

Síndrome de Brugada Complicado de Morte Súbita [15]

CARLOS RABAÇAL, CARLOS MENDONÇA, LUÍS NUNO, ANTÓNIO ALMEIDA, SIEUVE AFONSO

Serviço de Cardiologia
Hospital de Reynaldo dos Santos, Vila Franca de Xira, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23 (2):217-223

RESUMO

O síndrome de Brugada é uma entidade electrocardiográfica que se reconhece hoje como uma causa importante de morte súbita cardíaca. Apresentamos o caso clínico de um doente, com antecedentes familiares de morte súbita, no qual se estabeleceu aquele diagnóstico e que também veio a falecer de modo súbito.

A propósito, fazemos uma breve revisão sobre os aspectos mais relevantes desta patologia, realçando a importância do seu diagnóstico e tratamento adequado e atempado, dado ser ponto assente que a sua prevalência tenderá a crescer nos próximos anos.

Palavras-Chave

Síndrome de Brugada; Morte súbita; Síncope

ABSTRACT

Brugada Syndrome Complicated with Sudden Death

Brugada syndrome is an electrocardiographic diagnosis that is increasingly recognized as a cause of sudden cardiac death. The authors present a clinical case of a patient with a family history of sudden death, in whom a diagnosis of Brugada syndrome had been established, and who died suddenly.

They also present a brief review of the main findings of this entity, particularly the diagnostic criteria and treatment of choice, since it is recognized that its prevalence will rise in the coming years.

Key words

Brugada syndrome; Sudden death; Syncope

INTRODUÇÃO

A morte súbita é sempre um acontecimento dramático, sobretudo quando ocorre num indivíduo jovem e aparentemente saudável. Na maioria dos casos, a etiologia é cardíaca.

Nos últimos anos tem-se realçado a importância que o síndrome de Brugada assume nestes casos^(1, 2), apontando-se mesmo como a causa mais frequente de morte súbita em indivíduos com menos de 50 anos, nos quais não se conhece doença cardíaca prévia⁽³⁾.

Apresentamos um caso clínico de síndrome de Brugada, num indivíduo que tinha antecedentes familiares de morte súbita e que, tudo aponta, foi devido à mesma patologia. A propósito deste caso, fazemos uma breve revisão desta entidade electrocardiográfica.

INTRODUCTION

Sudden death is always a dramatic event, especially when it happens in a young, apparently healthy, individual. Most cases are of cardiac etiology.

In recent years, the important role of Brugada syndrome has been increasingly recognized in such cases^(1, 2), and it has even been suggested as the most common cause of sudden death in individuals aged under 50 with no previous history of heart disease⁽³⁾.

We present a case report of a patient with Brugada syndrome and a family history of sudden death due in all probability to the same pathology. In connection with this case, we make a brief review of this electrocardiographic entity.

CASO CLÍNICO

A J. C. de 35 anos, foi detectado em electrocardiograma (ECG) de rotina, o padrão típico de síndrome de Brugada (SB) (*Fig. 1*).

Referenciado para a nossa consulta, constatámos tratar-se de um homem, economista de profissão, com intensa actividade laboral, sem factores de risco vascular conhecidos e sem queixas cardiovasculares. O exame físico não revelava outras alterações para além de sobrecarga ponderal (IMC-28), e as análises laboratoriais de rotina, o ecocardiograma, o Holter de 24 horas e a prova de esforço não mostraram alterações significativas. Em ECGs anteriores, o mais antigo, de há 8 anos atrás (*Fig. 2*), confirmámos a presença das alterações electrocardiográficas já reveladas.

Nos seus antecedentes familiares (*Fig. 3*) havia o relato de morte inexplicada da mãe,

