

MISIŁO, Adriana, SOSNA, Monika and MORDOŃ, Krzysztof. Brugada syndrome is still a current clinical problem. What do we know today - a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):176-184. eISSN 2391-8306.
<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.012>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45367>
<https://zenodo.org/record/8284553>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 27.07.2023. Revised: 21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Brugada syndrome is still a current clinical problem. What do we know today - a literature review

Adriana Misiło

<https://orcid.org/0009-0001-8014-0737>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu, plac Medyków 1,
41-200 Sosnowiec

adrianamisilo@gmail.com

Monika Sosna

<https://orcid.org/0009-0009-7384-0696>

SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi, ul. Bartosza Głowackiego
10, 40-052 Katowice

monika.sosna99@gmail.com

Krzysztof Mordoń

<https://orcid.org/0009-0004-8339-3475>

Szpital Powiatowy im. św. Maksymiliana w Oświęcimiu, ul. Wysokie Brzegi 4, 32-600
Oświęcim

krzysztofkmp@wp.pl

Summary

Brugada syndrome (BrS) is a rare congenital arrhythmia syndrome. BrS is characterized by a tendency to syncope, ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. These symptoms occur mainly at night and can occur spontaneously or as a result of provocation by, for example, fever, stress or medication. Based on the differences in electrocardiography, three types were distinguished. Genetic studies are being conducted, which have shown a significant defect of the SCN5A gene, which in turn leads to disturbances in the functioning of the sodium channel NaV1.5 has a negative impact on the course of depolarization of myocardial cells. Patients with symptoms of the disease are subjected to implantation of a cardioverter-defibrillator, which protects them against sudden death. Data was obtained from the PubMed and Google Scholar platforms.

Key words: sudden cardiac death, Brugada syndrome, ventricular arrhythmia

Epidemiologia

Zespół Brugadów (BrS) jest rzadkim wrodzonym zespołem zaburzeń rytmu serca, który znacznie zwiększa ryzyko arytmii komorowych i nagłej śmierci sercowej. Szacuje się, że częstość występowania zespołu Brugadów wynosi od 1 na 500 w przypadku typu 2 i 3 oraz 1 na 2000 w przypadku typu 1. Największą częstość występowania odnotowano w Azji Południowo-Wschodniej, a następnie w Europie i Stanach Zjednoczonych. [2,3,9] Stwierdzono także, że częstość występowania BrS jest ok. 10 razy większa u mężczyzn niż u kobiet. Wynika to najprawdopodobniej z różnic w ekspresji trans błonowych kanałów jonowych i oddziaływania hormonów między płciami. [1,2,4]

BrS po raz pierwszy został opisany w 1992 roku, w odniesieniu do 8 osób, które resuscytowano z powodu nagłego zgonu sercowego w mechanizmie migotania komór (VF). [1] Początkowo stwierdzono, że głównym mechanizmem który doprowadził do VF był blok prawej odnogi pęczka Hisa i przetrwałe uniesienie odcinka ST. [2] Przez ostatnie kilkanaście lat prowadzono badania, które pozwoliły na zrozumienie podstaw elektro- i patofizjologicznych choroby. Ponadto umożliwiły znaczną poprawę metod diagnostycznych i leczniczych. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo stałego zainteresowania tematem BrS, kwestia skutecznej terapii jest wciąż bardzo skomplikowana.

Objawy

Do podstawowych objawów zespołu Brugadów należą omdlenia, spowodowane szybkim częstoskurczem komorowym, zatrzymanie akcji serca oraz nagły zgon (skutek przejścia częstoskurczu komorowego w migotanie komór). Objawy te występują głównie w nocy i mogą być spowodowane przez infekcję, gorączkę, obfity posiłek, duży stres, hipo- i hiperkaliemię, a także leki takie jak agoniści beta-adrenergiczni, beta-blokery, blokery kanału sodowego (są wykorzystywane w prowokacyjnych testach diagnostycznych), czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [16]. Pomiedzy epizodami częstoskurczu, chorzy są zwykle bezobjawowi. W grupie pacjentów z omdleniem, wymagana jest szczegółowa diagnostyka w celu ustalenia przyczyny pozwalającej odróżnić omdlenie kardiogenne od innych potencjalnych przyczyn. [25]

