



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Gestione clinica della fibrillazione atriale nei
pazienti con Sindrome di Brugada: dati
preliminari dello studio BART**

**Clinical management of atrial fibrillation in
patients with Brugada syndrome: preliminary
data from the BART study.**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Michela Casella

Tesi di Laurea di:
Vagnoni Lorenzo

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Antonio Dello Russo
Dott. Leonardo D'Angelo

A.A. 2025/2026

INDICE

1 SINDROME DI BRUGADA	1
1.1 DEFINIZIONE	1
1.2 EPIDEMIOLOGIA	1
1.3 FISIOPATOLOGIA	2
1.3.1 Genetica della Sindrome di Brugada	2
1.3.2 Teorie patogenetiche.....	3
1.4 CLINICA	5
1.5 DIAGNOSI	6
1.5.1 Cambiamenti elettrocardiografici	8
1.5.2 Test provocatori	9
1.5.3 Test genetici.....	10
1.5.4 Altri test	11
1.6 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO	12
1.6.1 Clinica.....	13
1.6.2 Elettrocardiogramma	14
1.6.3 Studio elettrofisiologico endocavitario.....	15
1.7 TERAPIA	16
1.7.1 Gestione conservatrice.....	16
1.7.2 Gestione dei farmaci	17
1.7.3 Dispositivo	18
1.7.4 Ablazione a radiofrequenza	18
2 FIBRILLAZIONE ATRIALE	20
2.1 DEFINIZIONE	20
2.2 CLASSIFICAZIONE	21
2.3 EPIDEMIOLOGIA	22

2.4 FATTORI DI RISCHIO	23
2.5 FISIOPATOLOGIA	24
2.5.1 Trigger	25
2.5.2 Gestione	26
2.5.3 Progressione.....	26
2.6 CLINICA	27
2.7 DIAGNOSI	28
2.8 TERAPIA	30
2.8.1 Gestione della comorbidità e dei fattori di rischio.....	30
2.8.2 Evitare ictus e tromboembolismo	31
2.8.3 Ridurre i sintomi controllando la velocità e il ritmo.....	31
2.8.4 Valutazione e rivalutazione dinamica.....	33
3 –ASSOCIAZIONE TRA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SINDROME DI BRUGADA	35
3.1 Strategia di trattamento dell’FA nel paziente con Sindrome di Brugada: studio BARTS	36
4 MATERIALI E METODI	38
4.1 PROGETTAZIONE DELLO STUDIO	38
4.2 POPOLAZIONE DI STUDIO	38
4.3 STRATEGIE TERAPEUTICHE	40
4.4 ANALISI STATISTICA	40
5 RISULTATI	42
5.1 POPOLAZIONE	42
5.2 STRATEGIE TERAPEUTICHE	45

5.3	RECIDIVA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	49
5.4	DETERMINANTI DI RECIDIVA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE.....	50
5.5	DETERMINANTI DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA	51
5.6	CONCLUSIONE INTERPRETATIVA. Errore. Il segnalibro non è definito.	
6	<i>DISCUSSIONE</i>	53
6.1	PUNTI DI FORZA E LIMITI	53
7	<i>CONCLUSIONE</i>	57
8	<i>RIFERIMENTI</i>.....	58

1 SINDROME DI BRUGADA

1.1 DEFINIZIONE

La Sindrome di Brugada (SBr) è un raro disturbo genetico che predispone allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne (VA) e morte cardiaca improvvisa (SCD) nei giovani adulti, in assenza di evidenti patologie strutturali cardiache.¹ È considerata una canalopatia ereditaria autosomica dominante con penetranza incompleta, causata principalmente da mutazioni nel gene SCN5A che codificano un canale membrana sodiologica nel cuore.

La malattia di Brugada è caratterizzata da un elettrocardiogramma patognomonico (ECG) con l'apparizione di un blocco di branca destro con un'elevazione persistente del segmento ST di tipo coved seguito da un'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre, che non può essere spiegata da disturbi elettrolitici, ischemia o anomalie strutturali cardiache.²

Dal punto di vista clinico, i pazienti sono solitamente asintomatici o presentano palpitazioni sincopali o cardiache, che si verificano nel 30% della popolazione colpita.³ In molti casi, la malattia si manifesta esclusivamente con un episodio di tachicardia ventricolare (TV) o fibrillazione ventricolare (FV), che può portare a morte cardiaca improvvisa⁴.

