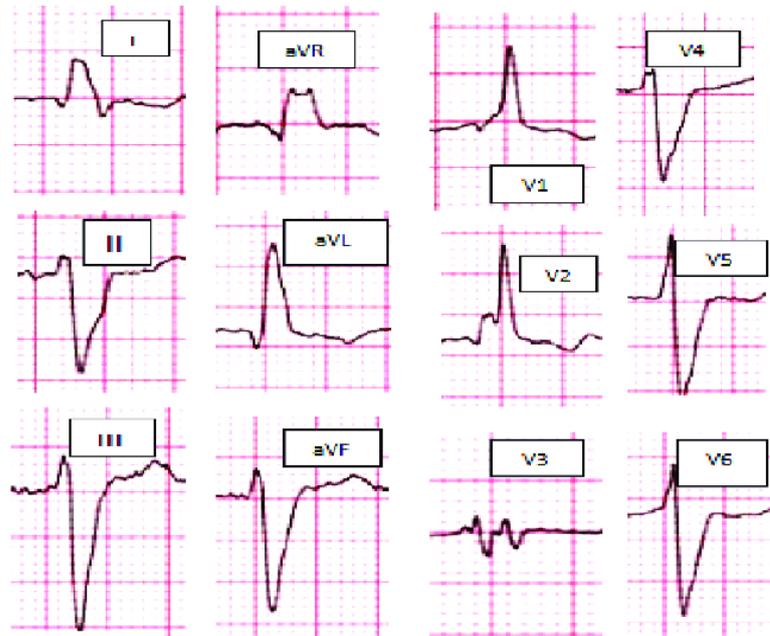


Figura 6: RBBB atipico e le sue caratteristiche²⁸.

Il pattern BrS di Tipo 1 “coved-type” risulta più facilmente distinguibile dal blocco di branca destra (RBBB) incompleto rispetto ai pattern di Tipo 2 e 3. Infatti questi sono caratterizzati da un QRS > 110 ms ma < 120 ms e hanno un aspetto di RBBB incompleto essi stessi. Epidemiologicamente infatti il RBBB incompleto è diffuso nel 3% della popolazione^{35,36}. Per ovviare alla difficoltà di diagnosticare la BrS in pazienti con RBBB atipico, si è cercato di trovare dei criteri elettrocardiografici che li distinguessero.

Uno studio di Chevallier et al. ha raccolto 38 pazienti consecutivi del Centre Hospitalier Universitaire Vaudois di Losanna³⁷ che avevano un pattern BrS di Tipo 2 o 3 all'elettrocardiogramma. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'infusione di ajmalina (AAD, *AntiArrhythmic Drug* challenge, 1 mg/kg ev, 10 mg in 10 minuti), con lo scopo di slatentizzare il pattern BrS di Tipo 1. Di 38, 14 sono risultati positivi al test. L'esame si è svolto valutando l'ECG prima e durante l'infusione, in particolare analizzando due angoli: l'angolo α , compreso tra una linea verticale e la pendenza discendente dell'onda r', e l'angolo β , compreso tra la pendenza ascendente dell'onda S e quella discendente dell'onda r', come dimostrato in figura 7A. In figura 7B si nota come i pazienti con test all'ajmalina positivo abbiano angoli α e β più grandi rispetto a quelli dei pazienti con AAD negativo, a causa di una più leggera pendenza discendente dell'onda r'. Inoltre, comparando le caratteristiche

elettrocardiografiche basali tra i 2 gruppi di pazienti, i pazienti con AAD positivo avevano un PR più prolungato rispetto al gruppo con AAD negativo. La misurazione degli angoli α e β e degli score da essi derivati ha dimostrato di avere un valore predittivo negativo (VPN) alto, che ha superato il 90 % quando sono esclusi dall'analisi statistica i pazienti con cardiopatia strutturale sottostante³⁷.

Il RBBB (completo e incompleto) può tuttavia mascherare la presenza di BrS, vista la morfologia molto simile. In uno studio di Maury et al.³⁸, sono stati analizzati 325 ECG di pazienti con BrS in modo retrospettivo. La durata media del QRS era di 109 ± 19 ms. Il RBBB era presente in 90 pazienti (28%; completo in 75 e incompleto nel 15%) ed era più spesso presente nei pazienti con BrS di Tipo 1 indotto dal test provocativo rispetto che nei pazienti con pattern BrS di Tipo 1 spontaneo (33% vs 20%, $p = 0,01$).

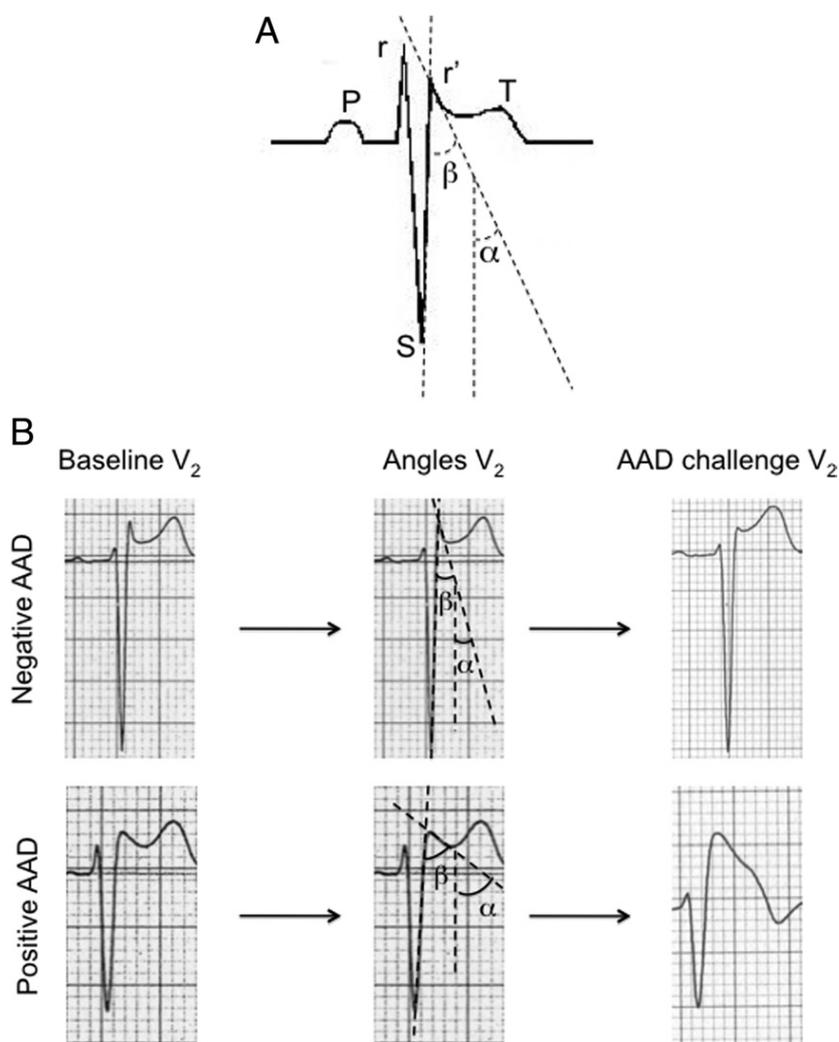


Figura 7: (A): Misurazione degli angoli α e β all'elettrodo V₂, che mostra un RBBB incompleto, α e β misurano rispettivamente 19° e 28°. (B): Esempi rappresentativi di test negativo (riga superiore) e positivo (riga inferiore) al test con ajmalina (AAD). La prima colonna mostra la derivazione V₂ al basale. Si noti che entrambi i pazienti mostravano un pattern di RBBB incompleto con sopraslivellamento del tratto ST tipico del pattern di Brugada di tipo 2. La seconda colonna mostra le misurazioni degli angoli α e β . La terza colonna mostra la derivazione V₂ dopo l'infusione di ajmalina. Il paziente negativo all'AAD aveva angoli più piccoli rispetto al paziente risultato positivo all'AAD (11° e 15° contro 59° e 66°, rispettivamente)²⁹.

1.5.2 Ripolarizzazione precoce negli atleti

La ripolarizzazione precoce (ER, *Early Repolarization*) è un'anomalia elettrocardiografica caratterizzata da un'elevazione del punto J, ovvero il punto di congiunzione tra la fine del complesso QRS e l'inizio del tratto ST, di almeno 0,1

mV dal baseline e in due derivazioni contigue. Il punto J rappresenta dunque il punto di innesco della fase di ripolarizzazione dei miocardiociti³⁹. È tipica degli atleti di alto livello per via dell'ipertono vagale. Una variante meno diffusa di ER entra in diagnosi differenziale con la Sindrome di Brugada perché si localizza a livello delle derivazioni precordiali destre (da V1 a V3) ed è contraddistinta dall'elevazione del tratto ST e un'onda T negativa, molto simile all'aspetto "coved-type" del pattern BrS di Tipo 1. In uno studio in parte patavino di Zorzi *et al.*⁴⁰ atleti sani con ER con variante anteriore sono stati messi a confronto con pazienti affetti da BrS con pattern di Tipo 1 all'ECG. In particolar modo è stato comparato il rapporto ST_J/ST_{80} (i.e. Corrado index) tra i due gruppi, che esprime il quoziente tra l'elevazione del tratto ST a livello dell'onda J e l'elevazione del tratto ST a 80 ms dopo l'onda J. Un Corrado index > 1 indica un ST discendente o downsloping ed è stato riscontrato in tutti i pazienti del gruppo con BrS; il rapporto < 1 indica che il tratto ST è ascendente o upsloping, ed è stato riscontrato in tutti gli atleti tranne 2 (p value $< 0,001$). Tale studio ha confermato che il ritrovamento di un Corrado index < 1 è un parametro molto accurato per la diagnosi differenziale tra ER e BrS, con sensibilità del 97% e specificità del 100%⁴¹. La causa dell'elevazione del tratto ST negli atleti di alto livello risiede nell'aumentato tono vagale, che riduce parzialmente l'ampiezza della fase di plateau del potenziale d'azione, non provocando tuttavia quello che l'acetilcolina causerebbe in un paziente affetto da BrS, ovvero il meccanismo di rientro di fase 2 e la genesi di aritmie ventricolari che portano a SCD⁴¹.

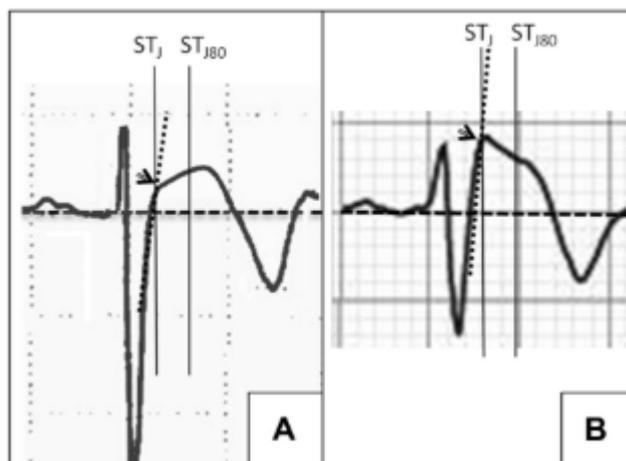


Figura 8: Morfologia dei pattern e metodi di misurazione dell'elevazione del segmento ST nell'ECG dell'atleta (A) rispetto all'ECG di Brugada (B). Le linee verticali segnano ST_J e ST_{J80}, dove le ampiezze dell'elevazione del tratto ST vengono calcolate. Quando l'offset del complesso QRS era difficile da definire a causa della pendenza graduale verso il segmento ST, il punto J era estrapolato come il punto in cui il segmento ST interseca la tangente della pendenza della parte terminale del QRS estesa verso l'alto (freccia)⁴⁰

1.5.3 Sindrome della Ripolarizzazione Precoce

A differenza della forma benigna di ripolarizzazione precoce, la sindrome vera e propria (ERS) è caratterizzata da un'onda J con aspetto downsloping. Antzelevitch *et al.* hanno descritto i 3 sottotipi di ERS a seconda delle derivazioni interessate e del rischio aritmico associato⁴²:

- Tipo 1: ER nelle derivazioni precordiali laterali, la forma benigna e più tipicamente diffusa negli atleti di alto livello;
- Tipo 2: ER nelle derivazioni inferiori e infero-laterali, associata sia a forme benigne che a FV idiopatica;
- Tipo 3: ER nelle derivazioni inferiori, infero-laterali e precordiali destre. Questo caso è associato a storm aritmici di TV o FV.

