

## Sindrome di Brugada: diagnosi e stratificazione del rischio

Pietro Delise, Giuseppe Allocca, Elena Marras, Nadir Sitta, Luigi Sciarra

U.O. di Cardiologia, Ospedale di Conegliano (TV)

**Key words:**  
Brugada syndrome;  
Electrophysiological study;  
Sudden death.

Brugada syndrome is a genetic disease, leading to a functional reduction in sodium channel current. This anomaly occurs in the absence of other demonstrable cardiac anomalies. The ECG diagnostic pattern is characterized by coved ST-segment elevation in V1-V3 leads. Brugada syndrome may be complicated by malignant ventricular arrhythmias and sudden death.

Risk stratification in individuals with type 1 Brugada ECG pattern for primary prevention of sudden death is an unsolved issue. Recognized risk factors for sudden death are spontaneous type 1 ECG pattern, syncope, or documented cardiac arrest. Family history of sudden death is a controversial risk factor. However, all these factors have a low positive predictive value. The prognostic significance of electrophysiological study (EPS) is debated. There is a consensus about the low predictive value of a positive EPS and a low specificity. However, while some authors deny at all its usefulness, others suggest that EPS is useful when considered together with other clinical risk factors.

According to Brugada brothers our personal data suggest that (i) in subjects with type 1 Brugada ECG no single clinical risk factor nor EPS alone are able to identify subjects at the highest risk; (ii) a multiparametric approach (including syncope, family history of sudden death and positive EPS) helps to identify populations at the highest risk; (iii) subjects at the highest risk are those with a spontaneous type 1 ECG and at least two risk factors; (iv) the remaining are at low risk.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 1075-1135)

© 2010 AIM Publishing Srl

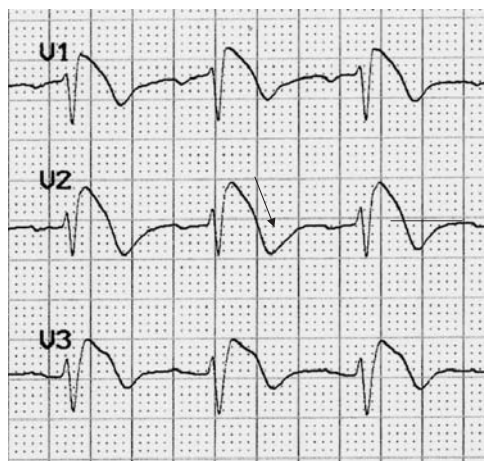
Per la corrispondenza:

Dr. Pietro Delise

Via Felisati, 66  
30171 Mestre-Venezia  
E-mail:  
pietro.delise@ulss7.it

La sindrome di Brugada è una malattia genetica dei canali ionici che si manifesta con alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche e può complicarsi con aritmie ventricolari maligne, causa di sincope e/o morte improvvisa<sup>1-6</sup>. Le alterazioni elettrocardiografiche si registrano nelle derivazioni V1-V3 e sono di tre tipi<sup>5,6</sup>:

- tipo 1, caratterizzato da ST sopraslivellato (>2 mm), convesso (*coved*) ad andamento discendente e onda T negativa (Figura 1);



**Figura 1.** Pattern di Brugada tipo 1. Si noti l'andamento discendente (*coved*) del tratto ST sopraslivellato e l'onda T negativa.

- tipo 2, caratterizzato da ST sopraslivellato (>2 mm), a sella (*saddle back*) seguito da onda T positiva (Figura 2);
- tipo 3, caratterizzato da ST sopraslivellato <2 mm.

È ritenuto diagnostico dalla maggioranza degli autori solo il tipo 1. Quest'ultimo può essere presente nell'ECG basale costantemente o in modo intermittente. Tipicamente compare o si accentua durante la febbre (Figura 3). In alcuni casi l'ECG diagnostico può essere registrabile solo ponendo gli elettrodi delle derivazioni V1-V3 nel secondo e terzo spazio intercostale.

I tipi 2 e 3 assumono significato solo se si alternano in tracciati diversi al tipo 1 o se vengono trasformati in tipo 1 da farmaci inibitori dei canali del sodio (ad es. flecainide) (Figura 4). In caso contrario, come reperto isolato non hanno rilevanza diagnostica.

