



Nova vzročna različica *SCN5A* za Brugadov sindrom: primer slovenske družine

A novel *SCN5A* variant causing Brugada syndrome: a case of Slovenian family

Karin Writzl,^{1,2} Tadej Žlahtič,³ Maruša Debeljak,^{2,4} Mirko Topalović,^{2,5} Martin Rauber,^{2,3} Bor Antolič,^{2,3} Anja Zupan Mežnar,^{2,3} Luka Klemen,^{2,3} Andrej Pernat,^{2,3} David Žižek,^{2,3} Matjaž Šinkovec^{2,3}

Izvleček

Brugadov sindrom je dedna srčna kanalčkopatija, ki se kaže z značilno spremembo zgodnje repolarizacije (*Brugadov znak*) in z večjim tveganjem za nenadno smrt zaradi *prekatne fibrilacije* (VF). Za diagnosticiranje in oceno napovedi izida so najpomembnejši: a) dokumentiran prekatni aritmični dogodek, b) nepojasnjena nenadna smrt v družini, c) pravilna razpoznavna Brugadovega znaka, č) pravilna opredelitev aritmične sinkope in d) rezultat testiranja gena *SCN5A* za hitri srčni natrijev kanalček Nav1.5. Zdravljenje s *kinidinom* in v zadnjem času tudi s *katetrsko ablacijo* sta pomembni metodi za obvladovanje visokega bremena prekatnih aritmij. Ključnega pomena pa je pravilna odločitev glede vsaditve kardioverterskega defibrilatorja.

Prikazujemo primer bolnika in njegove družine z novo heterozigotno različico v eksonu 15 gena *SCN5A* (NM_000335.5): c.2271del, p.(Ile759PhefsTer6) s srčnim zastojem zaradi VF med intenzivnim telesnim naporom, z blago strukturno srčno boleznijo in kratkim časom QT. Razpravljamo o trenutnih strokovnih priporočilih za obravnavo bolnikov s sumom na Brugadov sindrom.

Abstract

Brugada syndrome is an inherited cardiac channelopathy with pathognomonic early repolarization alteration (Brugada sign) and is associated with a high risk for sudden death from ventricular fibrillation (VF). Documented ventricular arrhythmic events, sudden unexpected death in family members, accurate evaluation of Brugada signs and arrhythmic syncope, and genotyping of *SCN5A* for cardiac fast sodium channel Nav1.5, are the most important steps in diagnostic and prognostic evaluation. Treatment with *quinidine* and the recently introduced *catheter ablation* procedure are important methods for reducing the high burden of ventricular arrhythmias. However, the decision of whether to implant a *cardioverter defibrillator* to prevent sudden cardiac death is essential.

¹ Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁵ Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Matjaž Šinkovec, e: matjaz.sinkovec@guest.arnes.si

Ključne besede: podedovane aritmije; nenadna srčna smrt; prekatna fibrilacija; kanalčkopatije; kardiomiopatije

Keywords: inherited arrhythmias; sudden cardiac death; ventricular fibrillation; channelopathies; cardiomyopathies

Prispelo / Received: 29. 7. 2024 | **Sprejeto / Accepted:** 20. 2. 2025

Citirajte kot/Cite as: Writzl K, Žlahtič T, Debeljak M, Topalović M, Rauber M, Antolič B, et al. Nova vzročna različica *SCN5A* za Brugadov sindrom: primer slovenske družine. Zdrav Vestn. 2025;94(3–4):50–61. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3564>



Avtorske pravice (c) 2025 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

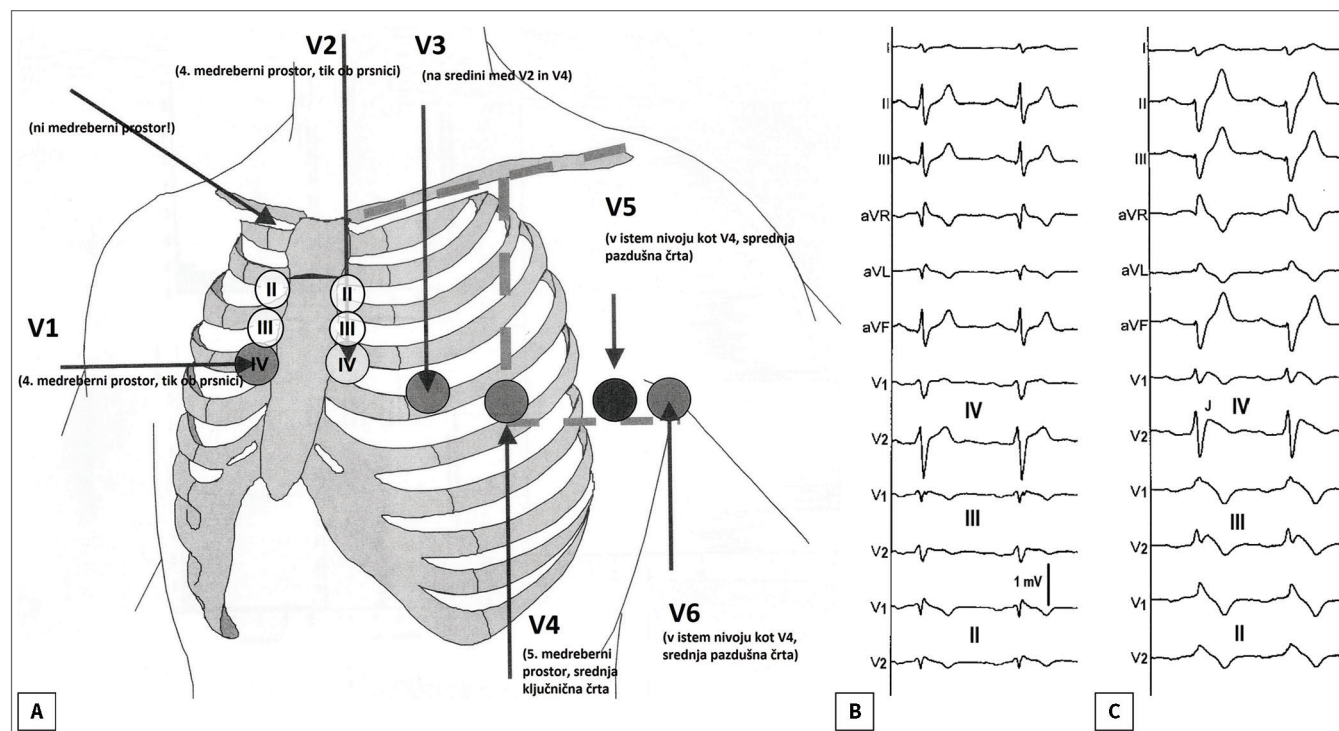
We present a case of a patient and his family with a novel heterozygotic variant in exon 15 of the gene *SCN5A*(NM_000335.5):c.2271del, p.(Ile759PhefsTer6), associated with cardiac arrest because of VF during intensive physical effort, with mild structural heart disease, and a short QT. We discuss current guidelines for optimal management of patients with suspected Brugada syndrome.