La similarità con la BrS è evidente quindi all'aspetto elettrocardiografico e dal rischio aritmico che ne deriva. Di conseguenza anche il trattamento è analogo: in pazienti con elevato rischio aritmico è preferibile impiantare un ICD, sia in prevenzione primaria che secondaria. Inoltre, entrambe le sindromi rispondono al trattamento con isoprotenerolo (β -adrenergico) e chinidina. Gli aspetti divergenti

delle due sindromi riguardano la localizzazione della patologia: nella BrS la regione cardiaca affetta è tipicamente il RVOT, mentre la ERS si localizza principalmente a livello della parte inferiore del ventricolo sinistro. Nella BrS, inoltre, possono presenti alterazioni strutturali cardiache non visibili ai normali esami di imaging, ma tramite esami più invasivi come la biopsia endomiocardica (BEM); nella ERS non sono presenti anomalie⁴³.

1.5.4 Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è una patologia contraddistinta da sostituzione fibroadiposa a livello primario del ventricolo destro, ed è geneticamente determinata. Infatti, i geni coinvolti sono quelli che codificano per il desmosoma, ovvero un tipo di giunzione cellulare che si localizza principalmente negli epiteli. La patologia si trasmette in modo autosomico dominante e può coinvolgere il ventricolo destro, il sinistro o entrambe le camere ventricolari (le ultime due forme sono meno frequenti). Tra i pazienti affetti da ARVC, c'è una sottopopolazione con aspetto clinico e elettrocardiografico simile ai pazienti affetti da BrS, perché è spesso soggetta a TV polimorfica e l'ECG ha morfologia coved-type. Questi casi sono considerati forme precoci di ARVC perché non sono ancora visibili modifiche strutturali macroscopiche agli esami di imaging come ecocardiografia o CMR. Inoltre, si è visto che il 16% dei pazienti con ARVC risulta positivo al test provocativo farmacologico con bloccanti dei canali sodio. Studi sperimentali molecolari suggeriscono che la genesi dei fenotipi sovrapposti di ARVC e la BrS può derivare dall'origine comune del “connessoma”, che è una rete proteica situata nei dischi intercalari dove desmosomi e canali del sodio regolano insieme l'adesione e l'eccitabilità dei miocardiociti. La perdita di espressione delle proteine desmosomiali della ARVC può quindi causare una concomitante disfunzione dei canali del sodio con riduzione della corrente in entrata, determinando quindi somiglianza nell'aspetto ECG. Viceversa, la mutazione loss-of-function del canale del sodio I_{Na} può determinare la perdita di integrità tra i cardiomiociti, coinvolgendo i desmosomi⁴⁴.

1.6 Stratificazione del rischio aritmico

La valutazione del rischio di sviluppare aritmie ventricolari e di sperimentare SCD è ancora oggi oggetto di dibattito. L'arduo compito di comprendere e attuare il tipo di strategia terapeutica adatto per ciascun paziente affetto da BrS si basa sulla valutazione dell'aspetto clinico, elettrocardiografico e elettrofisiologico.

1.6.1 Sintomatologia

I fattori clinici che influenzano il potenziale sviluppo di aritmie ventricolari sono gli episodi di morte cardiaca abortita, l'anamnesi personale positiva per sincope di origine aritmica e l'aspetto ECG BrS di Tipo 1⁴⁵. Bisogna però considerare che due terzi delle persone affette sono asintomatiche e solo un terzo sperimenta sincope⁴⁶.

Nel registro FINGER il tasso di incidenza di eventi aritmici maggiori era del 0.5% nei pazienti asintomatici⁴⁷. Nello studio di Gaita et al.⁴⁸, che ha analizzato il rischio aritmico in 1149 pazienti con un follow-up massimo di 22 anni, si è visto che gli asintomatici con pattern BrS di Tipo 1 indotto da test farmacologico hanno un rischio estremamente basso (rischio di eventi aritmici annuale: 0,03%). Questo tipo di pazienti deve seguire quantomeno delle raccomandazioni comuni per tutti, in particolare riguardo allo stile di vita: evitare pasti eccessivi e l'abuso alcolico, oltre che di sostanze stupefacenti come la cocaina e farmaci come gli antiaritmici di classe IC⁴⁹ e devono essere consapevoli della necessità di follow-up regolari, con ripetizione di ECG e ECG-Holter a 12 derivazioni sia standard che con le derivazioni V1 e V2 alte.

Nei pazienti asintomatici la presenza di un pattern BrS di Tipo 1 spontaneo è un fattore di rischio aritmico, soprattutto considerando la prolungata aspettativa di vita dei pazienti poiché spesso giovani. A tali pazienti si propone l'esecuzione di uno studio elettrofisiologico (EPS), che, sebbene abbia dimostrato di avere un valore predittivo positivo elevato, è ancora oggi oggetto di controversie. Nello studio di Gaita et al.⁴⁸, l'induzione di TV/FV all'EPS ha dimostrato di predire l'evento aritmico: in particolare, si è visto che i positivi all'EPS avevano un rischio di evento aritmico annuale più alto rispetto ai negativi (0,7% vs 0,2%, p value = 0,035).

La sincope è definita come una breve e transitoria perdita di coscienza causata da un ridotto afflusso generalizzato di sangue⁵⁰ ed è un fattore di rischio riconosciuto da tutti gli studi: tra il 17% e il 62% dei pazienti con sincope affetti da BrS avrà un nuovo evento aritmico a rischio di SCD da 48 a 84 mesi dopo la diagnosi⁵. Lo studio PRELUDE ha riportato inoltre che i pazienti con un rischio più elevato di eventi aritmici sono quelli caratterizzati da episodi di sincope in combinazione con il pattern BrS di Tipo 1 spontaneo⁴⁵. L'aspetto problematico risiede nello stabilire il tipo di sincope, che spesso ricade sulla descrizione dell'evento da parte del paziente.

È necessario eseguire una valutazione per escludere la natura vasovagale delle sincopi nei pazienti con BrS, poiché sono eventi usuali che non sembrano aumentare il rischio di aritmie ventricolari durante il follow-up⁵¹. L'impianto del loop recorder (ILR) può essere d'aiuto in tal caso perché permette di registrare un ECG continuamente, monitorando quindi l'insorgenza di disturbi della conduzione che possono scaturire la sincope.

Di recente il *BruLoop study*⁵² ha indagato sul tasso di eventi aritmici in pazienti con sincope o cardiopalmo e di correlarli in base ai ritrovamenti elettrocardiografici dell'ILR, confrontandoli coi pazienti asintomatici ugualmente sottoposti a impianto di ILR. Tra i pazienti sintomatici, il tasso di eventi aritmici è stato del 30,7% contro il 10% dei pazienti asintomatici (p value = 0,001).

Una correlazione tra i sintomi prima dell'impianto di ILR e l'evento aritmico alla registrazione con ILR è stata riscontrata in più di metà dei pazienti: è stato registrato il 6% degli eventi ventricolari tra i pazienti impiantati per sincope e il 9% tra pazienti impiantati per palpitazioni. Durante il follow-up sono stati riscontrati episodi di sincope ricorrenti, di cui il 22,4% era su base aritmica. Il tipo di aritmie rilevato dall'ILR nei pazienti con sincope e in quelli con palpitazioni era diverso. I pazienti con sincope tendono a sperimentare più bradiaritmie e aritmie ventricolari, mentre quelli con palpitazioni hanno maggiori probabilità di sperimentare aritmie atriali. Lo stato dei sintomi, sia sincope che cardiopalmo, può quindi essere utilizzato per guidare l'impianto dell'ILR e di conseguenza le scelte cliniche. Ciò rappresenta un considerevole passo avanti rispetto alle attuali linee guida, dove solo i pazienti con sincope sono considerati candidati idonei per l'impianto di ILR⁵².

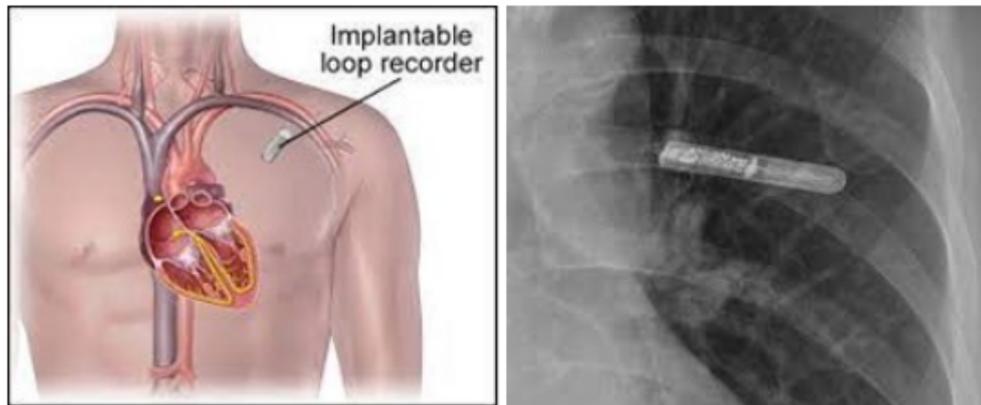


Figura 9: (A) Disegno dimostrativo dell'Implantable Loop Recorder; (B) Radiogramma in proiezione antero-posteriore di un impianto di IRL.

1.6.2 Parametri elettrocardiografici

Il pattern BrS di Tipo 1 all'elettrocardiogramma è il principale fattore di rischio di eventi aritmici, con un tasso di eventi aritmici annuo che va dallo 0.81% in pazienti asintomatici al 2.3% in soggetti sintomatici⁵³. Inoltre, se il pattern BrS di Tipo 1 è spontaneo aumenta il rischio di aritmie ventricolari di 3-4 volte rispetto ai pazienti con pattern indotto farmacologicamente⁵⁴. Sono stati suggeriti diversi marcatori non invasivi di rischio aritmico: tra questi distinguiamo anomalie della conduzione e della ripolarizzazione. Le anomalie della conduzione includono il blocco atrioventricolare di I grado (BAV), la presenza di frammentazione del QRS, l'elevazione del tratto ST durante il recupero dall'esercizio, la presenza di potenziali tardivi⁵, l'aumento dell'ampiezza dell'onda S⁵⁵ e l'onda R prominente in aVR⁵⁶. Le anomalie della ripolarizzazione consistono in prolungamento dell'intervallo QTc e pattern di ripolarizzazione precoce nelle derivazioni inferiori e laterali⁵⁶.

La presenza di BAV di I grado all'ECG basale è un fattore indipendente predittore di eventi aritmici maligni. Infatti nello studio di Migliore *et al*⁵⁷ i pazienti con BAV di primo grado più spesso presentavano un QRS più ampio con vari gradi di RBBB e deviazione superiore dell'asse cardiaco. Inoltre, il BAV di primo grado è risultato un predittore più potente di FV/SCD (HR 4,65) rispetto al pattern BrS di Tipo 1 spontaneo (HR 1,84). Il BAV di I grado è un considerevole fattore di rischio perché è associato a un'importante riduzione di I_{Na} .

Nello studio di Calò *et al.*⁵⁵ anche la presenza di un'onda S ampia nella derivazione I ($\geq 0,1$ mV e/o ≥ 40 ms) è considerata un potente predittore di aritmie ventricolari pericolose per la vita in pazienti con pattern ECG di Tipo I alla presentazione.

Infine, tra le anomalie della ripolarizzazione si annoverano il pattern di ripolarizzazione precoce a livello delle derivazioni infero-laterali, l'allungamento dell'intervallo QTc e del T-peak–T-end⁵.

1.6.3 Caratteristiche generali e test genetico

La Sindrome di Brugada è una patologia più frequente nel sesso maschile rispetto al sesso femminile, con rischio più alto di eventi aritmici nei maschi con età inferiore ai 40 anni⁵⁴. Nello studio FINGER⁴⁷ è stato dimostrato che nei pazienti di genere maschile il primo evento aritmico si verificava prima rispetto al sesso femminile, ma questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica (tasso medio di eventi all'anno, 3,0% per gli uomini contro 0,9% per donne, p value = 0,08).