La prima alterazione genetica individuata nella sindrome di Brugada è stata quella del gene SCN5A che codifica il canale del sodio<sup>6,7</sup>. Tale alterazione tuttavia si riscontra in non più del 30% dei casi mentre negli altri evidentemente sono implicate altre mutazioni in gran parte non ancora identificate. Vi sono comunque segnalazioni di disfunzioni genetiche dei canali ionici riguardanti oltre ai canali del sodio anche quelli del potassio e del calcio<sup>8,9</sup>.

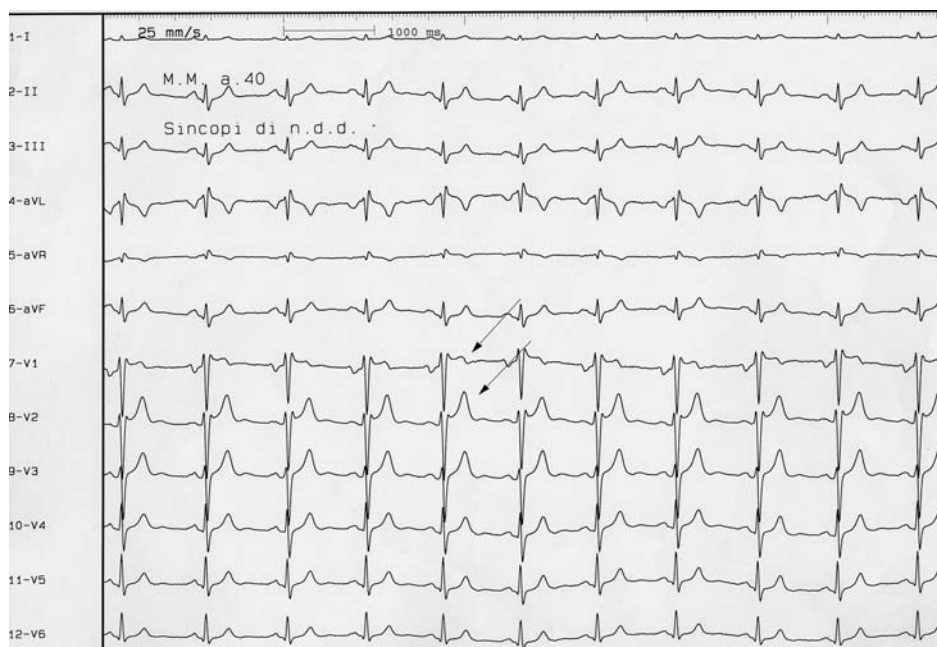


Figura 2. Pattern di Brugada tipo 2. Si noti l'andamento rettilineo (saddle back) del tratto ST soprasslivellato e l'onda T positiva.