1 Uvod

1.1 Opredelitev

Brugadov sindrom je srčna kanalčkopatija, ki se kaže z značilnim EKG vzorcem zgodnje repolarizacije (vzorec tipa 1 ali *Brugadov znak*) in večjim tveganjem za nenadno smrt zaradi *prekatne fibrilacije* (VF). Prvič je bil sindrom opisan leta 1992 pri 8 bolnikih, ki so preživeli primarni srčni zastoj z zabeleženo VF (1). Brugadov znak ima nekatere značilnosti: a) točka J je dvignjena nad izoelektrično črto za vsaj 0,2 mV, b) veznica ST ima posebno izbočeno obliko in c) val T je negativen – vse to v vsaj enem od šestih odvodov V1 in V2, ki jih namestimo v drugi, tretji in četrti medrebrni prostor ob prsnici – tj. nad iztočni del desnega prekata (*Slika 1*). Brugadov znak se pojavi ob povišani telesni temperaturi, med

spanjem in po obilnem obroku (v obdobjih prevlade parasimpatične avtonomne aktivnosti) ali zaradi učinka nekaterih zdravil, kot so antiaritmična in psihotropna zdravila, anestetiki in analgetiki, kanabis, kokain in alkoholne pijače (podroben seznam je naveden na naslovu: <https://www.brugadadrugs.org>). Od antiaritmičnih zdravil so najpomembnejši zaviralci hitrih natrijevih kanalčkov (ajmalin, flekainid, propafenon, prokainamid), ki jih uporabljamo tudi v diagnostiki, ker z njimi lahko razkrijemo Brugadov znak (*ajmalinski test*). Pri vrednotenju Brugadovega znaka je treba med drugim izključiti akutno ishemijo miokarda, akutni perikarditis, elektrolitne motnje in učinke nekaterih zdravil (2).



Slika 1: Levo (A) – prikazujemo lego elektrod za standardni EKG in za ajmalinski test (elektrode odvodov V3–V6 premestimo ob prsnico). Desno je prilagojeni EKG pri prvem preiskovancu (III.8). B – je začetni prilagojeni EKG, C – pa EKG med infuzijo ajmalina. Vidimo značilen Brugadov znak. Dodatno sta se podaljšala PR in QRS, pojavil se je levi sprednji hemiblok, kar je v tem primeru tudi pozitiven znak. Z rimskimi številkami II–IV so označeni medrebrni prostori, kjer so nameščene elektrode za vseh šest odvodov V1 in V2.

Legenda: J – pomemben dvig točke J, izbočena oblika veznice ST in negativen val T.

Vir: Matjaž Šinkovec, lasten arhiv.

Originalna opredelitev Brugadovega sindroma omejuje tudi odsotnost srčnih bolezni. Toda v novejših poročilih so del sindroma tudi blage strukturne spremembe, kot so: a) električne prevodne motnje, b) podaljšan čas repolarizacije in zgodnja repolarizacija, c) motena sistolična funkcija in večje dimenzije desnega prekata (redkeje tudi levega), č) večja preddvora in preddvorna fibrilacija, d) pozno obarvanje in infiltracija z maščobo v steni desnega prekata itd. (3). Te spremembe so pogostejše pri nosilcih patogenih različic gena *SCN5A*. Strukturne spremembe nastajajo postopno, zato jih pri otrocih pred puberteto vidimo le redko (4,5).

1.2 Genetika

V zadnjih 25 letih je prišlo do novih spoznanj o genetskem ozadju Brugadovega sindroma. Sprva so menili, da je to monogenska avtosomno-dominantna bolezen z nepopolno penetranco. Danes pa prevladuje mnenje, da gre za kompleksnejši genetski model z udeležbo večjega števila vzročnih genov in dejavnikov okolja (večfaktorsko dedovanje), ki vplivajo na penetranco in ekspresijo (6,7). Doslej so odkrili različice več kot 25 kandidatnih genov, ki kodirajo podenote različnih ionskih kanalčkov in njihovih regulacijskih beljakovin v srcu. Za klinično pomembne veljajo danes zgolj patogene in pogojno patogene različice (več kot 300!) v genu *SCN5A*, za napetostno odvisen hitri natrijev kanalček Nav1.5 v srcu. Ta gen kodira zapis za beljakovinsko podenoto alfa v sami pori tega kanalčka, ki je ključnega pomena za nastanek in propagacijo akcijskega potenciala, torej za samo vzdražnost, hitrost depolarizacije in zato tudi srčno kontrakcijo (8). Zaradi genske okvare je delovanje teh natrijevih kanalčkov slabše. Posledica je manjši ionski tok ali spremenjena kinetika kanalčka (odpiranje/zapiranje kanalčka). V nekaterih drugih primerih pa gre morda preprosto za manjšo ekspresijo ključnih genov, ki sodelujejo pri delovanju natrijevih in drugih kanalčkov v srcu. Patogene in verjetno patogene različice gena *SCN5A* so ugotovili pri 20–30 % bolnikov z Brugadovim sindromom. V približno 5 % pa so odkrili genske različice, ki okvarjajo druge vrste natrijevih kanalčkov, kalijeve in kalcijeve kanalčke ali nekatere druge ionske kanalčke. Večinoma so jih odkrili v posameznih družinah (7). Pri približno 65 % odraslih bolnikov zato genetskega ozadja bolezni še ne poznamo. Zanimivo je, da je imelo patogeno ali verjetno patogeno različico *SCN5A* kar 44,7 % otrok, mlajših od 16 let, in tudi večjo verjetnost za pojav polimorfne prekatne tahikardije (pVT) in VF, kot je bila ta pri otrocih z Brugadovim sindromom in brez te

različice (9). To je pomembna ugotovitev, ki vpliva na oceno napovedi izida in za obravnavo teh otrok. Danes zato prevladuje mnenje, da je Brugadov sindrom sprva pretežno »električna« bolezen, z leti pa se razvije tudi strukturna. Morda je prav to razlog, da je izzivnost prekatnih tahiaritmij s programirano prekatno stimulacijo (PES) večja pri starejših bolnikih, pri mlajših od 16 let pa izzivnosti praktično ni (9).

Patogene različice *SCN5A* so lahko vzrok tudi nekaterih drugih srčnih bolezni, kot so: sindrom dolge dobe QT, preddvorna fibrilacija, dilatacijska kardiomiopatija, napredujoča bolezen prevodnega sistema in bolezen sinusnega vozla. Na drugi strani je Brugadov sindrom lahko fenotipsko podoben aritmogeni in hipertrofični kardiomiopatiji ter laminopatijam. To je podlaga za možne sindrome prekrivanja, kar moramo upoštevati pri diagnosticiranju (8).

Kljub vse verjetnejši večfaktorski naravi bolezni so prav patogene različice v *SCN5A*, ki se dedujejo avtosomno dominantno, najmočnejša genetska predispozicija, ki določa napoved izida pri bolnikih z Brugadovim sindromom (10). Zato najnovejše strokovne smernice Evropskega kardiološkega združenja in nekaterih aritmoloških združenj (EHRA, HRS, APhRS, LAHRS, 2022) priporočajo testiranje *SCN5A* pri prvem preiskovancu (*angl.* proband) in kaskadno testiranje na odkrito različico pri svojcih, saj rezultat testiranja pomembno vpliva na diagnosticiranje, oceno izida bolezni in odločitev o zdravljenju (11,12).

1.3 Etiologija

Danes prevladuje prepričanje, da sta Brugadov znak in večja aritmogenost posledici počasne depolarizacije v fibrozno spremenjenem tkivu na epikardni strani iztočnega dela desnega prekata in ne rezultat spremenjene zgodnje repolarizacije zaradi okvare ionskih kanalčkov (13). To so potrdili tudi z računskim električnim modeliranjem srca (14). Sedlasta oblika dvignjene veznice ST – vzorec EKG tipa 2, ki so ga včasih povezovali z Brugadovim sindromom – je bila v tem modelu posledica manj obsežnega področja upočasnjene prevoda oziroma debelejšje stene iztočnega dela desnega prekata. Brugadov znak se je pokazal pri obsežnejših fibroznih spremembah. Danes še ne poznamo natančnega mehanizma, s katerim bi razložili povezave med okvarjeno funkcijo nekaterih ionskih kanalčkov z opisanimi strukturnimi spremembami v srcu in skupnim končnim fenotipom – Brugadovim znakom in prekatnimi tahiaritmijami.