Attualmente non esiste un trattamento eziologico per la SBr, e il punto di riferimento per la prevenzione dell'MCI è l'impianto di un defibrillatore cardiaco (ICD)⁵, anche se ciò non è privo di possibili complicazioni.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Ad oggi, la vera prevalenza della SBr rimane sconosciuta, poiché la maggior parte dei pazienti rimane asintomatica per tutta la vita e l'aspetto elettrocardiografico può essere

intermittente.⁶ In realtà, esistono altri due modelli (tipo 2/3) oltre al tipo coved (tipo 1) che, pur non essendo diagnostici, sono più comuni.⁷

Tuttavia, si ritiene che la prevalenza della sindrome di Brugada vari da 1 su 5.000 a 1 su 2.000 individui, a seconda delle aree geografiche: in Europa e Nord America, la prevalenza è inferiore rispetto al Sud-est asiatico. L'incidenza del modello SBr nell'elettrocardiogramma è stata riportata in diversi studi con una frequenza che varia dallo 0,12% allo 0,8%. La sindrome è considerata responsabile di circa il 4%-12% di tutte le morti improvvise e fino al 20% delle morti improvvise nei pazienti con cuore strutturalmente normale. È anche 8-10 volte più comune negli uomini che nelle donne,⁶ con diagnosi tipicamente fatte dopo l'adolescenza.⁸

1.3 FISIOPATOLOGIA

1.3.1 Genetica della Sindrome di Brugada

Gli studi genetici iniziali indicarono che SBr è causata principalmente da varianti di perdita di funzione del gene SCN5A, che codifica per la subunità alfa del canale sodio Nav_{1.5}⁹ e può influenzare vari componenti del canale, inclusi proteine transmembrana, collegamenti interdominio e parti terminali N o C.⁶ Queste varianti mutate dei canali Nav_{1.5} mostrano proprietà difettose di gating (sovrattivazione e/o inattivazione)¹⁰, ma anche ridotto nel traffico ionico attraverso la membrana cellulare¹¹.

I canali Nav_{1.5} disfunzionali subiscono un'attivazione tardiva e un'inattivazione precoce, causando una riduzione della durata del potenziale d'azione. L'effetto risultante è la riduzione del flusso di ioni Na in ingresso con il rallentamento dell'aumento (fase 0) del potenziale d'azione.¹²

Va notato che ad oggi solo varianti del gene SCN5A sono considerate causanti della malattia per SBr.¹³ Attualmente, tuttavia, una mutazione nel gene SCN5A è stata identificata solo nel 20% dei pazienti con SBr.^{2,15}

Altri geni implicati in SBr includono la mutazione SCN10A per la subunità alfa del canale sodio Nav_{1.8},^{15,16} mutazioni nei geni che codificano la sottounità beta di Nav_{1.5},¹⁷ e coloro coinvolti nel traffico o nell'espressione di Nav_{1.5}, e anche i geni del canale del potassio (responsabile della corrente transitoria in uscita I_{t0} durante la fase 1 del potenziale

d'azione)¹⁸ e geni dei canali del calcio (responsabili della corrente tarda I_{CaL} calcica durante la fase 2 del potenziale d'azione).¹⁹

L'effetto complessivo è una riduzione relativa delle correnti del sodio e del calcio in entrata o un aumento relativo della corrente del potassio in uscita.²⁰