Sieira *et al.*⁵⁸ hanno riportato il tasso più alto di eventi aritmici (26%) in pazienti di sesso femminile facente parte di una larga coorte di pazienti con pattern ECG di Tipo 1 spontaneo. Lo studio SABRUS⁵⁹ ha raccolto la più ampia coorte di pazienti con BrS con eventi avversi (n=678) e ha confermato la ridotta frequenza di eventi aritmici nella popolazione femminile (8,7%, p=0,001), soprattutto in quella di etnia asiatica.

L'anamnesi familiare positiva per morte cardiaca improvvisa (SCD) non è un fattore predittivo positivo per eventi aritmici. Nello studio FINGER⁴⁷ la storia familiare di SCD non era predittiva di eventi aritmici né tra i pazienti sintomatici, né tra i pazienti asintomatici.

Il ruolo del test genetico non è predittivo per eventi aritmici, per via della bassa sensibilità del test, per la ridotta percentuale di pazienti positivi e per l'alto grado di eterogeneità nelle mutazioni trovate⁵⁴.

1.6.4 Studio elettrofisiologico endocavitario

Lo studio elettrofisiologico endocavitario (EPS) consente di eseguire una stimolazione ventricolare programmata (SVP) nei pazienti con BrS. Il protocollo maggiormente adottato prevede la misurazione degli intervalli AH e HV al basale,

seguito dalla SVP in due punti (all'apice del ventricolo destro e al RVOT) con due cicli diversi di *drive* (600 e 400 ms) e un massimo di tre extrastimoli, il cui intervallo di accoppiamento minimo è di 200 ms⁴⁵. L'EPS è caratterizzato, tuttavia, da una bassa specificità con un alto numero di falsi positivi, dettato anche dall'adozione di un protocollo aggressivo con tre extrastimoli. La positività al test si ottiene con l'induzione di tachicardia ventricolare polimorfa sostenuta, fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare con instabilità emodinamica.

Il suo ruolo predittivo nella stratificazione del rischio aritmico non è del tutto chiaro. Brugada *et al.*⁶⁰ hanno dimostrato che l'induzione di TV/FV al ha un valore predittivo nell'individuare una popolazione con un rischio aritmico più alto durante il follow-up, ma ciò inizialmente non era stato confermato da altri studi⁴⁸. Questi risultati contrastanti identificano la causa nell'utilizzo di protocolli differenti e nell'eseguire l'EPS in pazienti di vario tipo, che avessero o meno il pattern ECG di Tipo 1 spontaneo. Una metanalisi del 2016⁶⁰ ha dimostrato che l'induzione di aritmie ventricolari sostenute durante l'EPS era associata a un maggior rischio futuro di aritmie ventricolari. Lo studio di Gaita *et al.*⁴⁸ ha confermato tale ruolo nella stratificazione del rischio aritmico in pazienti con sincope di origine ignota, dato dal fatto che i pazienti positivi sono andati incontro a eventi aritmici maggiori a differenza dei pazienti negativi al test (27% vs 0%). Nei pazienti asintomatici, l'esecuzione del test con due extrastimoli rappresenta ad oggi l'unico strumento valido di cui si dispone per stratificare il rischio dei pazienti asintomatici di Brugada insieme ad un'attenta valutazione dell'ECG⁴⁸.

1.7 Opzioni terapeutiche

Le raccomandazioni sullo stile di vita valgono per tutti i pazienti affetti a prescindere dalla loro clinica. Essi devono evitare i pasti eccessivi, l'abuso di alcol e l'assunzione di alcuni farmaci e sostanze stupefacenti. La lista di farmaci e sostanze è consultabile al sito www.brugadadrugs.org⁴⁹, tra le quali risultano i bloccanti del sodio (ajmalina, flecainide, propafenone), antipsicotici (amitriptilina, clomipramina, litio), anestetici (bupivacaina, propofol) e altre sostanze (acetilcolina, cocaina). È necessario inoltre effettuare uno screening ai familiari dei

pazienti affetti per morte cardiaca improvvisa⁵². A seconda del rischio aritmico a cui vanno incontro, i pazienti saranno indirizzati verso percorsi terapeutici differenti. I pazienti asintomatici e con pattern ECG di Tipo 1 indotto da ajmalina dovranno solo applicare le norme per uno stile di vita sano e ridurre la temperatura corporea in occasione di febbre con antipiretici.

1.7.1 Defibrillatore Cardiaco Impiantabile (ICD)

Il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD, *Implantable Cardioverter-Defibrillator*) è l'unico dispositivo medico in grado di prevenire la morte cardiaca su base aritmica. I pazienti con Sindrome di Brugada che sono andati incontro a morte cardiaca abortita o a un episodio di TV sostenuta dovrebbero essere sottoposti all'impianto del defibrillatore cardiaco (classe di evidenza I, livello C), mentre la raccomandazione è meno forte se i pazienti mostrano all'ECG un pattern di Tipo 1 spontaneo e sincope associata (classe IIa, livello C); può essere consigliato infine nei pazienti con pattern di Tipo 1 spontaneo e induzione di TV/FV all'EPS (classe IIb, livello C)²⁷. Poiché i pazienti con BrS sono solitamente di giovane età e con lunga aspettativa di vita, è necessario conoscere quali sono i benefici e i rischi dell'ICD. Esistono due tipi di dispositivi diversi per funzionalità e rischi associati: i TV-ICD (*TransVenous-ICD*) e gli S-ICD (*Subcutaneous-ICD*).

1.7.1.1 ICD Transvenoso

I TV-ICD sono stati i primi defibrillatori impiantabili prodotti (*Figura 10*). Essi sono caratterizzati da un device impiantabile in una tasca sottocutanea a livello della regione parasternale sinistra, che si collega a uno o più elettrocateri inseriti, tramite la vena cefalica o la vena succlavia, a livello dell'atrio destro e/o dell'apice del ventricolo destro. Il catetere ha una duplice funzionalità: quella di *sensing* e quella di erogazione della terapia, che si distingue in ATP (*AntiTachycardia Pacing*) e shock.

L'ATP è una modalità che permette di terminare aritmie ventricolari di bassa frequenza relativa con scariche di bassa energia; tali scariche possono avere un carattere costante e a raffica (*burst*) oppure con un andamento di energia in salita (*r*

ampa) fino al raggiungimento del ritmo sinusale. Questa funzionalità è esclusiva del TV-ICD. Lo shock è invece un'erogazione di energia di decine di Joule che permette di interrompere le tachicardie ventricolari ad alta frequenza, che mettono il paziente in pericolo di morte. Poiché il danno da elettrocuzione è possibile, gli elettrodi del catetere hanno una superficie ampia per distribuire meglio la scarica elettrica; tuttavia, il danno è spesso irreversibile anche se minimo. Dopo lo shock è attiva la funzione di pacing, che riavvia l'attività elettrica cardiaca quando il miocardio è in stato di *stunning post-shock* e non si è ancora ripreso.

Un'altra funzione esclusiva del TV-ICD è quella di ABP (AntiBradycardia Pacing), utile nei pazienti con blocchi atrioventricolari avanzati o nella sick sinus syndrome, quindi nel caso in cui il pacing atriale vada in qualche modo perso. La problematicità principale dei TV-ICD riguarda l'alto tasso di complicanze. Le complicanze peri-procedurali più frequenti sono la perforazione cardiaca e lo pneumotorace, tuttavia sono più rare se confrontate con quelle tardive. Tra queste le complicanze associate all'elettrocattetere sono le più consuete: la procedura di estrazione dell'elettrocattetere è infatti una degli interventi più rischiosa in elettrofisiologia, caratterizzata da un rischio di complicanze maggiori di circa 1,7%, di cui una mortalità del 0,5%⁶¹. Infine, è elevato il tasso di shock inappropriati causa di FV, che possono causare la morte del paziente⁶².

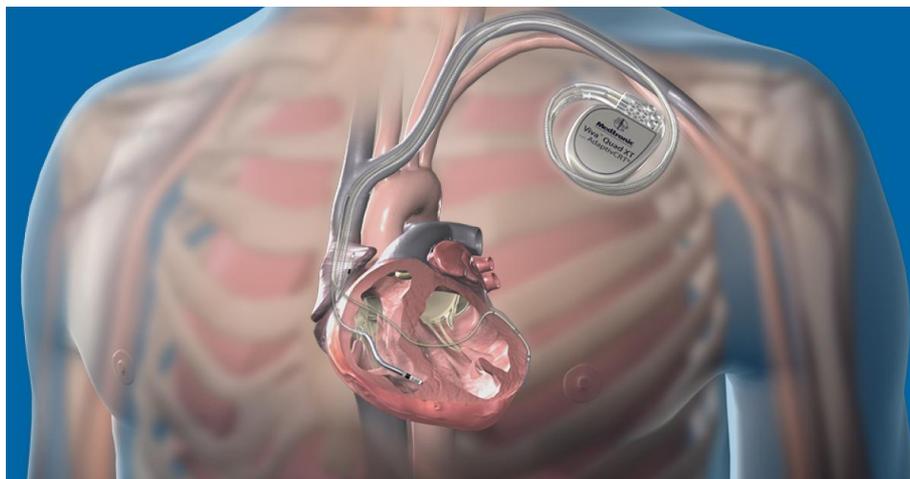
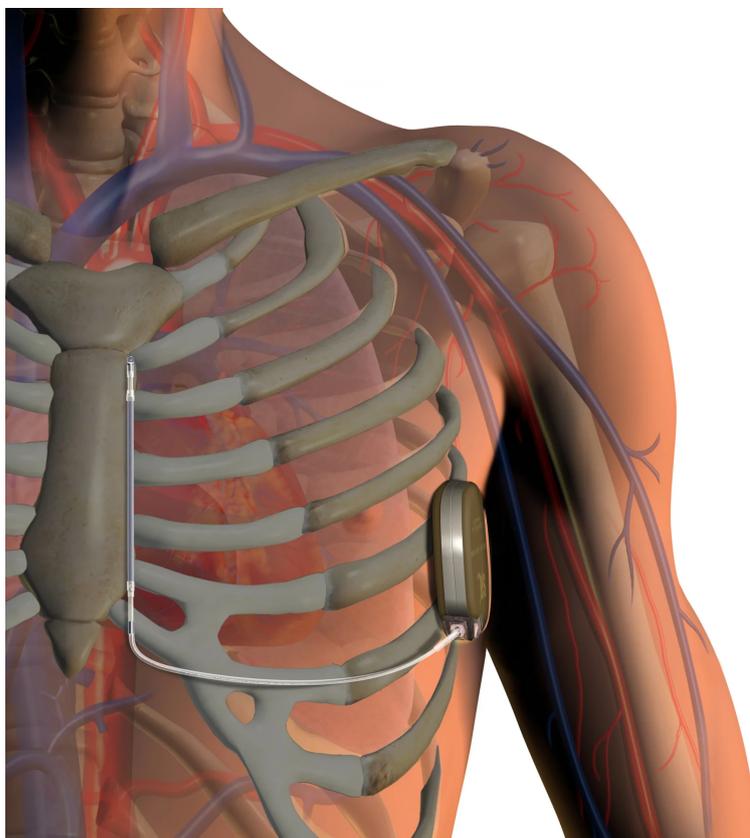


Figura 10: Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillator (TV-ICD).

1.7.1.2 ICD sottocutaneo

Per i pazienti che non necessitano terapia di resincronizzazione cardiaca o di pacing, l'ICD sottocutaneo (S-ICD) si è rivelato essere un dispositivo altrettanto efficace nell'interrompere aritmie ventricolari maligne⁶³. Il suo design esclusivamente extravascolare riduce il tasso di complicanze legato all'elettrocatteter, come le infezioni e le complicanze relative alla sua estrazione. Il generatore di impulsi dei dispositivi più moderni viene alloggiato in una tasca intermuscolare della regione toracica sinistra, mentre l'elettrocatteter viene spinto in un percorso tra fascia muscolare e derma fino alla regione parasternale più tipicamente sinistra (*Figura 11*).



*Figura 12: Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator.*⁶⁵

Per produrre un device altrettanto efficace nella defibrillazione delle aritmie ventricolari maligne rispetto al TV-ICD, era necessario superare alcune problematiche legate al suo posizionamento. Il progresso ingegneristico ha consentito di raggiungere tale obiettivo con l'elaborazione di alcuni algoritmi.