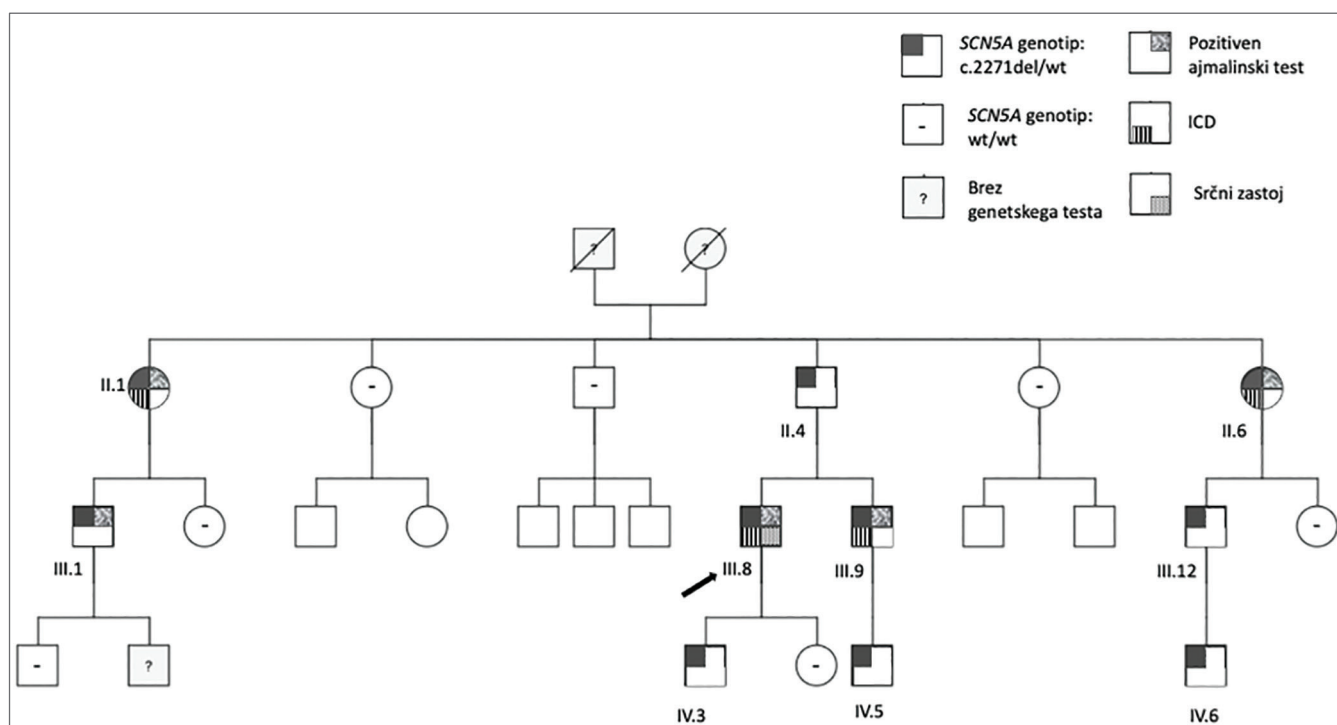
1.4 Epidemiologija in klinična slika

Pojavnost in razširjenost bolezni sta v svetu različni. Razširjenost bolezni se giblje od 5-10/10.000 v Evropi in Severni Ameriki, do 94/10.000 pa v JV Aziji (15,16). Bolezen prevladuje pri moških v četrtem in petem desetletju življenja (v 80-90 % primerov); torej so pomembni tudi hormonski vplivi. Incidenca Brugadaovega sindroma je težko določiti, saj je prvi simptom lahko že tudi smrtni primer (17). Nanjo lahko sklepamo iz incidence Brugadaovega znaka, ki je bila 0,12-0,8 %. Ocenjujejo, da je Brugadaov sindrom vzrok za 4-12 % vseh nenadnih srčnih smrti in za 20-28 % nenadnih srčnih smrti pri osebah brez očitne srčne bolezni (Garcia-Elias 2018, Papadakis 2018) (6,18). V tretjini primerov je prvi simptom *sinkopa*, ki je brez napovednih znakov ali predvidljivih okoliščin (aritmčna sinkopa). Motnje ritma in smrt praviloma nastopijo v času večje parasimpatične aktivnosti, tj. med spanjem ali po večjem obroku pa tudi ob porastu telesne temperature in po zaužitju večje količine alkohola. Sinkopa med spanjem izgleda kot *agonalno dihanje* z bledico, cianozo, krči in inkontinenco. Sinkopa ostane nepojasnjena pri približno tretjini bolnikov z Brugadaovim sindromom.

1.5 Ocena napovedi izida

Za oceno napovedi izida ne zadostuje samo Brugadov znak. Večina bolnikov s spontanim ali izzvanim Brugadovim znakom namreč nima težav. Pomembni so dodatni dejavniki tveganja. Po priporočilih Evropskega kardiološkega združenja potrebujemo za potrditev diagnoze oz. oceno napovedi izida bolezni vsaj še enega od naslednjih kliničnih znakov: a) srčni zastoj oz. dokumentirana prekatna tahiaritmija, b) aritmčna sinkopa, c) relevantna družinska anamneza (nenadna smrt pri mlajšem od 45 let z negativnim izvidom obdukcije ali dokazan Brugadaov sindrom pri članih družine) in č) prisotna patogena ali verjetno patogena različica v *SCN5A* (11). Novejše raziskave so pokazale, da strukturna srčna bolezen nastaja postopno in se zato pojavi šele pri starejših bolnikih. Napoved izida je pri starejših od 60 let kljub temu boljše kot pri mlajših od 60 let, morda zgolj zato, ker višja starost že sama po sebi kaže na blažji potek bolezni (4). Poleg tega se pri izraženi strukturni bolezni srca praviloma pojavi monomorfna VT, ki je nemalokrat hemodinamsko manj ogrožujoča.

V nadaljevanju bomo prikazali primer nove družinske patogene različice – heterozigotne delecije v



Slika 2: Družinsko drevo našega bolnika (III.8). Enako, verjetno patogeno različico gena *SCN5A* smo ugotovili še pri očetu, sinu, bratu, 2 bratrancih, 3 nečakah (črni del kvadratika) in 2 tetah (črni del kroga). Dedovanje je avtosomno dominantno. Legenda: ICD – kardioverter-defibrilator; wt – (angl. wild type) negativen rezultat genetskega testiranja.

eksonu 15 gena *SCN5A*(NM_000335.5):c.2271del, p.(Ile759PhefsTer6), ki smo jo odkrili pri članih slovenske družine. Ker ta različica doslej še ni bila opisana, je verjetno vezana le na to družino in naše okolje. Ob prikazu primera bomo pregledali še trenutna priporočila za obravnavo bolnikov z Brugadovim sindromom.