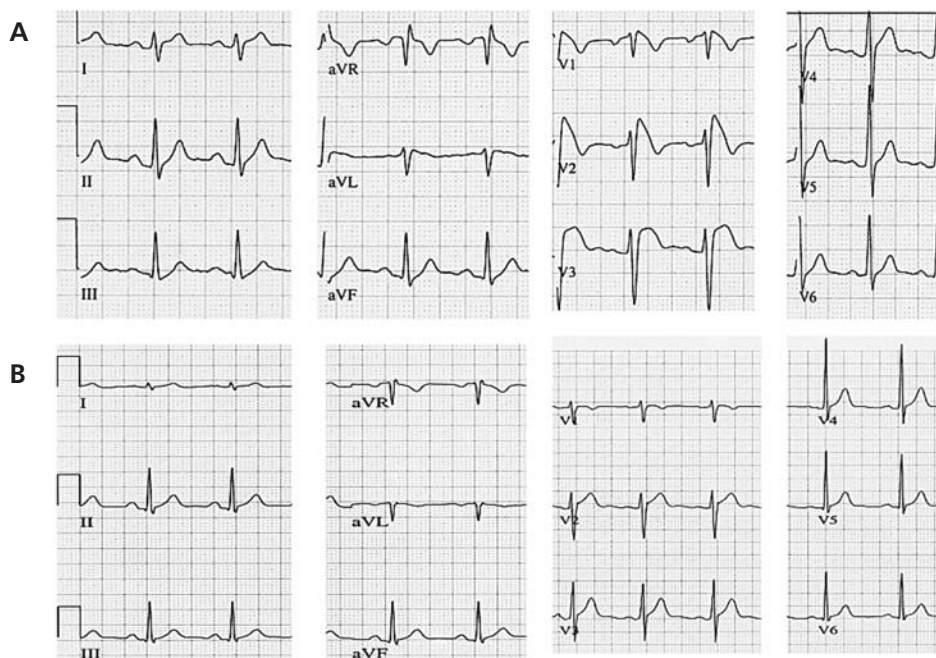
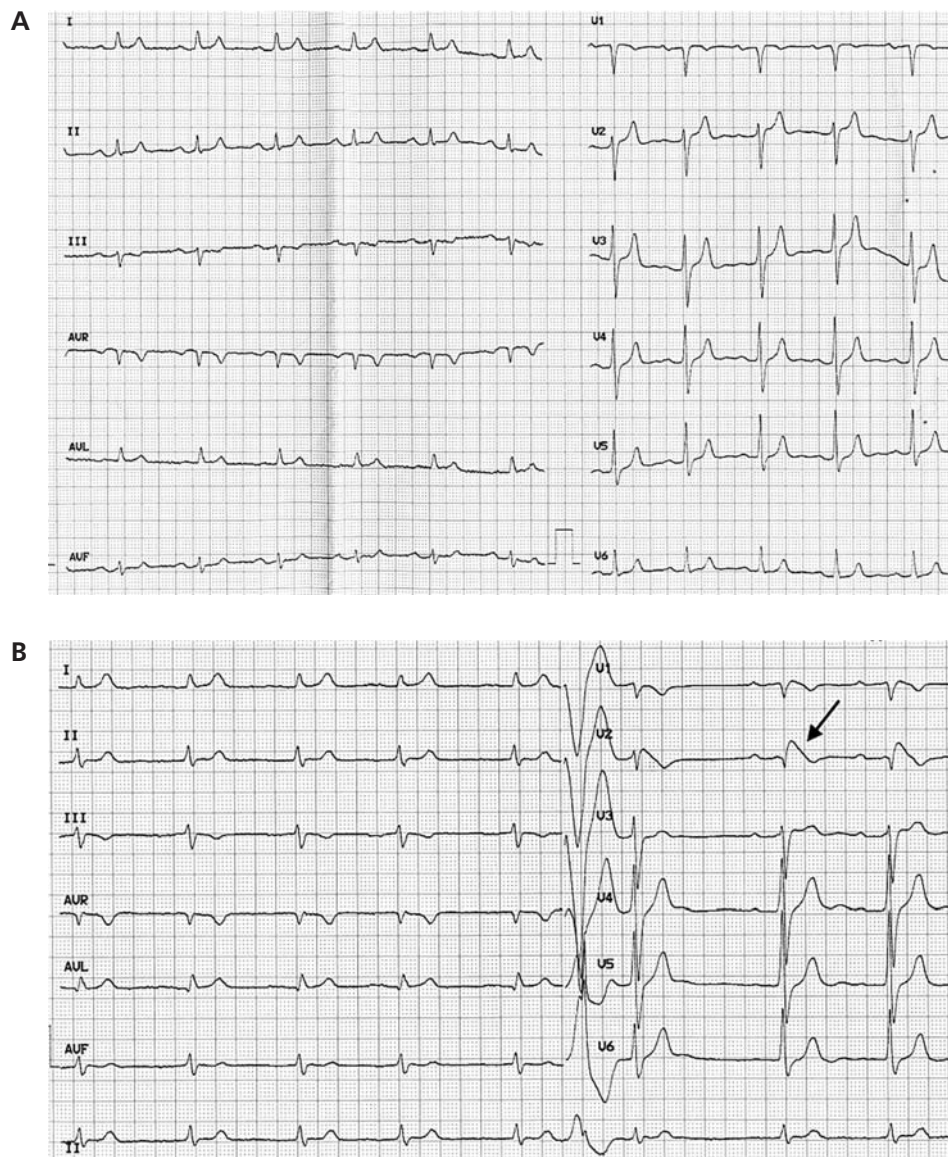


Figura 3. Soggetto maschio di 25 anni, non cardiopatico, presentatosi al pronto soccorso per aver avuto una sincope durante un episodio febbrile a 38.5°. L'ECG registrato al pronto soccorso (A) mostra un pattern di Brugada tipo 1. L'ECG registrato dopo 3 giorni in assenza di febbre (B) è normale.

