

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA – DSCTV

DIRETTORE: Chiar.^{mo} Prof. Federico Rea

U.O.C. CARDIOLOGIA

DIRETTORE: Chiar.^{mo} Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

BASSO VALORE PROGNOSTICO DELLO STUDIO ELETTROFISIOLOGICO IN SOGGETTI ASINTOMATICI CON PATTERN ECG BRUGADA DI TIPO 1 SPONTANEO

RELATORE: Prof. Federico Migliore

CORRELATORE: Dott. Nicolò Martini

LAUREANDA: Noemi Rizzo

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
1) INTRODUZIONE.....	5
1.1 La sindrome di Brugada.....	5
1.2 Cenni storici.....	6
1.3 Epidemiologia.....	7
1.4 Genetica.....	8
1.5 Fisiopatologia.....	10
1.5.1 Teoria della ripolarizzazione.....	12
1.5.2 Teoria della depolarizzazione.....	14
1.5.3 Teoria organica.....	16
1.6 Clinica.....	18
1.7 Diagnosi.....	18
1.8 Diagnosi differenziale.....	23
1.9 Stratificazione del rischio.....	26
1.10 Trattamento.....	29
1.11 Ruolo dello studio elettrofisiologico.....	31
2) SCOPO DELLO STUDIO.....	35
3) MATERIALI E METODI.....	37
3.1 Caratteristiche elettrocardiografiche.....	37
3.2 Studio elettrofisiologico invasivo.....	38
3.3 Follow up e outcome.....	38
3.4 Analisi statistica.....	39
4) RISULTATI.....	39
4.1 Demografia e caratteristiche cliniche.....	39
4.2 Caratteristiche elettrocardiografiche alla prima valutazione clinica.....	40
4.3 Risultati dello studio elettrofisiologico.....	40
4.4 Impianto dell'ICD e follow up.....	41

4.5 Follow up dopo lo studio elettrofisiologico.....	43
5) DISCUSSIONE.....	49
5.1 Follow up dopo l'ICD.....	49
5.2 Predittori di rischio clinici ed elettrocardiografici.....	50
5.3 Lo studio elettrofisiologico nella stratificazione del rischio della BrS.....	51
5.4 Limiti dello studio.....	55
6) CONCLUSIONI.....	57
7) BIBLIOGRAFIA.....	59

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: la Sindrome di Brugada (BrS) è una patologia cardiaca caratterizzata da specifiche alterazioni elettrocardiografiche ed aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa (MCI). La stratificazione del rischio aritmico nei pazienti asintomatici rappresenta una sfida importante per i medici in quanto, se la prevalenza del pattern ECG tipico nella popolazione generale è bassa, l'incidenza degli eventi aritmici maggiori è ancora più bassa, ma non trascurabile. Di fronte al rischio di MCI, è fondamentale identificare coloro per cui può essere indicato l'impianto di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD, implantable cardioverter defibrillator), intervento non scevro da complicanze potenzialmente fatali. Il limite principale degli attuali predittori di rischio è dovuto al generale basso tasso di eventi aritmici di questa popolazione e al fatto che il sintomo di presentazione del paziente può essere rappresentato dalla MCI. Il ruolo dello studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) nella stratificazione del rischio aritmico dei pazienti asintomatici con pattern Brugada tipo 1 è al giorno d'oggi controverso, dal momento che la maggior parte degli studi è stata condotta con criteri di inclusione e protocolli di stimolazione disomogenei e non standardizzati.

Scopo dello studio: valutare l'incidenza di eventi aritmici maggiori nei pazienti asintomatici con un pattern Brugada tipo 1 spontaneo sottoposti a SEF e il suo potenziale ruolo nella stratificazione del rischio aritmico in questo sottogruppo di pazienti.

Metodi: trattasi di uno studio retrospettivo multicentrico a lungo termine condotto su una popolazione di 165 soggetti asintomatici (124 maschi, 76%) con un pattern ECG Brugada di tipo 1 spontaneo arruolati tra luglio 1996 e febbraio 2023. Per ogni paziente è stata raccolta la completa storia anamnestica, con attenzione all'identificazione di casi familiari di BrS, cardiomiopatie o MCI. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica ad un ECG a 12 derivazioni. Ogni paziente reclutato è stato sottoposto a SEF per una stratificazione del rischio aritmico. L'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute al SEF veniva considerata una indicazione all'impianto di un ICD. L'endpoint primario dello studio era quello di stabilire l'outcome aritmico dei pazienti dopo il SEF. È stato considerato un endpoint combinato comprensivo di MCI/arresto cardiaco (AC), fibrillazione

ventricolare (FV), tachicardia ventricolare (TV) sostenuta ed interventi appropriati dell'ICD. Il tempo mediano dalla diagnosi all'ultimo follow-up è stato di 101 (53-155) mesi, mentre dal SEF all'ultimo follow-up è stato di 90 (40-150) mesi.

Risultati: i risultati principali dello studio sono i seguenti: (1) il rate mediano di eventi aritmici maggiori per anno è stato dello 0,15% (0.07-0.24). Tre pazienti (1.9%) hanno sperimentato un evento aritmico maggiore nel follow up tra cui un caso di morte cardiaca improvvisa, due casi di intervento appropriato dell'ICD su FV; (2) l'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute al SEF non si è rivelata predittiva di eventi aritmici a breve e a lungo termine (3) il SEF ha mostrato un basso valore predittivo positivo (4,8%) ed un elevato valore predittivo negativo (99%); (4) è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra la presenza di BAV di I grado e l'insorgenza di aritmie maggiori durante il follow-up (HR 14.39; 1,3-159; p=0.03); (4) il sesso maschile, la presenza di disturbi di conduzione (fQRS, durata QRS prolungata in V2, onda S prominente nella derivazione I e intervallo HV prolungato) si sono rivelati predittivi di inducibilità al SEF.

Conclusioni: l'incidenza di eventi aritmici nei pazienti asintomatici con pattern ECG spontaneo sottoposti a studio elettrofisiologico è relativamente basso. L'inducibilità al SEF non è predittiva di eventi aritmici maggiori in questo sottogruppo di pazienti. Questo suggerisce che il SEF andrebbe usato con cautela per la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti asintomatici per evitare un possibile eccessivo impianto di ICD con conseguente aumento di complicanze correlate al dispositivo, soprattutto in soggetti giovani. Il blocco atrio-ventricolare (BAV) di I grado al momento della prima valutazione clinica si è rivelato un possibile mezzo per la stratificazione del rischio aritmico e dovrebbe essere considerato come perduttore assieme ad altri parametri clinici e strumentali incluso il SEF per disegnare possibili futuri algoritmi per la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti asintomatici affetti da BrS.

ABSTRACT

Background: Brugada Syndrome is a rare cardiac pathology characterized by the association of specific electrocardiographic alterations and an increased risk of sudden cardiac death (SCD). Risk stratification of asymptomatic subjects with Brugada Syndrome (BrS) represents a major challenge for clinicians and electrophysiologists because if the prevalence of BrS ECG pattern in the general population is low, incidence of major arrhythmic events (SCD, ventricular fibrillation, VF, and ventricular tachycardia, VT) is even lower, although not negligible. When facing the incumbent risk of SCD, clinicians and electrophysiologists are forced to identify critical risk markers that can justify an ICD implantation even in an asymptomatic subjects, with its inherent potentially life-threatening complications. The main limitation of current risk predictors, whether electrocardiographic or clinical, is due to the low event rate and to the typically lethal presenting symptoms. The prognostic value of electrophysiological study (EPS) in asymptomatic subjects with Brugada Syndrome is still questionable and controversial, since the majority of the studies were conducted using inhomogeneous inclusion criteria and EPS protocols.

Aim of the study: to evaluate the life-threatening event rate in asymptomatic patients with spontaneous type-1 BrS ECG pattern undergoing EPS and its potential role in risk stratification.

Methods: The present long-term multicenter study included a population of 165 asymptomatic patients with a spontaneous type 1 BrS pattern (124 males; 76%) enrolled between July 1996 and February 2023. Detailed family history for BrS, cardiomyopathies, or sudden cardiac death medical history and the complete anamnestic history were collected in all patients. Physical examination and a baseline 12-leads ECG were collected in every subject at the first evaluation. All patients underwent EPS: a maximum of 3 ventricular extrastimuli with a minimum coupling interval of 200 ms were delivered and they were performed at first from the right ventricular apex, then from the right ventricular outflow tract. A measurement of baseline conduction intervals, AH and HV, was also obtained. Inducibility at EPS was deemed as an indication for ICD implantation. The primary endpoint of the study was to assess the arrhythmic outcome of all patients after

EPS. A combined endpoint including the occurrence of CA/SCD, VF, sustained VT and appropriate ICD therapy was considered. The median period from the diagnosis to the last follow-up was 101 (53–155) months and from EPS to the last follow up was 90 (40–150) months.

Results: the main findings are the following: (1) median event rate per year of major arrhythmic events was 0.15% (0.07-0.24). Three patients (1.9%) had major arrhythmic events after EPS: one patient died suddenly at rest, while the others had appropriate ICD shocks; (2) EPS inducibility was not statistically related to the arrhythmic outcome over a long period of follow up; (3) with this regard, EPS showed a low positive predictive value (4.8%) and a high negative predictive value (99%); (4) the presence of first-degree AV block on basal ECG was a predictor of malignant arrhythmic events (HR 14.39; 1,3-159; $p=0.03$); (5) male sex, ECG and electrophysiological features of conduction disorders (fQRS, prolonged QRS duration in V2, prominent S wave in lead I and prolonged HV interval) were statistically associated to a positive EPS.

Conclusions: the incidence of major arrhythmic events in asymptomatic patients with a spontaneous type 1 BrS pattern is relatively low. A positive EPS is not predictive of a worse arrhythmic outcome in asymptomatic subjects. This finding suggests that the EPS should be used with caution for risk stratification in asymptomatic patients to avoid possible excessive ICD implantation with consequent increase in device-related complications, especially in young subjects. Moreover, our results suggest that the presence of first-degree AV block represent a potential marker of increased risk and it should be considered among the clinical and instrumental variables including EPS in designing clinical algorithm for individual risk assessment in asymptomatic BrS patients.

1) INTRODUZIONE

1.1 La sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada (BrS) è una rara patologia cardiaca che si caratterizza per la presenza di un tipico pattern elettrocardiografico associato ad un elevato rischio di morte cardiaca improvvisa.^{1,2} La sindrome di Brugada viene classificata come una canalopatia, cioè una malattia cardiaca funzionale causata da mutazioni a carico dei geni codificanti per i canali ionici cardiaci, sebbene non manchino dati a supporto della sua origine organica.^{2,3} Dal punto di vista epidemiologico la prevalenza della malattia è pari a 1/100000 e il paziente tipo della sindrome di Brugada è un soggetto di sesso maschile di mezza età e di etnia asiatica.⁴ La prevalenza della malattia è nettamente superiore nella popolazione asiatica tanto che alcuni studi suggeriscono che la SUNDS (sudden unexplained nocturnal death syndrome), cioè la morte improvvisa notturna di origine inspiegabile, particolarmente frequente nel Sud-Est Asiatico tra uomini giovani che godono di buona salute, sia fenotipicamente, geneticamente e funzionalmente identica alla sindrome di Brugada.^{4,5} Dal punto di vista clinico la sindrome di Brugada si manifesta con palpitazioni, sincopi o con morte cardiaca improvvisa (MCI) secondaria a tachicardia ventricolare (TV) polimorfa o a fibrillazione ventricolare (FV), anche se la maggioranza dei pazienti rimane asintomatica. I maschi sono più frequentemente sintomatici rispetto alle femmine, probabilmente a causa dell'influenza degli ormoni sessuali e per una differente distribuzione dei canali ionici nel cuore tra i due sessi.^{1,2} La sindrome di Brugada mostra un pattern elettrocardiografico caratterizzato dalla persistente elevazione del tratto ST nelle derivazioni precordiali da V1 a V3 che non può essere spiegato da disturbi elettrolitici, ischemie o anomalie strutturali cardiache.⁶ La diagnosi può essere svolta con metodiche non invasive come l'ECG, l'ecocardiogramma e lo stress test, ma possono anche essere eseguiti studi di elettrofisiologia, angiografia e biopsia endomiocardica.⁷ Esistono 3 diversi pattern all'ECG riconducibili alla sindrome: il pattern di tipo 1 mostra un'elevazione del tratto ST di forma arcuata e superiore a 2mm seguito da un'onda T negativa in almeno una delle derivazioni precordiali di destra, il pattern di tipo 2 ha sempre

l'elevazione del tratto ST che è seguito da un'onda T positiva o bifasica, infine il pattern di tipo 3 mostra un'elevazione del tratto ST inferiore 1 mm con morfologia arcuata o a sella.² Ad oggi, tuttavia, l'unico pattern riconosciuto e diagnostico è il tipo 1. Il trattamento della patologia consiste nell'impianto di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD), con forte indicazione se il paziente è andato incontro a morte cardiaca improvvisa abortita, se ha avuto una sincope provocata da aritmie. Esistono altri tipi di terapia basati sull'uso della chinidina e sull'ablazione con radiofrequenza.^{2,4}

1.2 Cenni storici

Osher e Wolff nel 1953 descrissero in un maschio sano un'anomalia all'ECG che simulava un infarto del miocardio, caratterizzata da elevazione del tratto ST, inversione dell'onda T, e blocco di branca destro (BBDX).⁸ Le stesse alterazioni vennero riportate nel 1957 da Calo che, constatandone la scomparsa allo spostamento degli elettrodi negli spazi intercostali più inferiori rispetto alla loro tipica posizione, stabilì l'origine non patologica di queste anomalie dell'ECG.⁹ Fu solo nel 1989 che Martini et. al trovarono un collegamento tra queste anomalie e casi di morte improvvisa. Il gruppo di medici studiò 6 pazienti che erano andati incontro a rianimazione dopo un episodio di fibrillazione ventricolare. Le coronarie di tutti i pazienti erano sane, l'ECG mostrava un ritmo sinusale, ma tutti presentavano la tipica triade di alterazioni nelle derivazioni precordiali destre. Interessanti elementi che emersero dallo studio furono che quattro di questi pazienti avevano familiarità per cardiomiopatie e che un paziente aveva avuto un episodio di FV dopo uno studio elettrofisiologico in cui era stato stimolato il punto di efflusso del ventricolo destro (RVOT). Emersero anche delle anomalie strutturali che riguardavano soprattutto, ma non esclusivamente, il ventricolo destro (VD) e alla biopsia endomiocardica in due pazienti era stata riscontrata la presenza di fibrosi, mentre in un altro di fibrolipomatosi. Durante il follow-up morirono due pazienti di cui uno venne sottoposto all'autopsia che dimostrò la presenza di cardiomiopatia del ventricolo di destra.¹⁰ Nel 1992 i fratelli Brugada presentarono i risultati di uno studio riguardante 8 pazienti con un quadro elettrocardiografico caratterizzato da BBDX ed elevazione del tratto ST in V1-V3.^{6,10} Nel 1996 Yan e Antzelevitch

studiarono le basi cellulari dell'onda J riscontrata all'ECG di questi pazienti e furono i primi a racchiudere le alterazioni all'ECG di questa nuova entità clinica sotto il nome di Sindrome di Brugada. Nel 1998 Chen fu il primo a trovare un collegamento tra la sindrome e una mutazione a carico del gene della subunità alpha del canale del sodio a livello cardiaco, cioè il gene SCN5A. Durante i successivi 4 anni numerose mutazioni dello stesso gene sono state associate alla sindrome, ipotizzandone quindi il meccanismo di trasmissione autosomico.¹⁰