2 Preiskovanci in metode

2.1 Obravnava prvega preiskovanca

39-letnega rekreativnega športnika (III.8) (Slika 2) brez znanih bolezni smo sprejeli na Klinični oddelek za kardiologijo po primarnem srčnem zastoju zaradi VF po uspešnem oživljanju. Ob koncu naporne kolesarske tekme z vzponom na Vršič je občutil nenadno oslabeledost, zaradi katere se je moral nasloniti na ograjo, nato pa je izgubil zavest. Očividci so pričeli z oživljanjem. Z uporabo polavtomatskega defibratorja so sprva zabeležili tahikardijo s širokimi kompleksi QRS in s frekvenco okoli 140 utripov na minuto. Defibrilacija je aparat odsvetoval. Ob prihodu reševalne ekipe pa je bila prisotna VF, zato so takoj opravili defibrilacijo. Bilo je vroče in zato je bil vzpon še napornejši. Pred vzponom je naš bolnik popil energijski napitek.

V bolnišnici je bil v EKG sinusni ritem z upočasnjem prevodom na vseh ravneh – od preddvorov do prekatov, QT pa kljub temu na spodnji meji normalnosti (Slika 3). Koronarna angiografija ni pokazala posebnosti. Izvid ultrazvočne (UZ) preiskave srca je bil normalen. Obremenitveni test in 24-urni holterski EKG sta pokazala normalen obseg srčnih frekvenc in krvnega tlaka, posamezne izpade preddvorno-prekatnega prevoda v nočnem času (zaradi Wenckebachove periodike), brez drugih preddvornih ali prekatnih motenj ritma in dobro telesno zmogljivost. Zaradi srčnega zastoja pri osebi brez očitne srčne bolezni (le prevodne motnje), smo opravili še *ajmalinski test*, s katerim pa smo izzvali značilen Brugadov znak (Slika 1). V nadaljevanju smo bolnika napotili na pregled h kliničnemu genetiku in opravili genetsko testiranje, ki je pokazalo heterozigotno delecijo v eksonu 15, gena *SCN5A*, ki predhodno še ni bila opisana. V okviru sekundarne preventive nenadne srčne smrti smo gospodu vsadili enokomorni kardioverterski defibrilator (ICD), kot to priporočajo strokovne smernice (11). S programirano prekatno stimulacijo (PES) smo zgolj potrdili indikacijo za ICD. S 3 dodatnimi utripi v desnem prekatu smo sprožili VF (Slika 4).

Bolnika spremljamo 14 let in v tem času nismo

beležili nevarnih prekatnih motenj ritma oz. ustrezne sprožitve ICD in ne poslabšanja prevodne bolezni. Še vedno se ukvarja z rekreativno športno dejavnostjo zmerne stopnje, ki mu ne povzroča težav.

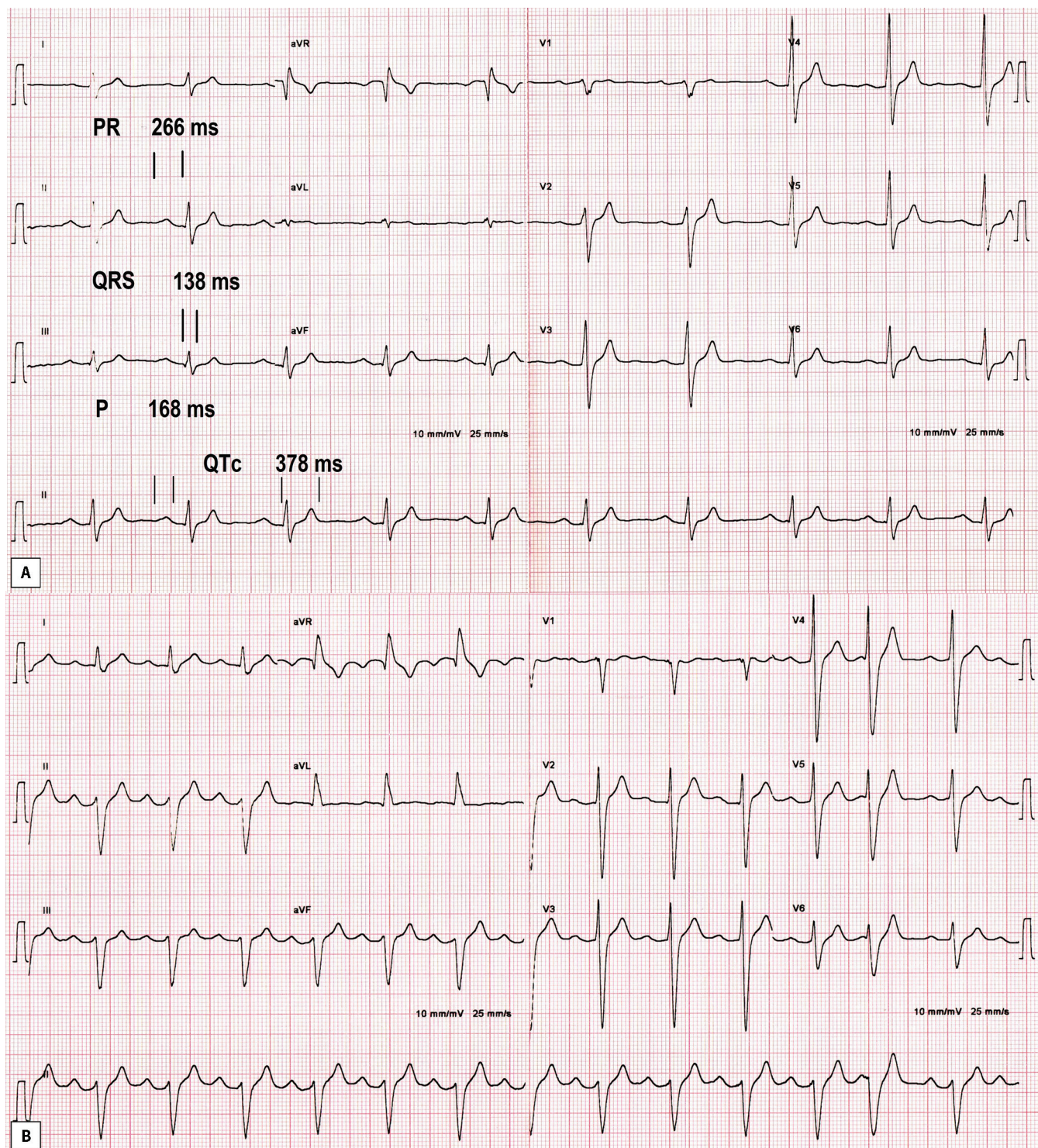
2.2 Obravnava ožjih družinskih članov

Zaradi ugotovljene različice v *SCN5A* pri prvem članu družine smo razširili genetsko diagnosticiranje na ostale družinske člane. Isto patogeno različico smo odkrili nato pri očetu, sinu, bratu, 2 bratrancih, 2 tetah in kasneje tudi pri nekaterih mlajših članih družine (Slika 2).

Pri družinskih članih, ki so se odzvali povabilu, smo opravili *ajmalinski test*. Ajmalinski test je bil pozitiven pri vseh članih, ki so imeli prisotno družinsko različico *SCN5A*. Pri 4 odraslih družinskih članih s pozitivnim genotipom smo opravili tudi PES. Pri bratu (III.9) smo sprožili in tudi s stimulacijo prekinili monomorfnu prekatno tahikardijo (VT), ki po obliki QRS izvira iz levega prekata (Slika 4).