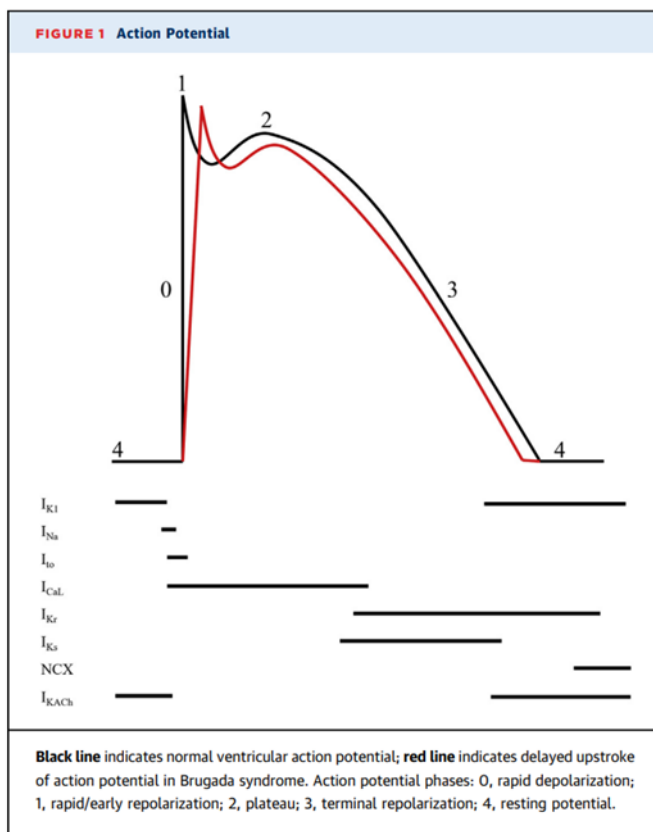


Figura 1. Potenziale d'azione cardiaca e canali ionici associati.²¹

1.3.2 Teorie patogenetiche

La patogenesi della Sindrome di Brugada rimane oggetto di controversie.^{20,22} Sono state ipotizzate due teorie per spiegare la patogenesi della sindrome: la teoria della depolarizzazione e la teoria della ripolarizzazione.

Alcuni sostengono che il disturbo sottostante sia un disturbo primario della depolarizzazione, dovuto a una riduzione della corrente di sodio che entra nelle cellule miocardiche e a una discontinuità nella sua conduzione, con la presenza di un ritardo di conduzione al livello del tratto di uscita ventricolare destro (RVOT) in associazione alla presenza di potenziali tardivi del potassio.^{22,23}

Questo ritardo di conduzione causa un'eterogeneità della depolarizzazione attorno alla RVOT, che si ritiene sia il focolaio aritmogeno.^{24,25}

Al contrario, altri ipotizzano la presenza di un disturbo primario della ripolarizzazione, causato da un aumento della corrente di potassio in uscita (I_{to}) durante la fase 2 del potenziale d'azione, che causerebbe una dispersione transmurale (gradiente epicardico-endocardico) del potenziale d'azione.^{22,26}

Si ritiene che l'eterogeneità della repolarizzazione tra epicardio ed endocardio causi aritmie di rientro nella fase 2 del potenziale d'azione.^{26,27}

Curiosamente, l'aumento della corrente I_{to} anche all'interno degli atri si ritiene responsabile delle patologie atriali e delle aritmie atriali nei pazienti con SBr.^{28,29}

Altri studi hanno riscontrato che anomalie sia della depolarizzazione che della ripolarizzazione sono presenti nei pazienti con SBr,^{30,31} sebbene si suggerisca che alterazioni nella ripolarizzazione possano essere secondarie a un disturbo primario della depolarizzazione.³²

Data la grande varietà di presentazioni cliniche e diagnostiche, è probabile che ci sia una confluenza di fattori che portano a un modello ECG comune, ma che potrebbe non essere spiegato da un singolo meccanismo.