1.3 Epidemiologia

La sindrome di Brugada è una patologia diffusa maggiormente nella popolazione maschile e di etnia Asiatica. Alcuni studi hanno riportato una prevalenza della sindrome pari allo 0,001% in Danimarca e allo 3,3% in Cina.¹ Si è a lungo cercato di comprendere i meccanismi che sottendono alle differenze di prevalenza di genere e di etnia della sindrome. Per quanto riguarda la prevalenza di genere, Shimizu W. et al, nel 2007, pubblicarono uno studio da cui emerse una possibile correlazione tra la sindrome e alti livelli di testosterone. Nello specifico confrontarono il livello di testosterone di 48 uomini con BrS con quello di 96 controlli, anche eseguendo standardizzazioni per età, sport, fumo, livello di stress, diabete e ed ipertensione, ed emerse che i pazienti con BrS avevano sia livelli di testosterone molto elevato rispetto ai controlli, sia un minor BMI.¹¹ Per quanto concerne la maggior prevalenza della sindrome nella popolazione asiatica sono stati condotti numerosi studi che hanno tentato di comprenderne il motivo tenendo conto anche dell'esistenza della SUNDS. La SUNDS (sudden unexplained nocturnal death syndrome) è la principale causa di morte improvvisa in soggetti giovani di etnia asiatica, di solito di sesso maschile. La SUNDS è conosciuta con diversi nomi, come "Bangucut" nelle Filippine, "Lai Tai" in Thailandia, "Pokkuri Death Syndrome" in Giappone, "sindrome della morte improvvisa nei maschi" in Cina.¹² Young et al. hanno analizzato il profilo del sonno di 747 Hmong immigrati nel Wisconsin, tra i quali vi era un elevatissimo tasso di SUNDS, soprattutto tra i maschi. Dal loro studio è emersa una correlazione tra la SUNDS e i disturbi del sonno, in particolare l'apnea notturna (SDB: sleep disordered breathing).¹³ Un'altra

ricerca ha dimostrato che anche i pazienti con la sindrome di Brugada hanno un'alta prevalenza di SDB. La maggior incidenza di morte notturna nei pazienti con BrS potrebbe proprio essere correlata alla comorbidità con SDB, ma anche all'instabilità autosomica durante la fase REM del sonno e durante il risveglio, che può aumentare il rischio di aritmie.¹⁴ Ancora un altro studio del 2006 condotto da Bezzina et. al ha dimostrato come nella popolazione asiatica sia diffuso un polimorfismo genetico del promotore di SCN5A che determina un rallentamento della conduzione cardiaca. L'autore ritiene che questo polimorfismo possa facilitare la slatentizzazione delle manifestazioni cliniche della sindrome di Brugada, spiegando quindi perché la patologia sembri essere più diffusa tra la popolazione asiatica.¹⁵ Vatta et.al hanno invece ricercato, in pazienti con SUNDS, la presenza di mutazioni a carico del gene SCN5A: le mutazioni sono state ritrovate e correlate con la perdita di funzione del gene e con il conseguente rallentamento della conduzione cardiaca. I pazienti con SUNDS studiati presentavano poi un ECG caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3, simile a quello dei pazienti con la sindrome di Brugada: è stato quindi ipotizzato che la SUNDS non fosse altro che la sindrome di Brugada in quanto identiche dal punto di vista fenotipico, genetico e funzionale. È complesso, allo stato attuale delle conoscenze, giungere ad una conclusione univoca sulla effettiva correlazione tra la SUNDS e la sindrome di Brugada, ma è certo che entrambe siano significativamente molto più diffuse nella popolazione asiatica.¹⁶

1.4 Genetica

Chen et al furono i primi a correlare mutazioni missenso del gene SCN5A alla BrS. Dopo la loro scoperta furono molti gli studiosi che si dedicarono a scoprire ulteriori substrati genetici della malattia.³ Allo stato attuale si sa che c'è un'estrema variabilità genetica sottostante la BrS ancora non completamente chiarita. La mutazione più comune è una loss of function (LOF) del gene SCN5A codificante per la subunità α dei canali del sodio e si associa frequentemente al pattern 1 all'ECG. A partire dal 2001 sono state

scoperte più di 80 mutazioni associate al gene SCN5A e alla BrS e tutte comportano una ridotta funzione o espressione dei canali del sodio. L'anormale attività dei canali del sodio esita in anomalie di conduzione e ripolarizzazione che diventano responsabili delle alterazioni riscontrate con l'ECG in questi pazienti. Il pattern 2 della BrS è stato associato, oltre che alle mutazioni di SCN5A, anche alle mutazioni della glicerolo-3-fosfato-deidrogenasi (GPD₁L) e del gene responsabile dell'espressione della subunità α dei canali del calcio cardiaci di tipo L (CACNA₁C). A lungo la BrS è stata considerata una malattia Mendeliana con meccanismo di trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta, ma molte evidenze hanno smentito questa ipotesi. Recenti studi hanno infatti studiato famiglie affette dalla BrS conducendo analisi genetiche da cui è emerso che molti soggetti affetti dalla malattia non presentavano la mutazione dei familiari. A partire da questi risultati sono state sviluppate diverse ipotesi per spiegare il meccanismo genetico sottostante la BrS: si è teorizzata l'esistenza di mutazioni di altri geni sconosciuti che possono essere responsabili della sindrome, oppure si è ipotizzato che la sindrome non sia altro che il risultato cumulativo sia di varianti genetiche comuni che rare compresenti nello stesso paziente.¹⁷ Un'altra possibilità riguarda il meccanismo della penetranza incompleta e della variabilità di espressione della mutazione nel singolo soggetto, tutte ipotesi che spiegherebbero l'esistenza della scarsa correlazione genotipo-fenotipo che si riscontra nei pazienti con BrS e nei loro familiari.¹ Molti studi hanno riportato un possibile overlap tra la BrS e la cardiomiopatia aritmogena (ACM) che potrebbe essere spiegata dalle mutazioni a carico di alcune proteine che costituiscono i dischi intercalati.¹⁷ Uno studio del 2009 condotto da Priscila Y. et al ha infatti dimostrato che le attività delle diverse proteine che costituiscono i dischi intercalati sono strettamente dipendenti le une dalle altre influenzandosi a vicenda. I dischi intercalati sono delle strutture che si frappongono tra le cellule con il compito di determinarne un accoppiamento sia elettrico che meccanico; si caratterizzano per la presenza di giunzioni aderenti e desmosomi che si occupano dell'accoppiamento meccanico e da gap-junctions che si occupano dell'accoppiamento elettrico. Proteine di interesse facenti parte dei dischi

intercalati sono la placofillina-2 (PKP2), che è un'importante componente dei desmosomi, e i canali del sodio codificati dal gene SCN5A. Il gene SCN5A, come precedentemente esposto, è storicamente associato alla BrS, mentre la PKP2 è uno dei principali geni associati alla ACM. Priscila Y. et al hanno dimostrato come la perdita di funzione della PKP2 sia in grado di influenzare negativamente l'attività del gene SCN5A¹⁸. Nel 2014 Cerrone et. al hanno confermato i risultati dello studio di Priscila dimostrando come, nei pazienti da loro studiati e tutti affetti da BrS, alcune varianti genetiche della PKP2 influenzassero negativamente l'attività dei canali del sodio cardiaci, diventando quindi responsabili dello sviluppo della BrS stessa.^{17,20}

1.5 Fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatologico della sindrome di Brugada è ancora oggetto di discussione nella comunità scientifica. Sono state ipotizzate diverse teorie, ma le due principali si basano sul fatto che la sindrome di Brugada sia una patologia o della fase di ripolarizzazione o della fase di depolarizzazione, mentre altri studiosi concordano sulla possibilità che la Brugada sia frutto di un insieme delle due teorie, non mutualmente esclusive tra di loro. Prima di affrontare nello specifico le teorie è bene richiamare il meccanismo del potenziale d'azione cardiaco (PA) che è costituito da 4 fasi: la fase 0 è quella della depolarizzazione ed è mediata dai canali del sodio voltaggio dipendenti (I_{Na}) che permettono una corrente in entrata di ioni positivi Na^+ ; la fase 0 è seguita dalla fase 1 mediata dai canali del potassio, I_{to} , che permettono la ripolarizzazione precoce tramite la fuoriuscita di ioni K^+ ; il plateau del PA, fase 2, è determinato da un equilibrio tra le correnti positive di Ca^{2+} in entrata, mediate dai canali L del calcio (LTCC) e dallo scambiatore Na^+-Ca^{2+} , e tra quelle in uscita del potassio; la fase 3, quella della ripolarizzazione tardiva, vede l'aumento delle correnti di potassio in uscita che porta all'inattivazione dei canali LTCC del calcio.¹ La teoria della ripolarizzazione precoce supporta l'ipotesi che alla base della BrS ci siano malfunzionamenti o alterata distribuzione dei canali ionici voltaggio dipendenti che innescano aritmie tramite meccanismi di rientro durante la fase 2 del PA. La

ripolarizzazione precoce sarebbe provocata dall'aumentata attività dei canali del potassio I_{to} . Sono stati studiati modelli canini in cui è stata indotta farmacologicamente la BrS e si è notato che, a causa di un relativo aumento della corrente in uscita del potassio, si crea un gradiente epicardico-endocardico che genera dispersione transmurale del PA e, tramite meccanismi di rientro della fase 2, predispone all'aritmogenesi. È stata anche notata la prevalenza dei canali I_{to} a livello atriale e si pensa che questo sia alla base della maggior tendenza dei pazienti con BrS a sviluppare patologie ed aritmie in sede atriale. I sostenitori della teoria della depolarizzazione, invece, spiegano la BrS basandosi sulla ridotta attività dei canali del sodio e sulla discontinuità di conduzione riscontrata nel ventricolo di destra (VD), in corrispondenza dell'RVOT. Il ritardo di conduzione determina eterogeneità della depolarizzazione dell'RVOT predisponendo all'aritmogenesi. Altri studiosi sostengono che entrambe le teorie siano valide e che questi meccanismi, nei pazienti con BrS, funzionino in sinergia; altri ancora ipotizzano che le alterazioni di ripolarizzazione siano una conseguenza di una primaria anomalia di depolarizzazione. Oltre alle due teorie principali, che supportano entrambe l'origine funzionale della sindrome, esiste anche la teoria organica che inquadra la BrS nel contesto delle cardiomiopatie. Nei pazienti con BrS, infatti, sono state notate alterazioni strutturali cardiache. I primi studi istologici eseguiti su cuori di pazienti affetti dalla patologia sostenevano la possibilità di una potenziale sovrapposizione tra la BrS e la ACM, ma analisi successive hanno smentito questa tesi perché, sebbene il cuore dei pazienti con BrS presenti alterazioni strutturali del VD, queste sono molto meno estese e pronunciate rispetto a quelle dei pazienti con ACM. Un'ipotesi che sostiene l'origine organica della BrS è anche quella della migrazione delle cellule della cresta neurale in sede cardiaca. Le cellule cardiache della cresta neurale sono fondamentali per lo sviluppo dell'RVOT, del sistema di conduzione e delle grandi arterie. Sono anche responsabili dell'espressione della connessina-43 che permette l'accoppiamento elettrico tra i cardiomiociti. Studi istopatologici hanno dimostrato che i pazienti con BrS hanno più collagene e fibrosi nell'RVOT anteriore, presentano infiltrati infiammatori e riduzione dell'espressione della connessina-43. Al mappaggio

elettroanatomico, queste alterazioni strutturali corrispondono ad aree di basso voltaggio e si associano alla presenza di elettrogrammi frazionati.²¹

1.5.1 Teoria della ripolarizzazione

La teoria della ripolarizzazione è stata per la prima volta proposta da Antzelevitch nel 1999 studiando il cuore canino e basandosi sul diverso aspetto dell'AP tra l'epicardio e l'endocardio. Era già noto che la corrente in uscita della fase 1 dell'AP, mediata dai canali I_{to} e che sull'ECG si legge come un notch (incavo), fosse più pronunciata nell'area ventricolare epicardica rispetto a quella endocardica e nel cuore di destra rispetto a quello di sinistra. La maggior espressione di canali I_{to} nell'epicardio destro determina un'accentuazione del notch ventricolare in corrispondenza delle derivazioni che analizzano quella specifica area cardiaca durante la fase 1 dell'AP. Per comprendere la teoria della ripolarizzazione bisogna tener conto degli elementi che hanno condotto gli studiosi ad applicarla alla BrS. Era infatti noto che la fisiologica differenza di espressione dei canali del potassio tra epicardio ed endocardio genera un gradiente di voltaggio che è alla base dell'onda J all'ECG; inoltre studi condotti sull'epicardio canino hanno dimostrato che, in presenza di alcune condizioni, come un'ischemia, l'epicardio ventricolare va incontro ad una ripolarizzazione di tipo tutto-o-niente: l'epicardio si ripolarizza velocemente, quindi si negativizza e perde il plateau della fase 2 dell'AP, mentre l'endocardio è ancora in fase 2. In questa situazione si può generare un gradiente di voltaggio con una corrente positiva che, durante la ripolarizzazione ventricolare, dall'endocardio si sposta verso l'epicardio comportando la comparsa all'ECG dell'elevazione del tratto ST: si pensa che un meccanismo simile possa sottendere l'elevazione del tratto ST nella BrS. Nella BrS spesso è stata infatti riscontrata l'eccessiva attività dei canali I_{to} che, essendo più concentrati in sede epicardica, possono determinare una rapidissima ripolarizzazione dell'epicardio rispetto all'endocardio; quest'ultima si associa alla perdita del plateau epicardico durante la fase 2 dell'AP e può essere responsabile del progressivo allargamento dell'onda J al punto tale da arrivare ad apparire come

un'elevazione del tratto ST. Nello studio sono stati isolati strati di epicardio del ventricolo di destra canino e, per simulare la BrS, sono stati utilizzati dei farmaci bloccanti i canali del sodio, come la flecainide, o stimolanti i canali del potassio, come il pinacidile. (Fig. 1) In questo modo è stato dimostrato che la perdita del plateau del PA si ha solo in alcune aree epicardiche, non in tutte: ciò determina dispersione della ripolarizzazione a livello epicardico e genera gradienti di voltaggio tra le aree epicardiche che hanno perso il plateau e quelle che ancora lo mantengono. Le forze elettrotoniche in gioco, adiuuate dall'ulteriore dispersione della ripolarizzazione transmurale tra epicardio ed endocardio, possono produrre extrasistoli ravvicinate tramite rieccitazione delle aree cardiache ormai ripolarizzate ed essere alla base della generazione di circuiti di rientro di fase 2 che possono spiegare l'aritmogenesi della BrS. Le extrasistoli osservate si associano al fenomeno R su T che si verifica sempre nei pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica. Dato il ruolo centrale dei canali I_{to} nella teoria della ripolarizzazione, gli studiosi hanno anche dimostrato che, somministrando farmaci che ne antagonizzano l'attività, come la chinidina, si possa ottenere la comparsa del plateau dell'AP, la normalizzazione dell'ST e la prevenzione dell'aritmogenesi.²²