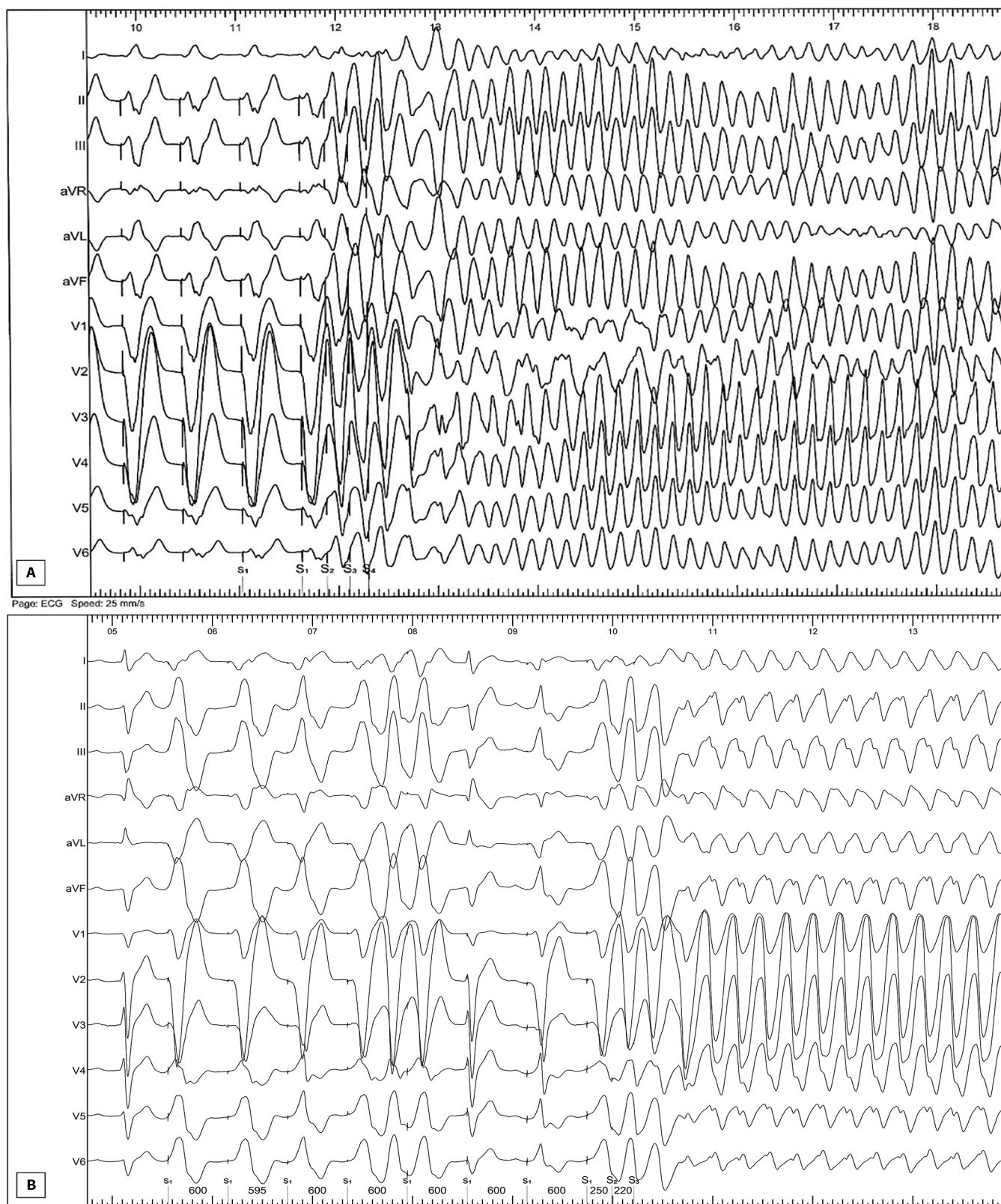
Pri bratu (III.9), ki sicer ni imel specifičnih simptomov, smo se odločili za ICD zaradi: a) srčnega zastoja v družini, b) ultrazvočne (UZ) slike blage dilatacijske kardiomiopatije, c) s PES sprožene obstojne VT (Slika 4), č) znakov napredovale prevodne bolezni srca (Slika 3) in d) prisotne družinske različice *SCN5A*. Tudi 2 teti imata pozitiven genotip. Prva (II.1) je doživela sinkopo, sumljivo za aritmični vzrok, pri drugi (II.9) smo izzvali obstojno polimorfno VT med ajmalinskim testom. Zato smo se pri obeh odločili za preventivno vsaditev ICD. Zaradi odsotnih simptomov, odsotnih znakov prevodne bolezni in negativnega izvida PES smo se pri bratrancih s pozitivnim genotipom odločili le za redno ambulantno spremljanje. Pri enem od njih (III.1) smo z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) ugotovili blago dilatacijsko kardiomiopatijo (Slika 5), zato smo se odločili za spremljanje s *podkožno beležnico* EKG. Doslej nismo zabeležili nevarnih prekatnih motenj ritma.

Družinske člane spremljamo 11–14 let. V tem času ni imel nihče dokumentirane prekatne tahiaritmije oz. ustrezne sprožitve ICD. Tudi strukturna bolezen srca ni bistveno napredovala. Brat in teta sta doživela neustrezne sprožitve ICD zaradi sinusne tahikardije in zaradi električnih motenj ob mehanski okvari elektrode. Člane družine smo vpisali v bolnišnični Register genetskih kardiomiopatij in kanalčkopatij, kar je odobrila državna Komisija za medicinsko etiko (KME RS štev. 0120-205/2020/3).



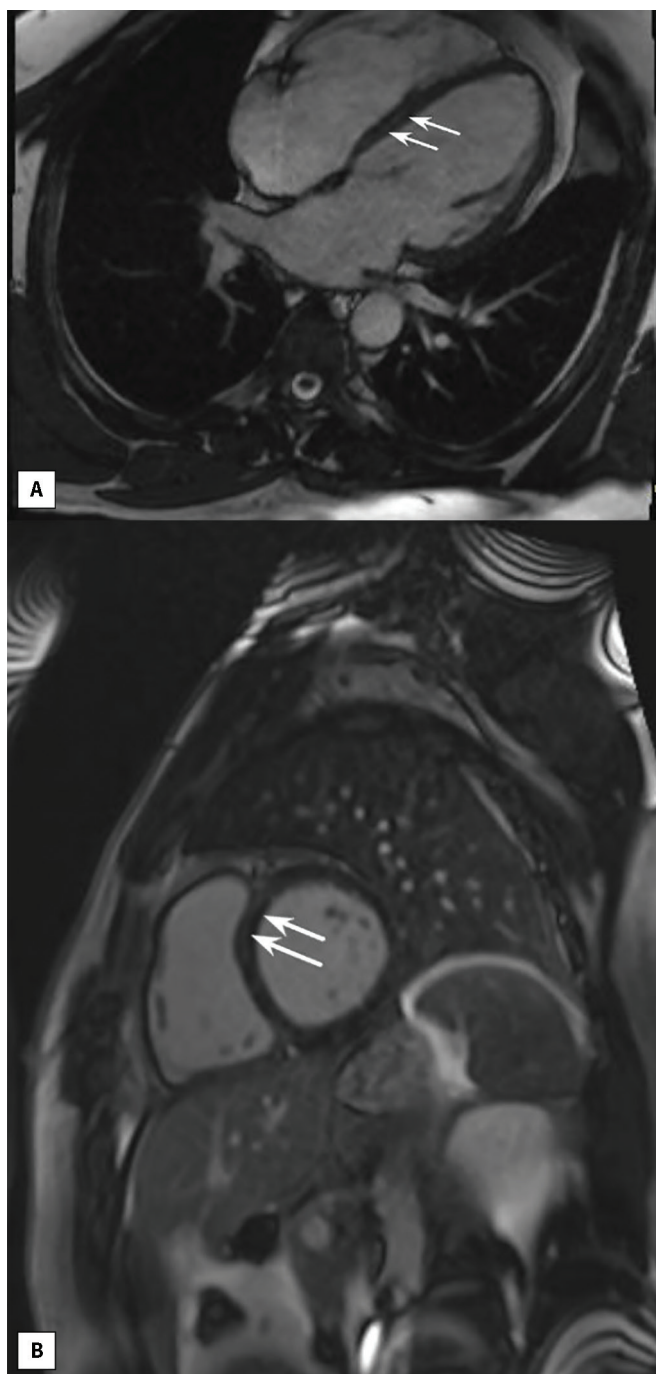
Slika 3: Zgoraj (A) je EKG našega prvega bolnika (III.8). Vidimo sinusni ritem s patološko podaljšanimi časi P, PR in QRS, čas repolarizacije pa je nenavadno kratek ($QTc = 378$ ms). Tudi brat (III.9) ima znake prevodne bolezni: val P = 142 ms, PR = 250 ms, QRS = 144 ms, levi sprednji hemiblok (spodnji EKG, B). Čas QTc (455 ms) je pri njem v pričakovanem območju. Širok zobec S odraža pozno depolarizacijo desnega prekata.

