

DOENÇA DE BRUGADA: CRONOLOGIA DA DESCOBERTA E PATERNIDADE. OBSERVAÇÕES PRELIMINARES E ASPECTOS HISTÓRICOS

Autores:

- * Dr. Andrés R. Pérez Riera**
- ** Dr. Edgardo Schapachnik**
- *** Prof. Dr. Celso Ferreira**

* Professor Colaborador da Universidade do ABC - Santo André - SP - Responsável pelo setor de eletrovetorcardiografia. São Paulo - Brasil

** Chefe do ambulatório de Chagas do Hospital Geral de Agudos. Buenos Aires - Argentina

*** Professor Titular de Cardiologia da Universidade do ABC - Santo André - SP - São Paulo - Brasil

Palavras chaves: Doença de Brugada; síndrome de Brugada; “pré-história”; História.

CONTATO

Prof. Dr. Andrés R. Pérez Riera.

Rua Sebastião Afonso 885 -Jardim Miriam- CEP: 04417-100

São Paulo, Brasil. Fone : (011) 5621-2390 – FAX (011) 5506-0398.

Email: riera@uol.com.br

OBSERVAÇÕES PRELIMINARES: “PRÉ-HISTÓRIA”

A meados do século XX (1953); Osher e Woff reparam na patente eletrocardiográfica de bloqueio de ramo direito (BRD) associada a supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas sendo na oportunidade consideradas como variantes normais, não tendo realizado relação alguma com a morte cardíaca súbita (MCS)(1).

Em 1975, Calo **(2)** faz referência a uma tríada eletrocardiográfica composta por: onda R', supradesnivelamento do segmento ST e onda T negativa nas precordiais direitas coincidente com as características do atualmente conhecido padrão eletrocardiográfico Brugada, considerando-a uma variante normal.

Na década dos 80 o Centro para o Controle de doenças de Atlanta observa incidência anormalmente elevada de MCS em refugiados asiáticos que imigraram para America do Norte procedentes do nordeste da Tailândia. Esta forma de MCS é conhecida neste País como Lai Tai (morte durante o sono). Aproximadamente duas décadas depois concluiu-se que a entidade conhecida como "Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome" (SUNDS) era decorrente de um alelo pertencente ao mesmo gene (SCN5A) da doença de Brugada **(3)**.

Em 1986 o Prof Pedro Brugada recebe o primeiro paciente uma criança caucasiana polonesa que sofrera repetidos episódios de síncope e com ECG típico. Apresentava como antecedentes familiares a MCS de sua irmã pese ter sido tratada com associação de implante de marcapasso e amiodarona.

Em 1989 um paciente com ECG caraterístico fora catalogado como sendo portador da síndrome de repolarização precoce **(4)**.

Em 1991 adicionando mais 2 casos Pedro e Josep Brugada apresentaram em forma de resumo ("abstract") na reunião do NASPE uma nova síndrome clinico-cardiológica caraterizada pela associação de BRD, supradesnivelamento persistente do segmento ST, intervalo QT normal e MCS**(5)**..

OBSERVAÇÕES INICIAIS E A EVOLUÇÃO CRONOLÓGICA : "HISTÓRIA"

Em 1992, os irmãos da catalunha (Espanha) Pedro e Josep Brugada apresentam a primeira descrição da entidade adicionando mais quatro pacientes a descrição inicial totalizando oito **(6)**. Esta seria a última entidade clinico-cardiológica identificada no século XX**(7)**.

Um ano mais tarde; Sumiyoshi et al**(8)** identificam na síndrome descrita pelos irmãos Brugada como sendo uma variante de fibrilação ventricular idiopática (FVI) e no mesmo ano Proclamer e col **(9)** descrevem um caso interrogando a possibilidade de tratar-se da nova síndrome arritmica com as características da descrita pelos irmãos Brugada. No mesmo ano; autores Italianos de centros diferentes referem que a pretendida nova entidade é apenas uma forma “minor” inicial ou “concealed forms” de dispasia/cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito**(10-11)**. No mesmo ano, os irmãos Brugada, numa revista italiana (G Ital Cardiol) respondem aos colegas de Padua e Nacarella que não confundam as coisas uma vez que na nova entidade não existe cardiopatia estrutural subjacente**(12)**.