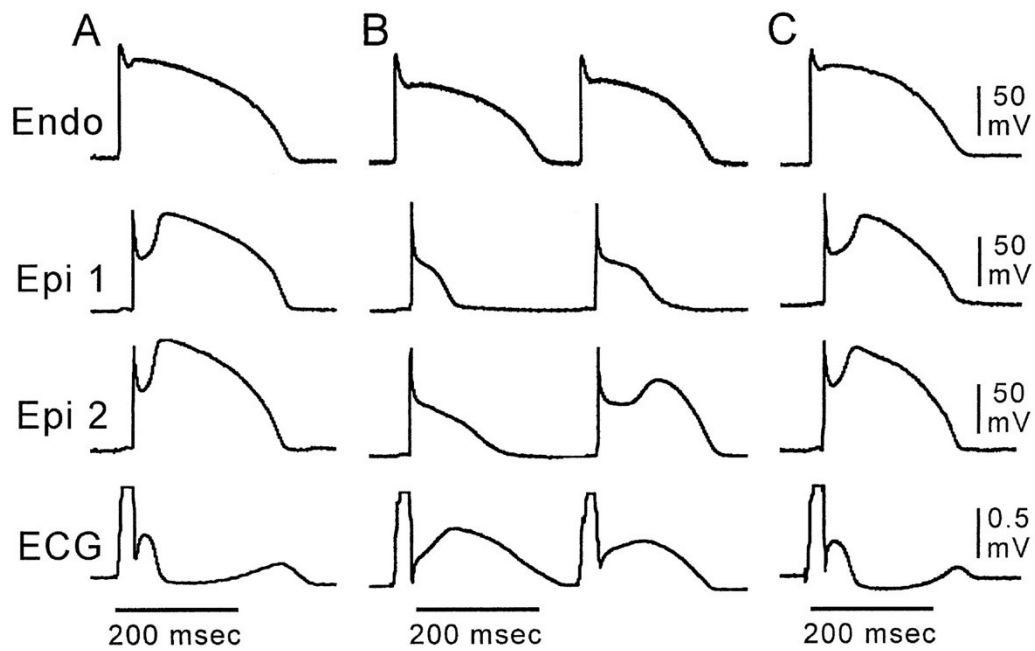


Figura 1. Sono registrati simultaneamente i potenziali d'azione di un'area endocardica (Endo 1) e due aree epicardiche (Epi 1 ed Epi 2) insieme ad un ECG transmurale. Nei controlli (A) si ha un prominente notch nell'epicardio, ma non nell'endocardio con la formazione dell'onda J all'ECG. Nei casi (B) viene somministrato pinacidile, che apre i canali del potassio, e si nota un tipo di ripolarizzazione tutto-o-niente: vi è la perdita del plateau dell'AP e una ridotta durata dell'AP nell'epicardio. La stimolazione dei canali I_{to} comporta la creazione di un gradiente endo-epicardico che esita nell'elevazione del tratto ST all'ECG. L'introduzione di un battito prematuro comporta una lieve ricomparsa del plateau dell'AP in Epi 2 e una riduzione dell'inclinazione del tratto ST. Il grafico C mostra come, con rate di stimolazione cardiaca più elevati, si riesca a ripristinare un'attività cardiaca normale. Questo accade perché l'aumento della stimolazione cardiaca riduce la disponibilità dei canali I_{to} che si trovano nel loro stato refrattario.²²

1.5.2 Teoria della depolarizzazione

La teoria della depolarizzazione si basa sul ritardo di conduzione dell'RVOT rispetto al resto del VD riscontrato nei pazienti con la sindrome di Brugada. Il concetto alla base della teoria è che il circuito cardiaco è un circuito chiuso:

se il VD si depolarizza prima dell'RVOT, il VD ha carica positiva, mentre l'RVOT ha ancora carica negativa. Questo predispone alla creazione di un gradiente di voltaggio con una corrente positiva che dal VD si sposta verso l'RVOT: gli elettrodi posizionati in corrispondenza dell'RVOT (di solito la derivazione V2) registrano una corrente positiva che corrisponde all'elevazione del tratto ST. Una volta avvenuta la depolarizzazione dell'RVOT, il VD inizia a ripolarizzarsi, quindi si crea la situazione inversa a quella precedente: l'RVOT è carico positivamente, mentre il VD è carico negativamente. Essendo il circuito cardiaco un loop, la differenza di carica tra le due aree ventricolari genera un secondo gradiente di voltaggio, questa volta dall'RVOT al VD. Le derivazioni che analizzano l'attività dell'RVOT registrano una corrente negativa, ecco perché in V2, dopo l'elevazione dell'ST si registra un'onda T negativa. La teoria si basa sul meccanismo dell'elevazione del tratto ST nel contesto di un'ischemia transmurale in cui l'alterazione dell'ST è conseguenza della grande differenza di potenziale che si crea tra le aree ischemiche e quelle normali. Così come nel caso dell'ischemia si generano battiti prematuri nella zona di confine tra cuore sano e cuore ischemico che possono innescare tachiaritmie da rientro, lo stesso può succedere nei pazienti con la sindrome di Brugada: se un battito prematuro ha origine tra VD e RVOT il paziente può sviluppare le tipiche manifestazioni aritmiche.²³ (Fig.2)

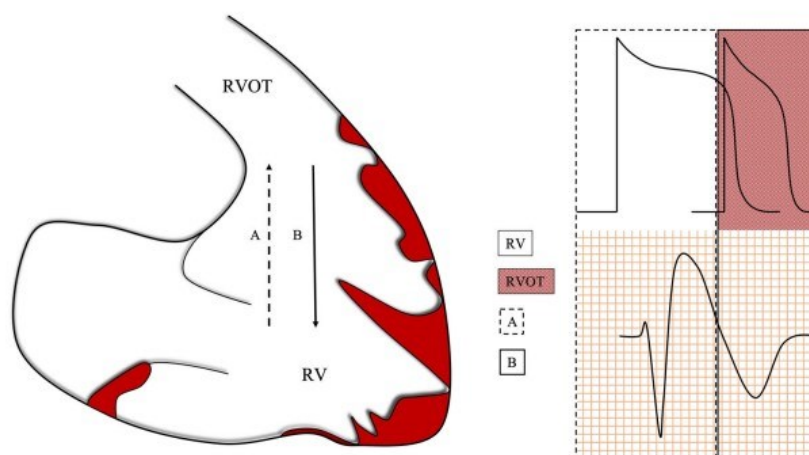


Figura 2. La teoria della depolarizzazione. Dato che l'RVOT si attiva dopo il VD, la corrente positiva scorre dal VD all'RVOT (A) determinando l'elevazione del tratto ST all'ECG; dopo l'RVOT è attivo mentre l'RV è negativo: la corrente scorre dall'RVOT al VD (B) generando un'onda negativa all'ECG, cioè l'onda T invertita.³

1.5.3 Teoria organica

Una teoria alternativa che possa spiegare il meccanismo fisiopatologico della sindrome di Brugada è quella della teoria organica, secondo la quale la sindrome di Brugada non è una canalopatia, ma una vera e propria cardiomiopatia. Gli studiosi sostenitori di questa teoria affermano che il *primum movens* della sindrome non sia dato da alterazioni funzionali, quanto piuttosto da anomalie strutturali cardiache. Già Martini et al., che nel 1989 furono i primi a riconoscere la correlazione tra le tipiche alterazioni della sindrome all'ECG e casi di morte improvvisa, dimostrarono che i cuori dei loro pazienti presentavano delle anomalie strutturali. Studiarono, per mezzo di ecocardiografia e angiografia, il cuore di 5 pazienti, tutti resuscitati da episodi di fibrillazione ventricolare e di età compresa tra i 14 e 35 anni, e in tutti emersero delle anomalie di motilità del VD, mentre due persone presentavano delle alterazioni anche al ventricolo di sinistra (VS). La biopsia endomiocardica mostrò fibrosi in due pazienti e fibrolipomatosi in uno.²⁴ Il primo dei loro pazienti presentava atrofia, fibrosi e tessuto adiposo nel VD, soprattutto in sede infundibolare, oltre che lesioni atipiche del sistema di conduzione con fibrosi alla biforcazione della branca in destra e sinistra e interruzione sclerotica della branca di destra.⁴ Secondo gli studiosi il BBDX poteva essere spiegato dalla presenza di lesioni al fascio di His e alla branca di destra, mentre l'elevazione dell'ST trovava spiegazione nel ritardo di depolarizzazione dell'RVOT.⁴ Frustaci et al., nel 2005, studiarono 18 pazienti con BrS e apparente struttura cardiaca normale secondo le valutazioni non invasive. Dal loro studio emersero, invece, alterazioni strutturali in tutti i pazienti, soprattutto al livello del VD. In quattro dei pazienti vennero riscontrate anche mutazioni a carico del gene SCN5A, per cui venne ipotizzato che le mutazioni potessero aver indotto le anomalie strutturali riscontrate, a loro volta responsabili delle manifestazioni aritmiche parossistiche.²⁵ Coronel et al., analizzarono il cuore di un paziente con BrS che era stato espantato a causa di un numero intollerabile di scariche inopportune da parte del defibrillatore. Il cuore mostrò ipertrofia della parete del VD, fibroelastosi focale in sede endocardica, infiltrazioni adipose ed estese aree di fibrosi soprattutto all'RVOT.²⁶ Uno studio del 2020,

condotto da Nademanee et al., ha analizzato il cuore di sei pazienti deceduti con BrS e li ha comparati a sei cuori sani dello stesso sesso ed età: le autopsie hanno dimostrato che i cuori dei pazienti con BrS avevano una maggior espressione di collagene e fibrosi soprattutto nell'RVOT e una ridotta espressione della connessina-43 (Cx43) all'RVOT. E' stato ipotizzato che la Cx43 potesse avere un ruolo importante nell'adeguato sviluppo cardiaco: la sua carenza nell'RVOT poteva spiegare le anomalie strutturali e di conseguenza quelle di conduzione nei pazienti con BrS. Secondo il gruppo di Nademanee la BrS è associata all'aumento di collagene epicardico, sia in superficie che negli interstizi, e ad una ridotta espressione di gap-junctions all'RVOT.²⁷ (Fig. 3)

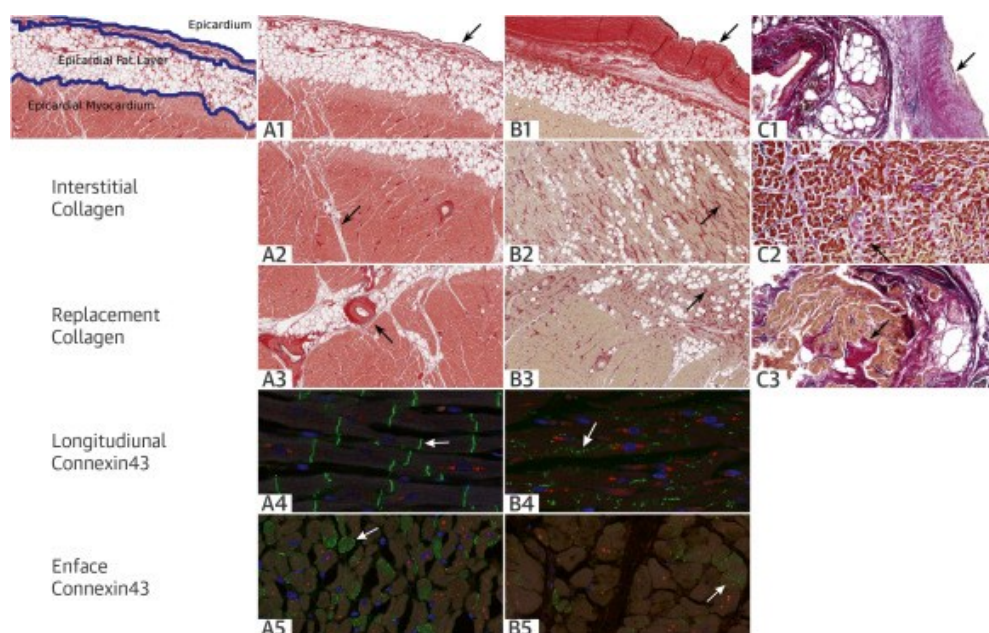


Figura 3. Sezioni istologiche dell'RVOT con colorazione Picro-sirius per collagene e tecnica di immunofluorescenza per la valutazione dell'espressione di Cx43. Le sezioni A e B sono rispettivamente i controlli e i casi post-mortem; le sezioni C sono biopsie in vivo di pazienti con BrS. A1 mostra un normale spessore del collagene dell'epicardio; si notano stralci di collagene lineari e sottili tra i miociti e attorno ai vasi (A2 e A3); A4 e A5 mostrano una normale espressione di Cx43 e la normale organizzazione delle gap-junctions. Nelle sezioni B si ha lo spessore epicardico di collagene aumentato (B1) con evidenza di fibrosi interstiziale e collagene che circonda i miociti (B2, B3); l'espressione di Cx43 è ridotto (B4) e l'orientazione delle

giunzioni è anomalo e poco definito (B5). Nelle sezioni C si notano alterazioni simili alle sezioni B: vi è ispessimento del collagene epicardico (C1), fibrosi interstiziale (C2) e sostituzione fibrosa dei cardiomiociti (C3).²⁷

1.6 Clinica

La maggior parte dei pazienti con BrS non presenta sintomi e riceve la sua diagnosi sulla base degli esami strumentali. Circa 1/3 dei pazienti con BrS è sintomatico e manifesta sincope, arresto cardiaco o MCI. Frequentemente i pazienti sviluppano FV, di solito provocata da extrasistoli ventricolari, mentre è raro che vadano incontro a tachicardia ventricolare monomorfa, sebbene sia abbastanza caratteristica dei pazienti con mutazioni a carico del gene SCN5A.^{21,28} La prima manifestazione aritmica si ha, di solito, tra i 30 e i 50 anni negli uomini, mentre le donne tendono ad avere una distribuzione bimodale di eventi durante l'infanzia o in età avanzata.²¹ Esiste una forte correlazione tra lo sviluppo di aritmie ventricolari e il sonno che può essere spiegata sia dall'influenza esercitata dal sistema vagale sul cuore, sia dalla tendenza di questi soggetti ad avere disturbi respiratori durante il sonno.²⁸ Sono noti dei meccanismi che possono fungere da trigger nello sviluppo delle aritmie come lo stato febbrile, l'assunzione di alcol, pasti abbondanti, l'aumento del tono vagale e la somministrazione di alcuni farmaci, come gli antiaritmici di classe 1c che agiscono riducendo ulteriormente l'attività dei canali cardiaci del sodio. La somministrazione di questo gruppo di farmaci non è rara nei pazienti con BrS perché fino al 10% di loro sviluppa aritmie atriali che tendono ad essere trattate proprio con antiaritmici di classe 1c, che, quindi, a loro volta diventano responsabili dell'inizio delle aritmie ventricolari.^{21,28}

1.7 Diagnosi

La sindrome di Brugada si caratterizza per la presenza di 3 pattern diversi all'ECG nelle derivazioni V1 e V2, cioè i pattern 1, 2 e 3 (Fig. 4):

1. Il pattern di tipo 1 o "*coved type*" ("a tenda" o "arcuato"), l'unico ad essere considerato diagnostico, è caratterizzato dall'elevazione del tratto ST ≥ 2 mm e da un'onda T negativa. Il pattern di tipo 1 può

presentarsi spontaneamente oppure la sua comparsa può essere provocata tramite test di stimolazione farmacologica, dallo stato febbrile o da test da sforzo.

2. Il pattern di tipo 2, o anche detto *saddle-back* ha un aspetto a sella e si presenta con l'elevazione del tratto ST ≥ 2 mm e un'onda T che può essere bifasica o positiva.
3. Il pattern di tipo 3 può avere un aspetto *covered* ("arcuato", simile al pattern 1) o *saddle-back* ("a sella", come il pattern 2), ma l'elevazione del tratto ST è sempre $<$ di 1 mm e, anche in questo caso, le anomalie elettrocardiografiche si registrano solo nelle derivazioni di destra.