Vir: podatkovna baza Kliničnega oddelka za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.



Slika 4: Pri našem prvem bolniku (III.8) smo s programirano stimulacijo v konici desnega prekata, s tretjim dodatnim utripom (S_4), sprožili prekatno fibrilacijo (A, zgoraj). Ta izgleda sprva kot organizirana polimorfna prekatna tahikardija s frekvenco približno 300 utripov/min. Pri bratu (III.9) smo v iztočnem delu desnega prekata, z drugim dodatnim utripom (S_3), sprožili obstojno monomorfnu prekatno tahikardijo s frekvenco 228 utripov/min, ki smo jo tudi prekinili s hitro stimulacijo (B, spodaj).

Vir: podatkovna baza Kliničnega oddelka za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.



Slika 5: Z magnetnoresonančnim slikanjem srca smo ugotovili pri bratrance (III.1) zmerno razširjena prekata z ohranjeno sistolično in diastolično funkcijo ter nežno linearno mezokardno pozno obarvanje v prekatnem pretinu – znake za dilatacijsko kardiomiopatijo.

Vir: podatkovna baza Kliničnega inštituta za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

2.3 Genetsko testiranje

Pri vseh preiskovancih smo po pridobitvi obveščenega soglasja opravili molekularno genetsko analizo. Pri prvem članu družine smo opravili analizo leta

2010, kasneje pa še pri 16 sorodnikih (Slika 2). Deoksiribonukleinsko kislino smo izolirali iz levkocitov periferne krvi in uporabili reagenčni komplet FlexiGene DNA kit (Qiagen). Nukleotidno zaporedje eksonov gena *SCN5A* (NM_198056.3) smo določili z metodo sekvenciranja po Sangerju. Pri prvem preiskovancu in pri 9 sorodnikih smo v eksonu 15 gena *SCN5A* ugotovili heterozigotno različico c.2771delA, ki povzroči spremembo bralnega okvira in zato prezgodnjo vstavev stop kodona (p.(Ile759PhefsX5)). Različica doslej še ni bila opisana v povezavi z boleznijo pri človeku (ClinVar, HGMD) niti v splošni populaciji (gnomAD). Predikcijski modeli *in silico* jo opredeljujejo kot patogeno. Po merilih ACMG uvrščamo ugotovljeno različico v skupino verjetno patogenih različic (PVS1, PM2) (19).

3 Rezultati in razprava

3.1 Diagnoza

Spontani Brugadov znak pri osebah brez očitne srčne bolezni je po priporočilu Evropskega kardiološkega združenja diagnostičen za Brugadov sindrom (raven priporočila I) (11). Tveganje za aritmični dogodek je pri teh bolnikih največje. Tega merila naš bolnik in člani družine ne izpolnjujejo, saj imajo t.i. *izzvani ali prikriti Brugadov znak*. Vedeti moramo, da tudi spontan Brugadov znak ni ves čas prisoten, zato ga velikokrat odkrijemo po naključju.

Ker je diagnostična in napovedna vrednost posameznih kliničnih parametrov omejena, večina avtorjev priporoča uporabo *diagnostičnih točkovalnikov* (točkovalnik Brugada-risk ali Shanghai) (20,21). Ti upoštevajo, poleg demografskih (starost in spol), še anamnestične, genetske, elektrofiziološke in okoljske dejavnike.

Pri diagnosticiranju naših bolnikov se je odlično izkazal *ajmalinski test*. Zato ga priporočamo pri vsakem sumu na Brugadov sindrom. Test je bil pozitiven pri vseh članih naše družine s pozitivnim genotipom, kar potrjuje njegovo klinično vrednost. *Ajmalin* je antiaritmik iz skupine zaviralcev hitrih natrijevih kanalčkov (skupina IA). Zato podaljša refraktarni čas in upočasni električni prevod v srcu (22). Zaradi kratkega razpolovnega časa učinek hitro izzveni, kar zagotavlja njegovo varno uporabo. Test je pozitiven, kadar izzovemo Brugadov znak (Slika 1). Občutljivost testa je približno 75-odstotna. S testom lahko izzovemo še: dodatne prekatne utripe, prekatne tahiaritmije in upočasnitev prevoda. Kadar so ti znaki čezmerno izraženi, imajo dopolnilno diagnostično vrednost. Predvsem pa so

varnostno opozorilo za prekinitev testa (npr. razširitev QRS za več kot 30 % začetne vrednosti) (22). Vedeti moramo, da Brugadov znak lahko izzovemo tudi pri zdravih osebah (specifičnost testa je okoli 95 %) in da večina bolnikov z izzvanim Brugadovim znakom nima težav ali pa se sprememba repolarizacije ne vrednoti pravilno. Izvedbo ajmalinskega testa podrobneje opisujemo na drugem mestu (23).

Kot smo že omenili, zadnje strokovne smernice priporočajo genetsko testiranje *SCN5A* pri prvem preiskovancu in kaskadno testiranje na odkrito različico pri svojcih, saj rezultat testiranja pomembno vpliva na diagnosticiranje, oceno izida in odločitev o zdravljenju (11,12). V naši družini smo odkrili heterozigotno delecijo v eksonu 15 gena *SCN5A*, ki doslej še ni bila opisana (glej zgoraj), in podoben fenotip pri nekaterih pozitivnih članih družine. Zato odkrita različica gena *SCN5A* verjetno predstavlja določeno tveganje za nenadno srčno smrt, morda le v skrajnih razmerah intenzivnega telesnega napora. Njen pomen za napoved izida bomo lahko natančneje ocenili s spremljanjem družine v naslednjih letih. Doslej nismo zaznali novih prekatnih aritmičnih dogodkov v 11-14-letnem spremljanju. Glede na fenotipske značilnosti naše družine lahko tudi pritrdimo hipotezi, da je Brugadov sindrom bolezen z zmanjšano prevodno rezervo srca (13).