Wiek, w którym obserwowany jest pierwszy epizod arytmii zawiera się zwykle w przedziale od 30 do 50 lat. [22] Zdarza się także, że zagrażające życiu arytmie występują w populacji niemowląt. [23,24]

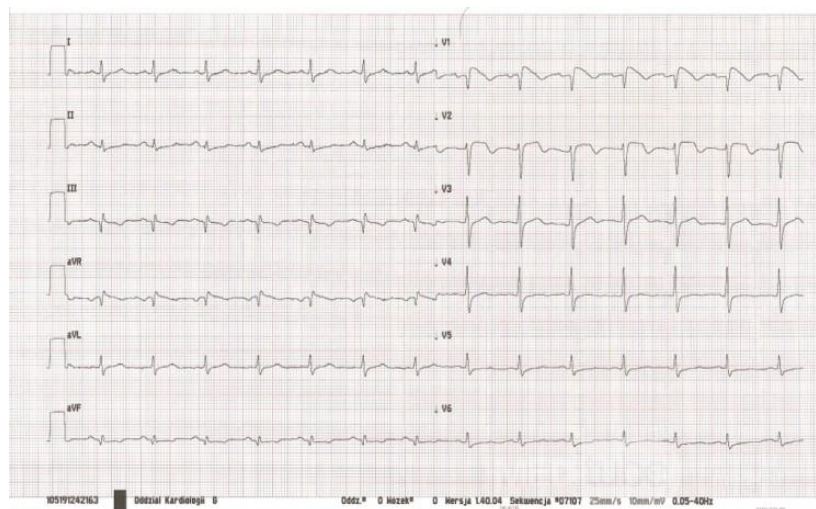
Zespół Brugadów charakteryzuje się nieprawidłowym, specyficznym zapisem elektrokardiograficznym (EKG). W zapisie charakterystyczne jest:

- uniesienie odcinka ST $\geq 0,2$ mV w ≥ 1 standardowym odprowadzeniu V1 lub V2
- odcinek ST przechodzący w ujemny załamek T
- brak innej znanej przyczyny uniesienia odcinka ST

Taka morfologia zapisu może wystąpić samoistnie, bądź po spowodowaniu przez leki blokujące kanały sodowe-ajmalinę, prokainamid lub flekainid.

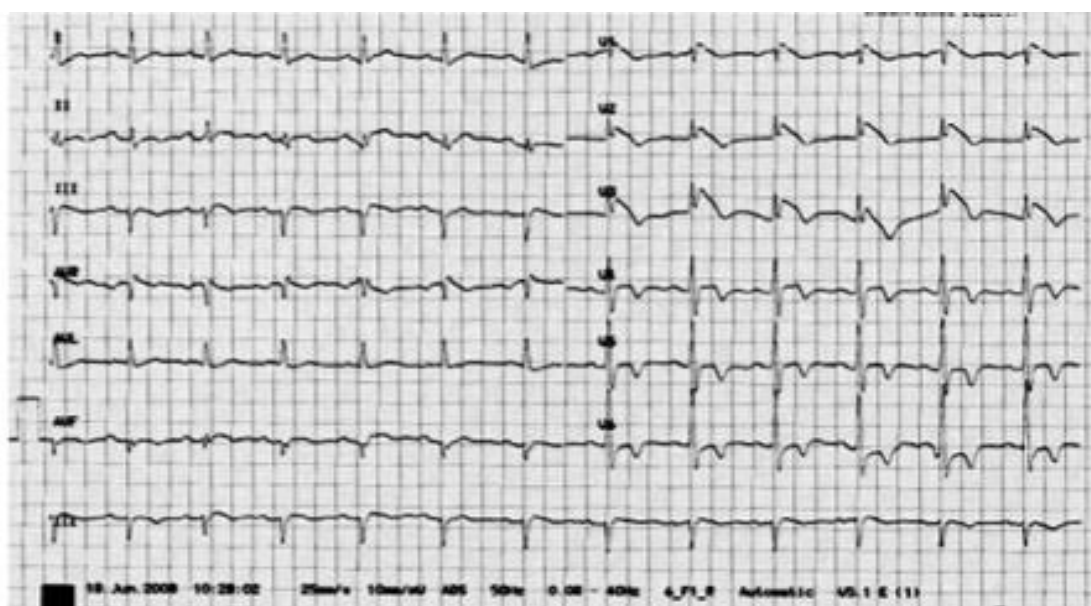
W zależności od przebiegu uniesienia odcinka ST wyodrębniono 3 typy zespołu Brugadów, które można zaobserwować w zapisie EKG:

- typ 1 - wypukłe uniesienie odcinka ST i ujemny załamek T
- typ 2 - wklęsłe uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm z dodatkim lub dwufazowym załamkiem T
- typ 3 - wklęsłe uniesienie odcinka ST < 1 mm z dodatnim załamkiem T

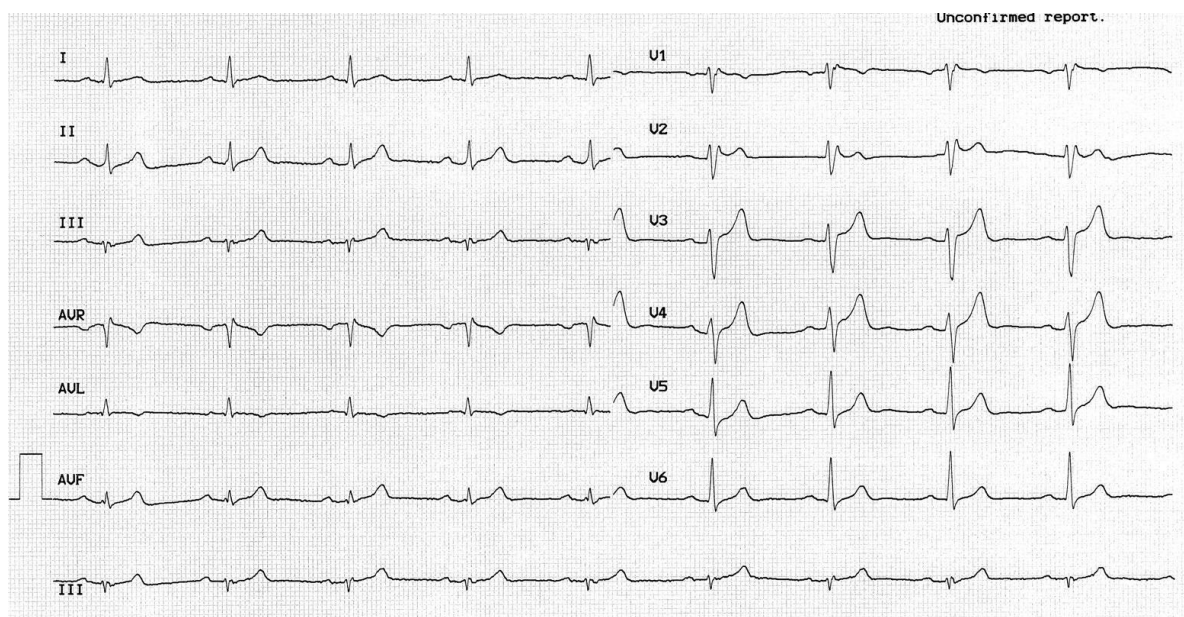


Przykładowe zapisy EKG przedstawiają ryciny S1, S2 i S3.

Rycina S1. Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1-V3. [13]



Rycina S2. Zespół Brugada typu 1. [14]



Rycina S3. Zespół Brugadów typu 2. Widoczne uniesienie odcinka ST typu saddle-back w odprowadzeniach prawokomorowych. [15]

Etiopatogeneza

Zaproponowano trzy hipotezy, które miałyby wyjaśnić mechanizmy patofizjologiczne powstawania zespołu Brugadów. Pierwszą z nich jest hipoteza repolaryzacji, która postuluje o wpływie przedściennego gradientu napięcia między nasierdzie i wsierdziem prawej komory, co prowadzi do rozwoju śmiertelnych zaburzeń rytmu serca. [4] Obserwuje się to jako charakterystycznie zakrzywione uniesienie odcinka ST. [5]