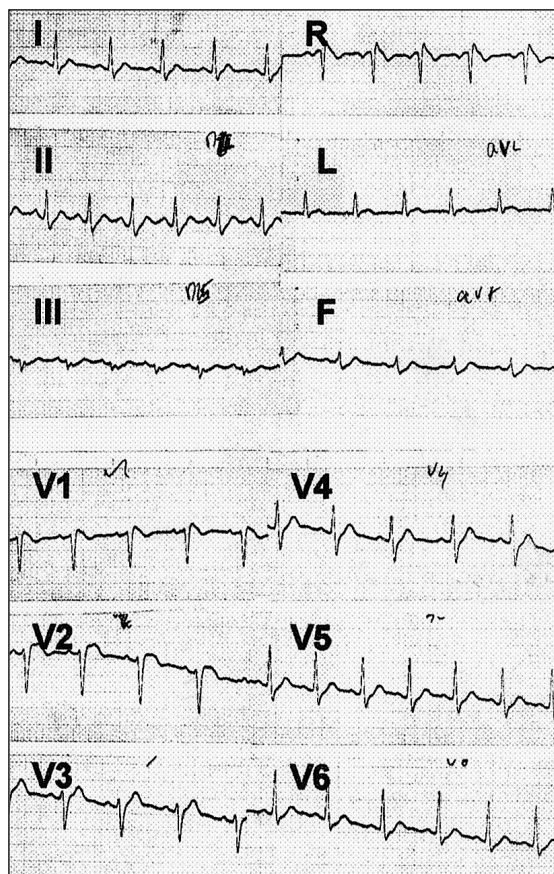


Fig. 1 Electrocardiograma de 2.03.99 no qual se identificam em V1 e V2 a elevação da onda J e do segmento ST seguida de onda T negativa, características de Síndrome de Brugada.

Fig. 1 Electrocardiogram of 03.02.99 showing, in V1 and V2, the elevation of J wave and ST segment, followed by negative T wave, characteristic of Brugada syndrome.

CASE REPORT

In J.C., aged 35 years, a routine electrocardiogram (ECG) detected the typical pattern of Brugada syndrome (BS) (*Fig. 1*).

He was referred to our hospital for consultation, during which it was discovered that he was an economist, with a heavy work schedule, with no known vascular risk factors or cardiovascular problems. Physical examination did not reveal any abnormalities apart from excess weight (BMI of 28), and routine laboratory tests, echocardiogram, 24-hour Holter monitoring and exercise testing did not show significant alterations. Previous ECGs, the earliest dating back 8 years (*Fig. 2*), confirmed the presence of the electrocardiographic abnormalities already detected.

His family history (*Fig. 3*) included the unexplained death of his mother during her sleep at the age of 55, with no known problems

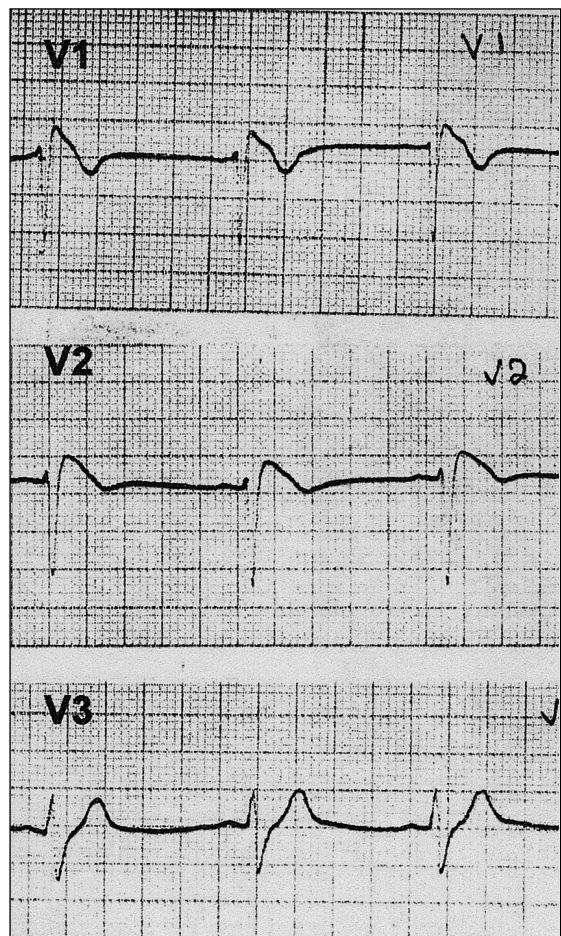


Fig. 2 As alterações características de Síndrome de Brugada já estavam presentes em ECG realizado a 26.03.91

Fig. 2 The syndrome's characteristic abnormalities were already present on ECG of 03.26.91.

