

Brugada syndrome: epidemiology, diagnosis, and management

Enrika Mačiulaitytė¹, Eglė Ignatavičiūtė¹, Jolanta Laukaitienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Department of Cardiology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Brugada syndrome (BrS) is a rare pathology characterized by ST segment elevation in the right precordial leads in the absence of established structural heart disease. BrS is potentially life-threatening due to the increased risk of ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death.

Aim: to review the epidemiology, diagnostics, risk stratification, and management of Brugada syndrome.

Methods. The literature used for this review was selected using “Google Scholar” and “Pubmed” databases. The search was performed using the following keywords and their combinations: “Brugada syndrome”, “sudden cardiac arrest”, “arrhythmias”, “epidemiology”, “diagnosis”, “management”.

Results. BrS usually occurs in middle-aged men, with a global prevalence of 0.5 per 1000 population. BrS should be suspected in individuals with ventricular tachyarrhythmias, cardiac arrest, or a positive family history of sudden cardiac death and 1 of 3 characteristic electrocardiographic (ECG) criteria. Currently, it is recommended to limit genetic analysis to the predominant gene (SCN5A). Assessing the risk of ventricular fibrillation and sudden cardiac death remains the main challenge. Although cardioverter-defibrillator (ICD) implantation remains the first-choice treatment for high-risk patients, drug treatment with quinidine, and radiofrequency ablation (RDA) also effectively reduce the risk of arrhythmias (respectively, 90% and 87%).

Conclusions. BrS is a rare pathology, more common in Southeast Asia. BrS is diagnosed by spontaneous or drug-induced ECG changes, although in clinical practice, symptoms or a positive family history are also important. Risk assessment in BrS patients remains challenging. The main treatment methods for BrS patients are ICD implantation, medical treatment, and RDA.

Keywords: Brugada syndrome, sudden cardiac arrest, arrhythmias.

Brugada sindromo epidemiologija, diagnostika ir gydymas

Enrika Mačiulaitytė¹, Eglė Ignatavičiūtė¹, Jolanta Laukaitienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Brugada sindromas (BrS) – reta patologija, kuriai būdingas pakilęs ST segmentas dešiniuosiose krūtininėse širdies derivacijose, nesant nustatytos struktūrinės širdies ligos. BrS potencialiai kelia grėsmę paciento gyvybei dėl padidėjusio skilvelinių širdies ritmų sutrikimų ir staigios širdinės mirties rizikos.

Tyrimo tikslas: apžvelgti mokslinę literatūrą apie Brugada sindromo epidemiologiją, diagnostikos, rizikos vertinimo bei gydymo galimybes.

Metodika. Literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Google Scholar“ ir „PubMed“ duomenų bases. Paieška atlikta naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius: „Brugada sindromas“, „staigus širdies sustojimas“, „aritmijos“, „epidemiologija“, „diagnostika“, „gydymas“.

Rezultatai. BrS yra patologija, dažniausiai pasireiškianti vidutinio amžiaus vyrams, kurios paplitimas pasauliniu mastu siekia 0,5 atvejo 1000 gyventojų. BrS turėtų būti įtariamas asmenims, kuriems buvo nustatyti skilveliniai širdies ritmo sutrikimai, širdies sustojimas ar teigiama šeiminė staigios širdinės mirties anamnezė ir vienas iš trijų būdingų elektrokardiografinių (EKG) kriterijų. Šiuo metu genetinę analizę rekomenduojama apriboti iki vyraujančio geno – SCN5A. Diagnozavus BrS, pagrindiniu iššūkiu išlieka skilvelių virpėjimo bei staigios širdinės mirties rizikos vertinimo klausimas. Nors kardioverterio – defibriliatoriaus (IKD) implantacija išlieka pirmojo pasirinkimo gydymo metodas didelės rizikos pacientams, aritmijų riziką efektyviai mažina ir medikamentinis gydymas chinidinu bei radiodažninė abliacija (RDA) (atitinkamai, 90% ir 87%).

