

Università degli studi del Molise



Dottorato di ricerca in medicina traslazionale e clinica

Comparsa di Pattern di Brugada tipo 1 durante la prova da sforzo in un giovane atleta

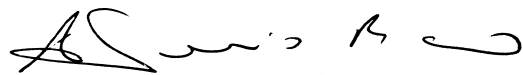
Relatore

Chiar.mo Prof. Germano Guerra



Candidato

Dott. Antonio Bianco



Anno accademico
2021-2022

a fagiolin

Indice

Introduzione	pg 4
Definizione	pg 5
Indagini diagnostiche	pg 7
1.1 Test con farmaci bloccanti i canali del sodio.....	pg 7
1.2 Indagini genetiche	pg 7
1.3 Imaging cardiaco	pg 8
1.4 La stimolazione ventricolare programmata	pg 9
1.5 La stratificazione del rischio	pg 9
Terapia	pg 10
SB e attività sportiva	pg 10
Diagnosi differenziale importante per il medico dello sport	pg 10
Caso Clinico	pg 12
Discussione	pg 16
Conclusioni	pg 18
Bibliografia	pg 19

Introduzione

La sindrome di Brugada (SB) è una malattia genetica dei canali ionici caratterizzata elettrocardiograficamente da sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) che si associa ad aritmie ventricolari maligne causa di sincope e/o a morte cardiaca improvvisa in soggetti con cuore apparentemente sano. Nei soggetti asintomatici con ECG caratteristico andrebbe invece utilizzata la definizione di pattern di Brugada (PB).

Generalmente, nella SB, l'aumento della frequenza cardiaca durante esercizio riduce il sopraslivellamento del tratto ST, invece durante la fase di recupero, per aumento del tono vagale, si ha un'elevazione del tratto ST (3).

Il lavoro descrive il raro caso di comparsa del sopraslivellamento del tratto ST convesso nelle precordiali destre durante la prova da sforzo in un giovane atleta, asintomatico, giunto presso l'ambulatorio di medicina dello sport dell'Università del Molise per il rilascio della certificazione non agonistica che ha posto il sospetto, poi confermato con test farmacologico con farmaci bloccanti i canali del sodio, di PB di tipo 1.

Definizione

La SB è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante con penetranza età e sesso dipendente, caratterizzata elettrocardiograficamente da sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) e della spiccata tendenza a sviluppare tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali, in soggetti con cuore apparentemente normale (1).

Nei soggetti asintomatici con ECG caratteristico andrebbe invece utilizzata la definizione di Pattern di Brugada (PB).

La prevalenza di SB nella popolazione generale è di 1/5 casi su 10,000 abitanti in Europa, mentre sale a 12 casi su 10,000 abitanti nel Sud-Est Asiatico.

Le manifestazioni cliniche della malattia sono più comuni nei soggetti adulti e più frequenti negli uomini rispetto alle donne (2). Essa può complicarsi con aritmie ventricolari maligne (fibrillazione ventricolare, episodi parossistici di torsione di punta, tachicardia ventricolare monomorfa) causa di sincopi e/o morte improvvisa (3-4).

L'età media per gli episodi di morte improvvisa si aggira intorno ai 40 anni ed è più frequente nei pazienti che avevano già avuto una sincope (5).

Le alterazioni elettrocardiografiche nella SB registrabili nelle derivazioni V1-V3 sono di tre tipi: (6-7)

Tipo 1 a morfologia convessa “Coved” caratterizzato da ST sopraslivellato (> 2 mm), convesso, ad andamento discendente e onda T negativa

Tipo 2 a sella “Saddle Back” caratterizzato da ST sopraslivellato (> 2 mm), a sella, seguito da onda T positiva

Tipo 3 con morfologia sia convessa, sia a sella, caratterizzato da ST sopraslivellato (< 2 mm) (Figura 1).