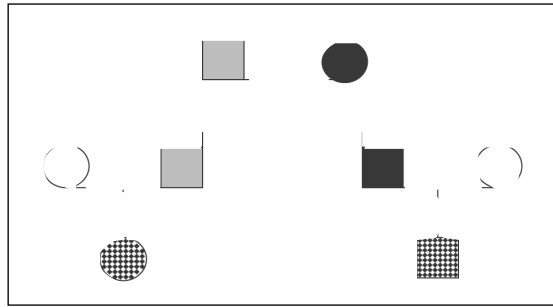


Fig. 3 Árvore genealógica. Os quadrados representam os indivíduos de sexo masculino e os círculos os de sexo feminino. A preto indicam-se os que faleceram subitamente. A cinzento, os indivíduos que não apresentam padrão de Síndrome de Brugada. O picotado, refere-se a crianças não estudadas. A branco, os familiares indirectos.

Fig. 3 Genealogical tree. The squares represent males and the circles females. Black indicates those who died suddenly, and gray those who do not present the Brugada syndrome pattern. The dotted lines indicate children not studied. White indicates more distant relatives.

durante o sono, aos 55 anos de idade, sem que lhe fosse conhecida qualquer queixa ou doença. Na autópsia não foi encontrada a causa da morte. A análise de um seu ECG, feito também por rotina, mostra que aquela ocorrência poderia relacionar-se com o SB, como se pode apreciar na *Fig 4*.

Explicada ao doente a possível relação entre a morte súbita materna e as alterações electrocardiográficas, o carácter hereditário da doença e a urgência de um tratamento adequado para prevenir ocorrência similar, exigia a sua referência pronta para um centro que tivesse essa capacidade. Ultimámos os pormenores e, como sentíssemos alguma indiferença pelas nossas recomendações, reiterámos a um familiar próximo a nossa preocupação. Este, foi também por nós observado, sendo o seu ECG perfeitamente normal.

Cerca de dois meses depois, fomos surpreendidos com a morte do doente, ocorrida de forma súbita quando, em plenas férias, jantava com a família. Soubemos então, que havia faltado à consulta programada. A autópsia não evidenciou causa orgânica que justificasse o óbito.

Alguns colegas de profissão contaram-nos, então, que o doente havia sofrido ao longo do tempo vários episódios sincopais, aparentemente sem pródromos e de rápida recuperação. A esposa também nos testemunhou um episódio sincopal ocorrido alguns meses antes do óbito. A nós, o doente negara-nos sempre esta ocorrência, apesar da insistência com que procurámos averiguar a existência destes episódios.