Išvados. BrS yra reta patologija, labiausiai paplitusi Pietryčių Azijoje. BrS diagnozuojamas remiantis EKG pokyčiais, nors klinikinėje praktikoje diagnozės nustatymui yra svarbūs ir klinikiniai simptomai bei teigiama šeiminė anamnezė. BrS sergančiųjų pacientų rizikos vertinimas išlieka sudėtingas. Pagrindiniai gydymo metodai BrS pacientams yra IKD implantavimas, medikamentinis gydymas bei RDA.

Raktažodžiai: Brugada sindromas, staigus širdies sustojimas, aritmijos.

1. Įvadas

Brugada sindromas (BrS) – tai reta, bet potencialiai gyvybei pavojinga paveldima patologija, susijusi su padidėjusia skilvelinių širdies ritmo sutrikimų ir staigiosios širdinės mirties rizika [1]. BrS būdingas rSr kompleksas, pakilęs ST segmentas bei J-bangos amplitudė >2 mm dešiniuosiose krūtininėse derivacijose (V1 – V3), nesant nustatytos struktūrinės širdies ligos [2].

Sindromas turi genetinį pagrindą, nors daugelyje mokslinės literatūros šaltinių apibrėžiamas, kaip paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, tačiau dabar manoma, kad šiam sindromui būdingas sudėtingesnis – poligeninis paveldėjimo būdas su kintama genų penetracija ir ekspresyvumu. Iki dabar yra nustatyta daugiau nei 500 mutacijų 25 genuose, koduojančiose natrio, kalio, kalcio kanalus arba baltymus, reikalingus adekvačiai šių kanalų veiklai širdies ląstelių membranoje [3].

Nors dauguma BrS sergančiųjų pacientų simptomų nejaučia, ši patologija vis dar laikoma pavojinga ir mirtina liga dėl jos sukeltamų komplikacijų bei staigių priešlaikinių mirčių [4]. BrS dviejų metų mirtingumas po diagnozės nustatymo siekia beveik 30% [5]. Todėl ankstyvas sindromo atpažinimas ir diagnozės nustatymas yra labai aktualus.

2. Metodika

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant „Google Scholar“ ir „PubMed“ duomenų bazes. Publikacijos rinktos naudojant pasirinktus raktažodžius ir jų derinius: „Brugada sindromas“, „staigus širdies sustojimas“, „aritmijos“, „epidemiologija“, „diagnostika“, „gydymas“. Literatūros atranka atlikta remiantis straipsnių pavadinimais bei santraukomis. Atrinkti anglų kalba parašyti straipsniai, kuriuose analizuojama BrS epidemiologija, diagnostika bei gydymo metodai, publikuoti nuo 2012 iki 2022 metų. Atlikta 32 atrinktų mokslinių publikacijų apžvalga.

3. Rezultatai

3.1. Epidemiologija

Sudėtinga nustatyti tikslų BrS dažnį bendroje populiacijoje dėl nežinomo asimptomių pacientų skaičiaus, tačiau nurodoma, jog pasauliniu mastu šio sindromo pasireiškimas siekia 0,5 atvejo 1000 gyventojų [4]. Ypač didelis atvejų skaičius stebimas Azijoje – paplitimas šiame žemyne daugiau nei 4 kartus didesnis, palyginus su Šiaurės Amerika [1]. Didžiausias pasireiškimo dažnis stebimas Pietryčių Azijoje (3,7 atvejai 1000 gyventojų), tuo tarpu mažiausias – Šiaurės Afrikoje (0 atvejų 1000 gyventojų) [4].

BrS nuo 8 iki 10 kartų dažnesnis vyriškos lyties atstovų tarpe, manoma, jog dėl hormonų įtakos bei transmembraninių jonų kanalų ekspresijos skirtumų tarp lyčių. Paprastai ši patologija pasireiškia suaugusiems asmenims (vidutinis amžius – 45 metai) [1,6].