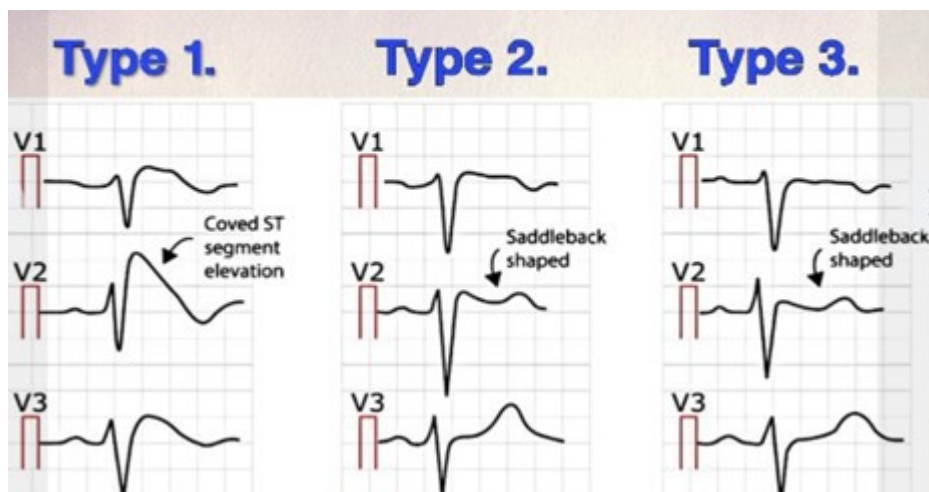


Figura 1

Solo il tipo 1 è ritenuto diagnostico dalla maggior parte degli autori. Quest'ultimo può essere presente nell'ECG basale costantemente o in modo intermittente. In alcuni casi l'ECG diagnostico può essere registrabile solo ponendo gli elettrodi delle derivazioni V1-V2 nel secondo e terzo spazio intercostale.

I tipi 2 e 3 assumono significato diagnostico solo se si alternano in tracciati diversi al tipo 1 o se vengono convertiti in pattern tipo 1 da farmaci inibitori i canali del sodio. In caso contrario come reperto isolato non hanno rilevanza diagnostica.

Indagini diagnostiche

1.1 Test con farmaci bloccanti i canali del sodio

Solo nel 25% dei casi si osserva un tracciato ECG spontaneo di tipo 1, pertanto motivo, in presenza di un sospetto ECGgrafico di fenomeno di Brugada e nello screening dei familiari di pazienti affetti da SB, si ricorre al test con farmaci bloccanti i canali del sodio. Il test con farmaci antiaritmici bloccanti i canali del sodio (ajmalina, fecainide, propafenone e procainamide) (8) è in grado di slantizzare il PB. Il meccanismo d'azione di tali farmaci è quello di deprimere la corrente sodica, accentuando la corrente ripolarizzante Ito, con conseguente aumento dell'onda J e del soprasslivellamento del tratto ST nelle precordiali destre.

Tale test è riservato ai pazienti con ECG di tipo 2 e 3 (7) e per lo screening dei familiari di pazienti affetti da SB. Il rischio di questo test, anche se raro, è di indurre aritmie potenzialmente letali come la tachicardia e fibrillazione ventricolare (9-10).

1.2 Indagini Genetiche

La SB è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta.

Attualmente sono stati identificati otto geni:

SCN5A, GPD1L, CACNA1C, CACNB2, SCN1B, KCNE3, SCN3B, KCNJ8 responsabili della malattia e ciascun gene è responsabile di una variante (Tabella 1)

Variante	Gene	Funzione proteina
Tipo 1	SCNA5A	Subunità alfa del canale del sodio cardiaco
Tipo 2	GPD1L	Peptide simile alla glicerol-3-fosfato deidrogenasi
Tipo 3	CACNA1C	Subunità alfa del canale del calcio di tipo L
Tipo 4	CACNB2	Subunità beta-2 del canale cardiaco del calcio di tipo L

Tipo 5	SCN1B	Subunità beta-1 del canale del sodio cardiaco
Tipo 6	KCNE3	Proteina MIRP2 che riduce la corrente Ito interagendo con il canale Kv4.3
Tipo 7	SCN3B	Subunità beta-3 del canale del sodio cardiaco
Tipo 8	KCNJ8	Subunità alfa del canale del potassio sensibile all'ATP

Tabella 1

Nel 30% dei casi la mutazione riguarda il gene SCN5A (11) che codifica per la subunità alfa del canale del sodio a dipendenza di voltaggio NAV 1,5, responsabile della regolazione della corrente rapida in uscita del sodio nei cardiomiociti. La mutazione di questo gene determina la perdita di funzione della proteina causando una riduzione quantitativa dell'espressione del canale o della sua funzione.

Successivamente sono state identificate altre mutazioni a carico dei geni che codificano per il canale del calcio di tipo L CACNNA1C e CACNNB2(12) del potassio KCNJ8 e GPD1L del sodio (13) tutti responsabili della perdita di funzione di tali canali e della conseguente SB.

Allo stato attuale, i risultati dello screening genetico non hanno alcun impatto di ordine prognostico e terapeutico, se infatti il test genetico risultasse negativo, non deve essere rivalutata la diagnosi, va bensì ipotizzato che il difetto genetico è localizzato su un gene diverso, non ancora identificato (14).

1.3 Imaging Cardiaco

La SB si osserva in soggetti con cuore macroscopicamente normale, pertanto l'ecocardiogramma color Doppler e la risonanza magnetica cardiaca (RMC) non hanno un ruolo rilevante nella diagnosi di SB, ma sono utili nella diagnosi differenziale di cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro qualora vi siano ragioni per sospettarla.

1.4 La stimolazione ventricolare programmata

I pazienti affetti da SB sono più soggetti a morte improvvisa rispetto alla popolazione generale. La letteratura scientifica è fortemente divisa sulla possibilità dello studio elettrofisiologico endocavitario di riconoscere i soggetti con PB a rischio di sviluppare spontaneamente fibrillazione e tachicardia ventricolare. Alcuni autori ne sostengono fortemente il valore prognostico nei confronti della morte improvvisa e della tachicardia ventricolare (15-16-17) mentre altri lo negano (5-18).