3.2 Tveganje za prekatne motnje ritma in ICD

Smernice priporočajo vsaditev ICD bolnikom, ki so preživeli srčni zastoj ali imeli obstojno prekatno tahiaritmijo (raven I) (11). Pri teh bolnikih je 48-odstotna verjetnost, da bodo v naslednjih 10 letih ponovno doživeli srčni zastoj. Tveganje je bilo največje, če sta bili prisotni še zgodnja repolarizacija in fragmentacija kompleksa QRS (24). Pri teh je substrat obsežnejši in zajema tudi spodnjo steno desnega in spodnjo ter stransko steno levega prekata. Teh znakov v naši družini nismo opazili. Letna incidenca prvega aritmičnega dogodka je pri bolniku brez simptomov približno 0,5-odstotna, kar ni zanemarljivo. V primeru značilne aritmične sinkope svetujejo vsaditev ICD (raven IIa). Pogosto pa sinkope ni mogoče dobro opredeliti. Pri teh svetujejo vsaditev *podkožne beležnice EKG*, s katero so pri petini bolnikov uspeli pojasniti vzrok sinkope. Večinoma je šlo za bradiakardno ali preddvorno tahikardno motnjo ritma (25). Pri diferencialnem diagnosticiranju sinkope nam je v pomoč tudi *testiranje z nagibno mizo*. Vrednotenje tega testa mora biti previdno, saj je veliko možnosti za njegovo napačno interpretacijo. Vsaditev ICD še ni dorečena pri bolnikih s spontan

Brugadovim znakom, ki nimajo simptomov. Vsaditev priporočajo le takrat, kadar sprožimo z neagresivnim stimulacijskim protokolom (PES) prekatno tahiaritmijo (raven IIb) (Slika 4). To šibko priporočilo temelji na združeni analizi več raziskav, ki je pokazala, da je s sproženo prekatno motnjo ritma 2–3-krat večje tveganje za srčni zastoj ali ustrezno sprožitev ICD v naslednjem obdobju (26).

3.3 Farmakološko zdravljenje in katetrsko ablacija

Bolnikom, ki nimajo težav, priporočimo uporabo antipiretikov pri povišani telesni temperaturi in prepovemo uporabo alkoholnih pijač in vseh zdravil in snovi, ki lahko učinkujejo na natrijeve kanalčke (glej zgoraj). V našem primeru smo odsvetovali tudi intenziven telesni napor ter priporočili nadomeščanje tekočine in elektrolitov po bruhanju, driski in močnejšem znojenju. V primeru zabeleženih prekatnih motenj ritma oz. ponavljajočih se proženj ICD, v primerih, kadar preventiva z ICD ni mogoča in pri otrocih z visokim tveganjem, se je izkazal **kinidin**. Kinidin je antiaritmično zdravilo z več prijemališči svojega delovanja. Zmanjšal naj bi ionsko neravnovesje na začetku akcijskega potenciala (27). Njegova slabost je nedostopnost na našem trgu, zato ga je treba naročiti posebej. Poleg tega povzroča pogoste, a od odmerka odvisne stranske učinke, zaradi katerih je opustila zdravljenje kar tretjina bolnikov (28). Ti učinki so največkrat v prebavilih (driska) pa tudi centralnem živčnem sistemu (motnje vida, sluha in zmedenost). Nekateri sopojavi so lahko tudi resni (proaritmija, hipotenzija, levkopenija, hemolitična anemija, trombocitopenija, lupusni odziv) (27). Zato moramo redno spremljati hemogram, kinidin pa odmerjati nizko – v območju 200–600 mg dnevno. Kinidin priporočajo tudi pri bolnikih s preddvorno fibrilacijo. V urgentnih razmerah, pri bolniku z električnim viharjem, priporočajo **izoproterenol** v infuziji (raven IIa), ki deluje antiaritmično s tem, da poveča pozni kalcijev ionski tok v miocitu. Za preprečevanje sprožitve ICD so bili učinkoviti še: *cilostazol* (zaviralec fosfodiesteraze III), *denopamin* (selektivni agonist receptorjev beta-1) in *bepiridil* (zaviralec kalcijevih kanalčkov), toda enako kot kinidin niso dostopni (27). Če farmakološko zdravljenje ni učinkovito, opravimo lahko **katetrsko ablacijo** v epikardnem in endokardnem področju iztočnega dela desnega prekata (29,30). Tam iščemo področja z lastnostmi počasnega prevoda – fragmentirane elektrograme nizkih amplitud ter morebitna žarišča dodatnih prekatnih utripov, ki prožijo

prekatne tahiaritmije. Ta področja z ablacijo odpravimo in električno homogeniziramo. S katetrsko ablacijo so dosegli normalizacijo EKG in prekinitev napadov VF v 81 % po prvem posegu in v 96 % po drugem (31). Od resnih zapletov omenjajo tamponado (v 2,5–5,6 %). Pri bolniku brez simptomov odločno odsvetujejo preventivno katetrsko ablacijo teh področij (11).

3.4 Pregled značilnosti naše družine

Pri prvem preiskovancu smo ugotovili Brugadov sindrom na temelju: a) srčnega zastoja zaradi VF zunaj bolnišnice, b) pozitivnega rezultata ajmalinskega testa, c) prevodne bolezni (pomembno se je poslabšala tudi med ajmalinskim testom), č) odsotnosti druge srčne bolezni, d) s PES sprožene VF in končno, e) pozitivnega genetskega testa, s katerim smo ugotovili verjetno patogeno različico v genu *SCN5A*, ki doslej še ni bila opisana in se je izkazala za družinsko različico.

Srčni zastoj zaradi VF med telesnim naporom, ko prevladuje simpatična avtonomna aktivnost, ni značilnost Brugadovega sindroma. Spominja na mehanizme, ki jih vidimo pri strukturni srčni bolezni (prožena aktivnost, kroženje depolarizacije in nato VF). Pri dogodku navzoči zdravnik tudi ni poročal o spremenjeni veznici ST, ki bi kazala na Brugadov znak ali akutno ishemijo (vedno iščejo najprej spremembe ST, saj je akutna ishemija najpogostejši vzrok srčnega zastoja v takšnih okoliščinah). Tudi opis očitve je potrdil, da je bila verjetno prva motnja srčnega ritma VT ali tudi preddvorna fibrilacija z aberantnim prevodom, ki je šele nato prešla v VF. Možni aritmogeni dejavniki so bili še: zaužita energijska pijača (kofein), pregrevanje telesa, neustrezno nadomeščanje elektrolitov in vode ob intenzivnem znojenju ter sorazmerno kratek čas repolarizacije (QTc) (Slika 3). Kratek čas QTc in torej spremenjena repolarizacija ob izraženi prevodni bolezni je možni dodatni aritmogeni dejavnik. V strokovni literaturi podobnega primera nismo zasledili.

Prevodna bolezen in blaga strukturna bolezen srca sta po novjših podatkih lahko sestavni del Brugadovega sindroma, kar je v skladu z ugotovitvami pri naših družinskih članih s pozitivnim genotipom (Slika 5) (3,17). Zdi se, da ti procesi napredujejo počasno. Tudi uspešna sprožitev in prekinitev VT s stimulacijo pri

članu družine z močno izraženo prevodno boleznijo srca je v skladu s temi novjšimi spoznanji (III.9, Slika 3 in 4). Zaradi preddvorne prevodne bolezni je več možnosti tudi za pojav preddvorne fibrilacije, katere incidenca je pri bolnikih z Brugadovim sindromom visoka - do 38-odstotna (32). V naši družini preddvorne fibrilacije doslej še nismo dokumentirali.