Daugumai pacientų, kuriems naujai diagnozuojamas BrS, iki tol nebuvo pasireiškę jokie simptomai (64 %) arba buvo įvykusi sinkopė (30 %). Tik 6 % pacientų ši patologija pasireiškia ypač pavojinga būkle – širdies sustojimu [7]. Visgi, nustatyta, jog BrS sukelia iki 12 % visų staigių širdinių mirčių atvejų [8].

3.2. Diagnostika

BrS diagnozė dažnai nustatoma po kliniškai reikšmingo įvykio (t. y. po įvykusios sinkopės, staigios širdinės mirties), kartu su tipiškais BrS būdingais elektrokardiografiniais (EKG) pakitimais (1 pav.) [9,10]. Tačiau du trečdaliai pacientų neturi simptomų Brugada diagnozės nustatymo metu ir daugiau nei trečdaliui iš jų BrS yra diagnozuojamas tik atsitiktinės patikros metu, esant teigiamai šeiminei staigiosios širdinės mirties anamnezei [11].

BrS reikia įtarti asmenims, kurie neturi kitų širdies ligų ir kuriems yra nustatytas bent vienas iš šių

radinių: skilvelių virpėjimas, savaime praeinanti polimorfinė skilvelių tachikardija, širdies sustojimas, teigiama šeiminė staigiosios širdinės mirties anamnezė ir vienas iš EKG kriterijų:

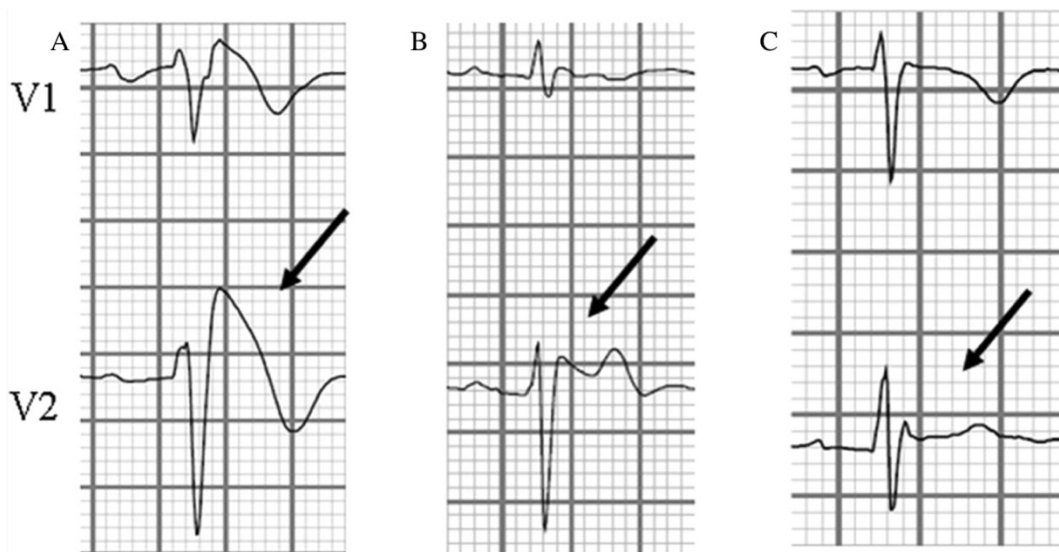
1) I tipo EKG – (J bangos pakilimas ≥ 2 mm su neigiama T banga ir ST segmento pakilimu, kuris yra uždengto tipo ir palaiptai mažėja) daugiau nei vienoje dešiniojoje krūtininėje derivacijoje: V1 – V3, pokyčiai randami atsitiktinai ar skiriant natrio kanalų blokatorius (pavyzdžiui, flekanidiną, pilsicainidą, ajmaliną ar prokainamidą) (1A pav.).

2) II tipo EKG – (J bangos pakilimas ≥ 2 mm su teigiama ar dvifaze T banga; ST segmentas ‚balno‘ formos konfigūracijos ir pakilęs ≥ 1 mm) daugiau nei vienoje dešiniojoje krūtininėje derivacijoje (V1 – V3), panaudojus natrio kanalų blokatorius, gali virsti į I tipo EKG būdingus pokyčius (1B pav.).