Druga hipoteza, tzw. hipoteza depolaryzacji, zakłada że nieprawidłowości w zapisie EKG są wynikiem defektu w przewodnictwie śródkomorowym na drodze odpływu prawej komory (RVOT). [6] Nieprawidłowy prąd wytwarzany przez opóźnioną depolaryzację RVOT prowokuje także zaburzenia rytmu związane z BrS. [7]

Trzecim zaproponowanym mechanizmem jest hipoteza grzebienia nerwowego. [8] Komórki grzebienia nerwowego odgrywają istotną rolę w rozwoju mięśnia sercowego RVOT, ale także struktur otaczających. Sugeruje się, że nieprawidłowa migracja ww. komórek prowadzi w efekcie do wolniejszego przewodzenia i opóźnienia aktywacji RVOT, co stwierdza się w BrS.

Genetyka

Przeprowadzone badania genetyczne wykazały, że występowanie rodzinne zespołu Brugadów jest spowodowane przede wszystkim wariantami utraty prawidłowej funkcji w genie SCN5A. Gen ten koduje podjednostkę alfa kanału sodowego NaV1.5, przez co może mieć wpływ na różne składniki błony komórkowej. Brak prawidłowego funkcjonowania kanałów sodowych NaV1.5 sprawia, że pacjenci z BrS wykazują późniejszą aktywację i wcześniejszą inaktywację kanałów sodowych, z następczym skróceniem czasu trwania potencjału czynnościowego. [17,18]

Ostatnie doniesienia sugerują, że zmienność genetyczna ma wpływ na modulację fenotypową ekspresji BrS w poszczególnych rodzinach. W trakcie badań całego genomu

wykazano, że obecność polimorfizmu pojedynczych nukleotydów może odpowiadać za większość przypadków BrS. [19,20,21]

Test prowokacji

Wykonanie testu prowokacyjnej jest wskazane u pacjentów z EKG o typie 2 lub 3 oraz u pacjentów z podejrzeniem zespołu Brugadów na podstawie wywiadu klinicznego lub rodzinnego. [26] W badaniu Miyazaki i wsp. wykazano, że działanie niektórych leków antyarytmicznych zwiększa typowe dla BrS zmiany odcinka ST. [27] Leki stosowane w testach prowokacyjnych są wybierane głównie na podstawie dostępności dla danego regionu świata. Ajmalina wykorzystywana jest głównie w Europie, prokainamid w Ameryce Północnej. Oba te leki klasyfikują się w klasie 1a zaleceń stosowania. [28,29]

Test prowokacji jest ważnym elementem diagnostycznym, natomiast nie jest on doskonały. Powyższe leki wykazują dodatkowe działanie na prąd potasowy oraz na wewnątrzkomórkowe uwalnianie wapnia, które mogą wpływać negatywnie na czułość testu. [30,31]

Leczenie i stratyfikacja ryzyka

Obecnie dostępne są trzy opcje leczenia dla pacjentów z BrS: wszczepienie kardiowertera-defibrylatora, ablacja prądem o częstotliwości fali radiowej oraz terapia farmakologiczna. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze opcji terapeutycznej, która będzie odpowiednia dla danego pacjenta, decydujące znaczenie ma stratyfikacja ryzyka. Jedną z metod są badania z programowaną stymulacją elektryczną (PES). Analiza ponad 1300 pacjentów z zespołem Brugadów dostarczyła danych, że indukcja arytmii podczas PES wiązała się z ok. trzykrotnie większym ryzykiem zatrzymania krążenia i nagłego zgonu sercowego. [9] Wyższe ryzyko obserwowano u pacjentów z omdleniami i spontanicznym zapisem EKG o typie 1 BrS, względem pacjentów bezobjawowych. Przeprowadzono badanie, w którym stwierdzono, że indukcja zaburzeń rytmu w PES i spontaniczny zapis EKG typu 1 były związane ze zwiększonym ryzykiem arytmii komorowych u pacjentów z BrS. [10] Jednak metaanaliza oraz duże prospektywne badanie z udziałem ponad 1000 pacjentów, wykazały słabą wartość predykcyjną PES w stratyfikacji ryzyka. [10,11]

Podstawowym postępowaniem jest unikanie leków, które mogą indukować uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach znad prawej komory serca. Przykładowe leki przedstawiono na schemacie S4. Należy unikać spożywania alkoholu i nadmiernie obfitych posiłków, a także szybko reagować w przypadku gorączki poprzez stosowanie odpowiednich leków.