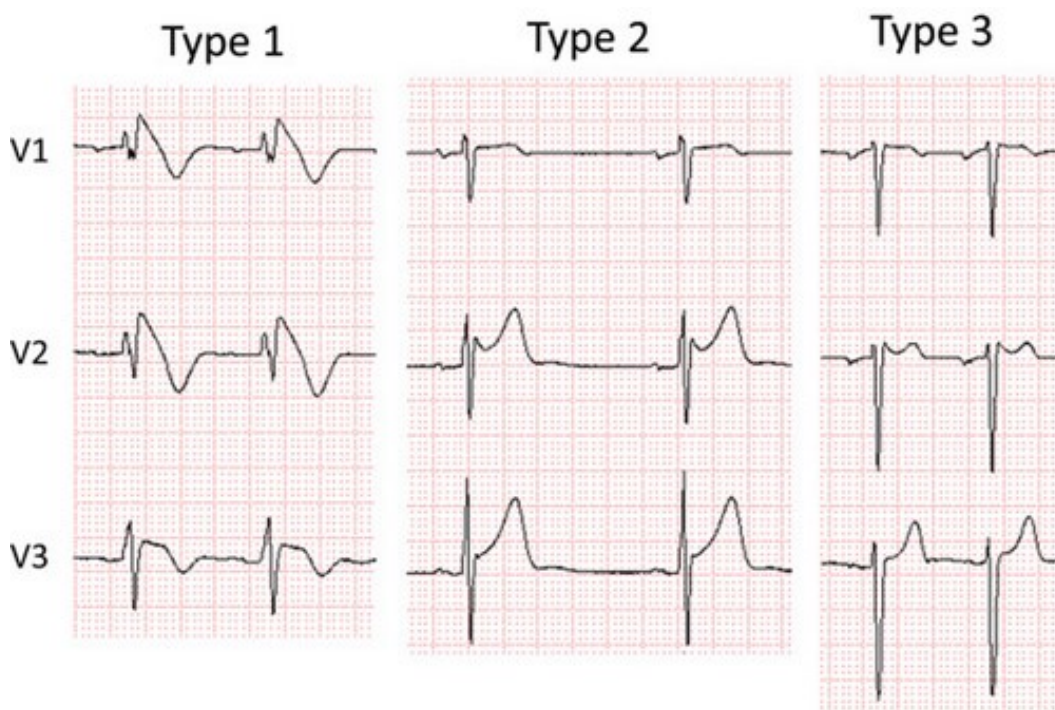


Figura 4. Pattern elettrocardiografici della BrS: nell'immagine a sinistra è riportato il pattern 1; in quella centrale il pattern di tipo 2; a destra il pattern di tipo 3. Solo il pattern di tipo 1 è diagnostico.²⁹

La diagnosi di BrS si esegue secondo i criteri diagnostici attualmente in uso derivanti dall' Expert Consensus Statement del 2013 sulla diagnosi e la gestione dei pazienti con sindromi aritmiche primitive ereditarie. Il Consensus stabilisce che la diagnosi di BrS possa essere effettuata solo in caso di riscontro di pattern BrS di tipo 1, spontaneo o indotto, nelle derivazioni V1 e/o V2, posizionate nel secondo, terzo o quarto spazio intercostale, oppure in caso di riscontro del pattern di tipo 2 o 3 in V1 e/o V2

che, a seguito di adeguata stimolazione farmacologica, si converte nel pattern di tipo 1.³⁰ L'expert consensus conference report sulle sindromi dell'onda J pubblicato da Antzelevitch et al. nel 2016 ha espresso preoccupazione riguardo quanto l'Expert Consensus Statement ha asserito nei confronti della diagnosi di BrS, ritenendo alto il rischio di sovra-diagnosi della sindrome di Brugada, in particolare nel caso di pazienti asintomatici che, dopo la stimolazione farmacologica, esibiscono un pattern BrS di tipo 1 all'ECG. Gli studiosi hanno fortemente raccomandato, in casi come questi, di procedere alla diagnosi di BrS solo se il paziente, oltre a mostrare un pattern BrS di tipo 1 indotto, ha sperimentato sincope di probabile origine cardiaca, se è andato incontro a TV polimorfa o FV documentate, se ci sono stati casi di MCI in famiglia con riscontro autoptico cardiaco negativo, se il paziente soffre di respirazione agonale notturna, se il pattern *coved-type* è presente anche in altri soggetti della sua famiglia.²⁹ In ogni situazione in cui ci sia un sospetto clinico di BrS in assenza di un pattern BrS di tipo 1 spontaneo, è indicato ricorrere al test di stimolazione farmacologica. I farmaci utilizzati sono bloccanti dei canali del sodio riportati nella Tabella 1, anche se quello attualmente più utilizzato è l'ajmalina per via endovenosa.^{28,29} Il test è considerato positivo solo se si riesce a slentizzare la comparsa del pattern BrS di tipo 1.

Drug	Dose	Administration
Ajmaline	1mg/kg over 10min	Intravenous
Flecainide	2mg/kg over 10min	Intravenous
	200–300mg	Oral (41h)
Procainamide	10mg/kg over 10min	Intravenous
Pilsicainide	1mg/kg over 10min	Intravenous

Tabella 1. Farmaci, dosaggi e via di somministrazione delle sostanze utilizzate per il test farmacologico della BrS.²⁹

Il test deve essere interrotto in caso di aritmie, extrasistoli ventricolari frequenti o allargamento eccessivo del QRS.²⁹ Non vi sono indicazioni per l'esecuzione del test di stimolazione farmacologica in caso di riscontro di un pattern BrS di tipo 1 spontaneo, nemmeno se correlato ad un episodio febbrile. Il test di stimolazione che sfrutta l'ajmalina può risultare problematico se eseguito sui bambini perché si può associare a falsi negativi e ad un elevato rischio aritmico: uno studio ha dimostrato come la ripetizione del test farmacologico con l'ajmalina dopo la pubertà abbia dato risultati positivi, mentre anni prima, quando i soggetti erano dei bambini, lo stesso test era risultato negativo; inoltre il test farmacologico con l'ajmalina nei bambini si associa ad un alto tasso di sviluppo di TV sostenuta, al contrario di quanto accada negli adulti.^{31, 32} Un test alternativo per eseguire la diagnosi di BrS è il così detto *full stomach test* che si basa sul legame tra l'ipertono vagale e l'innescò di tachiaritmie ventricolari nella BrS. Sottoponendo a ECG basale dei soggetti con BrS prima e dopo un pasto abbondante, che aumenta l'attività vagale, in alcuni pazienti è possibile che si riscontrino l'elevazione spontanea del tratto ST con comparsa del pattern BrS di tipo 1. La positività al *full stomach test* tende ad associarsi alla tendenza a sperimentare maggior eventi aritmici pericolosi per la vita rispetto ai pazienti con BrS ma che hanno avuto un *full stomach test* negativo.³³ Sebbene la diagnosi della BrS venga spesso eseguita tramite l'utilizzo dell'ECG, a volte diventa necessario ricorrere ad altri esami non invasivi come il vettorcardiogramma (VCG) e l'elettrocardiografia con media del segnale (SAECG). Nei soggetti sani è normale che l'attivazione dell'RVOT sia lievemente ritardata rispetto al resto del VD, ma nei pazienti con BrS il ritardo di depolarizzazione dell'RVOT è ancora più accentuato e può essere registrato dal VCG. Nei pazienti con BrS, il VCG mette in luce due elementi nelle derivazioni postero-superiori di destra: mostra sia l'attivazione ritardata dell'RVOT, sia il loop del QRS che non si chiude poiché il punto O e il punto J, rispettivamente il punto in cui il QRS inizia e finisce, non coincidono; il loop dell'onda T appare circolare. Il VCG permette di considerare anche un parametro, cioè la distanza JT, che aiuta a distinguere il vero pattern BrS di tipo 1 rispetto ad altre cause di elevazione del tratto J come la

ripolarizzazione precoce o il pattern tipico degli atleti; nei pazienti con vero pattern di tipo 1, infatti, la distanza JT è più pronunciata rispetto quella dei pazienti che non hanno la BrS. La SAECG permette di analizzare i potenziali tardivi e di correlare l'estensione del substrato aritmico presente all'RVOT con il rischio effettivo che il paziente sviluppi aritmie pericolose.³ Lo Shanghai score (Fig. 5) è un ulteriore sistema che aiuta nella diagnosi di BrS. Venne proposto dalla task force di Antzelevitch nel 2015 e si basa su parametri derivanti sia dalla letteratura, ma anche dall'esperienza clinica dei singoli membri del gruppo. Il Proposed Shanghai Score prende in considerazione alcuni dei seguenti parametri come la presenza di un pattern di tipo 1 spontaneo o indotto da farmaci o febbre, indaga la storia personale o familiare di aritmia e di sincope cardiogena e tiene in considerazione i risultati del test genetico. Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio che varia in base alla sua forza diagnostica. Si fa diagnosi di BrS con uno Shanghai score ≥ 3.5 , con un punteggio compreso tra 2-3 la diagnosi è possibile, mentre uno score < 2 non consente di fare diagnosi^{34, 29}

	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
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 yrs without alternative etiology	0.5
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 yrs in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
IV. Genetic test result	
A. Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5

Figura 5. *Shangai score*³⁴

1.8 Diagnosi differenziale

La BrS appartiene, insieme alle sindromi della ripolarizzazione precoce (ER), al gruppo delle sindromi dell'onda J. L'onda J, anche conosciuta come onda di Osborn, è una deflessione immediatamente successiva al complesso QRS

visibile all'ECG. A volte l'onda J può essere in parte mascherata dall'onda R conferendo all'ECG un aspetto di elevazione del punto J o del tratto ST.³⁶ Le sindromi dell'onda J, in base al loro pattern, vengono distinte in 3 gruppi:

- il pattern 1 mostra l'onda J nelle derivazioni precordiali laterali ed è prevalente in atleti maschi in salute (Fig. 6);
- il pattern 2 si osserva nelle derivazioni inferiori o infero-laterali, si associa a FV idiopatica ed è prevalente in giovani maschi;
- il pattern 3 si osserva nelle derivazioni precordiali destre, inferiori e laterali ed è associato ad alto rischio di TV/FV.

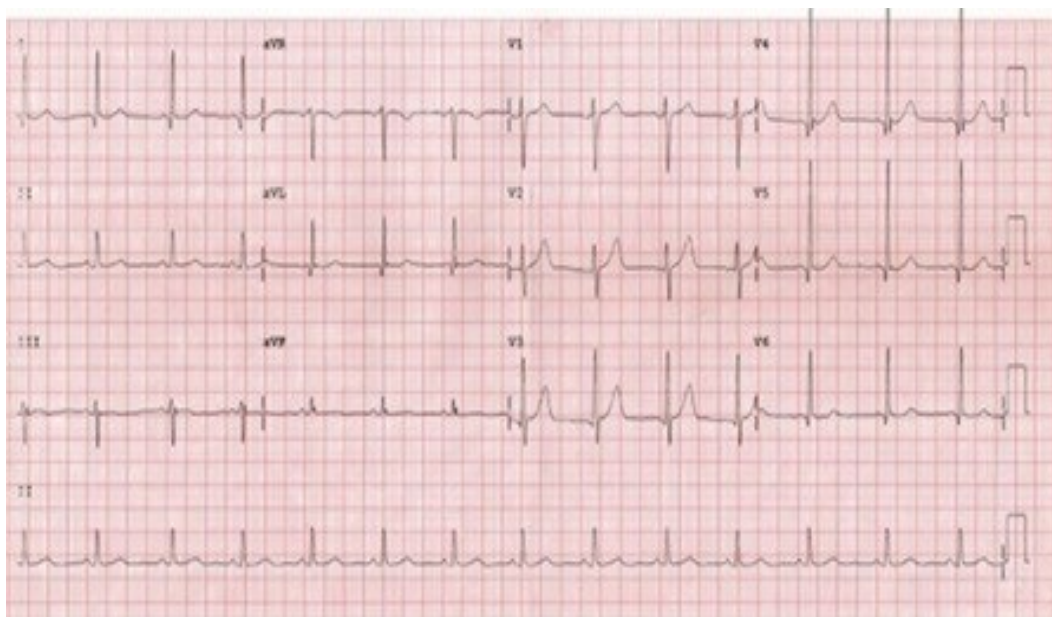


Figura 6: pattern benigno di tipo 1 del gruppo delle sindromi J, frequente in atleti maschi ben allenati. L'onda J si nota nelle derivazioni precordiali laterali.³⁵

Le sindromi dell'onda J possono essere divise anche in benigne, se l'onda J è seguita dall'elevazione dell'ST, o maligne quando l'onda J è seguita dall'ST discendente o orizzontale. Le sindromi della ripolarizzazione precoce e la BrS, sebbene siano patologie distinte, mostrano alcuni elementi in comune, suggerendo una fisiopatologia simile. Si tratta, infatti, di patologie più frequenti nel sesso maschile, in cui la maggioranza dei soggetti affetti è totalmente asintomatica fino a quando all'improvviso sperimenta un evento aritmico maggiore che può portare a MCI. In entrambe le sindromi gli eventi aritmici maggiori come la FV o casi di MCI tendono a presentarsi più

frequentemente durante la terza decade di vita e, probabilmente, le manifestazioni aritmiche correlano con i livelli di testosterone che spiegherebbe perché sono più frequentemente riscontrate in maschi giovani. Sia nelle ERS, che nella BrS, il riscontro dell'onda J accentuata e dell'elevazione del tratto ST generalmente si associa a bradicardia o a pause e ciò può spiegare perché gli episodi di FV, in entrambe le sindromi, tendono a manifestarsi durante il sonno o in generale a riposo. Le ERS e la BrS mostrano anche similitudini nella risposta alla terapia farmacologica: entrambe giovano della somministrazione di agonisti β -adrenergici, chinidina, bepridil, denopamina e cilostazolo che riducono l'attività dei canali I_{to} sopprimendo lo sviluppo di aritmie pericolose. Esistono però delle differenze tra le due sindromi che facilitano quindi la loro distinzione. L'area cardiaca principalmente interessata dal quadro patologico nella BrS è l'area di efflusso ventricolare destro (RVOT), mentre nelle ERS vi è un forte interessamento dell'area cardiaca sinistra, soprattutto di quella ventricolare. Nelle ERS non vi è riscontro di anomalie strutturali, al contrario della BrS in cui spesso sono state riscontrate, anche se minime, delle alterazioni strutturali a livello cardiaco. Ricorrendo all'utilizzo del SAECG, la BrS si caratterizza per la presenza di potenziali tardivi, riscontrati molto raramente nelle ERS. Un'ulteriore differenza tra le due patologie è data dalla risposta alla somministrazione di farmaci bloccanti i canali del sodio, in quanto nei pazienti con BrS questo comporta l'importante accentuazione dell'onda J. Le sindromi dell'onda J, in presenza di alcune condizioni come l'ipotermia o la febbre, mostrano, all'ECG, l'accentuazione dell'onda J, ma anche in questo caso, la BrS e le ERS rispondono diversamente agli stimoli. Il pattern BrS viene stimolato solo dall'ipertemia, al contrario le ERS sono molto più sensibili all'ipotermia che aumenta quindi il rischio di FV. Curiosamente, invece, l'ipotermia può attenuare le manifestazioni elettrocardiografiche della BrS. Oltre alle patologie simili alla BrS, esistono anche delle condizioni che prendono il nome di *fenocopie Brugada (BrP)* cioè quadri che all'ECG somigliano alla BrS, ma che non sottendono agli stessi meccanismi patogenetici della BrS. Si parla di fenocopie Brugada in presenza delle seguenti caratteristiche :

- Pattern elettrocardiografico BrS-simile;
- Presenza di una causa identificabile che spieghi l'alterazione elettrocardiografica;
- La scomparsa del pattern ECG dopo la risoluzione della causa sottostante;
- Assenza di casi di MCI in parenti di primo grado;
- Assenza di sintomi riconducibili alla BrS come sincopi, palpitazioni, convulsioni, respiro agonale notturno;
- Test di stimolazione farmacologica con bloccanti del sodio negativo.