Em 1994 Ferraccini e col**(13)** reportam um caso de FVI associado a BRD e supradesnivelamento do segmento ST e no mesmo ano, Bjerregaard e col **(14)** reportam síncope recorrentes num paciente portador de onda J proeminente.

Em 1995 Tada e col. **(15)** destacam a importância do supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas em pacientes com FVI e Tohyou e col **(16)** analisam a incidência do BRD com supradesnivelamento do segmento ST na população normal. Neste mesmo ano D’Onofrio e col **(17)** publicam artigo interrogando se a patente eletrocardiográfica de BRD associada a supradesnivelamento do segmento ST de V₁ a V₃ em todos os casos corresponderia a uma síndrome diferente.

Em 1996, Gan-Xin Yan e Charles Antzelevitch**(18)** em artigo onde abordam as bases celulares da onda J do ECG utilizam pela primeira vez o epônimo Brugada para descrever a síndrome descoberta quatro anos antes. No mesmo ano, Kobayashi e col**(19)** denominam as típicas manifestações eletrocardiográficas da nova entidade como “tipo Brugada” e Miyazaki e col**(20)** destacando a modulação autonômica do supradesnivelamento do segmento ST em pacientes com a síndrome descrita pelos Brugada empregam o epônimo com o fizeram Yan e Antzelevitch. No mesmo ano, Shimada emprega o epônimo ao reportar um caso da entidade que apresentara taquicardia ventricular monomórfica (TVM)**(21)**. Esta é a primeira referência de um caso de doença de Brugada com TVM. Em pouco tempo o Dr Bartolo Martini do grupo de pesquisadores de

Pádua reivindica a paternidade da descoberta assinalando que eles teriam descrito a entidade três anos antes em 1989(22). Neste trabalho, os autores reportam as manifestações eletrocardiográficas como possuindo uma possível relação com a MCS, porém, concluem que existe nestes casos uma doença estrutural: a displasia/cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito(DAVD) e não reconhecem estar perante uma nova entidade sem substrato orgânico subjacente. Adicionalmente; dos 6 pacientes mostrados no mencionado artigo apenas o paciente 3 possuía o típico padrão eletrocardiográfico referido pelos irmãos Brugada ((23-24).

Em 1996, Corrado e col(25) levantam a hipótese da existência de uma sub população de DAVD que denominaram (“concealed forms”) que se apresentaria com as características eletrocardiográficas típicas da nova entidade proposta, incluindo a presença da forma polimórfica de taquicardia ventricular. No mesmo ano, autores como Ohe e Fontaine seguiram a mesma linha que mais tarde se demonstrou ser equivocada (26-27). Mesmo assim, as alterações do tono autonômico vago-simpático apenas se constituíam de fator desencadeante, mas não seriam a causa da entidade.

Em 1997 Kobayashi e col (28) realizam a primeira descrição da existência de um inbalace autonômico na doença de Brugada utilizando a técnica de neuroimagem com cintilografia utilizando o I^{123} metaiodobenzilguanidina. As técnicas de neuroimagem com ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG) assinalam a existência de disautonomia pre-sináptica no coração(29-30-31) .

Em 1997 Chinusi e col (32) fazem o primeiro relato mostrando o efeito variável da diisopiramida na indução de arritmias ventriculares em pacientes portadores da doença de Brugada ao atuar sobre o canal I_{to} por vezes aumentando o supradesnivelamento do segmento ST e eventualmente normalizando-o.

Em 1998, o reconhecimento da doença de Brugada como entidade tornou-se incontestável quando Chen e col (33) ao identificam três mutações no gene *SNC5A* do cromossomo 3p21-p24, responsável pela doença de Brugada que afeta a subunidade alfa do canal de Na^+ .