3) III tipo EKG – (J bangos pakilimas ≥ 2 mm su teigiama T banga; ST segmentas ‚balno‘ formos ir pakilęs < 1 mm) daugiau nei vienoje dešiniojoje krūtininėje derivacijoje, panaudojus natrio kanalų blokatorius, atsiranda pokyčiai būdingi I tipo EKG (1C pav.) [10,12].

Svarbu paminėti, kad prieš diagnozuojant BrS būtina paneigti galimas kitas ST segmento pakilimo priežastis dešiniuosiose krūtininėse derivacijose [13]. Taip pat didžioji dauguma pacientų, sergančių BrS, turi struktūriškai normalią širdį. Tačiau visais atvejais, pacientams, kuriems įtariamas BrS, turi būti paneigta struktūrinė širdies liga, atliekant širdies vaizdinimo tyrimus: echokardiografijos tyrimą, tam tikrais atvejais širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą, pasitelkiant ir krūvio mėginius. [14,15].

Genetinės analizės tyrimai, sergant BrS išlieka diskusiniu klausimu, dėl savo ekonominio efektyvumo. Yra nustatyta, kad iš 35 % šeimų, kurių probandams genetiškai diagnozuotas BrS, 25 % turi SCN5A geno, koduojančio natrio kanalus mutaciją, visi kiti genai sudaro tik 10 % BrS atvejų [16,17]. Naujausiose 2022 metų Europos kardiologų draugijos (EKD) gairėse yra rekomenduojama probandui su nustatyta BrS diagnoze apriboti genetinę analizę [18] iki vyraujančio geno t. y. – SCN5A geno nustatymo.



1 pav. BrS EKG tipai: A – I „uždengto“ tipo ST segmento pakilimas. B – II „balno“ formos tipo ST segmento pakilimas. C – III „balno“, „uždengto“ ar jų abiejų ST segmento pakilimas [10].

3.3. Rizikos vertinimas ir jos valdymas

Nustačius BrS diagnozę, pagrindiniu iššūkiu išlieka vertinti skilvelių virpėjimo ir staigiosios širdinės mirties riziką. Staigiosios širdinės mirties riziką neabejotinai didina anamnezėje buvusi sinkopė, sąlygota aritmijos, nustatytas I tipo BrS, remiantis EKG pokyčiais [19]. Tokiems pacientams indikuotinas IKD implantavimas, norint išvengti BrS sukeltų komplikacijų [20].

Ypatingai dideliu iššūkiu išlieka rizikos vertinimas besimptomiams pacientams, nors paprastai jų prognozė geresnė, nei turinčiųjų simptomus [21]. Klinikinių tyrimų ir registrų duomenimis, aritmijos ir staigaus širdies sustojimo epizodai besimptomiams pacientams svyruoja nuo 0,8 % iki 1,0 % per metus [11]. Tokiems pacientams ypatingai reikia išvengti aritmijas provokuojančių veiksnių, pvz.: karščiavimo [22].

Svarbu paminėti, kad pacientų su nustatytu Brugada sindromu, aritmijų riziką didina įvairūs metaboliniai, farmakologiniai veiksniai, įvairios chirurginės intervencijos. Literatūros duomenimis, pooperaciniu laikotarpiu pacientą, kuriam nustatytas BrS, reikia monitoruoti 36 valandas, nes būdingos dažnos pooperacinės aritmijos [5].

Ne lytis ir paciento amžius BrS sergantiems pacientams lemia indikacijas IKD implantacijai [23]. Teigiama šeiminė BrS anamnezė ir genetiniai tyrimai, vertinant sergančiųjų BrS komplikacijų riziką, neturi tikslios reikšmės [21]. Taigi, išanalizavus pastarųjų 10 metų literatūros duomenis apie sergančiųjų BrS aritmijų ar staigios mirties išsivystymo rizikos vertinimą, nėra priimtos vieningos nuomonės dėl mažų imčių tyrimų ir nevienalyčio pacientų sergančiųjų BrS profilio.