Il riferimento alla condizione di BrP resta comunque dibattuto perché un presupposto fondamentale della definizione delle fenocopie Brugada è quello dell'esclusione di sottostanti predisposizioni genetiche alla BrS, cosa molto complessa da fare. Cause di fenocopie Brugada possono essere alcune condizioni quali l'iperkalemia, l'ipokalemia, l'aneurisma del ventricolo di sinistra, le pericarditi, l'embolia polmonare.^{1,36, 29}

1.9 Stratificazione del rischio

La stratificazione del rischio aritmico dei pazienti con BrS è una delle sfide più ardue per i medici che si occupano di questa patologia. Nel corso degli anni sono stati molti gli studi che, identificando e analizzando diversi possibili parametri clinici e strumentali, hanno tentato di definire i marker prognostici della BrS e di contribuire alla stratificazione del rischio aritmico per questi pazienti. Sono stati presi in considerazione diversi parametri cui fare riferimento per la stratificazione del rischio come, ad esempio, la presenza o meno dei sintomi della BrS, alcune condizioni cliniche come la febbre, il ruolo della genetica, la presenza di disturbi della conduzione e l'inducibilità di aritmie ventricolari durante lo studio elettrofisiologico endocavitario. Un paziente con BrS, dal punto di vista clinico, può essere completamente asintomatico, come avviene nella maggior parte dei casi, o sperimentare episodi di sincope inspiegata, andare incontro allo sviluppo di aritmie o, nel peggiore dei casi, la patologia può esordire direttamente con MCI. Sebbene gli innumerevoli studi che tentano di individuare gli elementi responsabili degli eventi aritmici di questi pazienti spesso giungano a conclusioni

contrastanti le une con le altre, esiste un caso in cui i risultati sono sempre concordi: i pazienti con BrS sintomatici sono decisamente più esposti al rischio di eventi aritmici maggiori rispetto ai pazienti asintomatici, motivo per il quale è forte l'indicazione a trattare questa minoranza di pazienti BrS con l'impianto dell'ICD.^{37,38} Il problema della stratificazione del rischio dei pazienti con BrS riguarda sostanzialmente quelli asintomatici in cui il rischio aritmico è generalmente più basso rispetto ai pazienti sintomatici, ma comunque esistente. Tra i pazienti asintomatici è fondamentale distinguere i soggetti con un pattern BrS di tipo 1 spontaneo, rispetto a coloro i quali lo sviluppano solo dopo stimolazione farmacologica, ma che normalmente mostrano un pattern di tipo 2 o 3. Dallo studio FINGER condotto da Probst et al. è emerso che il solo riscontro del pattern BrS di tipo 1 spontaneo è un predittore del rischio aritmico, in quanto questi pazienti hanno riportato un rischio di MCI del 2.3% nei 32 mesi successivi di follow-up, mentre il rischio aritmico dei pazienti con il pattern indotto era pari all'1%. I risultati dello studio PRELUDE, condotto da Priori et al., sono i seguenti: durante il follow up durato 3 anni nessun paziente con pattern BrS di tipo 1 indotto farmacologicamente ha sperimentato eventi aritmici, al contrario dei pazienti con pattern di tipo 1 spontaneo (HR > 4)^{39, 40, 41} L'avvento dell'holter a 12 derivazioni ha permesso di identificare, tra i pazienti BrS asintomatici, sempre più soggetti con un pattern BrS di tipo 1 spontaneo. Lo studio condotto da Gaita et al ha dimostrato che l'utilizzo dell'holter permette di riconoscere almeno il 20% dei pazienti in più con un pattern di tipo 1 spontaneo, rispetto a quanto faccia il semplice ECG periodico. Dallo studio è infatti emerso come il pattern BrS di tipo 1 spontaneo non sia costantemente presente in tutti i soggetti e il suo manifestarsi potrebbe essere correlato al ritmo circadiano, in quanto, in base ai risultati dell'holter, il pattern di tipo 1 tende a presentarsi più spesso tra le ore 12 e le ore 24. Senza il ricorso all'holter e con l'utilizzo dell'ECG a 12 derivazioni molti sarebbero stati erroneamente classificati come soggetti senza un pattern BrS di tipo 1 spontaneo e quindi il loro rischio aritmico sarebbe stato sottovalutato.³⁷ Negli anni sono stati proposti alcuni parametri elettrocardiografici che potessero aiutare ad indentificare, tra i pazienti con pattern BrS di tipo 1

spontaneo, quelli a maggior rischio aritmico; si tratta di disturbi della conduzione come BAV I grado aumentata durata del QRS, QRS frammentato (fQRS), onda S larga e profonda nelle derivazioni I e II, onda R prominente in aVR e segni di ripolarizzazione precoce. Morita et al hanno eseguito uno studio confrontando l'ECG dei pazienti con BrS con un gruppo di controllo costituito da soggetti con blocco di branca destra (BBDX) notando che la presenza di fQRS era molto più frequente nei pazienti con BrS, soprattutto quelli andati incontro ad AC. Il riscontro dell'fQRS è stato quindi associato ad un più alto rischio aritmico.^{39,42} Anche lo studio PRELUDE ha rivelato che, tra i pazienti con BrS, quelli con fQRS avevano un rischio aritmico nove volte più alto rispetto ai pazienti con QRS normale.^{39,41} Sarkozy et al. hanno osservato che i pattern di ER e la BrS possono coesistere fino al 15% dei casi e che la loro compresenza si associa ad un rischio aritmico elevato in quanto entrambe le condizioni possono fungere da trigger per FV.^{39,43} Il riscontro all'ECG di un BAV I grado sembrerebbe essere un importante marcatore del rischio aritmico nei pazienti con BrS e asintomatici: uno studio condotto da Migliore et al. su una larga popolazione con BrS proveniente dalla regione Veneto ha dimostrato che il riscontro di un BAV I grado non solo è un importante e indipendente predittore del rischio di eventi aritmici maligni, ma che addirittura ha un ruolo pronostico più forte rispetto al pattern BrS di tipo 1 spontaneo.⁴⁴ Gli altri indici elettrocardiografici di disturbo della conduzione in alcuni studi si sono dimostrati dei buoni predittori di FV/TV, ma necessitano di ulteriori conferme prima di poter essere utilizzati nella pratica clinica.³⁹ Lo stato febbrile è stato preso in considerazione come possibile marker di rischio aritmico nei pazienti con BrS. Uno studio condotto da Roterberg, El-Battrawy et al. su 53 pazienti con BrS e febbre ha confermato la correlazione tra l'elevazione della temperatura corporea e la BrS. I risultati sono stati che:

- L'incidenza di eventi aritmici in pazienti con BrS e pattern di tipo 1 durante il periodo febbrile è stato alto (38%)
- Spesso, quando la febbre si abbassa, scompaiono anche le alterazioni elettrocardiografiche che permetterebbero di fare diagnosi di BrS

rendendo difficile riconoscere la patologia ed eventualmente collegare gli eventi aritmici durante gli episodi febbrili alla BrS;

- Fino al 40%, con un nuovo episodio febbrile, si possono manifestare nuovi eventi aritmici.⁴⁵

Anche la genetica potrebbe avere un ruolo importante nella stratificazione del rischio aritmico dei pazienti con BrS. Yamagata et al. hanno studiato la correlazione esistente tra le mutazioni del gene SCN5A e il manifestarsi di eventi aritmici maggiori. Sono stati arruolati 415 pazienti con BrS ed è stata eseguita l'analisi genetica per la ricerca delle mutazioni di SCN5A. Durante un periodo di follow up di 72 mesi, il rate di eventi aritmici per anno è stato pari al 2.5%. Tra i soggetti che hanno sperimentato aritmie, quelli con mutazioni a carico del gene SCN5A hanno manifestato eventi cardiaci in un'età più giovane e più frequentemente rispetto alla controparte. Altre alterazioni più spesso presenti tra i soggetti con SCN5A mutato erano un'aumentata durata del QRS, dell'onda P e dell'intervallo PQ. Dall'analisi multivariata è emerso che la storia di eventi cardiaci, come la MCI abortita, e le mutazioni di SCN5A erano gli unici due predittori significativi di futuri eventi aritmici.⁴⁶

1.10 Trattamento

Il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD= *implantable cardioverter-defibrillator*) è il principale strumento utilizzato per il trattamento della BrS. L'ICD può essere impiantato in prevenzione secondaria nei pazienti con una storia di MCI abortita, oppure in prevenzione primaria. L'impianto dell'ICD in prevenzione primaria è attualmente dibattuto a causa della necessità di bilanciare i benefici e i rischi, potenzialmente fatali, che il dispositivo comporta. Per stabilire, nel contesto della prevenzione primaria, a quali pazienti impiantare l'ICD, si può ricorrere allo studio elettrofisiologico e alla stimolazione ventricolare programmata. Tramite adeguata stimolazione elettrica, consistente nell'erogare stimoli ravvicinati dal punto di vista temporale a livello ventricolare, si simulano le extrasistoli ritenute responsabili dell'induzione della FV o della TV nei pazienti con BrS. Se, durante lo studio, il paziente sviluppa aritmie allora vi è l'indicazione a trattarlo con l'ICD in quanto è probabile che nel corso della sua vita possa,

spontaneamente, andare incontro a manifestazioni aritmiche maligne.⁴⁸ Tra le principali complicanze dell'ICD si annovera il rischio infettivo o il rischio di shock inadeguati, con un importante impatto sulla qualità di vita dei pazienti, anche da punto di vista psicologico.²¹ Una metanalisi ha reclutato 1539 pazienti con BrS e ICD ed è stato riscontrato un tasso per anno dello 3,3% di shock inappropriati e un tasso annuale pari al 4,5% di altre complicanze come malfunzione del dispositivo, infezioni e compromissione dello stato psicologico dei pazienti sottoposti a impianto di ICD.⁴⁹ Di contro, uno studio condotto da Probst et al. ha studiato 1613 pazienti con un follow-up di 6,5 anni da cui è emerso che l'incidenza di MCI era superiore nei pazienti senza ICD rispetto a quelli con l'ICD sottolineando l'utilità dell'individuare i pazienti con BrS asintomatici e a rischio di eventi aritmici, e di procedere con l'impianto di ICD in prevenzione primaria.⁵⁰ L'impianto di un ICD transvenoso può essere preferito nei pazienti con disfunzione del nodo del seno o nei pazienti con aritmie atriali; l'impianto di un ICD sottocutaneo, che mitiga il rischio infettivo, può essere preferito nei pazienti giovani che non hanno bisogno di pacing. Un modo per gestire adeguatamente i pazienti con BrS mitigando da una parte il rischio di MCI, dall'altro quello dell'over-treatment derivante dall'impianto dell'ICD, può essere quello di ricorrere all'utilizzo dell'implantable loop recorder (ILR). Bergonti et al. hanno condotto uno studio riguardo l'utilità dell'implantable loop recorder (ILR) nei pazienti con BrS: l'endpoint primario era quello di stabilire l'incidenza degli eventi aritmici e la correlazione con i sintomi inizialmente riportati; l'endpoint secondario era quello di valutare l'impatto clinico dell'ILR attraverso la necessità di iniziare la terapia farmacologica, di eseguire procedure di ablazione atriale o ventricolare o di ricorrere all'impianto di pacemaker o ICD. Dallo studio è emerso che l'utilizzo dell'ILR nei pazienti asintomatici non è particolarmente vantaggioso, poiché in questo gruppo di soggetti vi è un tasso molto basso di eventi aritmici; al contrario, nei pazienti sintomatici, presentanti sincope o palpitazioni, l'ILR si è dimostrato utile. L'ILR ha registrato eventi aritmici fino al 30% dei soggetti sintomatici con implicazioni cliniche significative nel 20% dei casi. Lo studio ha dimostrato come, al contrario delle attuali linee guida, non solo i pazienti con sincope, ma anche quelli con palpitazioni, siano

candidati appropriati per il ricorso all'ILR. Risultato interessante è che il monitoraggio con l'ILR ha permesso di distinguere i tipi di aritmie che si verificano nei pazienti con BrS sintomatici: quelli in cui prevalgono le sincopi tengono a sperimentare bradiaritmie (BA) ed aritmie ventricolari (VA), mentre i pazienti con palpitazioni tendono a sviluppare aritmie atriali (AA).⁴⁷ Oltre all'impianto dell'ICD esistono altre risorse da sfruttare per il trattamento della BrS. Tra questi vi è la chinidina che tra i vari effetti, inibisce l'attività dei canali I_{to} diminuendo quindi la dispersione della ripolarizzazione dell'epicardio e riducendo la possibilità che si inneschino aritmie. Tra gli effetti collaterali della chinidina si annovera la diarrea, alcune reazioni immunologiche che esitano in anemia o trombocitopenia, effetti collaterali a livello neurologico ed aritmie. L'utilizzo della chinidina rimane limitato sia a causa della sua difficile reperibilità, sia per gli effetti collaterali importanti. Un'altra possibilità è quella di ricorrere all'ablazione con radiofrequenza con modificazione del substrato epicardico ed eliminazione del trigger aritmico endocardico. Lo scopo dell'ablazione è quello di ottenere, nonostante la stimolazione farmacologica, la risoluzione del tipico quadro all'ECG della BrS, cioè la scomparsa dell'elevazione e dell'allargamento dell'onda J. Attualmente l'ablazione trova poca applicazione, soprattutto tra i pazienti asintomatici, mentre viene utilizzata nei pazienti con BrS fortemente sintomatici ma che rifiutano l'impianto del defibrillatore o nei pazienti che subiscono troppo frequentemente shock dall'ICD.²¹

1.11 Ruolo dello studio elettrofisiologico

Il ruolo dello studio elettrofisiologico (SEF) nella BrS è dibattuto, in quanto, sebbene svariati studi ne abbiano dimostrato l'efficacia e l'utilità, tanti altri hanno dimostrato l'opposto. Lo scopo dell'utilizzo della stimolazione ventricolare programmata è quello di erogare, a livello ventricolare, degli extrastimoli a distanza ravvicinata gli uni dagli altri, simulando le extrasistoli R su T che si ritengono essere responsabili degli eventi aritmici maggiori dei pazienti con la sindrome di Brugada. Alcuni studiosi hanno ipotizzato che l'induzione di eventi aritmici maggiori durante lo studio elettrofisiologico sia un'evidenza della predisposizione del paziente a svilupparli ed indichi, quindi,

un rischio maggiore di MCI rispetto ai pazienti con BrS, ma con un SEF negativo. Chi sostiene l'utilità del SEF suggerisce, quindi, che l'ICD debba essere impiantato solo nei pazienti con SEF positivo, in quanto ritenuti più a rischio di eventi aritmici e per i quali, quindi, il bilancio rischio-beneficio derivante dall'utilizzo del defibrillatore impiantabile sia a favore dei benefici. Brugada et al hanno studiato una popolazione di 547 individui con BrS, ma senza precedenti eventi di MCI abortita, con lo scopo di individuare i predittori del rischio aritmico durante il follow up. Dallo studio è emerso come il sesso maschile, precedenti episodi di sincope, il pattern BrS di tipo 1 spontaneo, ma soprattutto l'inducibilità di aritmie durante la stimolazione ventricolare programmata fossero dei forti predittori di prognosi infausta, risultati successivamente confermati da un nuovo studio, sempre degli stessi autori, del 2015.^{51,52} Una metanalisi condotta da Sroubek et al ha confermato che il SEF con extrastimoli singoli o doppi è utile per identificare i pazienti con BrS a rischio di eventi cardiaci.⁵⁰ Anche lo studio condotto da Gaita et al. ha concluso che il SEF (stimolazione endocardica programmata) è molto utile nell'ambito della stratificazione del rischio, soprattutto per quei pazienti con BrS ed episodi di sincope di origine non nota. I pazienti con queste caratteristiche e con SEF positivo hanno infatti riportato un rischio aritmico più alto del 27% rispetto a quello dei pazienti con sincope di origine non nota, ma con SEF negativo. Esistono numerosi studi che dimostrano, invece, la scarsa utilità del SEF per predire il rischio aritmico nei pazienti con BrS. Lo studio PRELUDE ha reclutato una popolazione di 308 soggetti con BrS senza storia di precedente arresto cardiaco. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a SEF e, dopo l'adeguato approccio terapeutico, sono stati seguiti per un lungo periodo di follow up durante il quale sono emersi i seguenti risultati: l'analisi di Kaplan Meyer non ha mostrato una differenza statistica tra l'outcome aritmico dei soggetti inducibili e di quelli non inducibili. Il tasso di eventi aritmici nei pazienti inducibili era pari allo 3,9%, rispetto al 4,9% dei pazienti non inducibili.⁴¹ Shinohara et. al hanno arruolato 193 pazienti con BrS e pattern BrS di tipo 1 spontaneo o indotto. Tutti i pazienti erano asintomatici e sono stati sottoposti a SEF. Anche in questo caso non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra il tasso di eventi aritmici nel

gruppo di pazienti con SEF positivo e quelli con SEF negativo.⁵³ Nei pazienti con BrS, in particolare quelli asintomatici, l'uso del SEF è ancora controverso: molti autori concordano sul fatto che, in questa particolare ed ampia categoria di pazienti, le uniche due armi a disposizione per tentare di eseguire una stratificazione del rischio attendibile siano il monitoraggio elettrocardiografico e il SEF, mentre altri ritengono che sottoporre questo grande numero di soggetti al SEF sia poco utile nell'effettiva predizione del rischio aritmico.³⁷