Il difetto del canale del sodio determinerebbe a livello cellulare un marcato accorciamento del potenziale d'azione monofasico confinato prevalentemente negli strati epicardici del cono di efflusso del ventricolo destro, in cui sono concentrati i canali Ito<sup>10</sup>. Ciò spiega le alterazioni delle derivazioni V1-V3 e la possibilità in alcuni casi di registrarle solo posizionando gli elettrodi nel secondo o terzo spazio intercostale, in una zona cioè direttamente prospiciente il tratto di efflusso del ventricolo destro.

### Diagnosi differenziale tra pattern elettrocardiografico di Brugada e alterazioni aspecifiche (patologiche e non patologiche)

Per definizione la sindrome di Brugada si osserva in soggetti con cuore macroscopicamente normale. Varie patologie però possono accompagnarsi ad un pattern elet-



**Figura 4.** A: soggetto con storia familiare di sindrome di Brugada e morte improvvisa. L'ECG basale mostra solo un minimo sopraslivellamento ST in V1-V2. B: dopo flecainide compare un chiaro aspetto tipo 1.

trocardiografico simile a quello della sindrome di Brugada sia del tipo 1 che del tipo 2 e 3. Tra queste ricordiamo la malattia aritmogena del ventricolo destro<sup>11</sup>, la miocardite, la sindrome coronarica acuta e la compressione estrinseca del ventricolo destro.

La spiegazione di questa aspecificità è che in varie patologie si possono verificare alterazioni cellulari simili a quelle della sindrome di Brugada che interessano aree ventricolari destre e/o sinistre che sono registrabili con le derivazioni precordiali da V1 a V3<sup>6</sup>.

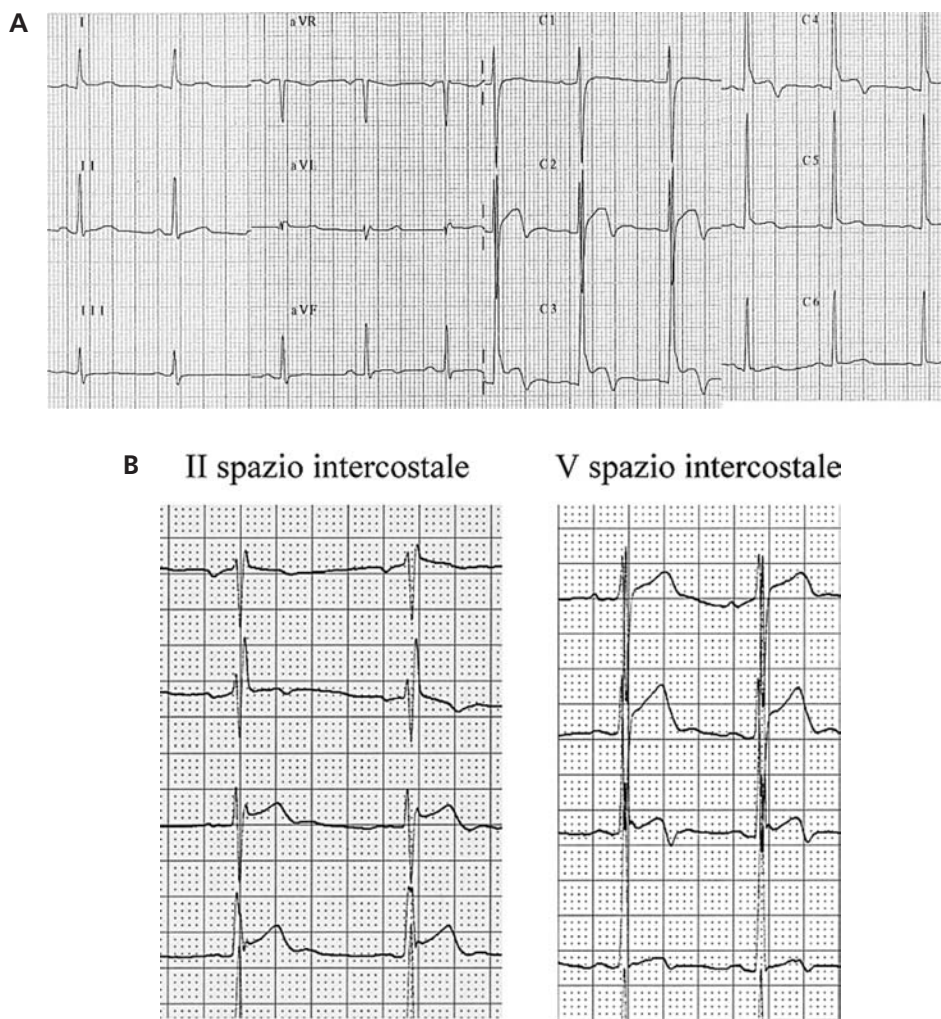
Inoltre, varie condizioni anche fisiologiche possono dare alterazioni elettrocardiografiche che ricordano la sindrome di Brugada e possono indurre a diagnosticarla erroneamente. Una di queste situazioni si può riscontrare negli atleti allenati, specie di colore (Figura 5) in cui può essere presente una ripolarizzazione ventricolare precoce nelle derivazioni destre. La diagnosi differenziale tra il Brugada tipo 1 e la ripolarizzazione precoce in genere è