4 Zaključek

Brugadov sindrom je dedna srčna kanalčkopatija s pomembnim tveganjem za nenadno smrt zaradi VF. Patofizioloških mehanizmov bolezni še ne poznamo dovolj, gotovo pa je udeleženih več dejavnikov. Obravnava preiskovanca s sumom na Brugadov sindrom je stopenjska in zahtevna, saj sta pravilna diagnoza in ocena tveganja za nenadno srčno smrt izjemnega pomena za pravilno odločitev glede vsaditve ICD. Pri tej odločitvi so pomembni dejavniki: a) starost in spol bolnika, b) nenadna smrt pri mlajših članih družine, c) pravilna opredelitev sinkope, č) spontan *Brugadov znak* in njegova pravilna razpoznavna, d) zabeležene prekatne tahiaritmije in zlasti e) rezultat *genetskega testiranja SCN5A* za hitri natrijev kanalček Nav1.5. Test *programirane prekatne stimulacije* in *podkožna beležnica EKG* sta nam lahko v dodatno pomoč pri tej odločitvi. Farmakološko zdravljenje s *kinidinom*, v zadnjem času pa tudi *katetrsko ablacija*, sta pomembni metodi za obvladovanje visokega bremena prekatnih tahiaritmij. Z dostopnejšim in naprednejšim genetskim testiranjem bomo gotovo odkrili nove patogene in verjetno patogene različice, kar nam bo olajšalo tudi oceno napovedi izida bolezni. Takšen primer je različica heterozigotne delecije v eksonu 15, gena *SCN5A* (NM_000335.5):c.2271del, p.(Ile759PhefsTer6), ki smo jo odkrili v slovenski družini in se lahko klinično izrazi kot VF v okoliščinah intenzivnega telesnega napora. Pri prvem bolniku smo ugotovili tudi sorazmerno kratek čas QTc, kar je novo opažanje. Njegov pomen pa je še nejasen. Nedvomno se bomo s pridobljenimi izkušnjami lažje spoprijeli z obravnavo novih bolnikov s tem sindromom v Sloveniji.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1391-6. DOI: [10.1016/0735-1097\(92\)90253-J](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253-J) PMID: [1309182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1309182/)
- Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665-94. PMID: [28431071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431071/)
- De Raffele M, Di Domenico A, Balla C, Vitali F, Boccadoro A, Pavasini R, et al. Structural abnormalities in Brugada syndrome and non-invasive cardiac imaging: A systematic review. *Biology (Basel)*. 2023;12(4):606. DOI: [10.3390/biology12040606](https://doi.org/10.3390/biology12040606) PMID: [37106806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37106806/)
- Postema PG, Wilde AA. Aging in Brugada syndrome: what about risks? *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(1):68-70. DOI: [10.1016/j.jacep.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.05.014) PMID: [29759697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759697/)
- Isbister JC, Gray B, Offen S, Yeates L, Naoum C, Medi C, et al. Longitudinal assessment of structural phenotype in Brugada syndrome using cardiac magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm O2*. 2022;4(1):34-41. DOI: [10.1016/j.hroo.2022.10.004](https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.10.004) PMID: [36713046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36713046/)
- Garcia-Elias A, Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):692. DOI: [10.3390/ijms19030692](https://doi.org/10.3390/ijms19030692) PMID: [29495624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495624/)
- Liantonio A, Bertini M, Mele A, Balla C, Dinioi G, Selvatici R, et al. Brugada syndrome: more than a monogenic channelopathy. *Biomedicines*. 2023;11(8):2297. DOI: [10.3390/biomedicines11082297](https://doi.org/10.3390/biomedicines11082297) PMID: [37626795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37626795/)
- Wilde AA, Amin AS. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):569-79. DOI: [10.1016/j.jacep.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.03.006) PMID: [29798782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29798782/)
- Pannone L, Bisignani A, Osei R, Gauthey A, Sorgente A, Vergara P, et al. Genetic testing in children with Brugada syndrome: results from a large prospective registry. *Europace*. 2023;25(5):1-10. DOI: [10.1093/europace/euad079](https://doi.org/10.1093/europace/euad079) PMID: [37061847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37061847/)
- Doundoulakis I, Pannone L, Chiotis S, Della Rocca DG, Sorgente A, Tsioufis P, et al. SCN5A gene variants and arrhythmic risk in Brugada Syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2024;21(10):1987-97. DOI: [10.1016/j.hrthm.2024.04.047](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.04.047) PMID: [38614189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38614189/)
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. DOI: [10.1093/eurheartj/ehac262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262) PMID: [36017572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017572/)
- Wilde AA, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al.; Document Reviewers; Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS).. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022;24(8):1307-67. DOI: [10.1093/europace/euac030](https://doi.org/10.1093/europace/euac030) PMID: [35373836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35373836/)
- Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, Krahn AD, Wilde AA. Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway? *Eur Heart J*. 2021;42(11):1073-81. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa1051](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1051) PMID: [33421051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421051/)
- Wülfers EM, Moss R, Lehrmann H, Arentz T, Westermann D, Seemann G, et al. Whole-heart computational modelling provides further mechanistic insights into ST-elevation in Brugada syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024;51. DOI: [10.1016/j.ijcha.2024.101373](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101373) PMID: [38464963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38464963/)
- Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):606-16. DOI: [10.1161/CIRCEP.111.964577](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964577) PMID: [22715240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22715240/)
- Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AA. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(4):205-15. DOI: [10.1038/s41569-019-0266-2](https://doi.org/10.1038/s41569-019-0266-2) PMID: [31582838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582838/)
- Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(9):1046-59. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.06.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.037) PMID: [30139433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30139433/)
- Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, Raju H, Bastiaenen R, Wijeyeratne Y, et al. The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1204-14. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.01.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.031) PMID: [29544603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544603/)
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. DOI: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30) PMID: [25741868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/)
- Honarbaksh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY, et al.; Brugada Syndrome Risk Investigators. A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(2):210-22. DOI: [10.1016/j.jacep.2020.08.032](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.032) PMID: [33602402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602402/)
- Probst V, Goronflot T, Anys S, Tixier R, Briand J, Berthome P, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(17):1687-95. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa763](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa763) PMID: [33289793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289793/)
- Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, Kirchhof P, Ribbing M, Wasmer K, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J*. 2003;24(12):1104-12. DOI: [10.1016/S0195-668X\(03\)00195-7](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00195-7) PMID: [12804924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804924/)
- Tasič J, Šinkovec M. Brugadov sindrom. In: Šinkovec M, 1955-, Antolič B, Poglajen G, Tasič J, Toplišek J, Žižek D, et al., eds. *Genetski vzroki aritmij in kardiomiopatij*. Ljubljana: Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center; 2018.
- Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, Nogami A, Cheniti G, Duchateau J, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Circulation*. 2019;140(18):1477-90. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039022](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039022) PMID: [31542949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542949/)
- Scrocco C, Ben-Haim Y, Devine B, Tome-Esteban M, Papadakis M, Sharma S, et al. Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: A United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm*. 2022;19(1):70-8. DOI: [10.1016/j.hrthm.2021.08.034](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.034) PMID: [34487893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487893/)
- Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*. 2016;133(7):622-30. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885) PMID: [26797467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797467/)
- Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(3):386-405. DOI: [10.1016/j.jacep.2021.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.12.001) PMID: [35331438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331438/)
- Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, Fouchard S, le Marec H, Maury P, et al. The QUIDAM study: hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm*. 2017;14(8):1147-54. DOI: [10.1016/j.hrthm.2017.04.019](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.019) PMID: [28411139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411139/)
- Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108(8):925-8. DOI: [10.1161/01.CIR.0000088781.99943.95](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000088781.99943.95) PMID: [12925452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12925452/)

30. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123(12):1270-9. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612) PMID: [21403098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403098/)
31. Nademanee K, Chung FP, Sacher F, Nogami A, Nakagawa H, Jiang C, et al. Long-Term Outcomes of Brugada Substrate Ablation: A Report from BRAVO (Brugada Ablation of VF Substrate Ongoing Multicenter Registry). *Circulation*. 2023;147(21):1568-78. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063367](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063367) PMID: [36960730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960730/)
32. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(12):1149-53. DOI: [10.1016/j.jacc.2007.10.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.062) PMID: [18355651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355651/)