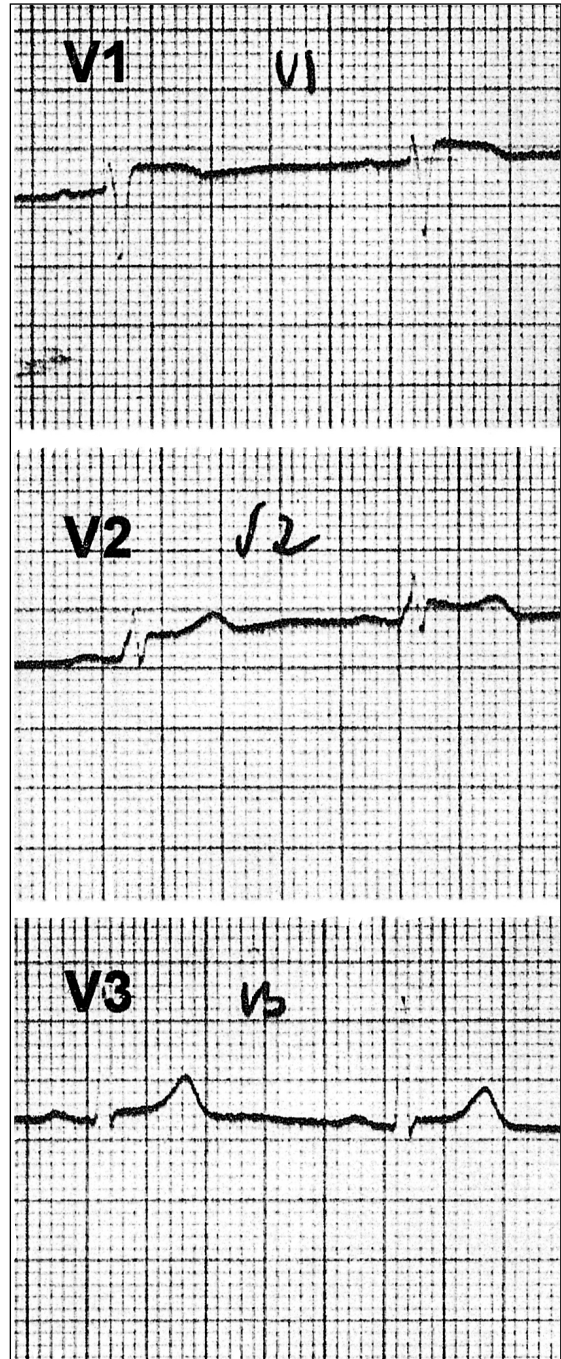


Fig. 4 ECG da mãe do doente realizado em 19.11.84. As alterações electrocardiográficas parecem corresponder ao padrão de repolarização ventricular de tipo 3. Alguns anos mais tarde sofreu morte súbita durante o sono.

Fig. 4 ECG of patient's mother, performed on 11.19.84. The electrocardiographic abnormalities appear to correspond to a type 3 pattern of ventricular repolarization. She died suddenly in her sleep some years later.

or disease. Autopsy was unable to establish the cause of death. Analysis of one of her ECGs, also routine, shows that her death could have been related to BS, as can be seen in *Fig. 4*.

The possible connection between his mother's sudden death and the electrocardiographic

DISCUSSÃO

O nosso primeiro comentário decorre da frustração de não termos sido capazes de estabelecer uma comunicação eficaz com o doente, de forma a fazê-lo entender a seriedade da sua situação e a fornecer-nos detalhes, que viemos a saber tarde de mais. Julgamos que o facto de ser um jovem e correr por uma posição profissional mais ambiciosa, levaram-no a ocultar dados fundamentais com o receio de poder sair prejudicado na progressão da sua carreira. Diagnosticámos a doença, mas não conseguimos convencer o doente a tratar-se!

O SB descrito pela primeira vez em 1992⁽¹⁾, é uma causa, relativamente frequente, de morte súbita (4% a 12%) e responsável por cerca de 20% das mortes de indivíduos com coração estruturalmente normal⁽²⁾. Para alguns, é mesmo a principal causa de morte súbita em indivíduos com menos de 50 anos que não têm doença cardíaca conhecida⁽³⁾.

É de carácter hereditário, com transmissão autossómica dominante de baixa penetrância. Em 20% dos casos, foram detectadas mutações do gene dos canais de sódio, SCN5A, codificado no cromossoma 3⁽⁴⁾. Cerca de 50% dos descendentes dos doentes afectados desenvolve a doença⁽⁵⁾.

Embora a transmissão genética seja idêntica para ambos os sexos, o fenótipo clínico é oito a 10 vezes mais prevalente no sexo masculino⁽⁶⁾.

As alterações electrocardiográficas são a pedra de toque do diagnóstico e incluem a elevação do segmento ST nas précordiais direitas, na ausência de doença cardíaca estrutural ou outras situações passíveis de provocarem aquelas alterações^(5,7). Estas alterações podem ser transitórias⁽⁸⁾ ou serem desmascaradas pelos bloqueadores dos canais de sódio^(8,9).

Recentemente foram propostas orientações diagnósticas que reconhecem três tipos de padrão de repolarização ventricular no SB¹⁰: o Tipo 1, no qual se enquadra o nosso doente (*Fig. 1*), caracteriza-se pela elevação pronunciada, em arco, do segmento ST com onda J ou ST 2 mm ou 0,2 mV no pico, seguida por uma onda T negativa, com pouca ou nenhuma separação isoelectrica. No Tipo 2, à elevação da onda J 2 mm, segue-se um ST gradualmente descendente (permanece 1 mm acima da linha isoelectrica) e uma onda T positiva ou bifásica, em sela de cavalo. O Tipo 3 é uma elevação do segmento ST <1 mm, em arco, em

abnormalities was explained to the patient, as was the fact that the hereditary nature of the disease and the urgent need for appropriate treatment to prevent a similar outcome required his immediate referral to a center capable of providing such treatment. The details were finalized and since we noted a certain indifference towards our recommendations, we reiterated our concerns to one of the patient's close relatives. This person was also observed by us, the ECG being perfectly normal.