Obecnie nie istnieje farmakoterapia, która skutecznie zapobiega epizodom częstoskurczu i zabezpiecza pacjenta przed nagłym zgonem sercowym. Najkorzystniejsze wydaje się stosowanie chinidyny w dawce 300-600 mg/d. Wykazano, że lek ten przedłuża fazę 0 potencjału czynnościowego, hamuje prąd potasowy przez cały czas trwania potencjału czynnościowego oraz prąd wapniowy podczas trwania fazy 2 potencjału. [32] Uważa się, że hamowanie prądu potasowego jest najważniejszym efektem działania chinidyny w zapobieganiu arytmii w BrS. [33,34] Chinidynę można rozważyć w przypadku obecności przeciwwskazań do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD), konieczności dodatkowego leczenia arytmii nadkomorowej lub w przypadku, gdy pacjent ma implantowany ICD, ale częstość wyładowań jest duża.

W pacjentów ze zdiagnozowanym BrS oraz z zatrzymaniem krążenia w wywiadzie wskazane jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora w prewencji wtórnej. W tym przypadku podjęcie decyzji o takim działaniu nie przysparza większych problemów. Odwrotnie jest w przypadku decyzji o wszczepieniu ICD w prewencji pierwotnej i wymaga

dokładnej stratyfikacji ryzyka wystąpienia ciężkiej arytmii komorowej względem ryzyka związanego z urządzeniem.

U chorych z nawracającymi interwencjami ICD, u których leczenie farmakologiczne nie przynosi efektu, należy rozważyć ablację prądem o częstotliwości radiowej miejsca będącego podłożem arytmii na drodze odpływu prawej komory. [12,35] Prowokacja epizodu arytmii w trakcie zabiegu może być przydatna do dokładniejszej identyfikacji obszarów arytmogennych. [36] Proponowanym punktem końcowym wskazują na skuteczność ablacji jest ustąpienie uniesienia punktu J w trakcie prowokacji. [37] Należy zwrócić uwagę na brak wystarczających dowodów na zasadność stosowania ablacji u pacjentów bezobjawowych.

Podsumowanie

Zespół Brugada jest rzadką wrodzoną jednostką kliniczną, która prowadzi do poważnych arytmii komorowych prowadzących do nagłego zgonu sercowego. Zespół Brugada stanowi nadal bardzo problematyczny, trudny diagnostycznie i leczniczo temat. Chociaż znany jest patognomoniczny fenotyp EKG to patofizjologia tej choroby wciąż jest tematem dyskusji. Jedynym genem, którego defekt jest w pełni potwierdzony w licznych badaniach klinicznych, jest SCN5A. Ryzyko nagłego zgonu sercowego, związanego z wystąpieniem arytmii komorowej, niesie ze sobą stałą potrzebę doskonalenia wczesnych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych w tej grupie chorych. Postępowanie z pacjentem z BrS wymaga zrozumienia zagrożenia, umiejętności diagnostyki oraz doboru leczenia, które nierzadko sprawiają bardzo duży problem kliniczny.