agevole. Infatti nel Brugada tipo 1 lo slivellamento del tratto ST è discendente mentre nel secondo caso è ascendente/discendente. Inoltre spostando gli elettrodi in alto, nel primo caso le alterazioni ST si mantengono o si accentuano, nel secondo si riducono (Figura 5B).

### Le aritmie maligne nella sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada si può complicare con episodi parossistici di torsione di punta e/o di fibrillazione ventricolare. Tipicamente le aritmie insorgono a riposo durante fasi di prevalenza vagale. Spesso le aritmie si estinguono spontaneamente e portano a sincopi a volte recidivanti<sup>6</sup>.

Il pattern elettrocardiografico di Brugada tipo 1 si riscontra in circa l'1 per mille della popolazione, ma fortunatamente le aritmie gravi si osservano in un numero limitato di casi<sup>6</sup>.



**Figura 5.** A: atleta maschio di colore, sano. L'ECG mostra vistose alterazioni della ripolarizzazione tra cui un soprasslivellamento ST ascendente in V2-V4. B: spostando gli elettrodi V1-V4 nel secondo spazio intercostale le turbe del tratto ST si riducono, mentre persistono se si spostano gli elettrodi nel quinto spazio intercostale.

Dal punto di vista clinico il problema è individuare i casi a rischio, siano essi sintomatici per sincope, con sintomi dubbi o asintomatici.

### Fattori clinici di rischio nei portatori di pattern elettrocardiografico di Brugada

Diversi lavori<sup>1,2,6,12-14</sup> sono concordi sulle seguenti conclusioni:

- la morte improvvisa tende a colpire i maschi verso i 35-40 anni ed è rara nelle donne, nei bambini e negli anziani;
- i soggetti a maggior rischio di morte improvvisa sono quelli che hanno un ECG tipo 1 in condizioni basali e sono sintomatici per sincope e/o arresto cardiaco;
- i soggetti con ECG tipo 1 basale asintomatici hanno un rischio di morte improvvisa relativamente basso (1-3% all'anno);
- i soggetti con pattern tipo 2 e 3 hanno una prognosi benigna (anche se dopo farmaci della classe 1 compare un tipo 1).

In letteratura spicca tuttavia una discrepanza sulla maggiore malignità della malattia, sia nei soggetti sinto-

matici che asintomatici, nella casistica dei fratelli Brugada<sup>6,15</sup> rispetto a quella di altri autori<sup>13,14,16</sup>.

La spiegazione di tale diversità è probabilmente da riferire a un *bias* di selezione. Infatti, in tutte le casistiche vengono incluse percentuali significative di soggetti asintomatici familiari di probandi (cioè di soggetti sintomatici in cui è stata fatta la diagnosi iniziale). Pertanto la composizione delle casistiche è influenzata dalla gravità della patologia dei probandi stessi. E non è difficile immaginare che la casistica di Brugada, che ha raccolto pazienti inviati da tutto il mondo al suo Centro di riferimento, possa essere composta da soggetti con alterazioni genetiche più maligne.