As mutações encontradas foram:

- 1) mutação por erro de leitura (**Missence mutation**): esta mutação afeta o exon 28 e nela, o aminoácido glutamina é trocada por leucina no codón 567 (L567Q) entre o domínio I e II do canal de Na⁺. A mutação determinam aumento momentâneo na entrada do cátion durante a fase zero com aceleração da recuperação a partir do estado de inativação.
- 2) Mutação estrutural (“**frameshift mutation**”) a qual consite na subtração de um nucleótido no gene SCN5A .
- 3) “**Splice-donor mutation**” ou mutação que acompanha ao doador que afeta o intron 7 e introduz duas bases de AA;

As duas últimas ocasionam uma falha do funcionamento do canal.

No mesmo ano pela primeira vez, Nakamura e col (**34**) mostram que os antiarrítmico da classe IC flecainida e pilsicadina podem ocasionar elevação do segmento ST na parede inferior. Mais tarde se demonstraria que o supradesnivelamento do segmento ST pode manifestar em forma espontânea nesta parede. na doença de Brugada.

Makita e col (**35**) mostram a importância da “esquecida” subunidade acessória beta 1 do canal de Na⁺. Assim, os autores mostram que uma alteração na relação das subunidades alfa/beta influencia no estado funcional do canal de Na⁺ por ocasionar uma mayor superposição dos estados de ativação e inativação criando-se uma corrente de janela na T1620M e conseqüentemente na deflagração da FV.

Dr Tagaki e col(**36**) descrevem pela primeira vez utilizando a tomografia computadorizada ultrarrápida descrevem em 81% de uma série de 26 pacientes anormalidades na movimentação da parede do ventrículo direito localizada principalmente na via de saída (17 pacientes) ou na parede inferior (4 pacientes) interrogando a natureza funcional da entidade.

Ano1999

Pela primeira vez Blazer e col (**37**) incluem a doença de Brugada dentro do capítulo das doenças dos canais iônicos ou canalopatias . Os autores mostram que os canais afetados na doença de Brugada são primariamente o rápido de Na⁺ e em forma secundária o canal de saída inicial de K⁺, ou em fase 1 (“ transient outward current) canal I_{to} ou canal sensível a 4 aminopiridina “4 aminopyridine” e o canal de entrada lenta Ca²⁺ em fase 2 ou tipo L(“ L-type slow or long-lasting” calcium channel I_{Ca-L type} I_{Ca²⁺-L}”).

Neste ano Bezzina e col(38) identifica uma única mutação no canal de Na⁺ responsável tanto da doença de Brugada quanto da síndrome do QT longo congênita. Desta forma se consolida o conceito que ambas entidades são alélicas por compartilharem o mesmo locus.

ANO 2000

Neste ano o Dr Takanori Ikeda e col(39) identifica os marcadores não invasivos de valor na estratificação do risco na doença de Brugada. Os autores concluem que apenas o ECG-AR e não assim a dispersão do intervalo QT ou a microalternância da onda T possui valor para identificar os pacientes de alto risco. Determinam que o ECG-AR possui sensibilidade de 89%, especificidade de 50% valor preditivo positivo de 70% e negativo de 77% para a presença de potenciais tardios (LP "late potentials"). Os autores não encontraram correlação com o grau de supradesnivelamento do segmento ST e o intervalo HV Um ano mais tarde o mesmo grupo de pesquisadores confirma no JACC os resultados anteriores(40).

A Dra Silvia Priori e col (41) em estudo prospectivo de um numeroso universo realizado em 52 famílias llega as seguintes conclusões

- 1) os individuos assintomáticos com padrão eletrocardiográfico tipo Brugada apresentam muito baixo risco de MCS;
- 2) os sintomáticos com MCS abortada apresentam 23% de taxa de mortalidade num seguimento médio de 33 meses;
- 3) a mutação genética pode ser identificada em 15% dos casos;
- 4) o estudo eletrofisiológico positivo possui uma acurácia de 50%;
- 5) as provas farmacológicas possuem uma acurácia de apenas 35% nos portadores assintomáticos.