Around two months later, we were surprised to learn of the patient's death, which occurred suddenly during dinner with his family while on vacation. We then discovered that he had failed to attend the arranged consultation. Autopsy did not reveal any organic cause that might explain his death.

Medical colleagues subsequently told us that the patient had suffered several episodes of syncope in the past, apparently without prodromes, from which he rapidly recovered. His wife also reported that he had had an episode of syncope a few months before his death. To us, the patient had always denied such episodes, despite our repeated attempts to ascertain their occurrence.

DISCUSSION

Our first comment stems from the feeling of frustration at not having been able to establish effective communication with the patient, so as to make him understand the gravity of his situation and the importance of supplying us with information that we only obtained when it was too late. We believe that this ambitious young man was led to conceal essential details through fear that his career prospects would be jeopardized. We diagnosed the disease but were unable to persuade the patient to get treatment.

Brugada syndrome, first described in 1992⁽¹⁾, is a relatively common cause of sudden death (4% to 12%) and is responsible for around 20% of such deaths in individuals with structurally normally hearts⁽²⁾. According to some authors, it is the main cause of sudden death in people under the age of 50 with no known heart disease⁽³⁾.

It is a hereditary condition with autosomal dominant inheritance and low penetrance. Mutations in the sodium channel gene SCN5A, located on chromosome 3, have been detected in 20% of cases⁽⁴⁾. Around 50% of the descendants of affected patients develop the disease⁽⁵⁾.

Although genetic transmission is the same for both sexes, the clinical phenotype is 8 to 10 times more prevalent in males⁽⁶⁾.

sela de cavalo ou ambas e corresponde, em nossa opinião, ao padrão apresentado pela mãe do nosso doente.

Estas alterações, que muitas vezes são dinâmicas⁽⁸⁾, como pudemos comprovar no nosso doente, podem ser acentuadas ou desencadeadas pela administração de bloqueadores dos canais de sódio (Ajmalina, Flecainida, Procainamida)^(8, 9, 10) ou de glucose e insulina⁽¹¹⁾. O teste de provocação, realizado sob vigilância contínua dos sinais vitais e monitorização electrocardiográfica, está recomendado nos doentes com ECGs de tipo 2 e 3, considerando-se que a conversão de ambos a padrão de tipo 1 é diagnóstico de SB^(10, 12).

Há evidência de que o posicionamento dos eléctrodos precordiais nos segundo e terceiro espaços intercostais, pode confirmar o diagnóstico, em doentes com alto grau de suspeição, nos quais o ECG convencional é normal e o teste de provocação farmacológico foi negativo⁽¹³⁻¹⁵⁾. No entanto, os indivíduos assintomáticos em que o ECG só se torna anormal após o teste de provocação, são portadores da doença⁽¹⁶⁾, mas têm um prognóstico benigno^(12, 17).

O irmão do nosso doente, não apresentava queixas e os seus ECG's eram normais. Achámos, com base na literatura^(12, 17), não ser necessário proceder a outras manobras diagnósticas e, tão-só, informá-lo da benignidade da situação e da necessidade de relatar com prontidão a ocorrência de quaisquer sintomas.

A síncope e a morte súbita são as principais apresentações clínicas do SB. Foi sugerido que os doentes com síncope de origem desconhecida deveriam, após exclusão de outras causas, ser submetidos a teste de provocação farmacológico⁽⁷⁾. A síncope é devida a episódios autolimitados de taquicardia ventricular polimórfica rápida e está presente em 80 % dos doentes nos quais se documentou fibrilhação ventricular⁽¹⁸⁾. Esta é a causa final de morte, ocorrendo mais frequentemente durante o sono, nas primeiras horas da manhã^(13, 19).