Arrhythmogenic Mechanisms in Brugada syndrome

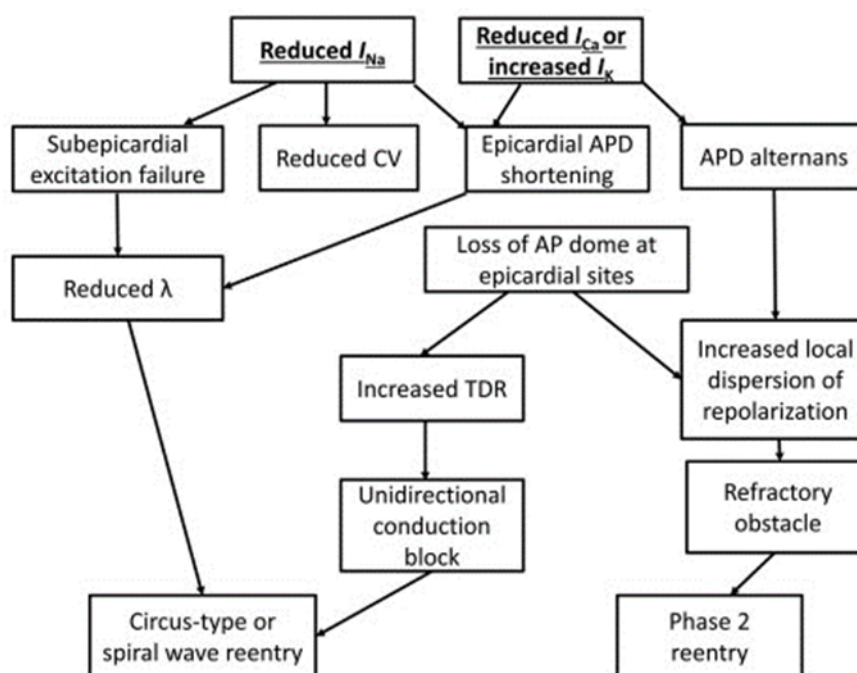


Figura 2. Ipotetici meccanismi aritmogeni alla base della Sindrome di Brugada. Da Li KHC, Lee S, Yin C, e altri. *Sindrome di Brugada: Una revisione completa dei meccanismi fisiopatologici e delle strategie di stratificazione del rischio. IJC Heart & Vasculature. 2020;26:100468.* CV – Velocità di conduzione APD – Durata del potenziale d'azione TDR – Dispersione transmurale della repolarizzazione λ – Lunghezza d'onda di eccitazione

1.4 CLINICA

La maggior parte dei pazienti con SBr non presenta sintomi e riceve la diagnosi basandosi su esami strumentali.

Le manifestazioni cliniche della SBr includono la sincope, l'arresto cardiaco rianimato o MCI dovuto alla FV, spesso innescata da extrasistolia ventricolare prematura con accoppiamento precoce;^{2,33} invece, un debutto con Tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta è raro³⁴ e di solito viene osservato in portatori della variante SCN5A.

L'età in cui i pazienti presentano il loro primo evento aritmico è solitamente compresa tra i 30 e i 50 anni, anche se le donne hanno una distribuzione bimodale degli eventi e comunemente sperimentano il primo evento in giovane età o in età adulta.³⁵

Al momento della diagnosi, circa un terzo dei pazienti avrà avuto almeno una sincope, mentre circa due terzi saranno asintomatici.^{36,37}

Nei pazienti con storia di sincope, è necessaria una valutazione clinica dettagliata per differenziare la presunta sincope cardiogenica da altre possibili origini di sincope come la sincope vasovagale.^{38,39} L'impianto del loop recorder (ILR) può aiutare in questo caso, monitorando così l'insorgenza dei disturbi della conduzione da cui possono sorgere sincopi.

Sono noti meccanismi che possono agire come trigger nello sviluppo di aritmie come: stato febbrile, pasti abbondanti, assunzione di alcol, aumento del tono vagale e la somministrazione di alcune farmaci,^{40,41} come gli antiaritmici di classe 1C che agiscono riducendo ulteriormente l'attività dei canali cardiaci del sodio. La somministrazione di questo gruppo di farmaci non è rara nei pazienti con BrS, poiché fino al 10% di essi sviluppa aritmie atriali^{42,43} che possono essere trattati con antiaritmiche di classe 1c, che quindi possono rallentare la diagnosi di SBr.⁴³

1.5 DIAGNOSI

Fino al 2016, i riscontri ECG di un pattern di Brugada di tipo 1 spontaneo o indotto erano considerati ugualmente diagnostici per SBr. Tuttavia, il punteggio Shanghai recentemente introdotto (tabella 1) riconosce limitazioni nella rilevazione di alterazioni ECG di tipo 1 indotte da farmaci isolati e raccomanda l'integrazione con informazioni aggiuntive (storia clinica, storia familiare e/o risultati di test genetici) per fare una diagnosi definitiva.⁴⁴

Pertanto, un modello di tipo 1 spontaneo è chiaramente diagnostico, ma attualmente non c'è consenso sul fatto che un modello di tipo 1 indotto da farmaci o dalla febbre sia diagnostico.

Le attuali linee guida ESC 2022 definiscono la presenza di un pattern spontaneo di tipo 1 sull'elettrocardiogramma in pazienti senza altre patologie cardiache come diagnostica per SBr.⁴⁵

Inoltre, raccomandano la diagnosi di SBr in pazienti senza altre malattie cardiache che hanno superato un arresto cardiaco causato da FV o VT e che presentano un pattern di tipo 1 indotto da farmaci o febbre all'ECG.⁴⁵