2) SCOPO DELLO STUDIO

La stratificazione del rischio dei soggetti asintomatici con BrS, sia che abbiano un pattern di tipo 1 spontaneo, sia che sia indotto farmacologicamente, rappresenta una grande sfida per i clinici e gli elettrofisiologi.^{29,30,38,50,54,55} La principale limitazione nell'individuare i predittori del rischio di questi soggetti è data dalla bassa incidenza di eventi aritmici e dalla possibilità che il sintomo di presentazione della BrS sia la MCI.⁵⁴ Diverse anomalie elettrocardiografiche sono state associate ad un aumentato rischio aritmico come il riscontro di pattern di tipo 1 spontaneo, BAV I grado, frammentazione del QRS (fQRS), onda R prominente in aVR, onda S prominente nelle derivazioni I e II, durata del QRS > 110 ms e ripolarizzazione precoce (ER).^{38,40,42,44,56-62} Altri marker di rischio aritmico proposti sono il sesso maschile, lo stato febbrile e specifici substrati genetici, mentre il ruolo prognostico del studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) rimane ancora oggetto di discussione.^{40,45,46,63,64} Il ricorso al SEF per la stratificazione del rischio dei pazienti BrS asintomatici viene contemplato dalle attuali linee guida europee (Classe IIb, livello di evidenza B).^{65,66} La maggior parte degli studi che si propongono di stabilire il ruolo prognostico del SEF nei pazienti con BrS ha mostrato risultati conflittuali, probabilmente a causa dell'eterogeneità dei criteri di inclusione e dei protocolli SEF utilizzati.⁶⁴ I numeri di extra-stimoli, le aree di stimolazione ventricolare, i pattern BrS presi in considerazione (spontaneo vs indotto, tipo 1 vs tipo 2 o 3) e le caratteristiche demografiche delle popolazioni studiate spesso sono risultate essere differenti tra i diversi studi; in molti è assente una descrizione dettagliata del protocollo SEF utilizzato.^{40,41,53,55,65,67-69} E' noto che i pazienti con BrS sopravvissuti all'arresto cardiaco (AC) o i pazienti sintomatici sono predisposti a sviluppare FV durante il SEF, ma la maggioranza dei soggetti con BrS è asintomatica e presenta un pattern BrS di tipo 1 spontaneo o indotto.^{65,70} I dati riguardanti il valore prognostico del SEF nei pazienti asintomatici con pattern 1 sono scarsi. Gli obiettivi di questo studio retrospettivo multicentrico a lungo termine erano di stabilire: 1) l'incidenza di eventi aritmi maggiori nei pazienti asintomatici con un pattern Brugada

tipo 1 spontaneo sottoposti a SEF; 2) il potenziale ruolo del SEF nella stratificazione del rischio aritmico in questo sottogruppo di pazienti.

3) MATERIALI E METODI

Lo studio ha reclutato una popolazione di 165 pazienti asintomatici con un pattern BrS di tipo 1 spontaneo che è stata sottoposta al SEF per la stratificazione del rischio aritmico. I pazienti sono stati reclutati da sei centri di Cardiologia tra Luglio 1996 e Febbraio 2023. La BrS è stata diagnosticata secondo i più recenti consensus.^{29,30} Per ogni paziente è stata raccolta l'anamnesi completa con attenzione alla storia familiare per BrS, cardiomiopatie o MCI (casi di morte improvvisa in parenti di primo grado con età <45 anni senza patologie cardiache note). I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e ad ECG a 12 derivazioni. Tra quelli sottoposti ad impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD), sono state raccolte anche le motivazioni dell'impianto dell'ICD e i dati derivanti dal follow-up dell'ICD. Il tipo di dispositivo utilizzato (a singola o a doppia camera, transvenoso o sottocutaneo), l'accesso venoso e il fissaggio dell'elettrocattetero sono stati scelti a discrezione del medico. Ogni paziente reclutato è stato sottoposto al SEF secondo le ultime linee guida.⁶⁶ Tutti i protocolli utilizzati e i risultati dello studio sono stati raccolti. Lo studio è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato.

3.1 Caratteristiche elettrocardiografiche

Ogni soggetto è stato sottoposto ad un ECG a 12 derivazioni (velocità della carta di 25 mm/s, ampiezza di 1mv/10 mm e un filtro di 0.05-150 Hz). Nelle derivazioni II e V6 sono stati analizzati gli intervalli RR e PR, la durata del QRS e il QTc. La massima elevazione del tratto ST è stata misurata al punto J (STJ) nelle derivazioni da V1 a V3. Il pattern BrS di tipo 1 spontaneo è stato definito con la presenza dell'elevazione a forma di arco del tratto ST \geq 2mm in almeno una derivazione tra V1, V2 e V3 con gli elettrodi posizionati nel secondo, terzo o quarto spazio intercostale e in assenza di condizioni provocative (es. la febbre o l'uso di farmaci bloccanti i canali del sodio).²⁹ In alcuni pazienti sono stati identificati diversi disordini di conduzione: BAV I grado (PR > 200 ms), QRS prolungato (>120 ms), QRS frammentato, onda S

prominente nella derivazione I e blocchi di branca completi o incompleti diagnosticati secondo le attuali raccomandazioni.^{44,71,72} La frammentazione del QRS si definisce grazie alla presenza di diversi spike nel complesso QRS, mentre l'onda S nella derivazione I è significativa quando la sua ampiezza > 0.1 mV e/o la sua durata > 40 ms.^{42,56,58} Il pattern di ripolarizzazione precoce inferiore e laterale è caratterizzato dall'elevazione del punto J \geq 0.1 mV in almeno due derivazioni inferiori consecutive (II, III, aVF), o laterali (I, aVL, V4, V5, V6) oppure dalla presenza di un *notch* o uno *slur* sulla parte finale dell'onda R.^{29,73} Tutti gli ECG sono stati visionati in maniera indipendente da due elettrofisiologi e in caso di disaccordo è stato consultato un terzo medico.

3.2 Studio elettrofisiologico invasivo

Il protocollo utilizzato per il SEF è stato scelto a discrezione di ogni centro partecipante allo studio. Per ogni paziente è stata eseguita una misurazione degli intervalli di conduzione AH e HV, poi si è proceduto con la stimolazione ventricolare programmata (PVS). La stimolazione è stata applicata prima all'apice ventricolare destro, poi al tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT). Per evitare falsi positivi, sono stati erogati un massimo di 3 extrastimoli ventricolari con un intervallo minimo di accoppiamento di 200 ms. Ogni soggetto che durante il SEF ha sviluppato aritmie ventricolari sostenute come la FV o la TV monomorfa o polimorfa per più di 30 s e ogni paziente che è andato incontro a instabilità emodinamica al punto da richiedere l'interruzione dell'esame, è stato considerato inducibile e positivo al SEF. La positività al SEF è stata ritenuta come un'indicazione per l'impianto dell'ICD.^{30,66}

3.3 Follow up e outcome

L'endpoint primario dello studio era quello di valutare l'outcome aritmico di tutti i pazienti dopo il SEF. È stato considerato un endpoint combinato che comprendesse il verificarsi di AC/MCI, FV, TV sostenuta e terapia dell'ICD

appropriata. L'intervento dell'ICD è stato definito appropriato quando il dispositivo ha erogato o uno shock in risposta ad una TV o FV, oppure quando ha erogato un pacing anti-tachicardico (ATP) in risposta ad una TV. Gli eventi aritmici sono stati documentati dai dati memorizzati dall'elettrocardiogramma intracardiaco (EGM) e successivamente esaminati o da remoto o durante la rivalutazione del paziente.

3.4 Analisi statistica

Le variabili categoriali sono state descritte come frequenze (percentuali). Le differenze tra i gruppi sono state valutate usando il test X^2 o il test esatto di Fischer. La distribuzione normale delle variabili continue è stata valutata con il test di Shapiro-Walk. Le variabili continue normalmente distribuite sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD), mentre quelle asimmetriche come mediana (25°-95° percentile); le variabili continue sono state comparate con il test t di Student o il test U di Mann-Whitney. Il tasso mediano di eventi per anno è stato calcolato a partire dal numero di eventi verificatisi durante il follow up diviso per il numero di pazienti e successivamente moltiplicato per la durata mediana del follow up. Le analisi univariate sono state eseguite usando il modello dei rischi proporzionali di Cox. Le variabili con una $P < 0.05$ alle analisi univariate sono state inserite nel modello multivariato. Una $P < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa. Tutte le analisi sono state eseguite usando il software SPSS (versione 26, SPSS, Chicago, IL, USA).

4) RISULTATI

4.1 Demografia e caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche e la demografia sono riportate nella tabella 2. La popolazione dello studio consisteva in 165 pazienti asintomatici con un pattern BrS di tipo 1 spontaneo (124 maschi; 76%). Nessuno dei soggetti ha sperimentato sincopi, aritmie ventricolari sostenute o non sostenute o AC. L'età media al primo ECG era di 43 ± 14 anni. Una storia familiare di BrS e

MCI è stata riscontrata rispettivamente in 34 (28%) e 51 (31%) soggetti. Nove pazienti (6%) hanno avuto episodi di fibrillazione atriale parossistica. In tutti i pazienti sono state escluse anomalie cardiache strutturali macroscopiche e funzionali tramite un ecocardiogramma a due dimensioni e/o risonanza magnetica cardiaca. L'analisi genetica è stata eseguita in 74 pazienti (45%) e la variante patogenetica di SCN5A è stata documentata in 21 (28%) di loro. Il periodo mediano dalla diagnosi all'ultimo follow up era di 101 (53-155) mesi e dal SEF all'ultimo follow up era di 90 (40-150) mesi.

4.2 Caratteristiche elettrocardiografiche alla prima valutazione clinica

I risultati elettrocardiografici della popolazione studiata sono riportati nella tabella 2. Tutti i pazienti avevano un pattern BrS di tipo 1 spontaneo e nessun soggetto ha mostrato lo stesso pattern in altre derivazioni oltre a V1, V2, V3. In 18 pazienti (11%) è stato documentato un BAV I grado (durata media del PR 171 ± 30 ms), l'onda S prominente è stata osservata in 64 soggetti (39%), mentre l'fQRS in 11 (7%). L'aumento della durata del QRS nella derivazione II è stata documentata in 13 pazienti (18%), mentre nella derivazione V2 in 25 (15%). In 23 soggetti (14%) sono stati riscontrati diversi pattern di ER, mentre 4 pazienti (3%) presentavano un intervallo QTc prolungato. In 14 soggetti (9%) è stato riscontrato un emiblocco anteriore sinistro.

4.3 Risultati dello studio elettrofisiologico

Le caratteristiche e i risultati del SEF sono riportati nella tabella 2. La media degli intervalli AH e HV era rispettivamente di 101 ± 24 e di 52 ± 11 ms. Il periodo refrattario ventricolare medio effettivo (ERP) all'apice del ventricolo di destra era di 217 ± 23 ms, mentre l'ERP al tratto di efflusso ventricolare destro era di 226 ± 41 ms. Il SEF era positivo in 42 (26%) pazienti. Tra i pazienti inducibili, in 22 soggetti (59.5%, $p=0.013$) è stato documentato un aumento della durata dell'intervallo HV (≥ 54 ms). Le caratteristiche demografiche ed elettrocardiografiche statisticamente correlate all'inducibilità del SEF erano le seguenti: sesso maschile ($p=0.03$), fQRS

(p=0.03), durata del QRS prolungata in V2 (p=0.02) e onda S prominente nella derivazione I (p=0,005).

4.4 Impianto dell'ICD e follow up

I dati riguardanti l'impianto dell'ICD e le complicanze ad esso associate sono riportate nella tabella 2. Tutti i pazienti con SEF positivo sono stati sottoposti all'impianto dell'ICD, mentre altri undici pazienti hanno ricevuto l'ICD per loro scelta oppure per familiarità per MCI. In trentanove pazienti (74%) è stato impiantato un ICD transvenoso (TV-ICD), mentre in quattordici (26%) un ICD sottocutaneo (S-ICD). Le complicanze dell'ICD durante il follow up sono state le seguenti: infezione della tasca n= 3 (43%), infezione sistemica n= 1 (14%), guasto dell'elettrocattetero n= 2 (29%), shock inappropriati n=5 (9%). Il rate mediano per anno di complicanze dell'ICD è stato pari a 1.2% (0.6-1.9), mentre il rate mediano per anno di shock inappropriati è stato dello 0,7% (0.4-1.2).

Variabili	Pazienti N (165)
Età alla diagnosi (media anni)	43 ± 14
Età di impianto (media anni)	43 ± 14
Sesso maschile, n (%)	124 (76)
<u>Storia familiare</u>	
Storia familiare di BrS, n (%)	34 (28)
Storia familiare di MCI, n (%)	51 (31)
<u>Storia personale</u>	
Fibrillazione atriale, n (%)	9 (6)
<u>Elettrocardiogramma</u>	

Ripolarizzazione precoce infero-laterale, n (%)	2 (1)
Ripolarizzazione precoce inferiore, n (%)	4 (3)
Ripolarizzazione precoce laterale, n (%)	17 (11)
QTc prolungato, n (%)	4 (3)
BAV I grado, n (%)	18 (11)
QRS frammentato, n (%)	11 (7)
Durata del QRS prolungata nella derivazione II, n (%)	13 (8)
Durata del QRS prolungata nella derivazione V2, n (%)	25 (15)
Onda S prominente nella derivazione I, n (%)	96 (59)
Onda S prominente nella derivazione II, n (%)	87 (54)
Onda S prominente nella derivazione III, n (%)	44 (28)
Pattern SII>SIII, n (%)	33 (20)
Pattern S1S2S3, n (%)	14 (9)
Emiblocco anteriore di sinistra, n (%)	
<u>Studio elettrofisiologico</u>	
Intervallo AH (media ms)	101 ± 24
Intervallo HV (media ms)	52 ± 11
ERP all'apice ventricolare (media ms)	217 ± 23
ERP all'RVOT (media ms)	226 ± 41
SEF positivo, n (%)	42 (26)
<u>Follow up</u>	
Eventi aritmici, n (%)	3 (2)
Impianto di ICD, n (%)	53 (32)
Complicanze dell'ICD, n (%)	7 (13)
Infezione della tasca, n (%)	3 (43)
Infezione sistemica, n (%)	1 (14)
Malfunzionamento dell'elettrocattetero, n (%)	2 (29)
Shock inappropriati, n (%)	5 (9)

Tabella 2. *Caratteristiche cliniche, demografiche ed elettrocardiografiche della popolazione nello studio. BrS, sindrome di Brugada; MCI, morte cardiaca improvvisa; QTc, QT corretto; BAV, blocco atrio-ventricolare; ERP, periodo refrattario effettivo; SEF, studio elettrofisiologico; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.*

4.5 Follow up dopo lo studio elettrofisiologico

Le correlazioni cliniche, elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche con l'outcome aritmico sono riportate nelle tabelle 3,4 e 5. Il periodo medio di follow-up dopo il SEF è stato di 90 (40-150) mesi. Tre pazienti (2%) hanno sperimentato eventi aritmici maggiori durante il follow up dopo il SEF: un paziente è andato incontro a MCI a riposo, mentre gli altri due, che avevano sviluppato una FV, hanno ricevuto uno shock appropriato dell'ICD. Il tempo medio dal SEF fino al primo evento è stato di 40 ± 19 mesi; il rate mediano di eventi per anno è stato dello 0,15% (0.07-0.24). I pazienti che hanno sperimentato eventi aritmici avevano in maniera significativa molto più frequentemente storia familiare di BrS ($p=0.02$), evidenza all'ECG di BAV I grado ($p=0.03$) e aumentata durata del QRS nella derivazione II ($p=0.017$). Dall'analisi univariata è però emerso che l'unico predittore di futuri eventi aritmici è il riscontro del BAV I grado all'ECG ($p=0.03$, HR 14.39). Non sono state invece riscontrate particolari differenze di età, genere e storia familiare per MCI tra chi aveva avuto eventi aritmici e chi no. Importante è che il risultato del SEF non era statisticamente correlato all'outcome aritmico ($p=0.1$): all' analisi univariata il risultato del SEF non era associato in maniera significativa a futuri eventi aritmici ($p=0.2$, HR 4.77). Il valore predittivo positivo del SEF è stato del 4.8%, mentre il valore predittivo negativo è risultato del 99%. Le caratteristiche cliniche, demografiche ed elettrocardiografiche dei pazienti che hanno avuto eventi aritmici durante il follow up sono riportate nella tabella 5.