Algoritmo INSIGHT. Gli S-ICD intervengono con uno shock in due zone di frequenza cardiaca comprese tra 170 bpm e 250 bpm: la prima è la zona di shock condizionale, in cui l'S-ICD viene programmato per rispondere a una frequenza cardiaca relativamente bassa. L'algoritmo in questo caso analizza la morfologia del tracciato confrontando il QRS registrato con i templates immagazzinati nella memoria: se l'abbinamento è ottimale non eroga lo shock, se l'abbinamento è scarso, l'algoritmo compara ciascun QRS con il precedente, verificando la presenza di uniformità. Se è assente, allora viene erogata la terapia. La zona di shock invece è caratterizzata da una frequenza cardiaca più alta, in cui non è necessario comparare il template dell'aritmia con quella precedente, per cui eroga direttamente la scarica di energia.

Algoritmo SMART Pass. Questo algoritmo contraddistingue gli ICD di terza generazione (i.e. *EMBLEM A219, Boston Scientific*), fungendo da filtro aggiuntivo prima di erogare la terapia. Infatti, poiché inizialmente gli S-ICD avevano un tasso relativamente alto di shock inappropriati (SI), si è deciso di intervenire sulle cause di SI. In particolare, l'oversensing dell'onda T (TWOS) risulta la ragione preponderante, poiché viene interpretata come un QRS aggiuntivo anziché come un'onda T. Lo SMART Pass riduce il rumore dell'onda del 80%, determinando una conseguente riduzione del tasso di SI, che risulta adesso di 2.4%/anno⁶³.

Tra gli altri algoritmi, ricordiamo: l'*AF MONITOR*, che rileva eventuali episodi di fibrillazione atriale; l'*ImageReady*, che permette la compatibilità del dispositivo con la metodica di Risonanza Magnetica Nucleare; *LATITUDE*, che è un sistema di monitoraggio remoto.

Previo l'impianto di S-ICD, è necessario eseguire lo screening per valutare l'idoneità al posizionamento dell'S-ICD (*Figura 13*). Esso può essere effettuato tramite lo strumento di screening manuale della Boston Scientific o lo screening automatico basato sull'ECG di superficie che simula la registrazione dell'elettrocattetero in posizione parasternale destra o sinistra dei tre vettori di sensing dell'S-ICD (primario, secondario e alternativo). Il test consiste nella valutazione di questi vettori di sensing in posizione supina e in ortostatismo. Almeno un ECG deve soddisfare il modello in entrambe le posizioni e se il test fallisce, il paziente non è considerato eleggibile all'impianto.

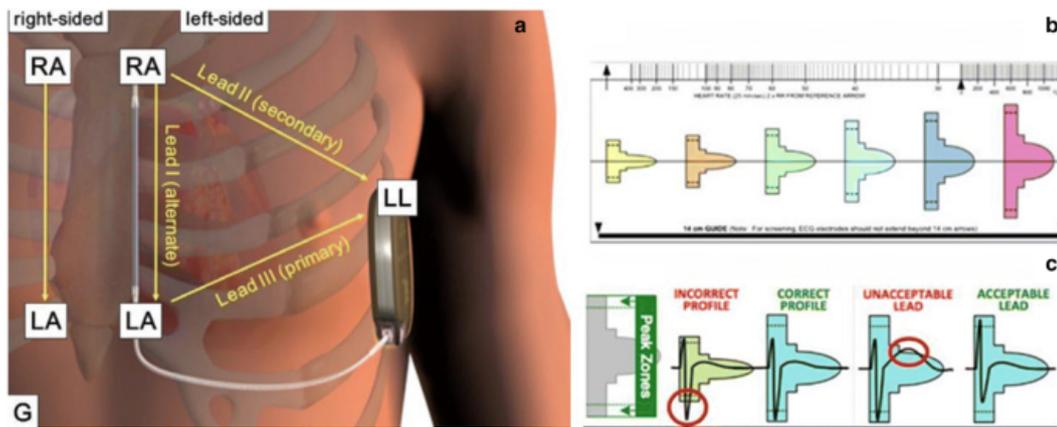


Figura 13: i 3 vettori di sensing⁷⁵.

1.7.1.3 Confronto tra TV-ICD e S-ICD

In un recente studio di Russo *et al.*⁶⁴ in cui si analizza il confronto tra TV-ICD e S-ICD in pazienti affetti da BrS e pattern ECG di Tipo 1 indotto farmacologicamente, si è dimostrata l'assenza di differenze significative nell'incidenza di shock inappropriati tra il gruppo con S-ICD e il gruppo con TV-ICD; inoltre, il primo era contraddistinto da un ridotto tasso di complicanze legate all'elettrocattetero che portavano alla revisione chirurgica o all'estrazione rispetto al secondo gruppo. L'introduzione degli algoritmi per la riduzione del rumore di sottofondo, insieme all'utilizzo di un sistema capace di distinguere gli episodi di tachicardia sopraventricolare, è stato motivo di riduzione del rischio di SI. Invece, le complicanze legate al device ICD e al tasso di complicanze infettive non hanno mostrato alcuna significativa differenza tra i due gruppi. Un ulteriore studio a riprova dell'efficacia dei S-ICD è quello di Migliore *et al.*⁶³. Considerando i pazienti con BrS, durante il follow-up mediano di 43 mesi si è registrato un tasso di shock inappropriati del 6%; considerando tutti i pazienti con canalopatie di questo studio, il tasso di SI era inferiore (1,1% a 12 mesi) rispetto allo studio EFFORTLESS⁶⁵, suggerendo l'effetto potenzialmente positivo della nuova generazione S-ICD nella riduzione di SI dovuta a TWOS (Figura 14). Ciò mostra che, data l'età giovane dei pazienti con sindrome di Brugada, la riduzione delle complicanze legate all'elettrocattetero rappresenta un importante fattore da considerare a favore dei S-ICD, se il paziente non necessita di funzione di pacing o di ATP.

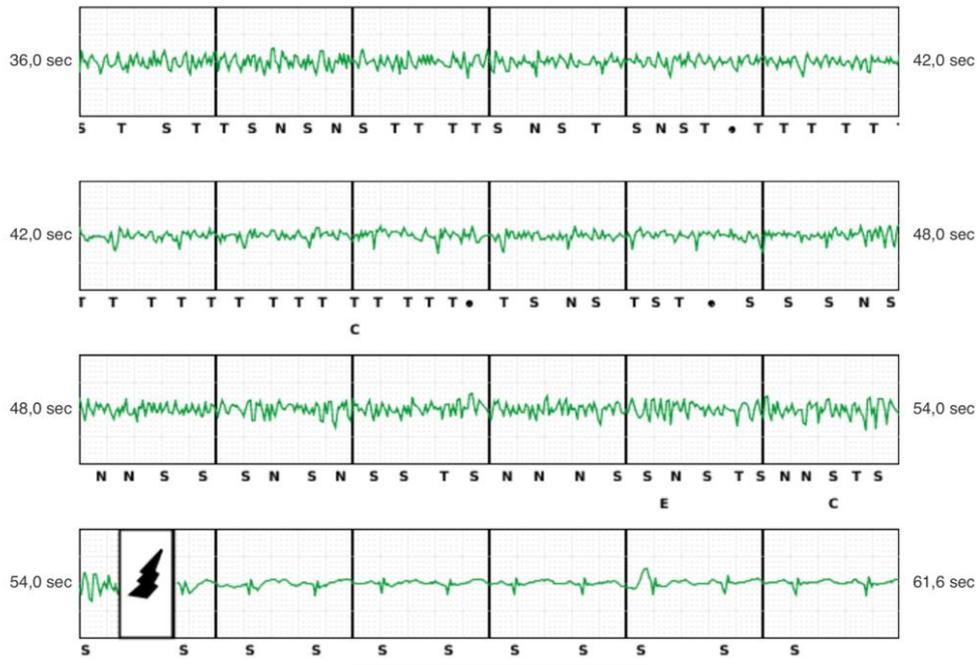


Figura 14: Shock inappropriato da miopotenziali registrato da un S-ICD.

1.7.2 Terapia farmacologica

Nei pazienti con BrS l'approccio farmacologico che si è rivelato più efficace è l'utilizzo di chinidina, che sebbene sia un antiaritmico che blocca il canale del sodio I_{Na} , ha anche la capacità di inibire la corrente di I_{to} , responsabile della caduta del potenziale d'azione durante la fase 2. Essa si è dimostrata infatti essere efficace nel normalizzare il tratto ST e prevenire eventi aritmici³². Le linee guida ESC 2022²⁷ raccomandano il suo impiego in pazienti con storia di aritmie ventricolari (> 2 eventi di TV/FV in 24 ore), in pazienti candidabili all'impianto di ICD ma con controindicazioni o che rifiutano il device e/o in pazienti con storia documentata di aritmie sopraventricolari che richiedono trattamento (Classe IIa). L'uso della chinidina può essere considerato in pazienti asintomatici che presentano un *pattern* Tipo 1 spontaneo (Classe IIb) e nei pazienti pediatrici prima dell'impianto di ICD o in alternativa ad esso. Gli effetti avversi della chinidina si presentano nel 37% dei pazienti e risulta inaccessibile in alcuni Paesi.

Un'alternativa ad essa sembra essere l'utilizzo di inibitori della fosfodiesterasi III, che agiscono aumentando la corrente I_{Ca} e riducendo la corrente I_{to} in risposta all'aumento di cAMP e della frequenza cardiaca. Tra questi sono stati identificati il cilostazolo e, più recentemente, il milrinone²⁷. Infine, un'altra opzione consiste nell'utilizzo di isoproterenolo, agente β -adrenergico che aumenta la corrente del

canale I_{CaL} , rivelandosi utile nel prevenire e interrompere *storms* aritmici (Classe IIa).

1.7.3 Ablazione con catetere a radiofrequenza

Gli studi del gruppo di Nademanee hanno aggiunto ulteriori prove in merito alla fisiopatologia della BrS e consentito di comprendere la possibilità terapeutica dell'ablazione con catetere a radiofrequenza²⁶. L'ablazione a livello del RVOT ha normalizzato l'ECG, abolito gli elettrogrammi tardivi e frazionati e prevenuto ulteriori recidive aritmiche. L'infusione di flecainide può aiutare a identificare le aree target con segnali a basso voltaggio ed elettrogrammi frazionati nel RVOT e nella parete libera del ventricolo destro anteriore; dopo l'infusione non aumenta solo l'area target, ma anche il ritardo e la durata degli elettrogrammi ventricolari anomali locali. Inoltre, è stata notata una relazione tra i cambiamenti del pattern ECG e l'estensione dell'area a basso voltaggio: più ampia è l'area a basso voltaggio, maggiore è l'elevazione del segmento ST e l'aspetto coved-type⁶⁶. La variazione dimensionale delle aree patologiche durante l'infusione di bloccanti del sodio suggerisce un processo dinamico su base aritmogenica; si può quindi affermare che l'infusione di bloccanti del sodio dovrebbe guidare l'ablazione epicardica di BrS di tutte le aree di potenziali anomali. Se l'ablazione epicardica BrS può davvero fornire una prevenzione a lungo termine delle aritmie ventricolari, potrebbe potenzialmente diventare un'alternativa alla terapia con ICD⁶⁷. La RFA epicardica potrebbe quindi essere una terapia salvavita in casi non controllabili altrimenti, e potrebbe essere considerata in pazienti con frequenti shock appropriati di ICD dovuti a ricorrenti *storms* aritmici (Classe IIb)²⁷.

2. SCOPO DELLO STUDIO

La sindrome di Brugada (BrS) è una canalopatia ereditaria che colpisce prevalentemente soggetti di giovane età. È caratterizzata dall'associazione di un *pattern* elettrocardiografico tipico e aritmie ventricolari maligne e può condurre a morte cardiaca improvvisa (SCD, *Sudden Cardiac Death*).