1.5 Stratificazione rischio aritmico

L'aritmia tipicamente associata alla SB è la tachicardia ventricolare polimorfa che spesso degenera in fibrillazione ventricolare.

Attualmente i maggiori predittori del rischio aritmico sono:

- Pattern ECG tipo 1,
- precedente arresto cardiaco,
- sincope,
- storia familiare di morte improvvisa
- inducibilità di TV/FV allo studio elettrofisiologico.

La maggior parte degli autori sono concordi che l'insorgenza di aritmia maligne sia più frequente nei soggetti con pattern ECG di tipo 1 e precedente arresto cardiaco.

In un recente studio di Delise (19) su soggetti con ECG di tipo 1 (spontaneo o indotto) e in assenza di pregresso arresto cardiaco, la presenza di due o più fattori di rischio, tra familiarità per morte improvvisa, storia di sincope e inducibilità di FV allo studio elettrofisiologico è in grado di differenziare i soggetti con prognosi peggiore.

Molto dibattuto è il ruolo dello studio elettrofisiologico, a cui alcuni autori gli conferiscono un ruolo predittivo importante anche per l'impianto del defibrillatore mentre, altri lo ritengono poco affidabile e lo escludono dalla stratificazione del rischio aritmico (20).

Terapia

Attualmente l'unica terapia per prevenire la morte improvvisa nella SB è l'impianto di un defibrillatore. Le linee guida raccomandano l'impianto di un defibrillatore nei pazienti con ECG di tipo 1 (spontaneo o indotto) e un precedente arresto cardiaco (classe I), nei pazienti con ECG tipo 1 spontaneo e con storia di episodi sincopali (classe IIa) e nei pazienti asintomatici con RVG tipo 1 risultati inducibili allo studio elettrofisiologico endocavitario (classe Iib) (20).

Risultati incoraggianti si sono avuti con la chinidina e l'isoprotenerolo per prevenire eventi aritmici (fibrillazione ventricolare), ma non esistono dati che ne documentino l'efficacia nel ridurre il rischio di morte improvvisa.

SB e attività sportiva

Le linee guida COCIS negano l'idoneità sportiva agonistica ai soggetti sintomatici o asintomatici con pattern ECG tipo 1 spontaneo o indotto da farmaci (21).

Nei soggetti con pattern di tipo 2 o 3 non è controindicata l'attività sportiva, fatta eccezione per alcuni casi: storia familiare di morte improvvisa giovanile in presenza di pattern tipo 2 o 3, sincopi e pattern tipo 2 o 3, soggetti asintomatici con pattern registrabile solo al secondo spazio intercostale o ai limiti della significatività in cui il giudizio è subordinato all'esito del test farmacologico con farmaci bloccanti i canali del sodio (14).

Diagnosi differenziale importante per il medico dello sport

Numerose patologie cardiache possono accompagnarsi ad un quadro elettrocardiografico simile a quello della SB. Tra queste ricordiamo il blocco di branca destro (bbdx), infarto miocardico acuto anteriore, pericardite acuta, ripolarizzazione ventricolare precoce e la malattia aritmogena del ventricolo destro.

Nel bbdx il tratto ST non è sopraslivellato nelle derivazioni precordiali destre e l'onda r

terminale (r' o R') è sincrona con l'onda S allargata registrata nelle derivazioni DI e V6. Invece, nella SB il tratto ST è sopraslivellato in V1-V2, l' onda J è registrabile solo in queste derivazioni in prossimità della ripolarizzazione anomale e manca l'onda S allargata in DI e V6.

Nell'infarto miocardico acuto anteriore il tratto ST è sopraslivellato in V1-V3 con il massimo sopraslivellamento del punto J in V3, mentre, nella SB il massimo sopraslivellamento del punto J si ha in V2 o V1, quasi mai in V3.

Nella pericardite acuta il sopraslivellamento del tratto ST è diffuso ed esteso a tutte le derivazioni con QRS positivo a differenza della SB in cui è localizzato solo nelle precordiali destre.

Nella ripolarizzazione ventricolare precoce in atleti allenati il tratto ST sopraslivellato è ascendente/discendente e sono rilevabili notch terminali del QRS nelle derivazioni inferiori (II,III,aVF) e laterali (V4-V6,I,aVL), mentre nella SB il tratto ST sopraslivellato è discendente. Data l'importanza della ripolarizzazione precoce negli atleti Corrado et al (38-39) ha proposto una formula per identificarla: bisogna calcolare il rapporto tra l'entità del sopraslivellamento del tratto ST misurato al punto J e 80 mSec più tardi; un rapporto $St_j/ST_{80} < 1$ identifica una ripolarizzazione precoce.