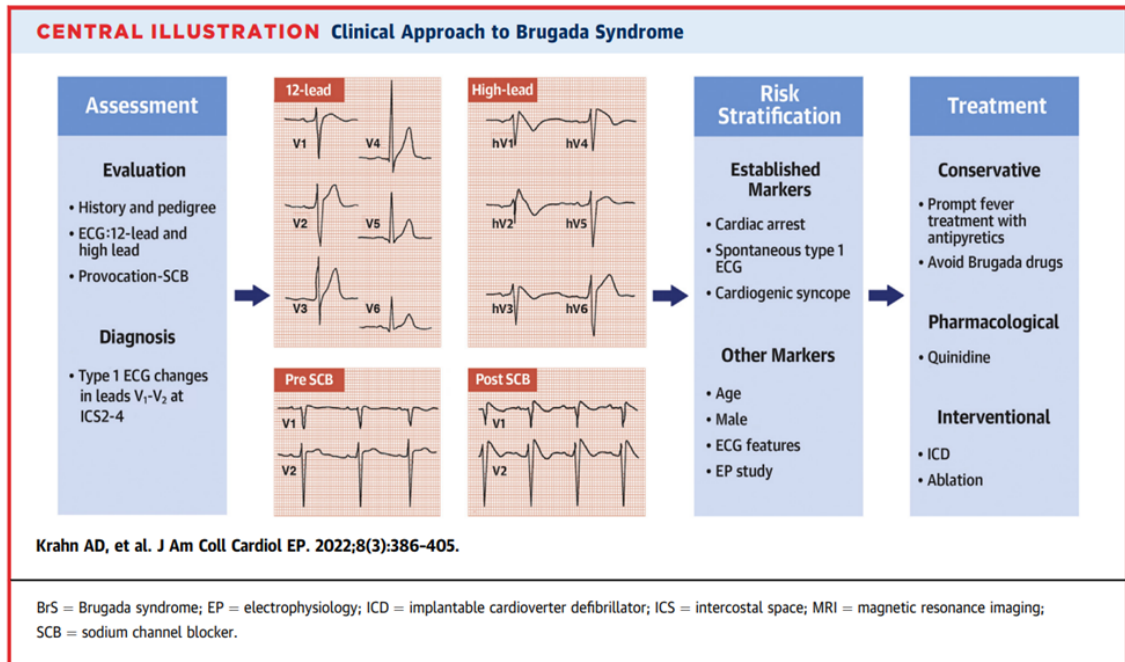


Figura 3. Approccio clinico alla Sindrome di Brugada

		Points
ECG findings^{a,b}		
A	Spontaneous type 1 ECG	3.5
B	Fever-induced type 1 ECG	3
C	Type 2/3 ECG that converts to type 1 ECG with SCB provocation	2
Clinical history^a		
A	Unexplained cardiac arrest or documented VF/polymorphic VT	3
B	Nocturnal agonal respirations	2
C	Suspected arrhythmic syncope	2
D	Syncope of unclear etiology	1
E	AF/flutter age <30 y without clear etiology	0.5
Family history^a		
A	First- or second-degree relative with definite BrS	2
B	Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada-aggravating drug) in a first- or second-degree relative	1
C	Unexplained SCD age <45 y in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
Genetic testing		
A	Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5

^aHighest point in category. ^bTesting at both standard and high leads. Proposed diagnostic criteria: probable/definite ≥ 3.5 points, possible 2-3 points, nondiagnostic <2 points. Modified with permission from Antzelevitch et al.⁷⁸

AF = atrial fibrillation; SCD = sudden cardiac death; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia; other abbreviations as in [Table 1](#).

Tabella 1. Punteggio di Shanghai

1.5.1 Cambiamenti elettrocardiografici

Sebbene inizialmente siano stati descritti tre tipi di modelli ECG per SBr, solo il pattern di tipo 1 è considerato diagnostico (figura 4).⁴⁶

All'ECG, un pattern di Brugada di tipo 1 (*Tipo coved*) consiste in un "Elevazione a tenda" del segmento ST al punto J di almeno 2 mm con un'onda T negativa nei cavi precordiali destri V1-V2, che si ritiene rappresenti i cambiamenti fisiopatologici a livello di RVOT.⁴⁷ Originariamente descritto con le posizioni standard degli elettrodi V1 fino a V3, ora si riconosce che le derivazioni V1-V2 posizionati nel secondo spazio intercostale aumentano la sensibilità diagnostica, a causa di variazioni individuali nella posizione anatomica della RVOT.⁴⁸

D'altra parte, i modelli di Brugada di tipo 2 e 3 sono caratterizzati da un'elevazione "sella" del segmento ST di >1 mm nel tipo 2 e <1 mm nel tipo 3, con un'onda T positiva o bifasica.