3.4. Gydymas

Visiems BrS sergantiems pacientams rekomenduojama vengti aritmijas provokuojančių veiksnių, tokių kaip proaritminių poveikį turinčių

vaistų (pavyzdžiui, kai kurių antiaritminių vaistų, anestetikų bei psichotropinių vaistų), nesaikingo alkoholio, kanapių ar kokaino vartojimo. Esant karščiavimui rekomenduojama nedelsiant malšinti karštį, nes pakilusi kūno temperatūra gali provokuoti širdies ritmo sutrikimus [18, 1].

Remiantis 2017 Amerikos kardiologų draugijos (angl. *American College of Cardiology (ACC)*), Amerikos širdies asociacijos (angl. *American heart association (AHA)*) ir Širdies ritmo asociacijos (angl. *Heart rhythm society (HRS)*) gairėmis išskiriamos šios I klasės rekomendacijos pacientams, sergantiems BrS:

- simptomų neturinčius pacientus, kurie serga indukuojamu I tipo BrS, rekomenduojama stebėti, neskiriant jokio gydymo;
- pacientams, sergantiems spontaniniu I tipo BrS tipu ir patyrusiems širdies sustojimą, dokumentuotą užsitęsusią skilvelinę aritmiją ar anamnezėje buvus sinkopei, tikėtina sukeltai skilvelinės aritmijos, rekomenduojama implantuoti kardioverterį – defibriliatorių (IKD), jei numatoma išgyvenimo trukmė ilgesnė nei 1 metai;
- pacientams, kuriems dažnai pasikartoja polimorfinės skilvelinės tachikardijos epizodai, koreguojamos IKD sukeliama elektriniu šoku, rekomenduojama intensyviai gydyti chinidinu arba taikyti radiodažninę abliaciją (RDA);
- simptomus patiriantiems pacientams, kurie serga spontaniniu I tipo BrS tipu, ir nėra kandidatai IKD implantacijai arba atsisako šio gydymo, rekomenduojamas gydymas chinidinu arba radiodažninės abliacijos procedūra [24].

Naujose 2022 EKD gairėse buvo atnaujinta, kad pacientams, kuriems anamnezėje buvęs širdies sustojimas, bei pacientams, kuriems dokumentuota spontaninė nuolatinė skilvelinė tachikardija, pirmos eilės gydymas yra kardioverterio – defibriliatoriaus (IKD) implantacija (I klasės rekomendacija) [18]. Esant spontaniškam I tipo EKG BrS, kai pacientui

anamnezėje yra įvykusi sinkopė, tikėtina sąlygotos skilvelinės aritmijos, taip pat rekomenduojama apsvarstyti IKD, esant įvykusiai nežinomos kilmės sinkopei BrS sergantiems pacientams rekomenduojama implantuoti implantuojamą kardiomonitorių (IIa klasės rekomendacija). Tuo tarpu nerekomenduojama implantuoti IKD simptomų nepatiriantiems pacientams, kurių I tipo EKG BrS yra sukeltas medikamentų [18, 25,26].

Nors IKD implantacija išlieka pirmojo pasirinkimo gydymo metodu, padedančiu–išvengti staigiosios širdinės mirties, galimos ir įvairios komplikacijos (prietaiso dislokacija, infekcija, neigiamas poveikis psichologinei paciento savijautai, patiriamas skausmas, pneumotoraksas, širdies skilvelio perforacija, nervų rezginio pažeidimas, hematoma, trombozė ir kitos) [27]. Be to, metaanalizės duomenimis net 20 % pacientų pasitaikė netinkama elektrinio šoko iškrova, o su IKD siejamų mirčių dažnis siekė 0,5 % [28]. Taigi, apsvarstant IKD implantavimo galimybę svarbu įvertinti galimą poveikį paciento gyvenimo kokybei, informuoti pacientą apie galimas komplikacijas.