### Risultati dello studio elettrofisiologico endocavitario nel portatore di pattern elettrocardiografico di Brugada

In tutta la letteratura emerge l'elevata percentuale di inducibilità durante studio elettrofisiologico endocavitario (SEE) di aritmie ventricolari maggiori (30-50%). Secondo i fratelli Brugada<sup>17</sup> tale percentuale dipende dal tipo di po-

polazione studiata: l'inducibilità è molto elevata nei soggetti con arresto cardiaco documentato (81%), solo di poco inferiore nei pazienti con sincope (61%) e più bassa (34%) nei soggetti asintomatici.

Se si considerano i risultati che si ottengono in altre patologie genetiche che possono portare a morte improvvisa (cardiomiopatia ipertrofica, QT lungo congenito, ecc.) in cui l'inducibilità è molto bassa, tale comportamento appare singolare. E non può non far concludere per una certa aspecificità del test.

La riproducibilità dello SEE non è assoluta (70%)<sup>18</sup> ma ciò non sorprende trattandosi di una disfunzione dei canali ionici che spesso è intermittente.

### **Significato prognostico dei risultati dello studio elettrofisiologico nel portatore del pattern elettrocardiografico di Brugada**

La letteratura è fortemente divisa su questo punto. Alcuni autori, tra cui i fratelli Brugada<sup>1,2,6,17</sup>, sostengono fortemente il valore prognostico dello SEE, mentre altri lo negano completamente<sup>13,14,16,19,20</sup>.

Va tuttavia sottolineata la diversa composizione delle casistiche. Ad esempio la casistica di Brugada<sup>15,17</sup> comprende per la maggioranza soggetti con pattern tipo 1, mentre altre casistiche come quella di Priori et al.<sup>13</sup> ed Eckardt et al.<sup>14</sup> sono composte al contrario da alte percentuali di soggetti con aspetto tipo 2 e 3. In queste ultime casistiche inoltre gran parte dei soggetti erano asintomatici. In altre parole, i diversi risultati sono probabilmente condizionati da un rischio pre-test maggiore nelle casistiche di Brugada rispetto a quelle di altri.

Ma soprattutto l'elemento più significativo che emerge da un'attenta analisi dei lavori scientifici è l'eterogeneità dei protocolli di stimolazione impiegati dai vari autori. I fratelli Brugada<sup>15,17</sup>, il gruppo di Gaita<sup>21</sup> e noi stessi, impieghiamo protocolli aggressivi. In molti dei lavori policentrici citati invece i protocolli sono stati poco aggressivi o addirittura non sono specificati<sup>13,14,16,19,20</sup>. Quest'ultimo è il caso ad esempio di un recentissimo lavoro di Probst et al.<sup>20</sup> che ha analizzato una casistica di oltre 1000 casi e che conclude per l'inutilità dello SEE.

È chiaro che quando questi lavori affermano che l'outcome non è diverso tra i soggetti inducibili e quelli non inducibili, non tengono conto del fatto che un soggetto non inducibile con un protocollo poco aggressivo potrebbe essere inducibile con un protocollo aggressivo.

In sostanza, la diatriba rimane aperta e non esiste una conclusione condivisa.

### **Stratificazione del rischio in base ad un approccio poliparametrico (clinico ed elettrofisiologico)**

Brugada et al.<sup>15</sup> in una popolazione di oltre 500 soggetti con ECG tipo 1 (basale o indotto) e senza storia di arresto cardiaco hanno valutato tre fattori di rischio: ECG tipo 1 spontaneo, sincope e inducibilità di aritmie maligne allo SEE. In base ad una analisi logistica regressiva che ha con-

siderato queste tre variabili, hanno individuato otto gruppi a rischio crescente di eventi entro 2 anni dallo 0.5% al 27.2%. I soggetti a minor rischio (0.5%) sono risultati quelli con ECG tipo 1 solo dopo farmaci, asintomatici e SEE negativo. Il gruppo a maggior rischio (27.2%) è risultato quello dei soggetti con tipo 1 spontaneo, storia di sincope e SEE positivo. I soggetti asintomatici con ECG tipo 1 spontaneo e SEE positivo hanno mostrato un rischio intermedio (14%).

Il significato prognostico della familiarità per morte improvvisa è controverso. La maggioranza dei lavori non attribuisce ad essa un valore indipendente di rischio<sup>6</sup>.