Infine, la malattia aritmogena del ventricolo destro presenta un quadro elettrocardiografico simile alla SB. Uno studio di Corrado (22-23) ha evidenziato la sovrapposizione fenotipica tra la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e la SB. In 96 giovani vittime di morte improvvisa (età < 35 anni) per arresto cardiaco a riposo e tachicardia ventricolare polimorfa, il 14% presentava all'ECG un sopraslivellamento del tratto ST nelle precordiali destre e all'autopsia, tutti i pazienti tranne uno, presentavano reperti suggestivi di cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro.

Caso clinico

Questo lavoro descrive il caso di un giovane atleta di 17 anni afferente presso l'ambulatorio di medicina dello sport dell'Università del Molise per il rilascio della certificazione medico sportiva non agonistica.

La visita prevede la raccolta dell'anamnesi familiare e personale, l'esame obiettivo e l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni a riposo.

L'anamnesi familiare e personale era risultata negativa per cardiomiopatie, morte cardiaca improvvisa e sincope. L'atleta era risultato sempre idoneo all'attività sportiva agonistica (calcio).

L'esame obiettivo appariva completamente normale (toni cardiaci validi, murmure vescicolare diffuso su tutto l'ambito polmonare, addome trattabile e non dolente alla palpazione superficiale e profonda, assenza di edemi declivi, P.A. 120/70 mmHg, SpO₂ 99% in aria ambiente).

L'ECG a riposo ha evidenziato ritmo sinusale, FC 70 bpm, PR 140 ms, QT 380 ms, asse normorientato, assenza di anomalie della ripolarizzazione ventricolare e la presenza di numerose extrasistoli sopraventricolari (BESV). (Figura 2)

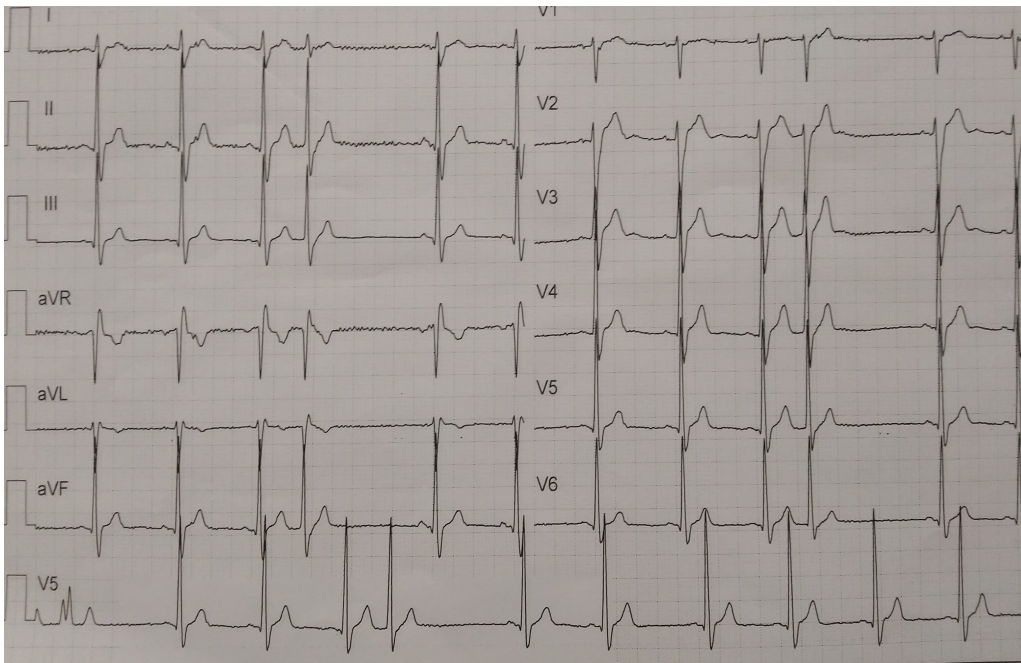


Figura 2

Per la presenza delle BESV l'atleta è stato sottoposto ad esami di secondo livello: prova da sforzo al treadmill, ecocardiogramma Color Doppler, monitoraggio Holter ECG delle 24 ore.

La prova da sforzo condotta al treadmill con protocollo di Bruce modificato per atleti ha evidenziato la persistenza delle BESV (Figura 3) e, all'apice dello sforzo e nel primo recupero un sopraslivellamento convesso del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre che ha posto il sospetto di PB (Figura 4 e 5)