Nishizaki e col (42) mostram o efeito da insulina sobre o supradesnivelamento do segmento ST na entidade.

Ano 2001:

Em maio deste ano Dr. Ihor Gussak e Hammill elaboram os critérios maiores e menores diagnósticos da entidade (43). Os autores propõem que a presença de um critério maior e um menor fazem o diagnóstico. Consideram como maiores o padrão eletrocardiográfico em paciente sem doença estrutural e a positividade da prova farmacológica e como critérios menores a presença de história familiar positiva, síncope de origem desconhecido, episódio documentado de TV/FV, indutibilidade no estudo eletrofisiológico e positividade do estudo genético (a ser definido).

Ano 2002

Este ano estudos genéticos realizados por Vatta et al (44). demonstraram que a síndrome da MCS noturna não explicada, conhecida com a sigla SUNDS, do inglês “Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome” e a doença de Brugada são fenotípica, genética e funcionalmente idênticas e alélicas uma vez que ambas afetam o mesmo gene SCN5A.

No mês de novembro transcorreu o primeiro simpósio virtual sobre a síndrome de Brugada dez anos de história (**VIRTUAL SYMPOSIUM ABOUT THE BRUGADA SYNDROME: TEN YEARS OF HISTORY: 1992/2002**) <http://www.brugada-symposium.org/> (45) que logra extraordinária repercussão mundial onde se realizaram atualizações de pontos relevantes da entidade a cargo de especialistas de nível internacional, tendo como Presidentes de Honra Pedro, Josep e Ramón Brugada; como Presidente do Comitê Científico o Dr. Andrés Ricardo Pérez Riera e do Comitê Organizador o Dr. Edgardo Schapachnik. O evento aborda a investigação básica, a genética, os métodos complementares para o diagnóstico; mostra pela primeira vez um vetorcardiograma da entidade, a electrofisiología, se discutem as recomendações para a prática esportiva e o tratamento.

O material, disponível, foi organizado em Conferências elaboradas pelos de Membros do Comitê de Honra e artigos escritos pelos mais destacados especialistas da área, reportes de casos e uma mesa redonda pelo Radio via internet. É possível até hoje acessar ao simpósio pela internet <http://www.brugada-symposium.org/>

Durante o evento foi proposta a mudança de categoria da entidade de síndrome para doença fundamenta em que possui os critérios da definição de doença isto é: toda condição que afeta animais ou plantas causando interrupção ou modificação de sua performance como resposta a

fatores ambientais, agentes específicos, **defeitos genéticos** ou a combinação destes e quando presente pelo menos dois destes critérios:

- 1) agente etiológico conhecido;
- 2) **defeito genético identificado**;
- 3) **conjunto de sinais e sintomas característicos** ou alterações anatômicas compatíveis ou
- 4) combinação dos anteriores.

Ano 2003

Atarashi e col(46), propõem novos critérios eletrocardiográficos que assinalam elevado risco de FV na doença de Brugada de um universo de 60 pacientes extraído do registro Japonês da síndrome de Brugada. Assim; os autores estabelecem que:

- 1) Onda S de duração = ou > que 80ms em V₁ possui um valor predictivo de 40.5% e predictivo negativo de 100% para FV com 100% de sensibilidade;
- 2) Supradesnivelamento do segmento ST em V₂ de 80ms ou > medido desde o ponto J possui valor preditivo positivo de 37.8% e preditivo negativo de 100% para FV com 100% sensibilidade. sendo ambos critérios altamente específicos indicadores de FV na entidade.

Conclusões:

Esta intrigante entidade clínico-cardiológica, a última descrita no século XX denominada inicialmente síndrome do bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST de V₁ a V₂ ou V₃ e morte súbita é geneticamente determinada, de maneira autossômica dominante e afeta a subunidade alfa do canal de Na⁺ por alteração no cromossomo 3 e mutação no gene SCN5A.