Os indivíduos que sofreram morte súbita abortada ou que apresentam síncope e alterações electrocardiográficas do tipo 1, têm uma taxa de recorrência de eventos arrítmicos muito elevada, sendo consensual que o tratamento de eleição é o cardioversor-desfibrilhador implantado (CDI)^(2, 5, 10, 12, 17). Estes doentes têm indicação para estudo electrofisiológico (EEF)^(2, 10, 12).

Os indivíduos assintomáticos que apresentam o padrão electrocardiográfico de tipo 1,

Electrocardiographic abnormalities are the diagnostic criteria, including ST segment elevation in the right precordial leads in the absence of structural heart disease or other possible cause^(5, 7). Such alterations may be transient⁽⁸⁾ or be revealed by sodium channel blockers^(8, 9).

Diagnostic guidelines have recently been proposed that include three patterns of ventricular repolarization in BS⁽¹⁰⁾: Type 1, the case of our patient (*Fig. 1*), is characterized by marked ST segment elevation, coved in form, with the J wave or ST ≥ 2 mm or 0.2 mV at the peak, followed by a negative T wave, with little or no isoelectric separation. In Type 2, elevation of the J wave ≥ 2 mm is followed by a gradually descending ST (remaining 1 mm above the isoelectric line) and a positive or biphasic saddle-shaped T wave. Type 3 is ST segment elevation < 1 mm, coved or saddle-back or both, which in our opinion corresponds to the pattern presented by the patient's mother.

These alterations, which are often dynamic⁽⁸⁾, as in our patient, can be accentuated or triggered by the administration of sodium channel blockers (ajmaline, flecainide, procainamide)⁽⁸⁻¹⁰⁾ or glucose and insulin⁽¹¹⁾. Such provocative tests, performed with continuous observation of vital signs and electrocardiographic monitoring, are recommended for patients with type 2 or 3 ECG, conversion of these types to a type 1 pattern being considered diagnostic of BS^(10, 12).

There is evidence that positioning the precordial electrodes at the second and third intercostal spaces can confirm the diagnosis in patients strongly suspected of having the syndrome, but who have normal conventional ECG and negative pharmacological test⁽¹³⁻¹⁵⁾. However, asymptomatic individuals whose ECG only becomes abnormal after provocative testing are carriers of the disease⁽¹⁶⁾ but have a benign prognosis^(12, 17).

Our patient's brother was asymptomatic and his ECGs were normal. On the basis of the literature^(12, 17), we did not feel it necessary to perform further diagnostic procedures and merely informed him that the situation was benign but that he must report any symptoms immediately.

Syncope and sudden death are the main clinical presentations of BS. It has been suggested that patients with syncope of unknown origin should, after exclusion of other possible causes, undergo pharmacological testing⁽⁷⁾. The syncope is due to self-limiting episodes of rapid polymorphic ventricular tachycardia and has been found in 80% of patients with ventri-

constituem um grupo de risco intermédio. Não é consensual a realização de EEF nestes doentes. Para alguns^(2, 12, 20) a indutibilidade de arritmias sustidas teria valor prognóstico e seria indicação para CDI⁽¹²⁾, enquanto outros^(17, 21) não encontraram aquela relação e manifestam dúvidas sobre a melhor abordagem terapêutica⁽¹⁷⁾. Foi sugerido que o registo de potenciais tardios poderia, nestes casos, fornecer indicações para a realização de EEF⁽²²⁾.

Os indivíduos assintomáticos em que o ECG só se torna diagnóstico após teste de provocação, têm um risco de eventos cardíacos muito baixo, não estando indicados outros procedimentos diagnósticos nem terapêuticos^(12, 17).

Se em relação ao adulto, a investigação básica e clínica dinamiza a evolução do conhecimento sobre o SB, proporcionando uma actualização frequente de conceitos, na criança, o que há é ainda muito pouco. Embora já existam referências a casos de SB na população pediátrica⁽²³⁾, não há indicações precisas sobre o tratamento mais adequado^(2, 10).

CONCLUSÃO

É hoje consensual que o SB, entidade electrocardiográfica de fácil diagnóstico quando se apresenta com as alterações da repolarização ventricular típicas, deve ser considerado como uma situação arritmogénica potencialmente maligna, sobretudo se se associa a episódios sincopais.