Medikamentinis gydymas chinidinu veiksmingai užkerta kelią aritmijai (maždaug 90 % atvejų), tačiau sukelia daug šalutinių reiškinių (36–38 % atvejų), įprastai išnykstančių nutraukus vaisto vartojimą, o daugelyje šalių, tuo tarpu ir Lietuvoje, šis vaistinis preparatas yra neregistruotas [18, 29]. Chinidiniui būdingi įvairūs nepageidaujami efektai, tokie kaip virškinamojo trakto sutrikimai (viduriavimas, pykinimas, vėmimas), silpnumas, jautrumas šviesai, alerginės reakcijos, trombocitopenija, hepatitas, ezofagitas, sinusinio mazgo disfunkcija [26,29]. BrS gydymui galimi ir kai kurie kiti medikamentai, remiantis EKD draugijos gairėmis izoproterenolio infuzijos turi būti apsvarstytos BrS pacientams su ritmo sutrikimais (IIa klasės rekomendacija) [18], kitų medikamentų veiksmingumo patvirtinimui vis dar

trūksta įrodymų (dizopiramidas, chinino sulfatas, denopaminas, orciprenalinas, cilostazolis, bepridilis) [30].

Reikšminga paminėti, jog kai kurie kiti IA (pvz., prokainamidas) ir IC (pvz., flekainidas, propafenonas) klasių antiaritminiai vaistai yra kontraindikuotini BrS pacientams, kadangi jie provokuoja gyvybei grėsmingas aritmijas [25].

Dešiniojo skilvelio ištekamojo trakto, kuris, manoma, yra pirminė BrS aritmogeninio substrato vieta, RDA yra perspektyvi gydymo galimybė [31]. Pacientams, sergantiems BrS, RDA procedūra efektyviai sumažina gyvybei pavojingų aritmijų. Sisteminės apžvalgos duomenimis 87,1 % atvejų po atliktos radiodažninės abliacijos procedūros nebuvo išprovokuota aritmija (aritmijos indukcijai dažniausiai taikyti natrio kanalų blokatoriai) [32].

Šiuo metu toliau tęsiami tyrimai, kurių metu vertinamas jau žinomų metodų efektyvumas ir ieškoma naujų galimybių BrS gydymui.

4. Išvados

BrS yra paveldimas širdies aritmijos sindromas, ypač paplitęs Pietryčių Azijoje. Šiuo metu BrS diagnozuojamas daugiausia pagal atsitiktinius ar vaistų sukeltus EKG pokyčius, būdingus I tipo BrS. Tačiau klinikinėje praktikoje diagnozės nustatymui yra svarbūs ir klinikiniai požymiai bei teigiama šeiminė BrS anamnezė. BrS sergančių pacientų rizikos vertinimas išlieka sudėtingas. Pagrindinis gydymo metodas didelės rizikos pacientams išlieka IKD implantavimas, nors gydymas vaistais ir RDA vis dažniau taikomi BrS gydymui.

Literatūros šaltiniai

1. Korlipara H, Korlipara G, Pentyla S. Brugada syndrome. 2020; 76(8):1–20.
2. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N,