Un recente lavoro di Sarkozy et al.<sup>22</sup> ha tuttavia dimostrato che la familiarità assume rilevanza se combinata ad altri fattori di rischio quali ECG tipo 1 basale, sincope e SEE positivo.

### **Esperienza personale**

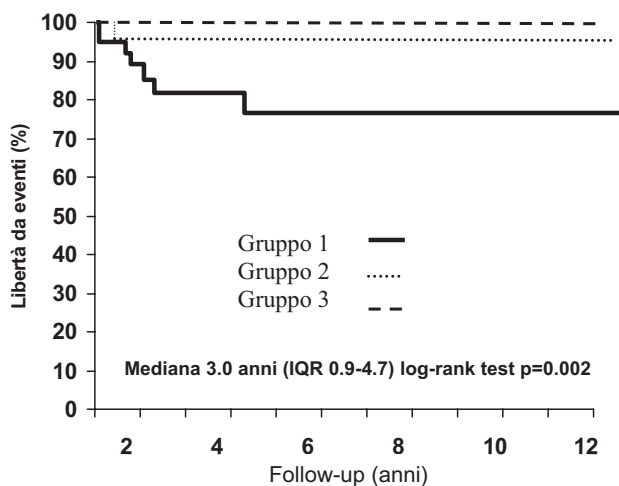
Il nostro gruppo segue prospetticamente dal 1997 soggetti con pattern elettrocardiografico di Brugada<sup>23</sup>. Una nostra precedente esperienza presentata nel 2008<sup>24</sup>, comprendeva 119 casi. La casistica era composta da pazienti senza storia di arresto cardiaco e ha valutato diversi fattori di rischio in una prospettiva di prevenzione primaria. Tutti i casi avevano un pattern di Brugada tipo 1 (57% spontaneo, 43% indotto da farmaci della classe 1). Il 32% aveva sincope mentre i rimanenti erano asintomatici. Ottantadue pazienti eseguirono lo SEE con un protocollo di stimolazione aggressivo (comprendente il triplice extrastimolo con accoppiamento minimo di 200 ms).

A conferma di quanto dimostrato in letteratura l'inducibilità di torsione di punta/fibrillazione ventricolare sostenuta (richiedente DC-shock) è stata elevata: 57% nei sintomatici e 38% negli asintomatici.

Durante il follow-up (mediana 3 anni, range interquartile 0.9-4.7) si sono verificati 9 eventi (2 arresti cardiaci e 7 fibrillazioni ventricolari registrate dal defibrillatore impiantato): 10% tra i sintomatici e 6% tra gli asintomatici.

La casistica è stata divisa in tre gruppi. Il Gruppo 1 era composto da soggetti con ECG tipo 1 basale e con uno o più dei seguenti fattori di rischio: familiarità per morte improvvisa, sincope e SEE positivo. Il Gruppo 2 comprendeva soggetti con ECG tipo 1 basale ma senza fattori di rischio. Il Gruppo 3 comprendeva soggetti con ECG tipo 1 solo dopo farmaci con o senza fattori di rischio. Durante il follow-up tutti gli eventi maggiori si sono verificati nel Gruppo 1 (Figura 6). In tutti i casi che avevano avuto eventi maggiori, lo SEE era stato positivo. Nessun caso con SEE negativo ha avuto eventi.

In una successiva casistica policentrica<sup>25</sup> comprendente 320 casi seguiti in media per 3 anni i risultati sono stati confermati. In particolare è stato evidenziato che nessun caso senza fattori di rischio (familiarità per morte improvvisa, sincope e/o SEE positivo) ha avuto eventi. È stato anche confermato che gli eventi si sono verificati solo nei soggetti con fattori di rischio. In più, rispetto alla casistica precedente, è stato dimostrato che gli eventi si sono verificati solo nei casi con almeno due fattori di rischio, mentre un solo fattore di rischio non è stato sufficiente per predire aritmie a rischio di morte improvvisa.



**Figura 6.** Diversa incidenza di eventi maggiori nel follow-up in tre gruppi di soggetti. Gruppo 1: tipo 1 basale con un uno o più fattori di rischio (storia familiare di morte improvvisa, sincope, studio elettrofisiologico positivo); Gruppo 2: tipo 1 basale senza fattori di rischio; Gruppo 3: tipo 1 solo dopo farmaci con o senza fattori di rischio. Si noti che tutti gli eventi si sono verificati nel Gruppo 1.