A sua prevalência e ampla distribuição geográfica, justificam uma chamada de atenção para o seu diagnóstico que, tudo aponta, tenderá a crescer nos próximos anos. Aqui, como em outras situações cardiológicas hereditárias, cada caso diagnosticado deve implicar o despiste dos familiares de primeiro grau. Só o diagnóstico correcto e uma terapêutica ajustada permitirão, nos casos mais graves, inflectir o reservado prognóstico que se lhe reconhece.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

CARLOS RABAÇAL

Serviço de Cardiologia

Hospital de Reynaldo dos Santos

Apartado 10022

2601-909 VILA FRANCA DE XIRA, PORTUGAL

cular fibrillation⁽¹⁸⁾. This is the final cause of death, which most frequently occurs during sleep in the early hours of the morning^(13, 19).

Individuals who suffer aborted sudden death or who present syncope and type 1 electrocardiographic abnormalities have a very high recurrence rate of arrhythmic events, and there is general agreement that the treatment of choice is an implantable cardioverter-defibrillator (ICD)^(2, 5, 10, 12, 17). Such patients are indicated for electrophysiological study (EPS)^(2, 10, 12).

Asymptomatic individuals who present a type 1 electrocardiographic pattern are an intermediate risk group and there is some debate about performing EPS in such patients. For some^(2, 12, 20), inducible sustained arrhythmias have prognostic value and would constitute an indication for ICD⁽¹²⁾, while other authors^(17, 21) have not found such a relation and express doubts about the best therapeutic approach⁽¹⁷⁾. It has been suggested that the detection of late potentials could in such cases be an indication for performing EPS⁽²²⁾.

Asymptomatic individuals in whom the ECG only becomes diagnostic following a provocative pharmacological test have a very low risk for cardiac events, and further diagnostic or therapeutic measures are not indicated^(12, 17).

While basic and clinical research has increased our knowledge of BS in adults, with the concepts involved being continually refined, there is still little known about the syndrome in children. Although there are some references to cases of BS in the pediatric population⁽²³⁾, there are no precise indications on the most appropriate treatment^(2, 10).

CONCLUSION

There is general consensus today that Brugada syndrome, an electrocardiographic entity that is easy to diagnose in the presence of typical alterations in ventricular repolarization, should be considered a potentially malignant arrhythmogenic condition, particularly when associated with episodes of syncope.

Its prevalence and wide geographical distribution warrant attention being drawn to its diagnosis, which everything indicates will tend to increase in the coming years. In this respect, as with other hereditary heart diseases, each case diagnosed should be followed by investigation of first degree relatives. Only correct diagnosis and appropriate treatment will enable the poor prognosis of more serious cases to be improved.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-6.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J et al. Brugada Syndrome. A Decade of Progress. *Circ Res.* 2002;91:1114-8.
3. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S et al. Arrhythmogenic marker for sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation.* 1997;96:2595-600.
4. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998;392:293-6.
5. Naccarelli G, Antzelevitch C, Wolbrette D, Luck J. The Brugada syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:19-23.
6. Di Diego J, Cordeiro J, Goodrow R et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002;106:2004-11.
7. Brugada J, Brugada P, Brugada R. El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:275-85.
8. 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;27:443-8.
9. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T et al. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:508-12.
10. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9.
11. Nogami A, Nakao M, Kubota S et al. Enhancement of J-ST segment elevation by the glucose and insulin test in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:332-7.
12. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 2002;105:73-8.
13. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiology.* 2000;11:396-404.
14. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayaku B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and procainamide test for the detection of the Brugada syndrome sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J.*2001;22: 2290-6.
15. Ruiz S, Tejada F, Martinez A, Risco J, Morgado J, Pérez J. El electrocardiograma convencional normal con test de provocación farmacológico negativo no descarta del síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:107-10.
16. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation.* 2000;101:510-5.
17. Prior S, Napolitano C, Gasparini M et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105:1342-7.
18. Prior S, Napolitano C, Gasparini M et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation.* 2000;102:2509-15.
19. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al. The circadian pattern of development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 1999;20:465-40.
20. Gussak I, Bjerregaard P, Hammill S. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1635-8.
21. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1799-805.
22. Ikeda T, Sakurada H, 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;37:162834.
23. Priori S, Napolitano C, Giordano U et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-9.