No diagnóstico clínico consideram-se critérios maiores o padrão eletrocardiográfico mencionado em paciente sem doença estrutural e a positividade das provas farmacológicas.

Como critérios menores, a história familiar positiva, presença de síncope de origem desconhecida, episódio documentado de TV/FV, indutibilidade no estudo eletrofisiológico e positividade do estudo genético.

A antiga tecnologia do ECG com mais de um século de existência continua a ser o método complementar de maior valor na confecção do diagnóstico e se sugerem atualmente novos critérios eletrocardiográficos que assinalam elevado risco de aparecimento dos episódios de FV.

O ECG-AR; derivado do anterior, mostrou-se de elevada sensibilidade; razoável especificidade e aceitável valor preditivo positivo e negativo quando da presença de potenciais tardios.

A história natural assinala prognóstico sombrio nos sintomáticos com elevado índice de MCS arritmica secundária a surtos de taquicardia ventricular polimórfica muito rápida que degeneram em FV.

Os assintomáticos com apenas o padrão eletrocardiográfico tipo Brugada possuem baixo risco.

As provas farmacológicas com os bloqueantes do canal de sódio possuem valor preditivo positivo com acurácia de 35% em portadores assintomáticos.

O prognóstico parece depender mais dos fatos clínicos em quanto o estudo eletrofisiológico positivo possui uma acurácia de apenas 50%.

Postulamos que a entidade seja elevada a categoria de doença por possuir um conjunto de sinais e sintomas característicos e defeito genético identificado.

Referências

- 1) Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *J Med Sci* 1953; 226:541-545.
- 2) Calo AA, The triad secondary R wave, RS-T segment elevation and T waves inversion in right precordial leads: a normal electrocardiographic variant. *G Ital Cardiol* 1975;5:955-960.
- 3) Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002 1;11:337-345
- 4) Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 116:1203-1209.

- 5) Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death (abstr). *PACE* 1991;14:746.
- 6) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20: 1391-1396.
- 7) Pérez Riera AR, Fortunato de Cano S, Fleury de Padua Neto LA, Schapachnik E. Síndrome de Brugada: Nuevos conceptos y expectativas futuras. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:652-662.
- 8) Sumiyoshi M, Nakata Y, Hisaoka T. A case of idiopathic ventricular fibrillation with incomplete right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Jpn Heart J* 1993, 34: 661-666.
- 9) Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA, Nucifora R. Fibrillazione ventricolare recidivante, blocco di branca destra, persistent sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3: una nuova sindrome aritmica? Descrizione di un caso clinico. *G Ital Cardiol* 1993, 23: 1211-1218.
- 10) Nacarella F. Malignant ventricular arrhythmias in patients with a right bundle branch block and persistent ST segment elevation in V1-V3: A probable arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. *G Ital Cardiol* 1993, 23: 1219-1222.
- 11) Martini B, Nava A, Canciani B, Thiene G. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:633 (letter).
- 12) Brugada P, Brugada J. Do not get confused, please. *G Ital Cardiol* 1993 (letter).
- 13) Ferracci An, Fromer M, Schlaepfer J, Pruvot E, Kappenberger I. Fibrillation ventriculaire primitive et récidence précoce. A propos d'un cas associant bloc de branche droit et sus-décalage persistant du segment ST. *Arch Mal Coeur* 1994, 87: 1359-1362.
- 14) Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, et al. Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J* 1994, 127:1426-1430.

- 15) Tada H, Aihara N, Ohe T, et al. New insights in idiopathic ventricular fibrillation patients with right precordial ST segment elevation. *Circulation (abstract)* 1995, 4: 281.
- 16) Tohyou Y, Nakazawa K, Ozawa A, et al. A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population. *Jpn J Electrocardiol* 1995;15:223-226.
- 17) D'Onofrio A, Cuomo S, Musto B, Boccalatte A. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation in V1-V3 and sudden cardiac death: always a distinct syndrome? *G Ital Cardiol* 1995;25:1171-1175.
- 18) Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996, 93: 372-379.
- 19) Kobayashi T, Shintani U, Yamamoto T, et al. Familial occurrence of electrocardiographic abnormalities of the Brugada-type. *Intern Med* 1996;35:637-640.
- 20) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27: 1061-1070.
- 21) Shimada M, Miyazaki T, Miyoshi S, et al. Sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *Jpn Circ J* 1996;60:364-370.
- 22) Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Dalla Volta S. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989;116:1203-1209.
- 23) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, Pérez Riera AR. Brugada Syndrome A Decade of Progress. *Circ Res.* 2002;91:1114-1118.
- 24) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1665-1671.
- 25) Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27: 443-448.