- Sakurada H et al. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation* [Internet]. 2017 Jun 6;135(23):2255–70.
3. Berne P, Brugada J. Brugada Syndrome 2012. *Circulation Journal*. 2012;76(7):CJ-12-0717.
 4. Vutthikraivit W, Rattanawong P, Putthapiban P, Sukhumthamarat W, Vathesatogkit P, Ngarmukos T, Thakkinstian A. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin* [Internet]. 2018 May 1;34(3):267.
 5. Espinosa Á, Ripollés-Melchor J, Brugada R, Campuzano Ó, Sarquella-Brugada G, Abad-Motos A, Zaballos-García M, Abad-Torrent A, Prieto-Gundin A, Brugada J. Brugada syndrome: Anesthetic considerations and management algorithm. *Minerva Anestesiol* [Internet]. 2019 Feb 1; 85(2):173–88.
 6. Nakano Y, Shimizu W. Brugada Syndrome as a Major Cause of Sudden Cardiac Death in Asians. *JACC: Asia* [Internet]. 2022 Aug 1; 2(4):412–21.
 7. Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart* [Internet]. 2022 May 1; 108(9):668–75.
 8. Kabra N, Gupta R, Aronow WS, Frishman WH. Sudden Cardiac Death in Brugada Syndrome. *Cardiol Rev* [Internet]. 2020 Jul 1; 28(4):203–7.
 9. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Mar 1;110(3):188–95.
 10. Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2012 Jun; 5(3):606–16.
 11. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the prelude (Programmed Electrical stimulation predictive value) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 3;59(1):37–45.
 12. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P, Brugada R. BruGada syndroMe. 2014.
 13. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, Shimizu W, Brugada P, Pérez-Riera AR. Brugada Phenocopy: New Terminology and Proposed Classification. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* [Internet]. 2012 Oct 1; 17(4):299–314.
 14. Scheirlynck E, Malderen S van, Motoc A, Lie ØH, Asmundis C de, Sieira J, Chierchia GB, Brugada P, Cosyns B, Droogmans S. Speckle tracking echocardiography data in Brugada syndrome patients. *Data Brief* [Internet]. 2019 Aug; 25:104330.
 15. Attard A, Stanniland C, Attard S, Iles A, Rajappan K. Brugada syndrome: should we be screening patients before prescribing psychotropic medication? *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2022 Jan; 12:204512532110670.
 16. Antzelevitch C, Patockskai B. Brugada Syndrome. Clinical, Genetic, Molecular, Cellular and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2016 Jan 1;41(1):7.
 17. Oliva A, Grassi S, Pinchi V, Cazzato F, Coll M, Alcalde M, Vallverdú-Prats M, Perez-Serra A. et al. Structural Heart Alterations in Brugada Syndrome: Is it Really a Channelopathy? A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Aug 1;11(15):4406.
 18. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular

arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Aug 26.

19. Coppola G, Corrado E, Curnis A, Maglia G, Oriente D, Mignano A, Brugada P. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021 Mar 1; 46(3).

20. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, Zorzi A, Champagne J. Et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation* [Internet]. 2016 Feb 2;133(7):622.

21. Iglesias DG, Rubín J, Pérez D, Morís C, Calvo D. Insights for Stratification of Risk in Brugada Syndrome. *European Cardiology Review* [Internet]. 2019;14(1):45.

22. Calvo D, Flórez JP, Valverde I, Rubín J, Pérez D, Vasserot MG, Rodríguez-Reguero J, Avanzas P, de La Hera JM, Gómez J, Coto E, Martínez-Cambor P, Morís C. Surveillance after cardiac arrest in patients with Brugada syndrome without an implantable defibrillator: An alarm effect of the previous syncope. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Sep 1; 218:69–74.

23. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggreffe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AAM. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace* [Internet]. 2017 Apr 1; 19(4):665.

24. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive

Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* [Internet]. 2018 Sep 25;138(13):e210–71.

25. Argenziano M, Antzelevitch C. Recent advances in the treatment of Brugada syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2018 Jun 3;16(6):387.

26. Sieira J, Brugada P. Management of Brugada Syndrome 2016: Should All High Risk Patients Receive an ICD? *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2016 Nov 1; 9(11).

27. Dereci A, Yap SC, Schinkel AFL. Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2019 Feb 1;5(2):141–8.

28. Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AAM, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm* [Internet]. 2016 Feb 1;13(2):443–54.

29. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Management of Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2015 Dec 1; 8(6):1393–402.

30. Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological therapy in Brugada syndrome. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018 Jun 1;7(2):135–42.

31. Rizzo A, de Asmundis C, Brugada P, la Meir M, Chierchia GB. Ablation for the treatment of Brugada syndrome: current status and future prospects. 2020 Feb 1;17(2):123–30.

32. Kotake Y, Barua S, Kazi S, Virk S, Bhaskaran A, Campbell T, Bennett RG, Kumar S. Efficacy and safety of catheter ablation for Brugada

syndrome: an updated systematic review. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2022 Apr 22;1–12.