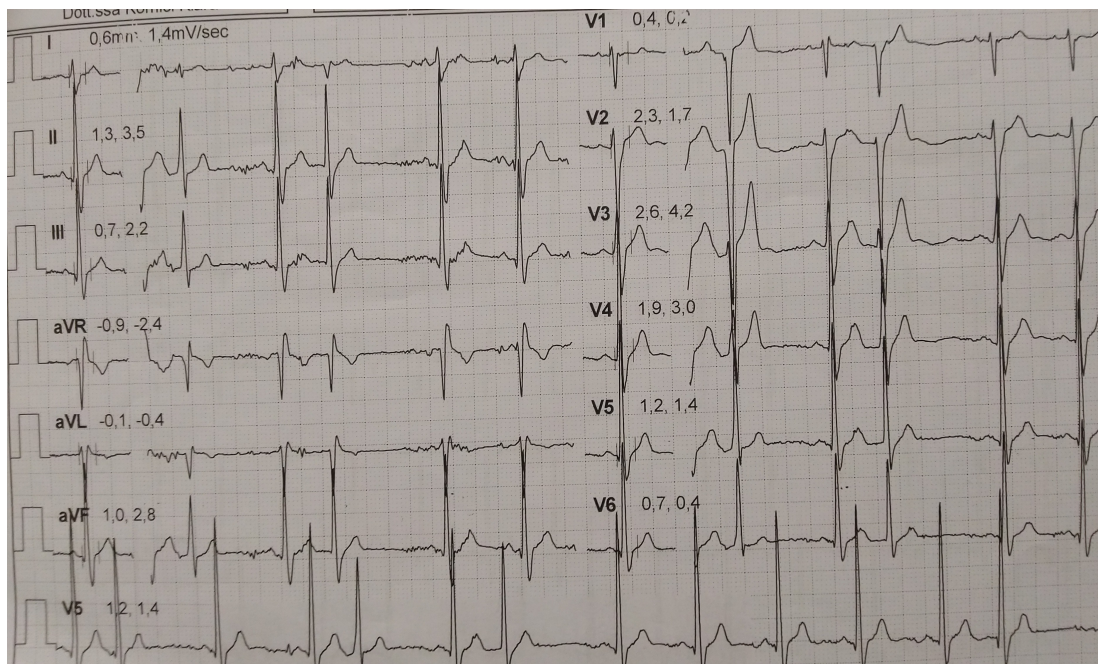


Figura 3

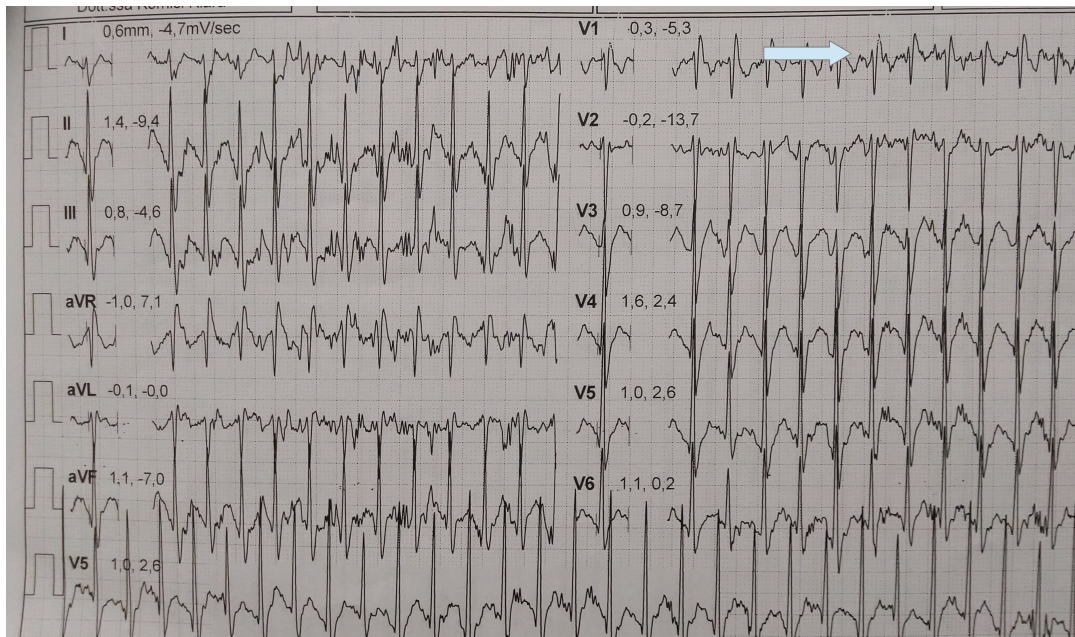


Figura 4

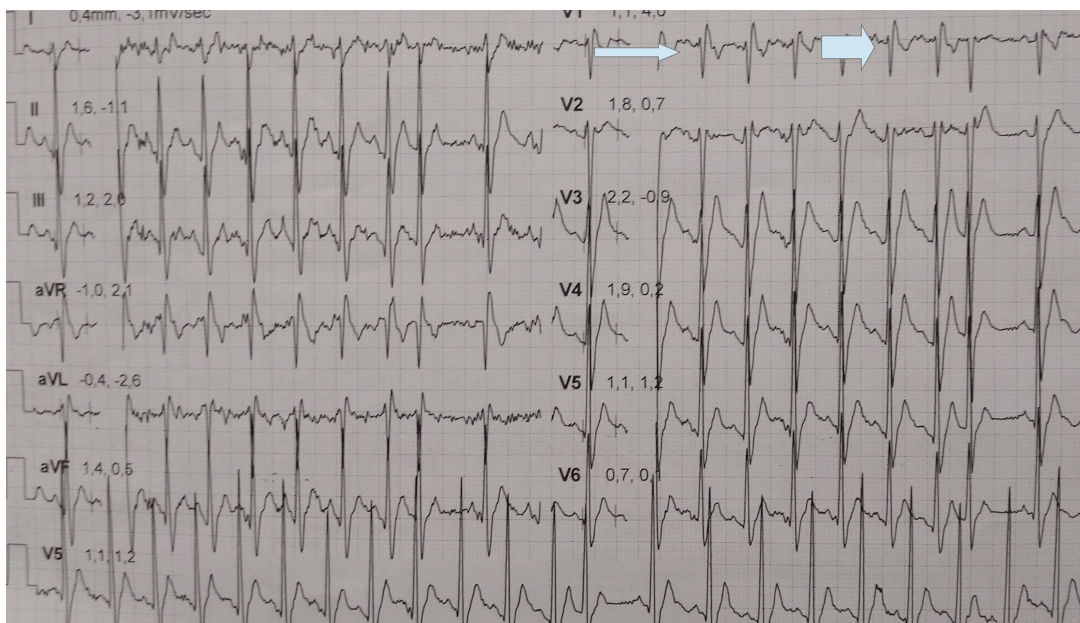


Figura 5

L'ecocardiogramma Color Doppler è risultato nella norma.

L'Holter delle 24 ore ha evidenziato 6783 BESV con alcuni brevissimi rum (3 battiti), 968 extrasistoli ventricolari (BEV) a varia morfologia, isolati, non precoci ed alcuni episodi prevalentemente notturni di blocco seno-atriale (max pausa di 1,93 secondi).

Alla luce di questi risultati il paziente è stato sottoposto ad esami di terzo livello RMC e test all' Ajmalina.

La RMC ha mostrato "normali volumi, funzione sistolica e cinetica parietale di entrambi i ventricoli, non ha documentato foci di fibrosi miocardica o segni da riferire a ARVC secondo i Revised Task Force Criteria, o altra cardiomiopatia caratterizzabile con la metodica".