Variabili	Eventi aritmici (N=3)	Nessun evento aritmico (N=162)	P value
Sesso maschile, n (%)	2 (67)	123 (76)	0,5
<u>Storia familiare</u>			
Storia familiare di BrS, n (%)	3 (100)	44 (27)	0,02
Storia familiare di MCI, n (%)	2 (67)	49 (30)	0,2
<u>Storia personale</u>			
Fibrillazione atriale, n (%)	0 (0)	9 (6)	1
<u>Elettrocardiogramma</u>			
Ripolarizzazione precoce infero-laterale, n (%)	0 (0)	2 (1)	1
Ripolarizzazione precoce inferiore n (%)	0 (0)	4 (2)	1
Ripolarizzazione precoce laterale, n (%)	0 (0)	17 (11)	1
QTc prolungato, n (%)	0 (0)	4 (2)	1
BAV I grado, n (%)	2 (67)	16 (10)	0,03
QRS frammentato, n (%)	0 (0)	11 (7)	1
Durata del QRS prolungata nella derivazione II, n (%)	2 (67)	11 (7)	0,017
Durata del QRS prolungata nella derivazione V2, n (%)	2 (67)	23 (14)	0,06
Onda S prominente nella derivazione I, n (%)	2 (67)	62 (38)	0,5
Onda S prominente nella derivazione II, n (%)	2 (67)	94 (58)	0,7
Onda S prominente nella derivazione III, n (%)	1 (33)	86 (53)	0,6
Pattern SII>SIII, n (%)	0 (0)	44 (28)	0,5
Pattern S1S2S3, n (%)	0 (0)	33 (20)	1
Emiblocco anteriore sinistro, n (%)	0 (0)	14 (8)	1
<u>Caratteristiche cliniche</u>			
SEF positivo, n (%)	2 (67)	40 (25)	0,1

Tabella 3. Caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche in relazione agli eventi aritmici durante il follow up. BrS, sindrome di Brugada; MCI, morte cardiaca improvvisa; QTc, QT corretto; BAV, blocco atrio-ventricolare; SEF, studio elettrofisiologico.

Variabili	SEF positivo N (42)	SEF negativo N (123)	P value
Sesso maschile, n (%)	37 (88)	88 (72)	0,03
<u>Storia familiare</u>			
Storia familiare di BrS, n (%)	13 (31)	34 (28)	0,7
Storia familiare di MCI, n (%)	14 (33)	37 (30)	0,7
<u>Storia personale</u>			
Fibrillazione atriale, n (%)	2 (5)	7 (6)	1
<u>Elettrocardiogramma</u>			

Ripolarizzazione precoce infero-laterale, n (%)	1 (2)	1 (1)	0,4
Ripolarizzazione precoce inferiore, n (%)	2 (5)	2 (2)	0,3
Ripolarizzazione precoce laterale, n (%)	6 (14)	11 (9)	0,4
QTc prolungato, n (%)	1 (2)	3 (2)	0,9
BAV I grado, n (%)	7 (17)	11 (9)	0,2
QRS frammentato, n (%)	6 (14)	5 (4)	0,03
Durata del QRS prolungata nella derivazione II, n (%)	6 (14)	7 (6)	0,09
Durata del QRS prolungata nella derivazione V2, n (%)	11 (26)	14 (11)	0,02
Onda S prominente nella derivazione I, n (%)	24 (57)	40 (33)	0,005
Onda S prominente nella derivazione II, n (%)	23 (55)	73 (59)	0,6
Onda S prominente nella derivazione III, n (%)	22 (52)	65 (53)	0,9
Pattern SII>SIII, n (%)	12 (29)	32 (27)	0,8
Pattern S1S2S3, n (%)	8 (19)	25 (20)	0,8
Emiblocco anteriore di sinistra, n (%)	3 (7)	11 (9)	1
<u>Caratteristiche cliniche</u>			
Eventi aritmici durante il follow up, n (%)	2 (5)	1 (1)	0,2

Tabella 4. Caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche in relazione allo studio elettrofisiologico. SEF, studio elettrofisiologico; BrS, sindrome di Brugada; MCI, morte cardiaca improvvisa; QTc, QT corretto; BAV, blocco atrio-ventricolare.

Variabili	Analisi univariata	
	HR IC 95%	P value
Sesso maschile	1,4 (0,13 - 15,44)	0,78
Età	1 (0,92 – 1,08)	0,96
Varianti patogenetiche	7,46 (0,68 - 82,26)	0,10
SEF positivo	4,77 (0,43 – 52,90)	0,20
BAV I grado	14,39 (1,3 - 159)	0,03
Onda S prominente nella derivazione I	3,31 (0,30 – 36,52)	0,3

Tabella 5. *Analisi di regressione di Cox univariata per i predittori di eventi aritmici durante il follow up. SEF, studio elettrofisiologico; BAV, blocco atrio-ventricolare.*

Sesso	Età	Gene mutato	Storia familiare di BrS	Storia familiare di MCI	SEF positivo	Blocco AV di primo grado	Onda S nella derivazione I	Tipo di evento aritmico	Follow up (anni)
F	51	N/A	Yes	No	No	No	No	MCI	2
M	42	SCN5A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Intervento di ICD su FV	21
M	37	SCN5A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Intervento di ICD su FV	19

Tabella 6. Caratteristiche cliniche, demografiche ed elettrocardiografiche dei pazienti che hanno eventi aritmici durante il follow up. BrS, sindrome di Brugada; MCI, morte cardiaca improvvisa; SEF, studio elettrofisiologico; AV, atrio-ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; FV, fibrillazione ventricolare.

5) DISCUSSIONE

L'obiettivo del presente studio retrospettivo multicentrico a lungo termine è stato quello di valutare l'incidenza di eventi aritmi maggiori nei pazienti asintomatici con un pattern Brugada tipo 1 spontaneo sottoposti a SEF e il suo potenziale ruolo nella stratificazione del rischio aritmico in questo sottogruppo di pazienti. I principali risultati sono i seguenti: 1) il rate mediano di eventi aritmici maggiori per anno è stato dello 0,15% (0.07-0.24). Tre pazienti (1.9%) hanno sperimentato un evento aritmico maggiore nel follow up tra cui un caso di morte cardiaca improvvisa, due casi di intervento appropriato dell'ICD su FV; (2) l'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute al SEF non si è rivelata predittiva di eventi aritmici a breve e a lungo termine (3) il SEF ha mostrato un basso valore predittivo positivo (4,8%) ed un valore predittivo negativo elevato (99%); (4) è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra la presenza di BAV di I grado e l'insorgenza di aritmie maggiori durante il follow-up (HR 14.39; 1.3-159; p=0.03); (4) il sesso maschile, la presenza di disturbi di conduzione (fQRS, durata QRS prolungata in V2, onda S prominente nella derivazione I e intervallo HV prolungato) si sono rivelati predittivi di inducibilità al SEF. La BrS è una condizione eterogenea dal punto di vista fenotipico e molti ambiti che la riguardano sono oggetto di controversie; tra questi vi è la stratificazione del rischio aritmico che è ancora una delle maggiori sfide per i medici che si occupano di questa patologia ed è ben lontana dal poter essere introdotta ed utilizzata facilmente nella pratica clinica.^{74,75} Se la prevalenza del pattern BrS nella popolazione generale è basso, l'incidenza di eventi aritmici maggiori (MCI, FV e TV) lo è ancora di più, anche se non trascurabile.^{69,76,77} Di fronte al rischio incombente della MCI, i clinici e gli elettrofisiologi devono identificare dei marker di rischio che possano giustificare, anche nei soggetti asintomatici, l'impianto di un ICD che non è un dispositivo scevro da complicanze.^{78,79,80}

5.1 Follow up dopo l'ICD

L'ICD è l'unica terapia efficace nella prevenzione della MCI nei pazienti con BrS.^{29,30,78,80} L'impianto dell'ICD è tuttavia associato ad un alto tasso di shock inappropriati e complicanze correlate al dispositivo stesso.^{78,79,80} Nel

presente studio, tutti i pazienti inducibili al SEF sono stati sottoposti all'impianto dell'ICD (al 74% dei soggetti è stato impiantato un TV-ICD, al restante 26% un S-ICD). Sono stati documentati 6 casi di complicanze severe e 5 casi di shock inappropriati; il rate mediano di complicanze per anno correlate all'ICD è stato del 1,2%, mentre il rate mediano per anno di shock inappropriati è stato pari allo 0.7%. Quasi tutte le complicanze e gli shock inappropriati si sono verificati nei pazienti con un TV-ICD; tra quelli con l'S-ICD solo un paziente ha sviluppato un'infezione della tasca. Secondo i risultati dello studio, questi ultimi aspetti dovrebbero essere considerati nel contesto della decisione di impiantare un ICD, dato che il rate di complicanze pericolose per la vita è più alto del rate degli eventi aritmici. L'S-ICD può essere un'alternativa valutabile rispetto al TV-ICD per evitare le complicanze legate all'elettrocattetero, anche se nei pazienti con BrS e con l'S-ICD è stato riportato un alto rate di shock inappropriati; inoltre, una percentuale non trascurabile di pazienti con BrS non supera lo screening pre-impianto o può beneficiare solo del TV-ICD a causa della presenza concomitante di bradiaritmie severe.⁸¹⁻⁸⁵

5.2 Predittori di rischio clinici ed elettrocardiografici

Gli attuali score e predittori del rischio sono limitati dal basso tasso di eventi totali e dal fatto che i sintomi di presentazione della BrS possono portare a MCI.^{34,38,54,50} I soggetti più a rischio sono pazienti con BrS sintomatici, cioè o con episodi di sincope inspiegata, per i quali definirne successivamente l'eziologia è spesso complesso se non impossibile, o con precedente AC/MCI abortita.⁷⁵ Altri fattori di rischio, come il riscontro di anomalie all'ECG, sono state ampiamente valutate e, sebbene alcune di loro siano riproducibili e convincenti, spesso può accadere di non riconoscerle a causa della loro natura dinamica, rendendole quindi dei marcatori spesso inaffidabili.⁸⁶ Il BAV I grado, il QRS frammentato, l'onda R prominente nella derivazione aVR, l'onda S prominente nelle derivazioni I e II, la durata del QRS ≥ 110 ms e l'ER sono tutti ritenuti dei marker di rischio aritmico.^{38,40,42,44,56-62} Dagli studi preliminari di Priori et al. è emerso che il riscontro di un pattern Brs di tipo 1 spontaneo comportava un aumento dell'HR > 4 volte, risultati ulteriormente confermati da evidenze successive.^{40,41,67,68} Altri fattori di rischio clinici sono il

nesso maschile, lo stato febbrile e specifici substrati genetici.^{40,45,46,63} Data la scarsa riproducibilità e il valore limitato della maggior parte dei fattori di rischio citati, una corretta stratificazione del rischio probabilmente deriva dalla somma di tutti i vari marker e i soggetti più a rischio sono, quindi, quelli che ne possiedono diversi contemporaneamente.

5.3 Lo studio elettrofisiologico nella stratificazione del rischio della BrS

Sin dai primi anni 2000, il ruolo del SEF nella stratificazione del rischio aritmico dei pazienti con BrS è stato approfonditamente valutato da molti autori, ma sono sempre emersi risultati contrastanti (Tabella 7). Brugada et al. sono stati i primi ad associare l'inducibilità al SEF al rischio aritmico dei pazienti con BrS.^{51,87} Questi risultati non sono stati confermati dagli studi successivi dove, però, sono stati utilizzati sia protocolli SEF sia criteri di inclusione differenti gli uni dagli altri. In quasi tutti gli studi il SEF è stato eseguito indiscriminatamente sia nei soggetti asintomatici che in quelli sintomatici, sia nei pazienti con un pattern BrS tipo 1 spontaneo sia in quelli con il pattern BrS tipo 1 indotto, quindi i risultati potrebbero essere stati falsati dall'eterogenea popolazione inclusa negli studi.^{40,41,51,53,55,67,69,87,88} Dati riguardo il SEF in relazione ai soggetti asintomatici con BrS sono scarsi e solo due gruppi di studio hanno valutato in maniera specifica il ruolo del SEF in questa coorte di soggetti. Shinohara et al. hanno eseguito il SEF in soggetti asintomatici con un pattern di tipo 1 sia spontaneo che indotto e dallo studio è emerso che l'esame non ha un ruolo predittivo per il rischio aritmico.⁵³ Gaita et al. hanno recentemente valutato il ruolo prognostico del SEF nei soggetti asintomatici con un pattern BrS tipo 1 spontaneo e hanno trovato una correlazione specifica tra l'inducibilità al SEF e lo sviluppo di eventi aritmici maggiori durante il follow up, con un rate medio di eventi dello 0.7% all'anno e un'incidenza di aritmie 3.5 volte più alto rispetto al gruppo non inducibile.⁶⁹ Il presente studio ha utilizzato sia un protocollo SEF, sia una coorte di pazienti simili a quelli dello studio precedentemente citato, ottenendo risultati opposti rispetto a quelli del gruppo di Gaita. Il presente studio e quello di Gaita, sebbene simili sotto molti aspetti, hanno una lieve ma forse fondamentale differenza nel protocollo SEF utilizzato. Il SEF

condotto da Gaita et al. prevedeva di somministrare gli ultimi extrastimoli distanziati da un intervallo minimo di accoppiamento di circa 160 ms in un numero di soggetti non ignorabile (la FV è stata indotta con un intervallo di accoppiamento <200 ms nel 18% degli individui sottoposti a SEF), mentre il protocollo SEF utilizzato nel presente studio prevedeva di adottare un intervallo minimo di accoppiamento tra gli extrastimoli di 200 ms per evitare falsi positivi. Nella popolazione presa in considerazione dal presente studio, in un tempo medio di follow up di 90 mesi, solo tre pazienti hanno avuto eventi aritmici maggiori e solo due di loro (4.8%) avevano avuto un SEF positivo. Dei 42 soggetti inducibili al SEF, il 95.2% non ha avuto nessun evento aritmico durante il follow up e il rate mediano di eventi per anno nell'intera popolazione è stato dello 0.15%. Questi risultati hanno confermato il basso carico e rischio aritmico dei pazienti asintomatici anche se con un pattern BrS tipo 1 spontaneo. I risultati ottenuti hanno anche permesso di confermare il ruolo dei disturbi della conduzione come marker di rischio aritmico: il BAV I grado si è dimostrato un predittore indipendente di eventi aritmici maggiori durante il follow-up, per cui dovrebbe essere aggiunto alla lista delle variazioni all'ECG che predicono un outcome peggiore nella BrS.