## Conclusioni

Nei soggetti con pattern di Brugada tipo 1 il rischio è maggiore nei soggetti con ECG tipo 1 presente in condizioni basali e con sincope o arresto cardiaco. Al contrario, negli asintomatici e in particolare in quelli con ECG tipo 1 indotto da farmaci il rischio è basso.

Lo SEE, per la sua aspecificità, non è il *gold standard* per classificare il rischio. Tuttavia esso è utile se considerato all'interno del contesto clinico. Lo SEE è superfluo nei casi ad alto rischio (con storia di arresto cardiaco, in cui l'indicazione al defibrillatore impiantabile esiste già) o in quelli privi di fattori di rischio (asintomatici, senza storia familiare di morte improvvisa, con ECG tipo 1 solo dopo farmaco).

Nei casi dubbi in cui la decisione è contrastata (ECG tipo 1 basale con sintomi poco chiari, storia anamnestica dubbia, familiarità per morte improvvisa come unico fattore di rischio) lo SEE può fornire elementi utili per una decisione multiparametrica ponderata.

## Riassunto

La sindrome di Brugada è una malattia genetica legata a una disfunzione dei canali del sodio. Essa si osserva di regola in soggetti per il resto esenti da cardiopatia. Il pattern elettrocardiografico diagnostico è costituito da ST sopraslivellato convesso in V1-V3 (tipo 1). La sindrome di Brugada si può complicare con aritmie ventricolari maligne e morte improvvisa. Il riconoscimento dei soggetti a maggior rischio rappresenta a tutt'oggi un problema non del tutto risolto.

I seguenti fattori sono correlati con il rischio di morte improvvisa: ECG tipo 1 spontaneo, sincope o arresto cardiaco documentato. La familiarità per morte improvvisa è un elemento controverso. Tutti questi fattori tuttavia hanno un basso valore predittivo positivo. Il valore prognostico dello studio elettrofisiologico endocavitario (SEE) è dibattuto. Esiste un discreto consenso sul fatto che il valore predittivo positivo dello SEE è basso. Tuttavia,

mentre alcuni autori negano del tutto la sua utilità, altri invece ritengono che esso possa essere utile se considerato nel contesto clinico.

In accordo con i fratelli Brugada i nostri dati personali suggeriscono che: 1) nei soggetti con pattern di Brugada tipo 1 nessun fattore di rischio preso singolarmente, compreso lo SEE, è in grado di identificare i soggetti ad alto rischio; 2) un approccio multiparametrico (che consideri la sincope, storia familiare di morte improvvisa e SEE positivo) aiuta a identificare la popolazione a maggior rischio; 3) i soggetti a maggior rischio sono quelli con ECG tipo 1 spontaneo e almeno due fattori di rischio; 4) i rimanenti casi sono a basso rischio.

**Parole chiave:** Morte improvvisa; Sindrome di Brugada; Studio elettrofisiologico.

## Bibliografia

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
2. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
3. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 5-15.
4. Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA, Nucifora R. Fibrillazione ventricolare recidivante, blocco di branca destra, persistente sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3: una nuova sindrome aritmica? *G Ital Cardiol* 1993; 23: 1211-8.
5. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-9.
6. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
7. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268-72.
8. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442-9.
9. London B, Michalec M, Mehdi H, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; 116: 2260-8.
10. Shimizu W, Aiba T, Kurita T, Kamakura S. Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1418-21.
11. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-9.
12. Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001; 103: 710-7.
13. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.
14. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of in-

- dividuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257-63.
15. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092-6.
  16. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007; 28: 2126-33.
  17. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 455-7.
  18. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 880-7.
  19. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 577-83.
  20. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635-43.
  21. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009; 11: 507-13.
  22. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 334-44.
  23. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. La scelta dell'ICD nella sindrome di Brugada si basa sulla inducibilità di aritmie allo studio elettrofisiologico. In: *Atti 42° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico De Gasperis. Viareggio: J Medical Books, 2008: 354-60.*
  24. Allocca G, Delise P, Marras E, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: a prospective single center study [abstract]. *Europace* 2008; 10: I84.
  25. Allocca G, Giustetto C, Marras E, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: a prospective study [abstract]. *Heart Rhythm* 2010; 7: S301.