- 26) Ohe T. Idiopathic ventricular fibrillation of the Brugada type: an atypical form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Intern Med 1996;35:595 (editorial.)
- 27) Fontaine G. Familial cardiomyopathy associated with right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol 1996;28:540-541 (letter).
- 28) Kobayashi H, Ohonish S, Momosi M, Kusakabe K, Okawa T. Characteristic findings of I-123MIBG scintigraphy in patients with Brugada syndrome Circulation (abstract) 1997; p 152.
- 29) Agostini D, Scanu P, Loiselet P, et al. Iodine-123metaiodobenzylguanidine SPECT of regional cardiac adrenergic denervation in Brugada syndrome. J Nucl Med 1998; 39:1129-1132.
- 30) Riemann R, Matheja P, Wichter T, et al. Locally reduced cardiac I-123-meta-iodobenzylguanidine (I-12MIBG)uptake in Brugada syndrome. 5th International Conference of Nuclear Cardiology (ICNC5) Viena Austria MAY 2 - 5, 2001 HOFDURG CENTER.
- 31) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. Circulation 2002;105:702-706.
- 32) Chinushi M, Aizawa Y, Ogawa Y, Shiba M, Takahashi K. Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome Journal of Electrocardiography 1997; 30: 133-134.
- 33) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada P, Brugada J, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998;392:293-296.
- 34) Nakamura W, Segawa K, Ito H, Tanaka S, Yoshimoto N. Class Ic antiarrhythmic drugs, flecainide and pilsicainide, produce ST segment elevation simulating inferior myocardial ischemia. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:855-858.
- 35) Makita N, Shirai N. Mutant cardiac Na⁺ channel alpha subunit (T1620M) of an idiopathic ventricular fibrillation family exhibits altered functional association with beta1 subunit. Circulation 1998, abstract 275.
- 36) Tagaki M, Aihara N, Taguchi A, et al. Localized right ventricular morphological abnormalities in patients with Brugada syndrome by ultrafast computed tomography

- and magnetic resonance imaging. Is Brugada syndrome truly idiopathic? *Circulation* 1998, abstract 848.
- 37) Balser JR. Sodium "channelopathies" and sudden death: Must you be so sensitive? *Circ Res* 1999;85:872-874.
- 38) Bezzina C, Veldkamp MW, van den Berg MP, et al. A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndrome. *Circ Res* 1999;85:1206-1213.
- 39) Ikeda T, Sakata T, Sakabe K, et al. Noninvasive risk stratification markers in the Brugada syndrome: Comparison of late potentials, T-wave alternans and QT dispersion. *PACE* 2000;23:731.
- 40) Ikeda T, Sakurada H. and Sakabe K. et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada Syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1628-1634.
- 41) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Clinical and genetic heterogeneity of the right bundle branch block and ST segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-2515.
- 42) Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, et al. Effect of insulin on ST segment elevation in Brugada syndrome. *Circulation* 2000;102:585.
- 43) Gussak I, Hammill SC.: Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1635-1638.
- 44) Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002 1;11:337-345.
- 45) Pérez Riera AR, Schapachnik E, VIRTUAL SYMPOSIUM ABOUT THE BRUGADA SYNDROME: TEN YEARS OF HISTORY: 1992/2002 <http://www.brugada-symposium.org/>
- 46) Atarashi H, Ogawa S, For The Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG Criteria for High-Risk Brugada Syndrome. *Circ J* 2003 ;67:8-10.