Il test all' Ajmalina ha evidenziato PB di tipo 1 (Figura 6)

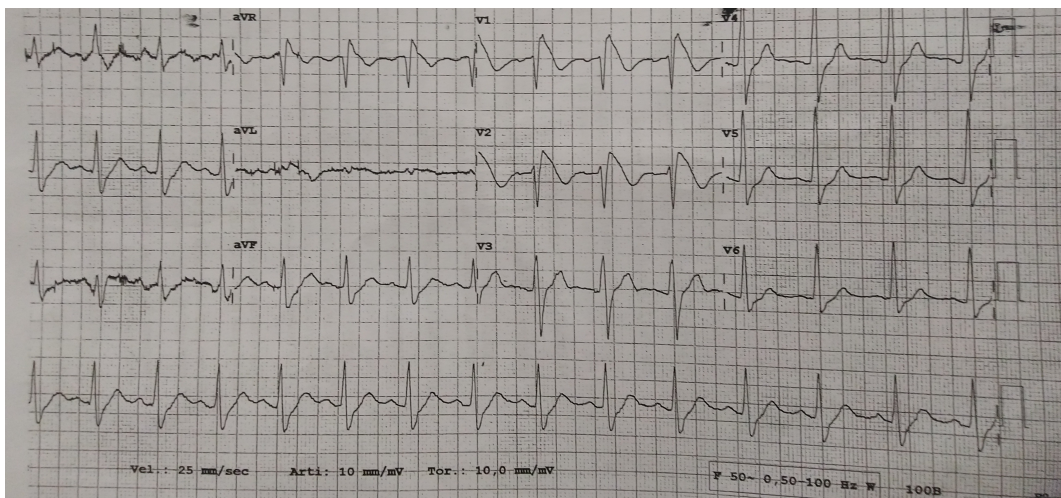


Figura 6

Il paziente non si è ancora sottoposto ad analisi genetica.

Lo screening dei familiari (madre, padre e fratello) con farmaci bloccanti i canali del sodio ha evidenziato il PB di tipo 1 nella madre.

Discussione

Il lavoro descrive il caso di un giovane atleta, asintomatico, sottoposto a visita medico sportiva per il rilascio della certificazione non agonistica.

L'ECG a riposo ha evidenziato alcuni BESV, in virtù dei quali il paziente è stato indirizzato a test da sforzo al treadmill secondo protocollo di Bruce modificato per atleti. Durante il test permanevano le BESV e all'acme dello sforzo e nel primo recupero si è osservato un sopraslivellamento convesso del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre che ha posto il sospetto, poi confermato con il test all'Ajmalina, di PB tipo 1.