1. Zgoda pacjenta: nie dotyczy

2. Dane pozyskano z PubMed, Google Scholar.

3. Ocena etyczna: nie dotyczy

4. Wkład autorów:

-konceptualizacja: Adriana Misiło, Monika Sosna, Krzysztof Mordoń

-Metodologia: Monika Sosna, Adriana Misiło

-Oprogramownie: Adriana Misiło, Krzysztof Mordoń

-Analiza formalna: Monika Sosna, Krzysztof Mordoń

-Przechowywanie danych: Adriana Misiło

-Wizualizacja: Adriana Misiło, Monika Sosna

-Nadzór: Adriana Misiło, Monika Sosna, Krzysztof Mordoń

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

5. Konflikt interesów: nie dotyczy

6. Finansowanie: nie dotyczy

7. Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: nie dotyczy
8. Oświadczenie o świadomej zgodzie: nie dotyczy
9. Oświadczenie o dostępności danych: nie dotyczy

References

1. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. *Curr Opin Cardiol.* 2016; 31(1):37–45.
2. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046–1059.
3. Polovina MM, Vukicevic M, Banko B, et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med.* 2017;44:19–27.
4. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2014;10(1):25–28.
5. Vohra J, Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. *Heart Lung Circ.* 2015;24(12):1141–1148.
6. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Brugada syndrome: in search of a cause. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(22): 2758–2760.
7. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(12):744–756.
8. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007;4(3):359–365.
9. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation.* 2016;133(7):622–630.
10. Wu W, Tian L, Ke J, et al. Risk factors for cardiac events in patients with Brugada syndrome: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4214.
11. Conte G, de Asmundis C, Sieira J, et al. Prevalence and clinical impact of early repolarization pattern and qrs-fragmentation in high-risk patients with brugada syndrome. *Circ J.* 2016;80(10):2109–2116.
12. Postępowanie u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobieganie nagłemu zgonowi sercowemu - Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2022
13. <https://medtube.pl/kardiologia/zdjecia-medyczne/592-ekg-zespol-brugadow>
14. Kołodziej M, Sledź J, Janion M. Zespół Brugadów--niedoceniana przyczyna zgonów u osób bez organicznej choroby serca [Brugada syndrome--underestimated cause of sudden cardiac death in patients without an organic cardiac disease--a case report]. *Kardiol Pol.* 2009 Feb;67(2):159-61. Polish. PMID: 19288378.
15. Skawski W, Bąkowski D, Woźakowska-Kapłon B. Zespół Brugadów--długa droga do prawidłowego rozpoznania. *Choroby Serca i Naczyń* 2013 Tom 10, Nr 6, 332-336
16. Takenaka S, Kusano KF, Hisamitsu K, et al. Relatively benign clinical course in asymptomatic patient with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 2-8.
17. Pérez-Hernández M, Matamoros M, Alfayate S, Nieto-Marín P, Utrilla RG, Tinaquero D, de Andrés R, Crespo T, Ponce-Balbuena D, Willis BC, Jiménez-Vazquez EN, Guerrero-Serna G, da Rocha AM, Campbell K, Herron TJ, Díez-Guerra FJ, Tamargo J, Jalife J,