In linea con i sintomi clinici, queste alterazioni elettrocardiografiche possono essere anche sporadiche, con fluttuazioni spontanee, oltre che sotto l'influenza di febbre e farmaci.⁴⁰

Per questo motivo, i test di provocazione con bloccanti dei canali di sodio (SCB) sono considerati un complemento importante nella valutazione dei pazienti con SBr,⁴⁹ soprattutto in coloro che si presentano con l'ECG uno schema di tipo Brugada 2 o 3, considerato non diagnostico.

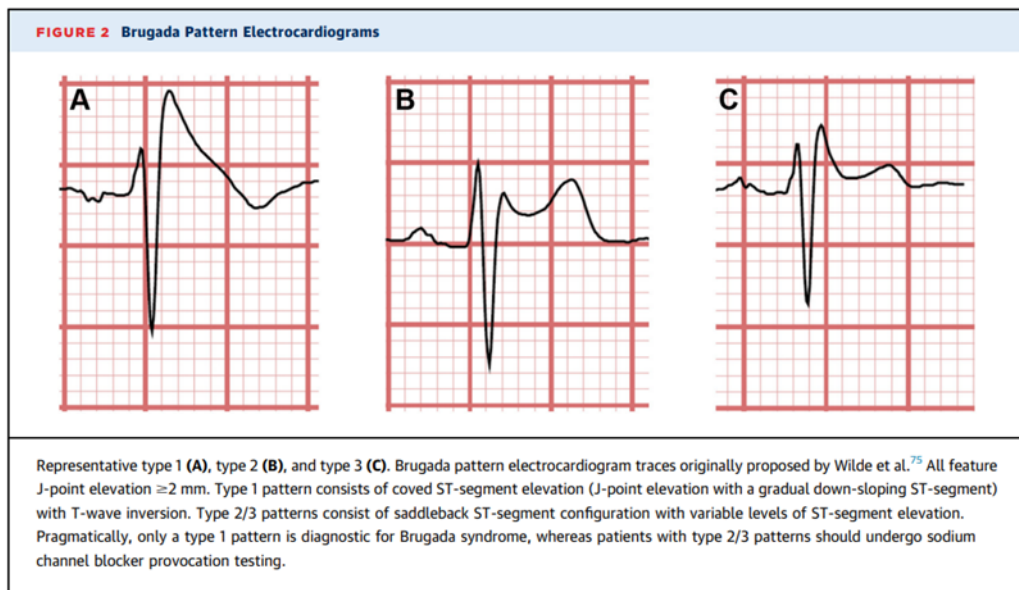


Figura 4. Modelli elettrocardiografici della Sindrome di Brugada

1.5.2 Test provicatori

Il test di provocazione farmacologica della SBr con farmaci bloccanti dei canali di sodio (SCB) è indicato in pazienti con schema di tipo Brugada 2 o 3 all'ECG basale o in quelli con sospetta SBr basata sulla storia clinica o familiare.⁵⁰

Al contrario, il test provocativo con SCB non è raccomandato nei pazienti con un modello spontaneo di Brugada di tipo 1.⁴⁵

Attualmente, solo quattro SCB sono solitamente utilizzati per i test di provocazione: antiaritmici di classe 1a, come ajmalina e procainamide, o antiaritmici di classe 1c, come flecainide e pilsicainide. L'azione predominante di ciascuno di questi quattro farmaci è su Nav_{1.5} e sull'inibizione della corrente di sodio in ingresso.

Il test di provocazione deve essere eseguito sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo ed è considerato positivo quando, durante l'infusione del SCB, un modello di

Brugada tipo 1 viene slatento sull'ECG in almeno un derivamento precordiale destro (figura 3). L'infusione del farmaco dovrebbe essere interrotta se vengono rilevate un'eccessiva prolungazione del complesso QRS, frequenti extrasistoli ventricolari premature o altre aritmie ventricolari complesse.