Generalmente, nei pazienti con SB si ha una riduzione del sopraslivellamento (elevazione) del tratto ST nelle precordiali destre (24) durante l'esercizio fisico dovuto al rilascio di catecolamine da parte del sistema nervoso simpatico, mentre, nella fase iniziale del recupero si ha un aumento del sopraslivellamento del tratto ST per una riattivazione del sistema nervoso parasimpatico (25).

Anche l'aumento della temperatura corporea durante esercizio fisico può contribuire all'elevazione del tratto ST nelle precordiali destre (26).

In letteratura sono descritti pochissimi casi di elevazione del tratto ST durante lo sforzo e nella prima fase del recupero.

Il lavoro di Makimoto et al (27) ha riportato l'elevazione del tratto ST nella prima fase del recupero nel 37% dei pazienti affetti da SB.

La review di Masrur et al (28) ha descritto gli effetti della prova da sforzo sui pazienti affetti da SB. Solo in 2 pazienti su 166 l'elevazione del tratto ST avveniva durante lo sforzo, mentre in 93 pazienti, il 57%, avveniva durante la fase di recupero (29-30).

Infine, il nostro caso clinico è concorde anche con quello di Aboyme (31) che descrive la comparsa del PB tipo 1 durante la prova da sforzo in un paziente di 24 anni giunto al pronto soccorso per dolore toracico atipico e ECG a riposo con PB tipo 2.

Il nostro paziente presentava BESV che persistevano durante la prova da sforzo.

In letteratura, un solo studio ha descritto la presenza di aritmie sopraventricolari durante la prova da sforzo in pazienti con SB, in questo studio su 46 pazienti affetti da SB (32) uno presentava BESV ed un altro fibrillazione atriale.

Invece, un maggior numero di studi (33-34) ha dimostrato la presenza di BEV sia durante lo sforzo che nel recupero del test da sforzo cardiovascolare in pazienti affetti

da SB.

L'impatto dei BEV e BESV sulla patogenesi della SB non è stata ancora descritta. Questi risultati suggeriscono un possibile ruolo della prova da sforzo nella diagnosi e nella stratificazione del rischio dei pazienti affetti da SB. Laddove invece, le linee guida non considerano il test da sforzo un esame di routine per la stratificazione del rischio (35) nonostante la rarità dell'insorgenza di aritmie letali durante sforzo in questi pazienti.

Purtroppo il nostro paziente non si è ancora sottoposto ad analisi genetica.

Recenti ricerche hanno identificato alcune mutazioni genetiche che predispongono alla morte improvvisa durante sport.

La mutazione 179insD (36) inattiva il canale del sodio che a sua volta determina l'elevazione del tratto ST nelle precordiali destre durante la stimolazione beta-adrenergica. I portatori di questa mutazione hanno un rischio aumentato di eventi aritmici durante l'attività sportiva.

La mutazione thr 1620 MET (37) determina l'inattivazione temperatura dipendente del canale del sodio. I portatori di questa mutazione hanno un rischio aumentato di eventi aritmici durante gli stati febbrili o in seguito ad aumento della temperatura corporea durante esercizio fisico.

Infine, sottolineiamo l'efficacia della visita medico sportiva ed il valore aggiunto dell'ECG nella diagnosi, in fase pre sintomatica, di malattie cardiovascolari potenzialmente letali e nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Questo dato è avvalorato dallo studio di Corrado et al (38) che ha dimostrato una riduzione dell'incidenza della morte improvvisa di circa l'89% nei giovani atleti (12-35 anni) agonisti della regione Veneto dal 1979 al 2004 in seguito all'introduzione dello screening ECG nel 1982.

In conclusione, le linee guida italiane (21) ed europee (39-40) sconsigliano l'attività sportiva agonistica e non agonistica ai soggetti con PB tipo1, indipendentemente dal fatto che questo sia spontaneo o provocato da farmaci bloccanti i canali del sodio.

Questa posizione è dovuta alla scarsità dei dati e alla poca conoscenza dei possibili effetti negativi dell'ipertono vagale indotto dall'allenamento sul rischio di morte improvvisa. (14)

Recenti ricerche della "Sudden death in the athlete" sembrano aprire alla possibilità di

praticare sport non agonistico o addirittura agonistico per questo sottogruppo di pazienti, ad eccezione di quelli da contatto o in acqua per il rischio di perdita di coscienza.

Inoltre, questi pazienti devono essere informati sul rischio delle alte temperature e delle alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia) nello sviluppo di eventuali aritmie ventricolari maligne. (41-42)

Conclusioni

In conclusione, il caso clinico discusso è un lampante esempio dell'importanza della visita medico sportiva e del valore aggiunto dell'ECG nella diagnosi e prevenzione della morte cardiaca improvvisa in atleti asintomatici (in apparente buona salute).

Inoltre, sottolinea l'importanza della prova da sforzo nella diagnosi e nella stratificazione del rischio nei pazienti affetti da SB.