L'impianto del defibrillatore cardiaco (ICD, *Implantable Cardioverter-Defibrillator*) rappresenta l'unica evidente protezione dalla SCD. Nel corso degli ultimi anni, gli ICD sottocutanei (S-ICD) si sono rivelati una valida alternativa ai defibrillatori cardiaci impiantabili transvenosi (TV-ICD) nei pazienti che non necessitano di terapia antibradicardica o di resincronizzazione. Il disegno extravascolare del S-ICD rispetto ai TV-ICD (*Transvenous ICD*) permette una netta riduzione di infezione di tasca e sistemiche. Tuttavia, il dispositivo si associa ad un importante tasso di complicanze al follow-up, in particolare legate all'incidenza di shock inappropriati.

Il presente studio retrospettivo è stato disegnato con lo scopo di raggiungere due obiettivi: 1) valutare il tasso di shock inappropriato (SI) quando è stato erogato per un ritmo diverso da una fibrillazione ventricolare (FV) o da una tachicardia ventricolare sostenuta (TV), comprese aritmie sopraventricolari, oversensing cardiaco/non cardiaco o malfunzionamento del dispositivo o dell'elettrocattetero; 2) valutare il tasso di shock appropriati e di complicanze correlate al dispositivo. Per verificare l'efficacia della terapia, è stato riportato quando il primo shock ha convertito con successo l'aritmia ventricolare in ritmo sinusale e l'efficacia finale. Le complicanze sono state definite come eventi che hanno portato all'intervento o al prolungamento del ricovero ospedaliero e includevano infezione del dispositivo, riposizionamento o sostituzione dell'elettrocattetero e altre complicazioni correlate all'elettrocattetero o al generatore. I tassi degli endpoint sono stati valutati a 12 mesi e sono stati misurati anche i tassi di sopravvivenza cumulativi durante l'intero periodo di follow-up.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione dello studio

Il presente studio comprende i dati relativi alla sottopopolazione dei pazienti affetti da Sindrome di Brugada (BrS) del registro “Rhythm Detect”, che raccoglie i dati di pazienti affetti da BrS e con impianti di moderni defibrillatori cardiaci sottocutanei (S-ICD)⁶³. La popolazione dello studio è costituita da 100 pazienti consecutivi con BrS sottoposti a impianto *de novo* di un moderno S-ICD (EMBLEM S-ICD, modello A209/A219, Boston Scientific Inc., Natick, MA, USA), presso 66 centri italiani da gennaio 2016 a dicembre 2020 e che sono stati seguiti fino a dicembre 2022. Sono stati esclusi i pazienti impiantati con i generatori di impulsi di vecchia generazione (SQ-RX, modello 1010), che non erano dotati di filtro SMART Pass e pazienti con un periodo di follow-up inferiore a 2 anni.

Gli impianti sono stati posizionati in sede sottocutanea o in tasca intermuscolare con tecnica intermuscolare a tre o a due incisioni. La BrS è stata diagnosticata in base alle Linee Guida ESC del 2015 e in base alla *Consensus Conference sulle J-wave Syndromes* del 2015. Sono state raccolte caratteristiche cliniche di base, dati elettrocardiografici, indicazione per l'impianto, screening ECG e parametri del dispositivo. Il registro è stato approvato eticamente dalle istituzioni ospitanti ed è stato condotto secondo la dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto per l'archiviazione e l'analisi dei dati.

3.2 Valutazione clinica

Le caratteristiche cliniche di base prevedevano la raccolta di anamnesi personale e familiare ed esame obiettivo; sono stati eseguiti poi l'elettrocardiogramma (ECG), il test farmacologico e/o studio elettrofisiologico endocavitario (EPS), gli esami ematochimici, l'ecocardiografia transtoracica ed in alcuni casi anche la risonanza magnetica cardiaca (CMR, Cardiac Magnetic Resonance) e l'angiografia coronarica per escludere le fenocopie.

L'anamnesi familiare è stata considerata positiva se almeno un parente di primo o secondo grado presentava un pattern ECG Brugada Tipo 1 o era morto

improvvisamente in età giovanile (prima dei 40 anni per gli uomini e prima dei 50 per le donne), in assenza di patologia cardiaca nota. Nell'anamnesi personale è stata valutata la presenza di fibrillazione atriale (FA) parossistica, tachicardia atriale parossistica, cardiopalmo, respiro agonico notturno e sincope. La sincope è definita come una breve e temporanea perdita di coscienza, dovuta ad una globale e transitoria riduzione del flusso cerebrale e non chiaramente associata ad una causa aritmica.

È stato effettuato per ciascun paziente un ECG standard a 12 derivazioni ed eventualmente un ECG con derivazioni precordiali destre alte, ossia posizionando V1 e V2 nel quarto, terzo e secondo spazio intercostale. Il pattern Brugada di Tipo 1 è stato definito in presenza di un'elevazione del tratto ST "coved-type" ≥ 2 mm evidenziata in ≥ 1 derivazione precordiale destra (V1-V3) manifestatasi spontaneamente o dopo test farmacologico provocativo con somministrazione endovenosa di ajmalina nei casi di ECG basale non diagnostico³².

Lo studio elettrofisiologico (EPS) è stato eseguito secondo le linee guida ESC, in quei pazienti con pattern ECG di Tipo 1 spontaneo per indurre tramite stimolazione ventricolare programmata (PVS, *Programmed Ventricular Stimulation*).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia, mentre la CMR e l'angiografia coronarica sono state eseguite in quei pazienti con caratteristiche cliniche o ecocardiografiche che facessero sospettare una sottostante patologia coronarica o una cardiomiopatia.

Sono stati eseguiti esami ematochimici di routine per escludere disturbi elettrolitici confondenti come l'iperkaliemia. Infine, le altre condizioni responsabili delle fenocopie della BrS sono state escluse tramite le indagini sopra menzionate.

3.3 Analisi elettrocardiografica

Ogni paziente è stato sottoposto a un ECG cartaceo standard a 12 derivazioni, registrato ad una velocità di 25mm/s, con un guadagno di 1 mV/10mm e un filtro di 0.05-150 Hz.

La massima elevazione del segmento ST è stata valutata nelle derivazioni da V1 a V3 al punto J; il pattern Tipo 1 (coved-type) è stato definito come un'elevazione del segmento ST ≥ 2 mm in ≥ 1 derivazione precordiale destra seguita da un'onda T negativa; il Tipo 2 come un'elevazione ST ≥ 0.5 mm in ≥ 1 derivazione precordiale destra, seguita da un tratto ST convesso ed una T positiva in V2; il Tipo 3 infine è

caratterizzato da un sopraslivellamento del punto J inferiore a 2 mm, un sopraslivellamento del tratto ST inferiore a 1 mm ed un'onda T positiva. Il Tipo 3 è molto poco specifico considerando che risulta spesso presente anche in soggetti sani giovani e in atleti. Il tipo 2 e il tipo 3 sono definiti come pattern "saddle-back"³².

La frequenza cardiaca, gli intervalli RR, PR, QTc e la durata del QRS sono stati misurati nelle derivazioni II e V6. L'intervallo PR è stato considerato prolungato quando ha superato 200 ms⁵⁷, mentre la durata del QRS è stata definita anomala quando ha superato 120 ms. L'intervallo QTc è stato calcolato secondo la formula di Bazett ed è stato considerato prolungato quando $> 450 \text{ ms}^{68}$.

Un'onda S è stata definita significativa nella derivazione I se $\geq 0.15 \text{ mV}$ di ampiezza e/o $\geq 0.4 \text{ s}^{55}$. I disturbi della conduzione sono stati definiti come la presenza di ≥ 1 anomalie di conduzione all'ECG di base tra: blocco atrioventricolare di I grado, pattern rSr' nelle derivazioni precordiali destre V1-V2, emiblocco anteriore sinistro o ritardo intraventricolare non specifico. Il pattern rSr' in V1-V3 è indice di blocco di branca destra, incompleto se l'intervallo QRS è compreso tra 110 e 120 ms, completo se supera i 120 ms. Tale caratteristica elettrocardiografica non è specifica della BrS, ma è anche un reperto tipico di persone giovani e atletiche in assenza patologie sottostanti. Il blocco atrioventricolare di I grado, l'emiblocco anteriore sinistro e il ritardo intraventricolare non specifico sono stati considerati in accordo con le definizioni correnti³³.

3.4 Test farmacologico

Nei casi in cui l'ECG di base è risultato non diagnostico per via di anomalie minori del tratto ST o del riscontro di un pattern Tipo 2/3, è stato eseguito un test provocativo con ajmalina o flecainide. Il protocollo prevede la somministrazione per via endovenosa di ajmalina (1 mg/kg in 5-10 minuti) o flecainide (2 mg/kg in 5 minuti), sotto monitoraggio continuo tramite ECG a 12 derivazioni con elettrodi V1 e V2 in quarto, terzo o secondo spazio e misurazione della pressione arteriosa sanguigna. Il test è stato considerato positivo se veniva indotto un pattern Brugada Tipo 1, rappresentando un'indicazione all'impianto di S-ICD³².

3.5 Studio elettrofisiologico (EPS)

L'EPS è stato eseguito seguendo il protocollo maggiormente condiviso, che ha previsto la misurazione al basale degli intervalli AH e HV e in una doppia stimolazione di 2 cicli di drive (600 e 400 ms) fino a 3 extrastimoli, eseguiti all'apice e al tratto di efflusso del ventricolo destro. L'intervallo di accoppiamento è stato diminuito fino all'induzione di un'aritmia ventricolare sostenuta, al raggiungimento della refrattarietà della camera, o al raggiungimento dell'intervallo minimo di accoppiamento di 200 ms. L'EPS è stato considerato positivo in caso di induzione di FV, TV polimorfa sostenuta (>30 s), o una TV con instabilità emodinamica. L'inducibilità all'EPS è stata considerata un'indicazione all'impianto di S-ICD³².

3.6 Tecnica di impianto di S-ICD e programmazione del dispositivo

Prima dell'impianto, tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening per l'idoneità all'S-ICD mediante lo strumento di screening di Boston Scientific, basato sulla misurazione dell'ECG di superficie che simula la registrazione dell'elettrocattetero in posizione parasternale destra o sinistra dei tre vettori dell'S-ICD. Per essere idoneo all'impianto dell'S-ICD, almeno un vettore doveva superare il test sia in posizione eretta che supina. L'impianto è stato eseguito in un laboratorio di elettrofisiologia in condizioni sterili standard e anestesia generale, anestesia locale con sedazione cosciente o blocco antalgico del piano anteriore del muscolo dentato, guidato da ultrasuoni. La profilassi antibiotica è stata somministrata 1 ora prima della procedura.

Tutti gli impianti S-ICD sono stati eseguiti da operatori esperti. Secondo la preferenza del medico, il generatore di impulsi è stato posizionato in una tasca sottocutanea o in posizione intermuscolare (tra i muscoli dentato anteriore e latissimus dorsi). Per il posizionamento dell'elettrocattetero, i medici hanno adottato la tecnica a tre incisioni, ovvero l'incisione della tasca, l'incisione xifoidea e l'incisione superiore alla giunzione sternomanubriale, oppure la tecnica a due incisioni, in cui l'incisione superiore viene evitata posizionando l'elettrocattetero mediante un introduttore a guaina staccabile. La posizione dell'elettrocattetero e del

generatore di impulsi rispetto all'ombra cardiaca è stata verificata mediante fluoroscopia.

3.7 Test post-impianto

Dopo l'impianto è stato eseguito un test di defibrillazione (DT) nei pazienti le cui condizioni cliniche sono state giudicate idonee dall'operatore. È stata indotta una fibrillazione ventricolare tramite stimolazione a 50 Hz e il test è stato considerato riuscito nel caso in cui l'S-ICD avesse rilevato e interrotto tale anomalia con una scarica di energia inferiore o uguale a 65 J. Nel caso di fallimento del primo shock a polarità standard ma riuscito con un secondo shock a polarità invertita e medesima energia efficace senza la necessità di rivedere l'impianto il test è stato considerato parimenti riuscito. Se invece lo shock avesse richiesto energia superiore a 65 J o non fosse riuscito a interrompere la fibrillazione il test è stato considerato fallito e l'impianto sottoposto a revisione.

Il giorno successivo all'impianto in tutti i pazienti si è eseguita una radiografia del torace nelle proiezioni antero-posteriore e latero-laterale per confermare la posizione dell'elettrocattetero e del generatore. La qualità è stata giudicata adeguata se l'intera bobina e il generatore risultavano visibili.