Studio	N	Criteri di inclusione	Protocollo SEF					Risultati SEF		Outcome aritmico	Rate di eventi/anno per gli asintomatici con SEF positivo	
			Sito di pacing	Lunghezza dei cicli	Extrastimoli	Intervallo di accoppiamento	AH	HV	Positivo			Negativo
Sieira et al. ⁵⁵	459	Spontanei e indotti farmacologicamente. Sintomatici e asintomatici.	Apice VD	600, 500, 430	3	200	n.a.	46±10	73	386	Predittivo	Sopravvivenza a senza eventi del 90% al primo anno, del 79,5% a 5 e a 10 anni.
Russo et al. ⁸⁸	226	Indotti farmacologicamente. Sintomatici e asintomatici.	Apice VD, RVOT	600, 400	3	200	n.a.	n.a.	85	135	Non predittivo	0,26%
Priori et al. ⁴¹	308	Spontanei e indotti farmacologicamente. Sintomatici e asintomatici.	Apice VD, RVOT	n.a.	3	<200	n.a.	n.a.	126	178	Non predittivo	n.a.
Probst et al. ⁴⁰	638	Spontanei e indotti farmacologicamente. Sintomatici e asintomatici.	2 siti	n.a.	3	200	n.a.	n.a.	262	376	Non predittivo	1.1
Delise et al. ⁶⁸	245	Spontanei e indotti farmacologicamente. Sintomatici e asintomatici.	Apice VD, RVOT	600, 400	3	200	n.a.	n.a.	96	149	Non predittivo	n.a.

Studio	N	Criteri di inclusione	Protocollo SEF					Risultati SEF		Outcome aritmico	Rate di eventi/anno per gli asintomatici con SEF positivo	
			Sito di pacing	Lunghezza dei cicli	Extrastimoli	Intervallo di accoppiamento	AH	HV	Positivo			Negativo
Brugada et al. ⁴⁷	408	Spontanei e indotti farmacologicamente e Sintomatici e asintomatici.	Apice VD	600, 500, 430	3	200	n.a.	n.a.	163	245	Predittivo	14%
Brugada et al. ⁸⁷	252	Spontanei e indotti farmacologicamente e Sintomatici e asintomatici.	Apice VD	Due	2	n.a.	n.a.	48±11 54±13 49±11	130	122	Predittivo	n.a.
Gaita et al. ⁵⁹	339	Spontanei. Asintomatici.	Apice VD, RVOT	600, 400	2	160	n.a.	n.a.	103	236	Predittivo	0.7
Shinohara et al. ⁵³	193	Spontanei, indotti farmacologicamente e indotti dalla febbre. Asintomatici.	Apice VD, RVOT	600, 400	3	200	n.a.	n.a.	51	142	Non predittivo	0.4

Tabella 7. Ruolo predittivo dello studio elettrofisiologico nella letteratura. SEF, studio elettrofisiologico. VD, ventricolo di destra; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro;

5.4 Limiti dello studio

Nello studio sono presenti delle limitazioni. Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico a lungo termine durante il quale, sebbene sia stato fatto un follow up molto lungo, c'è stato un numero relativamente basso di eventi aritmici maligni e ciò potrebbe aver compromesso l'identificazione di ulteriori predittori del rischio all'analisi multivariata. La maggior parte dei parametri analizzati all'ECG come potenziali predittori del rischio sono dinamici e la reale prevalenza degli stessi è ardua da valutare. In più, il protocollo SEF e le procedure dell'impianto dell'ICD sono stati stabiliti a discrezione dei diversi centri partecipanti e dei medici.

6) CONCLUSIONI

L'incidenza di eventi aritmici nei pazienti asintomatici con pattern ECG spontaneo sottoposti a studio elettrofisiologico è relativamente basso. L'inducibilità al SEF non è predittiva di eventi aritmici maggiori in questo sottogruppo di pazienti. Questo suggerisce che il SEF andrebbe usato con cautela per la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti asintomatici per evitare un possibile eccessivo impianto di ICD con conseguente aumento di complicanze correlate al dispositivo, soprattutto in soggetti giovani. Il blocco atrio-ventricolare (BAV) di I grado al momento della prima valutazione clinica si è rivelato un possibile mezzo per la stratificazione del rischio aritmico e dovrebbe essere considerato come predittore assieme ad altri parametri clinici e strumentali, incluso il SEF, per disegnare possibili futuri algoritmi per la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti asintomatici affetti da BrS.

7) BIBLIOGRAFIA

1. Christien Li, K. H. *et al.* Brugada syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. *IJC Heart & Vasculature*, 26, (2020).
2. Brugada, R. *et al.* Brugada syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.*,10, 25-8 (2014).
3. Martini, B. *et al.* Delayed depolarization and histologic abnormalities underlie the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 46, 172-181, (2023).
4. Martini, B. *et al.* A rare lethal syndrome in search of its identity: Sudden death, right bundle branch block and ST segment elevation. *Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention*, 2-12, (2013).
5. Vatta, M. *et al.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*, 11, 337-345, (2002).
6. Brugada, P. *et al.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, 20, 1391-1396, (1992).
7. Corrado, D. *et al.* Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*, 27, 443–448 (1996).
8. Osher, H. L. & Wolff, L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am. J. Med. Sci.* 226, 541–545 (1953)
9. Calo AA. The triad secondary R waves, RS-T segment elevation and T waves inversion in right precordial leads: a normal electrocardiographic variant. *G Ital Cardiol.* 5, 955-60, (1975).
10. Antzelevitch C. *et al.* Brugada syndrome: 1992–2002: A historical perspective, *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1665-1671, (2003).
11. Shimizu, W. *et al.* Sex hormone and gender difference-role on male predominance in Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 18, 415- 21, (2007).

12. Chen Z. *et al.* Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome in Central China (Hubei): A 16-Year Retrospective Study of Autopsy Cases. *Medicine (Baltimore)*, 95, (2016).
13. Young E. *et al.* Unique sleep disorders profile of a population-based sample of 747 Hmong immigrants in Wisconsin. *Social Science & Medicine*, 79, 57-65, (2013).
14. Macedo, PG. *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 107, (2011).
15. Bezzina C.R. *et al.* Common Sodium Channel Promoter Haplotype in Asian Subjects Underlies Variability in Cardiac Conduction, *Circulation*, 113, 338-344, (2006).
16. Vatta M. *et al.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 11, 337-45, (2002).
17. Popa, I. P. *et al.* Brugada Syndrome: From Molecular Mechanisms and Genetics to Risk Stratification. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, (2023).
18. Priscila Y. Sato *et al.* Loss of Plakophilin-2 Expression Leads to Decreased Sodium Current and Slower Conduction Velocity in Cultured Cardiac Myocytes. *Circulation Research*, 105, 523-526, (2009).
19. Biernacka EK. *et al.* Pathogenic variants in plakophilin-2 gene (PKP2) are associated with better survival in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Appl Genet.*, 62, 613-620, (2021).
20. Cerrone M. *et al.* Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation*, 129, 1092-103, (2014).
21. Krahn A.D., Brugada Syndrome, *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*, 8, 386-405, (2022).
22. Yan, G. *et al.* Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation, *Circulation*, 100, 1660-1666, (1999).
23. Meregalli, P.G. *et al.* Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: Depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovascular Research*, 67, 367-378 (2005).
24. Martini B. *et al.* Ventricular fibrillation without apparent heart disease: Description of six cases, *American Heart Journal*, 118, 1203-1209, (1989).

25. Frustaci, A. *et al.* Cardiac Histological Substrate in Patients With Clinical Phenotype of Brugada Syndrome. *Circulation*, 112, 3680-3687, (2005).
26. Coronel, R. *et al.* Right Ventricular Fibrosis and Conduction Delay in a Patient With Clinical Signs of Brugada Syndrome. *Circulation*, 112, 2769–2777, (2005).
27. Nademanee K. *et al.* Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 66, 1976-1986, (2020).
28. Moras E. *et al.* Genetic and Molecular Mechanisms in Brugada Syndrome. *Cells*, 12, (2023).
29. Antzelevitch, C. *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace* 19, 665–694 (2017).
30. Priori, S. G. *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* 10, 1932– 1963 (2013).
31. Conte, G. *et al.* Follow-up from childhood to adulthood of individuals with family history of Brugada syndrome and normal electrocardiograms. *JAMA*. 2014; 312: 2039–2041.
32. Conte, G. *et al.* Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management and long-term follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 2272–2279
33. Ikeda, T. *et al.* The Full Stomach Test as a Novel Diagnostic Technique for Identifying Patients at Risk of Brugada Syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17, 602–607 (2006).
34. Kawada, S. *et al.* Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients, *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*, 4, 724-730, (2018).
35. Sethi, KK., *et al.* J Wave Syndrome: Clinical Diagnosis, Risk Stratification and Treatment. *J Atr Fibrillation*, 31, (2014).
36. Antzelevitch, C. *et al.* J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 4, 549-558, (2010).

37. Gaita, F. *et al.* The Brugada syndrome: risk stratification. *Eur Heart J Suppl.*, 25, 27-31, (2023).
38. Sieira, J. *et al.* A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome, *European Heart Journal*, 38, 1756–1763, (2017).
39. Aizawa, Y. Brugada syndrome: Risk stratification And Management. *Journal of Atrial Fibrillation*, 91, (2016).
40. Probst, V. *et al.* Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome. *Circulation*, 121, 635-643, (2010).
41. Priori, S. G. *et al.* Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry, *Journal of the American College of Cardiology*, 59, 37-45, (2012).
42. Morita, H. *et al.* Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 17, 1697–704, (2008).
43. Sarkozy, A. *et al.* Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, 154–161 (2009).
44. Migliore, F. *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. *EP Eur*. 2322–31, (2019).
45. Roterberg, G. *et al.* Arrhythmic events in Brugada syndrome patients induced by fever. *Annals of noninvasive electrocardiology*, 25, (2020).
46. Yamagata, K. *et al.* Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*, 23, 2255–70 (2017).
47. Bergonti, M. *et al.* Implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome: the BruLoop study. *European Heart Journal*, 00, 1-11(2024).
48. Migliore, F. *et al.* Predictors of late arrhythmic events after generator replacement in Brugada syndrome treated with prophylactic ICD. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, (2022).
49. Dereci, A. *et al.* "Meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with Brugada syndrome". *J Am Coll Cardiol*, 5, 141-148, (2019)

50. Probst, V. *et al.* "Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome". *European Heart Journal*, 42, 1687-1695 (2020).
51. Brugada, J. *et al.* Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and No Previous Cardiac Arrest. *Circulation*, 108, 3092–3096, (2003).
52. Brugada, J. *et al.* Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* , 8,1373–1381, (2015).
53. Shinohara, T. *et al.* Risk stratification in asymptomatic patients with Brugada syndrome: Utility of multiple risk factor combination rather than programmed electrical stimulation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 32, 507-514, (2021).
54. Adler, A. *et al.* Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*, 13, 299-310, (2016).
55. Sieira, J. *et al.* Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8, 1144–50, (2015)
56. Morita, H. *et al.* Distribution and Prognostic Significance of Fragmented QRS in Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10, (2017).
57. Babai, B. *et al.* aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 4, 1009-12, (2007).
58. Calò, L. *et al.* A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 67, 1427–40, (2016).
59. Migliore, F. *et al.* Predictors of late arrhythmic events after generator replacement in Brugada syndrome treated with prophylactic ICD. *Front Cardiovasc Med*, 22, (2022).
60. Junttila, MJ. *et al.* Differences in 12-Lead Electrocardiogram Between Symptomatic and Asymptomatic Brugada Syndrome Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19, 380-383, (2008).

61. Ohkubo, K. *et al.* Prolonged QRS Duration in Lead V2 and Risk of Life-Threatening Ventricular Arrhythmia in Patients With Brugada Syndrome. *Int Heart J*, 52, 98–102, (2011).
62. Takagi, M. *et al.* The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*, 10, 533-539, (2013).
63. El-Battrawy, I. *et al.* Different genotypes of Brugada syndrome may present different clinical phenotypes: electrophysiology from bench to bedside. *Eur Heart J*, 42, 1270-1272, (2021).
64. Paul, M. *et al.* Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J*, 28, 2126-2133, (2007).
65. Sroubek, J. *et al.* Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 133, 622-630, (2016).
66. Zeppenfeld, K. *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 43, 3997-4126, (2022).
67. Brugada, P. *et al.* Natural History of Brugada Syndrome:: The Prognostic Value of Programmed Electrical Stimulation of the Heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 455-457, (2003).
68. Delise, P. *et al.* Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*, 32, 169-176, (2011).
69. Gaita, F. *et al.* Asymptomatic Patients With Brugada ECG Pattern: Long-Term Prognosis From a Large Prospective Study. *Circulation*, 148, 1543-1545, (2023).
70. Viskin, S. *et al.* The top 10 reasons to avoid electrophysiology studies in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 18, 672-673, (2021).
71. Tokioka, K. *et al.* Electrocardiographic Parameters and Fatal Arrhythmic Events in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2131-2138, (2014).

72. Surawicz, B. *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. *Circulation*, 119, (2009).
73. Macfarlane, PW. *et al.* The Early Repolarization Pattern. *J Am Coll Cardiol*, 66, 470-477,(2015).
74. Asatryan, B. *et al.* Pushing prognostic boundaries in Brugada syndrome: Trying to predict the unpredictable. *Heart Rhythm*,20, 1368-69, (2023).
75. Wilde, AAM. *et al.* Risk Stratification in Brugada Syndrome: How Low Can We Go? *Circulation*, 148, 1556-1558, (2023).
76. Mizusawa, Y. *et al.* Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 606-616, (2012).
77. Holst, AG. *et al.* Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in Brugada syndrome: a nationwide study. *Europace*, 14, 1025-1029, (2012).
78. Conte, G. *et al.* Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 65, 879-88, (2015).
79. El-Battrawy, I. *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator in Brugada syndrome: Long-term follow-up. *Clin Cardiol*,42, 958–65, (2019).
80. Sacher, F. *et al.* Outcome After Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Brugada Syndrome: A Multicenter Study–Part 2. *Circulation*, 128, 1739–47, (2013).
81. Knops, RE. *et al.* Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*, 383, 526–36, (2020).
82. Casu, G. *et al.* Predictors of inappropriate shock in Brugada syndrome patients with a subcutaneous implantable cardiac defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 32, 1704–11, (2021).
83. Conte, G. *et al.* Impact of SMART Pass filter in patients with ajmaline-induced Brugada syndrome and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator eligibility failure: results from a prospective multicentre study. *EP Eur*, 24, 845–54, (2022).

84. Martini, N. *et al.* Complete atrioventricular block with prolonged asystolic pause at loop recorder monitoring in a young patient with brugada syndrome and conduction abnormalities: cause of syncope or incidental finding? *Eur Heart J - Case Rep*, 7, (2023).
85. Scrocco, C. *et al.* Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: A United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm*, 19, 70-8, (2022).
86. Viskin, S. *et al.* Adler A, Rosso R. Brugada burden in Brugada syndrome: The way to go in risk stratification? *Heart Rhythm*, 10, 1019–20, (2013).
87. Brugada, P. *et al.* Prognostic Value of Electrophysiologic Investigations in Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 12, 1004–7, (2001).
88. Russo, V. *et al.* Electrophysiological Study Prognostic Value and Long-Term Outcome in Drug-Induced Type 1 Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.*, 10, 1264–73, (2021).