Sebbene i test provocatori con gli SCB siano test diagnostici importanti per SBr, non tutti gli SCB sono uguali. Le differenze nei meccanismi dell'inibizione Nav_{1.5} portano a diversi risultati elettrofisiologici, tra cui il grado di ingrandimento del QRS, il prolungamento del periodo refrattario efficace e il prolungamento della durata del potenziale d'azione.⁵¹ Inoltre, questi agenti mostrano diversi gradi di effetti sulla corrente di potassio (in particolare I_{t_o}), così come sul rilascio intracellulare di calcio.⁵¹

È necessaria una migliore standardizzazione per l'uso degli SCB nella valutazione diagnostica della SBr.²¹

1.5.3 Test genetici

Ad oggi, le linee guida ESC 2022 raccomandano test genetici per il gene SCN5A nei pazienti con SBr.⁴⁵

In particolare, il test genetico è indicato nei pazienti che presentano un modello di tipo 1 di Brugada all'ECG (sia spontaneo che indotto), poiché ciò consente di effettuare uno screening familiare.⁵²

Attualmente, la presenza di una variante patogena in un gene di suscettibilità isolato diverso da SCN5A non è considerata sufficiente, da sola, per una diagnosi di Sindrome di Brugada.^{44,46}

Numerosi studi hanno dimostrato che, anche all'interno delle famiglie in cui è stata identificata una variante genetica chiaramente definita, la penetranza della malattia è intorno al 50%. Allo stesso tempo, ci sono casi familiari in cui non è stato possibile identificare alcuna mutazione, ma in cui ci sono ancora soggetti con manifestazioni cliniche compatibili con SBr.⁵³

Alla luce di ciò, è chiaro che lo screening familiare non può basarsi esclusivamente su indagini genetiche. Al contrario, è essenziale che questo processo si basi principalmente su una valutazione clinica accurata e sull'uso di test strumentali specifici, come l'elettrocardiogramma alla base, con test farmacologici ad alto livello e possibilmente provocatori.⁵⁴

In particolare, lo screening familiare per la SBr dovrebbe includere tutti i parenti di primo grado di pazienti diagnosticati con SBr o altri pazienti con MCI non spiegato.⁵⁵

Ad oggi, nella maggior parte dei casi, l'analisi genetica si limita alla ricerca di varianti nel gene SCN5A,^{13,56} poiché le prove scientifiche a sostegno del coinvolgimento patogeno di altri geni candidati sono, al momento, deboli e insufficientemente convalidate. Nonostante ciò, solo il 20% dei pazienti con SBr è positivo ai test genetici per varianti del gene SCN5A.^{14:15.}

1.5.4 Altri test

Sebbene non necessaria per la diagnosi, dovrebbe essere eseguita un'ecocardiogramma di base in tutti i pazienti sottoposti a valutazione per SBr, al fine di escludere difetti cardiaci strutturali, data la possibile associazione con anomalie morfologiche del ventricolo destro.

Ulteriori esami di imaging, inclusa la risonanza magnetica cardiaca, possono essere considerati in casi complessi per delimitare la struttura e la funzionalità della RVOT.^{57,58} Inoltre, dato che la traccia elettrocardiografica tipica della SBr può verificarsi intermittenemente nel tempo, potrebbe essere utile eseguire un ECG Holter dinamico di 24 ore su 24 per cercarla, che dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con un ECG sospetto, anche prima di procedere con i test di provocazione farmacologica.⁵⁹ Per aumentare la sensibilità diagnostica, si raccomanda di posizionare anche gli elettrodi V1 e V2 nel secondo e terzo spazio intercostale, così come nel sito convenzionale.⁵⁹

Infine, potrebbe essere necessario anche effettuare uno studio elettrofisiologico endocavitario che, attraverso il pacing ventricolare programmato, consente di verificare la possibile vulnerabilità del paziente allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne.