3.8 Follow-up

I pazienti hanno eseguito periodiche visite di follow-up dopo l'impianto di S-ICD, tramite valutazione clinica ambulatoriale e/o monitoraggio remoto.

L'endpoint primario dello studio era il tasso di shock inappropriato. Uno shock S-ICD è stato classificato come inappropriato quando è stato erogato per qualsiasi ritmo diverso da FV o TV, comprese aritmie sopraventricolari, oversensing cardiaco/non cardiaco o malfunzionamento del dispositivo o dell'elettrocattetero.

Gli endpoint secondari consistevano nel valutare l'incidenza di shock appropriati e di complicanze correlate al dispositivo. L'intervento appropriato del device è stato definito come uno shock erogato in risposta ad una FV o TV o un'interruzione dell'aritmia mediante pacing antitachicardico (ATP, AntiTachycardia Pacing) e documentato dai dati immagazzinati dal dispositivo stesso. Per l'analisi dell'efficacia della terapia, abbiamo riportato il tempo intercorso tra l'impianto e il

primo shock appropriato. Le complicanze sono state definite come eventi che hanno portato all'intervento o al prolungamento del ricovero ospedaliero e includevano infezione del dispositivo, riposizionamento o sostituzione dell'elettrocattetero e altre complicazioni correlate all'elettrocattetero o al generatore. I tassi degli endpoint sono stati valutati a 12 mesi.

3.9 Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono riportate come medie \pm DS per variabili continue normalmente distribuite o mediane e intervallo interquartile (25°-75° percentile) in caso di distribuzione asimmetrica. La normalità della distribuzione è stata testata mediante il test non parametrico di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili categoriali sono riportate come percentuali. Le differenze sono state confrontate mediante test non parametrici di Mann-Whitney o Wilcoxon per variabili non gaussiane. Le differenze nelle proporzioni sono state confrontate mediante un'analisi Chi-quadrato. L'analisi dei tassi di sopravvivenza cumulativi è stata effettuata mediante il metodo Kaplan-Meier e le distribuzioni dei gruppi sono state confrontate mediante un test dei ranghi logaritmici. Un valore $P < 0,05$ è stato considerato significativo per tutti i test. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante R: un linguaggio per il calcolo statistico (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4. RISULTATI

4.1 Studio della popolazione

Il presente studio multicentrico di carattere retrospettivo comprende un campione di 100 pazienti consecutivi affetti da Sindrome di Brugada. Le caratteristiche clinico-demografiche e di impianto sono condensate nella *Tabella I*. La popolazione è composta da 100 pazienti, di cui 88 di sesso maschile (88%) ed è caratterizzata da un'età media di 44 anni \pm 12, con BMI medio di 25 \pm 4 kg/m². All'esame ecocardiografico, la frazione d'eiezione media si è attestata al 62% (DS \pm 5). L'impianto di S-ICD è stato eseguito in prevenzione primaria in 88 casi (88%), preferendo l'utilizzo di un modello EMBLEM A219 nell'82% dei casi.

Per quanto riguarda le caratteristiche di impianto, il generatore S-ICD è stato posizionato in una tasca sottocutanea standard in 33 (33%) pazienti e in una tasca intermuscolare in 77 (77%); la tecnica a due incisioni è stata adottata in 91 procedure (91%). In merito alla programmazione del device, il cut-off mediano zona condizionale di shock era di 210 bpm (200–220) e mentre della zona di shock era di 230 bpm (220–250).

Tabella I. Caratteristiche cliniche e di impianto basali	n=100
Età, anni	44 \pm 12
Maschi, n (%)	80 (80)
Indice di Massa Corporea (BMI), kg/m ²	25 \pm 4
Frazione d'eiezione, %	62 \pm 5
Prevenzione primaria, %	88 (88)
S-ICD in tasca intermuscolare, n (%)	77 (77)
Tecnica a due incisioni, n (%)	91 (91)
Device impiantato Emblem A219, n (%)	82 (82)
Programmazione dual-zone, n (%)	100 (100)

Zona di shock condizionale, bpm	210 (200-220)
Zona di shock, bpm	230 (220-240)
Vettore di sensing	
• Primario	44 (44)
• Secondario	52 (52)
• Alternativo	4 (4)

S-ICD: Defibrillatore Cardiaco Impiantabile Sottocutaneo; bpm: battiti al minuto.

4.2 Analisi dei risultati

Nel corso di un follow-up mediano di 43 mesi (28-57 mesi), si sono verificati 6 shock inappropriati (6%), con un tasso di incidenza a 12 mesi pari a 0,0% (Intervallo di Confidenza al 95%: 0,0-3,6). Le uniche cause di SI, riportate nel *Grafico 1*, sono state l'oversensing dell'onda T (TWOS, *T Wave OverSensing*) e l'oversensing di tipo non cardiaco, da miopotenziali o attribuibili ad altre fonti di interferenza. Nella *Figura 2* è riportata la probabilità libera da eventi di shock inappropriati a intervalli di tempo di 12 mesi.

Grafico 1. Cause di shock inappropriati riportate durante follow-up

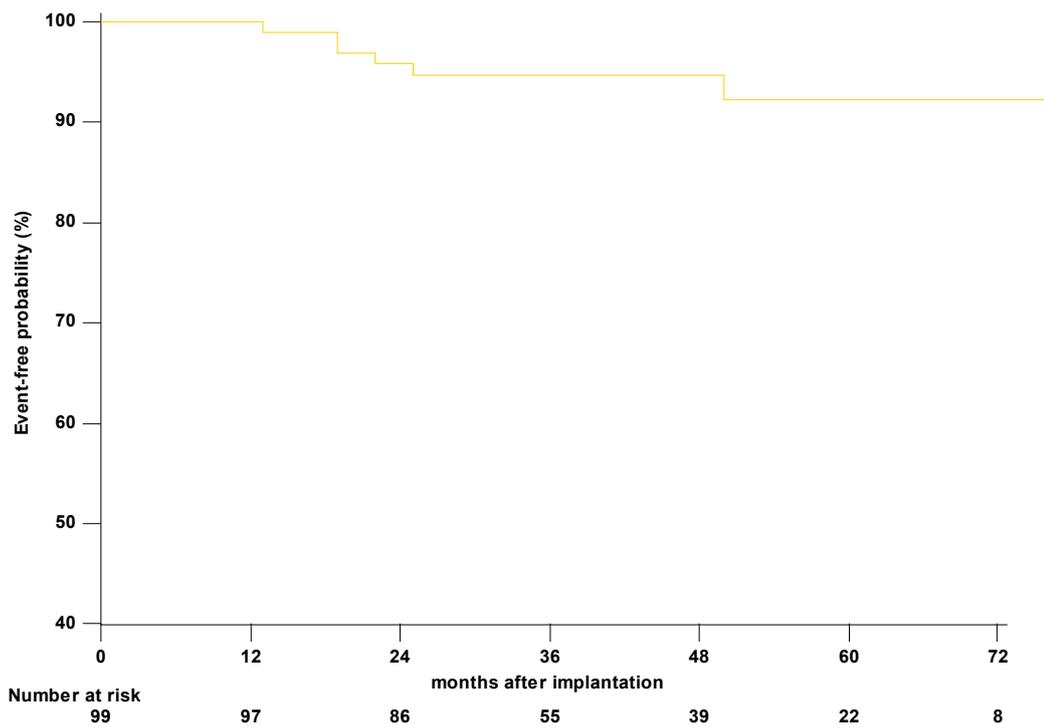
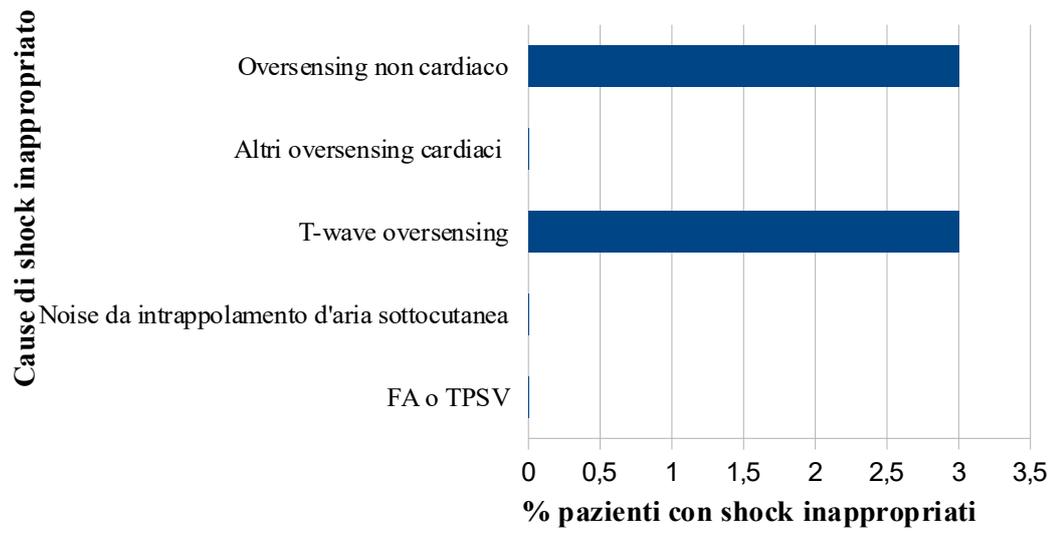


Figura 15: Probabilità libera da eventi di shock inappropriato a intervalli di 12 mesi.

Sono stati poi valutati il tasso di incidenza di shock appropriato e di complicanze legate al device. I pazienti che hanno ricevuto uno shock appropriato a causa di un'aritmia ventricolare maligna sono 4 (4%), con un tasso di incidenza a 12 mesi di 0,0% (Intervallo di Confidenza 95%: 0,0%-3,6%). La *Figura 3* traccia la Kaplan-Meier dell'intervallo di tempo libero al primo shock appropriato.

Il tasso di complicanze del device a 12 mesi dall'impianto risulta di 3,0% (IC 95%: 0,6-8,5%), riportato dalla *Figura 4* in cui è mostrata la probabilità libera da complicanze in intervalli di 12 mesi. I tre tassi di incidenza a 12 mesi relativi agli endpoint (shock inappropriato, shock appropriato e complicanze del dispositivo) sono riassunti in *Tabella II*.

Tabella II. Tasso di endpoint a 12 mesi: shock inappropriati, shock appropriati e complicanze relative al device, % (IC 95%)

Shock inappropriati	0.0% (IC:0.0-3.6)
Shock appropriati	0.0% (IC:0.0-3.6)
Complicanze relative al device	3.0% (IC:0.6-8.5)

IC: Intervallo di Confidenza.

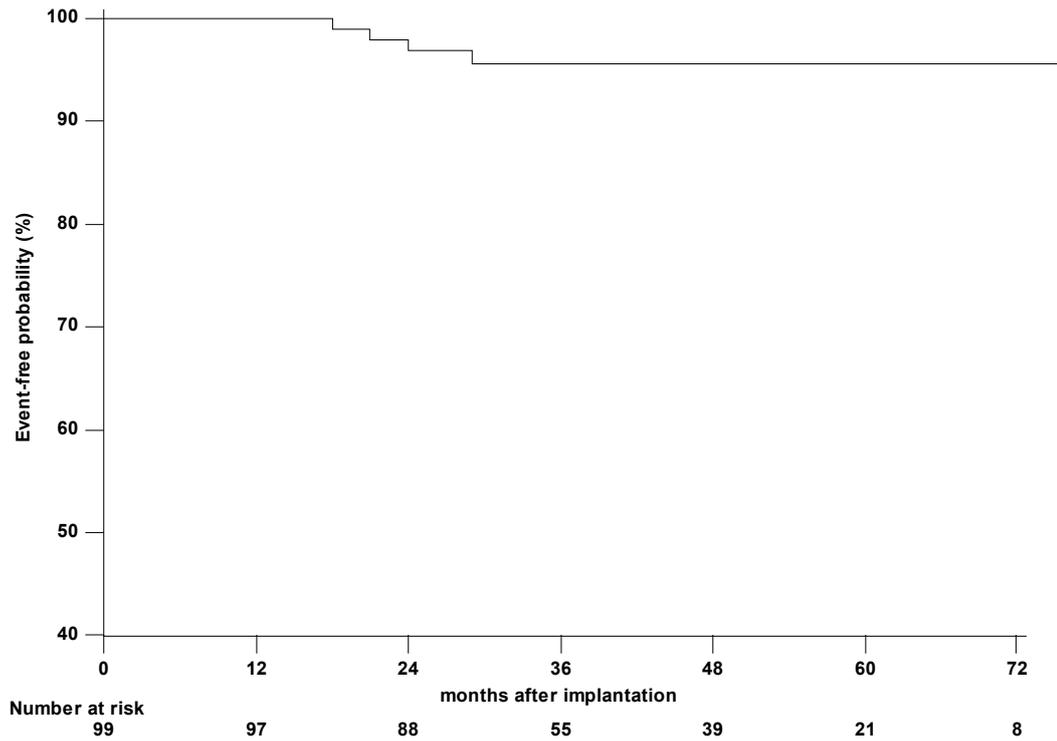


Figura 16: Kaplan-Meier della probabilità libera da eventi di shock appropriato.