- Caballero R, Delpón E. Brugada syndrome trafficking-defective Nav1.5 channels can trap cardiac Kir2.1/2.2 channels. *JCI Insight*. 2018 Sep 20;3(18):e96291. doi: 10.1172/jci.insight.96291. PMID: 30232268; PMCID: PMC6237221.
18. Chakrabarti S, Wu X, Yang Z, Wu L, Yong SL, Zhang C, Hu K, Wang QK, Chen Q. MOG1 rescues defective trafficking of Na(v)1.5 mutations in Brugada syndrome and sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Apr;6(2):392-401. doi: 10.1161/CIRCEP.111.000206. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23420830; PMCID: PMC3633223.
 19. Tadros R, Tan HL; ESCAPE-NET Investigators; El Mathari S, Kors JA, Postema PG, Lahrouchi N, Beekman L, Radivojkov-Blagojevic M, Amin AS, Meitinger T, Tanck MW, Wilde AA, Bezzina CR. Predicting cardiac electrical response to sodium-channel blockade and Brugada syndrome using polygenic risk scores. *Eur Heart J*. 2019 Oct 1;40(37):3097-3107. doi: 10.1093/eurheartj/ehz435. PMID: 31504448; PMCID: PMC6769824.
 20. Wijeyeratne YD, Tanck MW, Mizusawa Y, Batchvarov V, Barc J, Crotti L, Bos JM, Tester DJ, Muir A, Veltmann C, Ohno S, Page SP, Galvin J, Tadros R, Muggenthaler M, Raju H, Denjoy I, Schott JJ, Gourraud JB, Skoric-Milosavljevic D, Nannenberg EA, Redon R, Papadakis M, Kyndt F, Dagradi F, Castelletti S, Torchio M, Meitinger T, Lichtner P, Ishikawa T, Wilde AAM, Takahashi K, Sharma S, Roden DM, Borggrefe MM, McKeown PP, Shimizu W, Horie M, Makita N, Aiba T, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Probst V, Bezzina CR, Behr ER. *SCN5A* Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in *SCN5A* Families. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Dec;13(6):e002911. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002911. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33164571; PMCID: PMC7748043.
 21. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Borggrefe M, Schimpf R, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Käb S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Béziau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecoite S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R. Common variants at *SCN5A-SCN10A* and *HEY2* are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet*. 2013 Sep;45(9):1044-9. doi: 10.1038/ng.2712. Epub 2013 Jul 21. Erratum in: *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1409. Borggrefe, Martin [added]; Schimpf, Rainer [added]. PMID: 23872634; PMCID: PMC3869788.
 22. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, Sacher F, Mabo P, Kim SH, Maeda S, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Conte G, Juang JJM, Leshem E, Rahkovich M, Hochstadt A, Mizusawa Y, Postema PG, Arbelo E, Huang Z, Denjoy I, Giustetto C, Wijeyeratne YD, Napolitano C, Michowitz Y, Brugada R, Casado-Arroyo R, Champagne J, Calo L, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Priori SG, Takagi M, Veltmann C, Delise P, Corrado D, Behr ER, Gaita F, Yan GX, Brugada J, Leenhardt A, Wilde AAM, Brugada P, Kusano KF, Hirao K, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Age of First Arrhythmic Event in Brugada Syndrome: Data From the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Dec;10(12):e005222. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005222. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29254945.

23. Y. Michowitz, A. Milman, A. Andorin, *et al.* Characterization and management of arrhythmic events in young patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 1756-1765
24. M.C. Gonzalez Corcia, J. Sieira, A. Sarkozy, *et al.* Brugada syndrome in the young: an assessment of risk factors predicting future events *Europace*, 19 (2017), pp. 1864-1873
25. L.R. Olde Nordkamp, A.S. Vink, A.A. Wilde, *et al.* Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm*, 12 (2015), pp. 367-375
26. C. Antzelevitch, G.X. Yan, M.J. Ackerman, *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*, 13 (2016), pp. e295-e324
27. T. Miyazaki, H. Mitamura, S. Miyoshi, K. Soejima, Y. Aizawa, S. Ogawa. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 27 (1996), pp. 1061-1070
28. C.C. Cheung, G. Mellor, M.W. Deyell, *et al.* Comparison of ajmaline and procainamide provocation tests in the diagnosis of Brugada syndrome. *J Am Clin Cardiol EP*, 5 (2019), pp. 504-512
29. A.D. Krahn, M. Gollob, R. Yee, *et al.* Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*, 112 (2005), pp. 2228-2234
30. M. Lei, L. Wu, D.A. Terrar, C.L. Huang. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation*, 138 (2018), pp. 1879-1896
31. E.M. Vaughan Williams. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*, 24 (1984), pp. 129-147
32. L. Vitali Serdoz, H. Rittger, F. Furlanello, D. Bastian. Quinidine-A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacological Res*, 144 (2019), pp. 257-263
33. B. Belhassen, A. Glick, S. Viskin. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*, 110 (2004), pp. 1731-1737
34. J.S. Hermida, I. Denjoy, J. Clerc, *et al.* Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 43 (2004), pp. 1853-1860
35. M. Haïssaguerre, F. Extramiana, M. Hocini, *et al.* Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*, 108 (2003), pp. 925-928
36. J. Brugada, C. Pappone, A. Berruezo, *et al.* Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 8 (2015), pp. 1373-1381
37. G.C. Fernandes, A. Fernandes, R. Cardoso, *et al.* Ablation strategies for the management of symptomatic Brugada syndrome: a systematic review. *Heart Rhythm*, 15 (2018), pp. 1140-1147