Infine, ulteriori ricerche devono essere affrontate per permettere a questi atleti, asintomatici, con ECG tipo 1 di svolgere attività sportiva in totale sicurezza.

Bibliografia

- 1) Paolo Zeppilli *Cardiologia dello sport* 5 edizione Casa editrice scientifica Internazionale
- 2) Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577–583
- 3) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
- 4) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659
- 5) Priori, S.G., Napolitano, C., Gasparini, M. et al. Natural history of brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–7
- 6) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-9
- 7) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659-70
- 8) Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009; 6: 1335-41
- 9) Pinar Bermúdez E, García-Alberola A, Martínez Sánchez J, Sánchez Muñoz JJ, Valdés Chávarri M. Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 407-9
- 10) Wilde AA. Brugada syndrome: diagnostic criteria. In: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R (eds). *The Brugada syndrome: from bench to bedside*. Malden (MA): Blackwell, Futura: 2005: 78-86
- 11) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6
- 12) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al (2007) Loss-offunction

- mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 115:442-449
- 13) London B, Michalec MS, Mehdi H et al (2007) A mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1- L) decreases cardiac Na⁺ current and causes in-herited arrhythmias. *Circulation* 116:2260
 - 14) Oreto G.,Corrado D,Delise P,Fedele F,Gaita F,GentileF,Giustetto C,Michelucci A,Padeletti L,Propri S Dubbi del cardiologo davanti ad un elettrocardiogramma che preseta in V1-V3 complessi QRS con onda positiva terminale e sopraslivellamento del segmento ST. *G Ital Cardiol* 2010;11 (11 Suppl 2):35-22S)
 - 15) 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: 13
 - 16) Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457
 - 17) Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 455-7
 - 18) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulatio*
 - 19) Delise P,Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previus cardiac arrest:usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach *Eur Heart J* 2011;32(2):169-76
 - 20) Fioranelli M,Frajese G. *Cardiologia dello sport*. Springer
 - 21) Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport COCIS (ANCE, ANMCO, FMSI, SIC, SIC SPORT, con la collaborazione di AIAC, ARCA, SICP, SIEC). *Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico*. Roma: CESI, 2017

- 22) Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Thiene G. Brugada syndrome: relationship to other arrhythmogenic syndromes. In: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R (eds). *The Brugada syndrome: from bench to bedside*. Malden (MA): Blackwell, Futura, 2005: 111-8
- 23) Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 330-4
- 24) Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM, Wilde AA, Tan HL. Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:531–539
- 25) Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 1989;256:H132–H141
- 26) Mizusawa Y, Morita H, Adler A, Havakuk O, Thollet A, Maury P, Wang DW, Hong K, Gandjbakhch E, Sacher F, et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13:1515–1520
- 27) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, et al. Augmented STsegment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1576–1584.
- 28) Masrur S, Memon S, Thompson P. Brugada Syndrome exercise, and exercise stress testing *Clin Cardiol* 2015;38:323-326
- 29) Cho JH, Cho DK, Choi JY et al. An unusual case of exercise induced idiopathic Brugada electrocardiographic pattern *Korean Cir J* 2007;37 517-519
- 30) Guevara-Valdivia ME, de Micheli A, Iturralde P, et al. Infrequent electrocardiographic changes during exercise stress test in a patient with Brugada's syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2003;73: 212-7.
- 31) Aboyme A, Coromilas J, Scheinman M et al Exercise induced Brugada syndrome type 1 pattern 2022 *Heart Rhythm Society* 2214-271
- 32) Pospiech T, Jaussaud J, Sacher F, Hooks DA, Haissaguerre M, Douard H. Characterization of repolarization in Brugada syndrome patients during exercise testing: dynamic angle evaluation. *J Electrocardiol*. 2015;48:879–886
- 33) Morita H, Watanabe A, Morimoto Y, Kawada S, Tachibana M, Nakagawa K, Nishii N, Ito H. Distribution and prognostic significance of fragmented QRS in

- patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004765. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004765
- 34) Kubala M, Aissou L, Traulle S, Gugenheim AL, Hermida JS. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace.* 2012;14:898–902.
- 35) Behr ER, Ensam B. Fever vs drug: battling with the Brugada syndrome substrate. *Heart Rhythm.* 2017;14:518–519.
- 36) Wilson M, Drezner J, Sharma S. *IOC Manual of sports cardiology.* Wiley Blackwell
- 37) Bezzina C, Veldkamp MW, van den Berg MP et al. A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ. Res.* 1999; 85: 1206–1213.
- 38) Antzelevitch C, Brugada R. Fever and the Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002; 25: 1537– 1539
- 39) Corrado D, Basso C, Pavei A, et al Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-601
- 40) Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1312-75
- 41) Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of myocardial and pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1422-45
- 42) Corrado D, Pelliccia A, Antzelevitch C et al ST segment elevation and sudden death in the athlete. Chapter 9