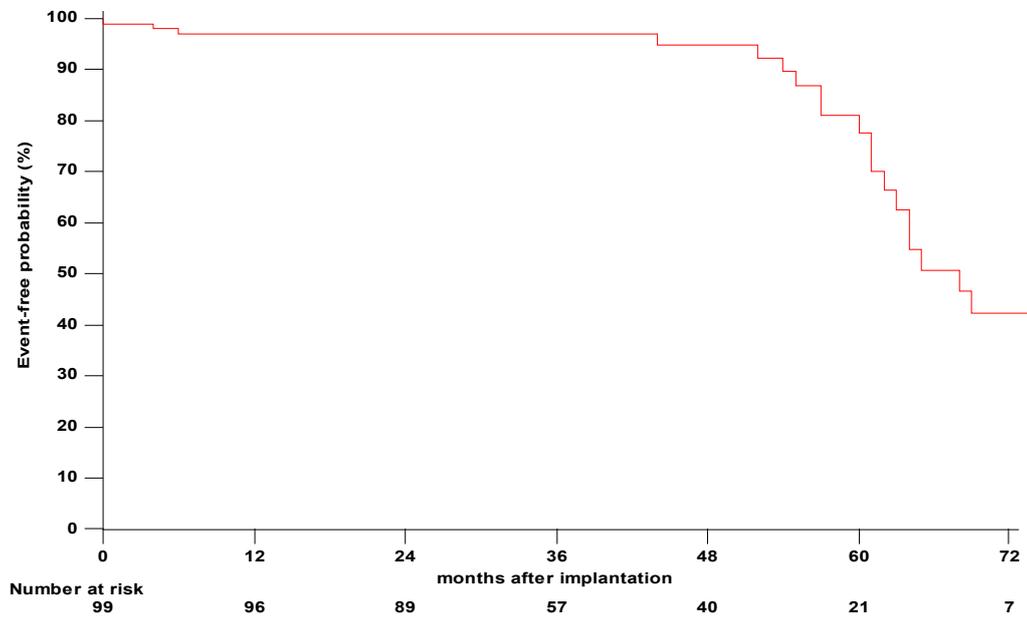


Figura 17: Probabilità libera da eventi di complicanze legate al dispositivo in intervalli di 12 mesi.

5. DISCUSSIONE

Il presente studio si prefiggeva come endpoint primario l'obiettivo di valutare il tasso di shock inappropriati dei moderni ICD sottocutanei. Dai risultati si evince che, in un tempo di follow-up mediano di 43 mesi, l'evento di shock inappropriato si è verificato nel 6% dei pazienti, con un tasso di incidenza a 12 mesi di 0,0%. Le cause di SI sono state l'oversensing dell'onda T (TWOS) e l'oversensing non cardiaco. L'endpoint secondario del nostro studio riguardava il tasso di complicanze e di shock appropriati (SA). Le complicanze relative al device si sono verificate con un'incidenza del 3,0% a 12 mesi. L'S-ICD si è rivelato efficace nel porre fine agli episodi di aritmie ventricolari e non è stato necessario l'espianto di S-ICD con reimpianto TV-ICD per garantire terapia di pacing anti-tachicardico (ATP).

5.1 Potenziali vantaggi dei moderni S-ICD nel ridurre il tasso di shock inappropriato

I pazienti con Sindrome di Brugada sono solitamente giovani e la loro prognosi è strettamente legata agli episodi di aritmie ventricolari maligne, contro i quali l'impianto di ICD garantisce una protezione e una lunga aspettativa di vita. Poiché nella popolazione del nostro studio le aritmie ventricolari sono state relativamente poche rispetto al numero di pazienti, è molto importante valutare il rapporto rischio/beneficio prima dell'impianto di S-ICD in prevenzione primaria. Infatti, la priorità è salvare i pazienti dagli episodi di aritmie ventricolari maligne; d'altro canto, va preso in considerazione che vanno tutelati anche da shock inappropriati. Tali eventi possono essere arginati eseguendo una selezione adeguata del dispositivo, una sua programmazione personalizzata e preferendo l'utilizzo di moderni software di discriminazione.

Nello studio PRAETORIAN⁶⁹, che includeva pazienti con diverse patologie che necessitavano di un defibrillatore, il tasso di incidenza di shock inappropriati si è rivelato più alto nei pazienti con S-ICD che nel gruppo con TV-ICD. Tale risultato era dato in parte dal fatto che nella maggior parte dei pazienti non era disponibile attivare il protocollo SMART Pass. Nel follow-up, 14 dei pazienti con S-ICD sono andati incontro a sostituzione con TV-ICD per ridurre il rischio di un SI ricorrente.

L'analisi di Shinohara *et al.*⁷⁰ ha comparato due gruppi di pazienti con Sindrome di Brugada e TV-ICD/S-ICD. Sei pazienti con BrS e TV-ICD hanno subito shock inappropriati (26%) con la terapia con ICD, mentre erano due i pazienti del gruppo S-ICD (22%). Non c'era alcuna differenza significativa tra i due gruppi ($P = 0,82$). Sebbene un caso nel gruppo S-ICD abbia subito uno shock inappropriato indotto da oversensing dell'onda T (TWOS), il filtro SMART Pass ha prevenuto la successiva ricorrenza di shock inappropriati durante il follow-up. Questi risultati suggeriscono che l'S-ICD non è inferiore al TV-ICD nell'incidenza di shock inappropriati e che l'utilizzo di filtri, come SMART Pass, può essere uno strumento utile per prevenire shock inappropriati dell'ICD da parte di TWOS nei pazienti con BrS.

Si è cercato di stabilire quali fossero le cause di SI e soprattutto se ci fossero dei potenziali fattori predittivi di SI. Nella nostra popolazione, le cause di SI sono state parimenti l'oversensing dell'onda T e l'oversensing non cardiaco. La riduzione del tasso di SI dovuti a TWOS può certamente essere spiegato dal filtro SMART Pass del moderno S-ICD, che attenua l'oversensing cardiaco e soprattutto da TWOS.

In uno studio di Lee *et al.*⁷¹, in cui sono stati inclusi pazienti sia con S-ICD che con TV-ICD, è stato dimostrato che lo sviluppo di aritmie diverse da FV e TV è l'unico fattore predittivo di SI; i limiti dello studio riguardano la mancata comparazione tra gruppo con S-ICD e gruppo con TV-ICD. Nello studio di Casu *et al.*⁷² si è dimostrato che l'età inferiore a 42 anni fosse l'unica variabile predittiva di SI in pazienti con BrS e S-ICD. La ragione per cui si verifica ciò riguarda il principale meccanismo per cui si genera il SI, ovvero un oversensing dell'onda T, causato da uno strenuo esercizio fisico, più praticato dai giovani, che altera l'aspetto in termini di velocità e ampiezza delle onde R e T. Tuttavia, tale analisi è fortemente limitata dall'esigua numerosità del campione (39 pazienti).

Il tasso di fallimento nello screening per l'impianto di S-ICD è molto alto nei pazienti con BrS rispetto ai pazienti con altre patologie aritmiche ereditarie. Anche in questo caso la presenza di onde T ad ampiezza elevata è stata la principale causa di fallimento, soprattutto a carico del vettore di sensing alternativo. Questo risultato potrebbe riflettere la localizzazione spaziale del vettore di rilevamento che copre il tratto di efflusso del ventricolo destro RVOT, che tipicamente genera anomalie all'ECG nei pazienti con BrS. Negli studi di Nordkamp *et al.*⁶⁹ e di Conte *et al.*⁷³ è stato dimostrato il valore predittivo del test all'ajmalina per rilevare quali pazienti

con BrS e ECG non diagnostici sarebbero andati incontro a fallimento durante lo screening per S-ICD. Recentemente, è stato sviluppato un nuovo algoritmo di discriminazione per ridurre l'oversensing dell'onda T nei portatori di S-ICD. Applicando questo algoritmo, gli episodi di oversensing dell'onda T potrebbero essere ridotti del 40% senza alcun impatto sull'efficacia del rilevamento delle aritmie ventricolari. Tuttavia, questo nuovo strumento è stato testato solo durante gli eventi aritmici e non può essere applicato durante la fase di screening dell'S-ICD.

5.2 Analisi del tasso di complicanze e di shock appropriati

Nel complesso, le complicanze legate al dispositivo che hanno richiesto una revisione sono state relativamente poco frequenti, con un tasso del 3% a 12 mesi. In confronto, il tasso di complicanze correlate al dispositivo a 1 anno è stato pari a circa il 4% tra gli S-ICD nello studio PRAETORIAN⁶⁹. L'esaurimento precoce della batteria è stata la causa più frequente di revisione del sistema nel nostro studio. Infatti, nel 2020, l'EMBLEM S-ICD è stato sottoposto a una notifica di sicurezza a causa di un aumento del rischio di rapido esaurimento della batteria. Inoltre, il 4,8% dei dispositivi ha subito un normale esaurimento della batteria, sostituita dopo circa 6-7 anni, a seconda del numero di terapie erogate e in linea con la longevità prevista del generatore. I tassi di complicanze da tasca e da elettrocattetero erano bassi. Ciò può essere attribuito al fatto che nella maggior parte dei casi il generatore di impulsi veniva impiantato nello spazio intermuscolare piuttosto che nella tradizionale tasca sottocutanea e che per il posizionamento dell'elettrocattetero veniva utilizzata la tecnica a due incisioni. Questi approcci hanno dimostrato infatti di arrecare un minor numero di complicanze correlate al dispositivo e di endpoint compositi di complicanze o SI nel follow-up a medio termine.

La complicanza più comune del TV-ICD a lungo termine riguarda l'elettrocattetero venoso, che non è presente negli S-ICD. Nello studio di Russo *et al.*⁶⁴ in cui si comparava il tasso di complicanze tra il gruppo con BrS e pattern ECG di Tipo 1 indotto con impianto di TV-ICD e il gruppo con impianto di S-ICD, ci sono state meno complicanze nei pazienti con S-ICD rispetto al gruppo con TV-ICD, proprio per via dell'assenza dell'elettrocattetero transvenoso. Invece, considerando solo le complicanze legate al device, i tassi di complicanze tra i due gruppi erano sovrapponibili. L'estrazione dell'elettrocattetero risulta essere una delle procedure

più problematiche dell'elettrofisiologia, caratterizzata da un rischio di complicanze di circa 1,7%, tra le quali figura anche la morte. Per tale motivo, è importante vagliare la possibilità di impiantare un S-ICD al posto di un TV-ICD, che esporrebbe dei pazienti giovani e con lunga aspettativa di vita a una procedura altamente rischiosa.

Nella nostra analisi, abbiamo osservato un tasso relativamente basso di shock appropriati nei pazienti con S-ICD con BrS. Il cut-off ad alta frequenza della zona di shock negli S-ICD e l'algoritmo di sensing discriminativo multifase potrebbero aver ridotto le terapie, consentendo così a molte aritmie ventricolari di auto-interrompersi pur continuando a proteggere da FV o TV potenzialmente letali. Infatti, in studi precedenti i tassi di shock appropriato dell'ICD erano inferiori nel gruppo S-ICD rispetto al gruppo TV-ICD, senza alcuna riduzione dell'efficacia complessiva.

La decisione di impiantare un S-ICD in pazienti con BrS deve essere paziente-specifica; infatti, la probabilità di complicanze legate all'elettrocaterete, che sono tipicamente osservate nei pazienti con TV-ICD, deve essere bilanciata con la probabilità di recidive di TV, che possono essere efficacemente interrotte mediante il defibrillatore. Questa decisione deve essere valutata sulla base dei fattori predittivi di rischio aritmico. È stata sviluppata una crescente varietà di modelli per la stratificazione del rischio dei pazienti con BrS. Solo pochi predittori clinici sono stati studiati approfonditamente, mentre i valori predittivi delle rimanenti variabili non sono stati completamente chiariti⁷⁴. L'uso di un modello di rischio individualizzato è fondamentale per la pratica clinica, poiché consente un intervento precoce ma appropriato con l'impianto di ICD. Di questi predittori ricordiamo i principali:

1. storia familiare di morte cardiaca improvvisa;
2. storia personale positiva di aritmie ventricolari o arresto cardiaco di origine sconosciuta;
3. sospetta sincope aritmica;
4. pattern ECG di Tipo 1 spontaneo alle derivazioni precordiali standard o alte;

5. positività al test di induzione di aritmie ventricolari alla stimolazione ventricolare programmata/studio elettrofisiologico;
6. pattern ECG di ripolarizzazione precoce;
7. durata del QRS⁷⁴;
8. BAV di I grado e onda S in derivazione I^{55,57}.

Nello studio di Gaita *et al.*⁴⁸ sulla prognosi a lungo termine dei pazienti asintomatici, il principale fattore di rischio di aritmie ventricolari risulta essere il pattern BrS di Tipo 1 spontaneo, individuando così il gruppo più a rischio tra questi pazienti; pazienti con rischio intermedio erano coloro che avessero un EPS positivo ma un pattern ECG di Tipo 1 indotto dal test farmacologico; infine il rischio più basso era individuato nel gruppo con pattern ECG indotto e negatività all'EPS. Tutta la popolazione asintomatica con pattern ECG Brugada mostra un tasso di eventi annuali relativamente basso. Tuttavia, considerando la giovane età e la lunga aspettativa di vita di tali individui pazienti, questo rischio rimane degno di nota. Rimane la sfida di trovare alternative terapeutiche all'impianto di ICD in questa categoria, per via del rischio di eventi correlati alla malattia e del rischio complicanze associate con l'impianto di ICD.

6. LIMITI DELLO STUDIO

I limiti del nostro studio riguardano innanzitutto il suo disegno osservazionale e retrospettivo, da cui può sorgere la presenza intrinseca di bias.

Non è stato possibile eseguire un confronto diretto tra TV-ICD e S-ICD, né tra la tecnica tradizionale di impianto dell'S-ICD e la tecnica intermuscolare a due incisioni; ciò va oltre lo scopo del presente studio. Indubbiamente, per definire accuratamente il beneficio o il danno clinico derivante dalla scelta del dispositivo sarebbero necessari ampi studi randomizzati che coinvolgano una coorte comparabile di pazienti con TV-ICD di nuova generazione, dotati di algoritmi e software di discriminazione aggiornati.

Nonostante il nostro lungo follow-up, si è verificato un numero relativamente piccolo di eventi e questo potrebbe averci impedito di identificare i predittori di rischio.

Infine, poiché tutte le nostre procedure sono state eseguite da operatori esperti, i risultati potrebbero non essere applicabili nei centri meno esperti. Nonostante queste limitazioni, i dati presentati forniscono un contributo importante agli scarsi dati pubblicati riguardanti la prestazione clinica dei moderni S-ICD in pazienti con Sindrome di Brugada.

7. CONCLUSIONI

Il defibrillatore sottocutaneo moderno ha dimostrato di rappresentare una valida alternativa ai TV-ICD nei pazienti con Sindrome di Brugada che non necessitano di stimolazione antibradicardica o terapia ATP. Tuttavia, deve essere considerato il rischio potenziale di shock inappropriato (SI), causato principalmente da oversensing non cardiaco. I nostri risultati suggeriscono il potenziale effetto positivo del moderno S-ICD nel ridurre l'incidenza di SI dovuto a TWOS. È necessario adottare strategie per evitare gli shock inappropriati.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391-1396.
2. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, et al. Relationship Between Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome: New Insights From Molecular Biology and Clinical Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(4):e003631
3. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Jorda P, et al. The role of clinical assessment and electrophysiology study in Brugada syndrome patients with syncope. *Am Heart J.* 2020;220:213-223.
4. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat.* 2009;30(9):1256-1266.
5. Probst V, Wilde AA, Barc J, et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(6):552-557.
6. Francis J, Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 2005;101(2):173-178.
7. Shi S, Barajas-Martinez H, Liu T, et al. Prevalence of spontaneous Brugada ECG pattern recorded at standard intercostal leads: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:151-156.
8. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046-1059.

9. Vutthikraivit W, Rattanawong P, Putthapiban P, et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin.* 2018;34(3):267-277.
10. Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart.* 2022;108(9):668-675.
11. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(3):386-405.
12. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, et al. Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation.* 2006;113(3):338-344.
13. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al. Age of First Arrhythmic Event in Brugada Syndrome: Data From the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(12):e005222.
14. Jons C, Gollob MH. Brugada syndrome: Let's talk about sex. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):1466-1467.
15. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002;106(15):2004-2011.
16. Milman A, Gourraud JB, Andorin A, et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: Data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):1457-1465.
17. Peltenburg PJ, Hoedemaekers YM, Clur SAB, et al. Screening, diagnosis and follow-up of Brugada syndrome in children: a Dutch expert consensus statement. *Neth Heart J.* 2023;31(4):133-137.

18. Gonzalez Corcia MC, de Asmundis C, Chierchia G-B, Brugada P. Brugada syndrome in the paediatric population: a comprehensive approach to clinical manifestations, diagnosis, and management. *Cardiology in the Young*. 2016;26(6):1044-1055.
19. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1205-1253.
20. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-1666.
21. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more?. *Cardiovasc Res*. 2005;67(3):367-378.
22. Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2037-2045.
23. Zhang Z, Brugada P, Weiss JN, Qu Z. Phase 2 Re-Entry Without Ito: Role of Sodium Channel Kinetics in Brugada Syndrome Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(12):2459-2474.
24. Recurrent ventricular fibrillation, right bundle-branch block and persistent ST segment elevation in V1-V3: a new arrhythmia syndrome? A clinical case report. *G Ital Cardiol*. 1993;23(12):1211-1218.
25. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J*. 1989;118(6):1203-1209.

26. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123(12):1270-1279.
27. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
28. 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(5):659-670.
29. Hasdemir C, Juang JJ, Kose S, et al. Coexistence of atrioventricular accessory pathways and drug-induced type 1 Brugada pattern. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(9):1078-1092.
30. Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, Krahn AD, Wilde AAM. Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway?. *Eur Heart J*. 2021;42(11):1073-1081.
31. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-1963.
32. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665-694.

33. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976-981.
34. Henin M, Ragy H, Mannion J, David S, Refila B, Boles U. Indications of Cardiac Resynchronization in Non-Left Bundle Branch Block: Clinical Review of Available Evidence. *Cardiol Res.* 2020;11(1):1-8.
35. Patel SS, Anees S, Ferrick KJ. Prevalence of a Brugada pattern electrocardiogram in an urban population in the United States [published correction appears in *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009 Jul;32(7):968. Anees, Syed S [corrected to Anees, Syed]]. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(6):704-708.
36. Pecini R, Cedergreen P, Theilade S, Haunsø S, Theilade J, Jensen GB. The prevalence and relevance of the Brugada-type electrocardiogram in the Danish general population: data from the Copenhagen City Heart Study. *Europace.* 2010;12(7):982-986.
37. Chevallier S, Forclaz A, Tenkorang J, et al. New electrocardiographic criteria for discriminating between Brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(22):2290-2298.

38. Maury P, Rollin A, Sacher F, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;112(9):1384-1389.
39. Mehta M, Jain AC, Mehta A. Early repolarization. *Clin Cardiol.* 1999;22(2):59-65.
40. Zorzi A, Leoni L, Di Paolo FM, et al. Differential diagnosis between early repolarization of athlete's heart and coved-type Brugada electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):529-532.
41. Quattrini FM, Pelliccia A, Assorgi R, et al. Benign clinical significance of J-wave pattern (early repolarization) in highly trained athletes. *Heart Rhythm.* 2014;11(11):1974-1982.
42. Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):549-558.
43. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace.* 2017;19(4):665-694.
44. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. *J Clin Med.* 2022;11(5):1230.
45. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):37-45.
46. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(6):614-623. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.073

47. 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(5):635-643.
48. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, et al. Asymptomatic Patients With Brugada ECG Pattern: Long-Term Prognosis From a Large Prospective Study. *Circulation*. 2023;148(20):1543-1555.
49. Postema PG, Neville J, de Jong JS, Romero K, Wilde AA, Woosley RL. Safe drug use in long QT syndrome and Brugada syndrome: comparison of website statistics. *Europace*. 2013;15(7):1042-1049.
50. Benditt DG, van Dijk JG, Sutton R, et al. Syncope. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(4):152-229.
51. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(3):188-195.
52. Bergonti M, Sacher F, Arbelo E, et al. Implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome: the BruLoop study. *Eur Heart J*. 2024;45(14):1255-1265
53. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(3):188-195.
54. Iglesias DG, Rubín J, Pérez D, Morís C, Calvo D. Insights for Stratification of Risk in Brugada Syndrome. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):45-49.
55. Calò L, Giustetto C, Martino A, et al. A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S-Wave in Lead I. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1427-1440.

56. Ragab AAY, Houck CA, van der Does LJME, et al. Usefulness of the R-Wave Sign as a Predictor for Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With Brugada Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):428-434.
57. Migliore F, Testolina M, Zorzi A, et al. First-degree atrioventricular block on basal electrocardiogram predicts future arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: a long-term follow-up study from the Veneto region of Northeastern Italy. *Europace.* 2019;21(2):322-331.
58. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1756-1763.
59. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: Data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm.* 2018;15(5):716-724
60. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6):1373-1381.
61. Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, et al. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J.* 2017;38(40):2995-3005.
62. Migliore F, Pelliccia F, Autore C, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in cardiomyopathies and channelopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(11):633-642.

63. Migliore F, Biffi M, Viani S, et al. Modern subcutaneous implantable defibrillator therapy in patients with cardiomyopathies and channelopathies: data from a large multicentre registry. *Europace*. 2023;25(9):euad239.
64. Russo V, Caturano A, Guerra F, et al. Subcutaneous versus transvenous implantable cardioverter-defibrillator among drug-induced type-1 ECG pattern Brugada syndrome: a propensity score matching analysis from IBRYD study 2023;38(5):680-688.
65. Lambiase PD, Eckardt L, Theuns DA, et al. Evaluation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator performance in patients with ion channelopathies from the EFFORTLESS cohort and comparison with a meta-analysis of transvenous ICD outcomes. *Heart Rhythm* 2020;1(5):326-335.
66. Wilde AA, Nademanee K. Epicardial Substrate Ablation in Brugada Syndrome: Time for a Randomized Trial!. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1306-1308.
67. Rizzo A, de Asmundis C, Brugada P, La Meir M, Chierchia GB. Ablation for the treatment of Brugada syndrome: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(2):123-130.
68. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):287-294.
69. Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, et al. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANtable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J*. 2012;163(5):753-760.e2.

70. Shinohara T, Abe I, Hirota K, et al. Usefulness of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels*. 2021;36(2):260-266.
71. Lee S, Li KHC, Zhou J, et al. Outcomes in Brugada Syndrome Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Insights From the SGLT2 Registry. *Front Physiol*. 2020;11:204.
72. Casu G, Silva E, Bisbal F, et al. Predictors of inappropriate shock in Brugada syndrome patients with a subcutaneous implantable cardiac defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(6):1704-1711.
73. Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, et al. High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome: a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2018;20(7):1188-1193.
74. Chung CT, Bazoukis G, Radford D, et al. Predictive risk models for forecasting arrhythmic outcomes in Brugada syndrome: A focused review. *J Electrocardiol*. 2022;72:28-34.
75. Guo, L., Zhang, M., Hu, M. et al. Prevalence of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator based on template ECG screening and ineligible surface ECG predicting factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China. *Heart Vessels* 2019;34, 851–859.