TABLE 1 Diagnosis and Management Summary for BrS		
Diagnosis		
At Risk	Evaluation and Testing	Diagnostic Criteria
<p><i>Symptomatic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiogenic syncope • Ventricular arrhythmias • Resuscitated cardiac arrest <p><i>Asymptomatic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 ECG • Type 2/3 ECG • Family screening of first-degree relatives 	<p><i>Initial</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical: syncope, family history, medical history, medications • ECG with high leads • Echocardiogram: exclude structural abnormalities <p><i>Discretionary</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SCB provocation • Holter monitor • Further cardiac imaging as indicated • EP study • Cardiac MRI 	<p><i>Definite</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontaneous type 1 ECG changes in V₁-V₂ at ICS2-4 <p><i>Probable</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 ECG changes in V₁-V₂ at ICS2-4 with fever or SCB provocation
Management		
Conservative	Pharmacologic	Interventional
<p><i>Avoid Brugada drugs, triggers and promptly treat fever</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • For all patients with definite BrS • Recommended for all patients with probable BrS <p><i>Re-evaluation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yearly follow-up with cardiologist <p><i>Other considerations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Promptly report any episodes of syncope or seizures • Inform and screen family members 	<p><i>Quinidine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recurrent appropriate ICD therapies • Consider for patients who qualify for ICD but decline • Consider for medical management of atrial arrhythmias • Consider low-dose therapy (≤ 600 mg/d) to prevent side effects • Requires regular blood count monitoring <p><i>Isoproterenol</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • During acute ventricular arrhythmias 	<p><i>ICD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondary prevention in resuscitated cardiac arrest • Recommended for primary prevention in patients with spontaneous type 1 ECG and syncope • Consider for primary prevention in patients with provoked type 1 ECG and syncope • Consider for primary prevention in asymptomatic patients with spontaneous type 1 ECG and additional high-risk features <p><i>Ablation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quinidine intolerance • Arrhythmic events despite quinidine
<p>BrS = Brugada syndrome; ECG = electrocardiogram; EP = electrophysiology; ICD = implantable cardioverter defibrillator; ICS = intercostal space; MRI = magnetic resonance imaging; SCB = sodium channel blocker.</p>		

Tabella 2. Diagnosi e gestione della Sindrome di Brugada

1.6 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO

È riconosciuto che l'eziologia e l'eziologia della sindrome di Brugada sono multifattoriali, coinvolgendo componenti genetiche, ambientali e ormonali che contribuiscono alla manifestazione del suo fenotipo. Eventi aritmici gravi, inclusi arresto cardiaco rianimato e morte cardiaca improvvisa, sono raramente la manifestazione iniziale nei pazienti con SBr. Pertanto, l'identificazione accurata e il trattamento dei soggetti ad alto rischio di morte improvvisa rappresentano una delle principali sfide nella gestione clinica dei pazienti con SBr.

1.6.1 Clinica

La presenza di sincope di origine cardiogenica è riconosciuta da tutti gli studi come un fattore di rischio inequivocabile: tra il 17% e il 62% dei pazienti con SBr possono sperimentare un nuovo evento aritmico tra 48 e 84 mesi dopo la diagnosi, che potrebbe portare a morte cardiaca improvvisa.^{60,61}

Inoltre, la maggior parte degli studi concorda sul fatto che la presenza di sincope cardiogenica associata a un pattern ECG di tipo 1 spontaneo sia un indicatore prognostico poco efficace durante il follow-up: in tali pazienti, tra il 6% e il 19% sviluppano eventi aritmici entro 24-39 mesi.⁶¹ Pertanto, si raccomanda una valutazione clinica attenta per escludere forme puramente vasovagali o neuromediate di sincope, poiché questi soggetti non sembrano avere un rischio aumentato di aritmie ventricolari durante il follow-up.⁶²

Nei pazienti con SBr, il rischio annuale di sviluppare eventi aritmici seri è stato osservato tra il 2,3% e il 3,7% per coloro con sincope cardiogenica e ECG spontaneo di tipo 1, fino al 2% per coloro con sincope e SBr indotta da SCB, 0,8%-1,2% per coloro con ECG spontaneo asintomatico e 0,3% per coloro con SBr asintomatica indotta da SCB.^{36,63,64} (figura 5)

In generale, età e genere non sembrano influenzare sostanzialmente la probabilità di sviluppare eventi aritmici seri negli individui con SBr.^{63,65,66} Va però notato che la maggior parte degli studi pubblicati finora ha incluso pazienti con un'età media compresa tra i 30 e i 50 anni. Sebbene meno frequenti, eventi aritmici sono stati documentati anche nei bambini,⁶⁷ inclusi casi in neonati sotto un anno di età. D'altra parte, si osserva una minore incidenza di eventi aritmici gravi nei pazienti anziani (di età >55 anni al momento della diagnosi) con BrS.^{67,68}

Attualmente non sono disponibili studi conclusivi che abbiano analizzato specificamente il valore prognostico dell'analisi genetica in SBr. È importante notare che né la storia familiare di morte improvvisa né la presenza di mutazione nel gene SCN5A sono state identificate come fattori di rischio. Tuttavia, alcune combinazioni di fattori di rischio con specifiche mutazioni genetiche potrebbero avere valore predittivo. Ad esempio, l'associazione tra una mutazione nello SCN5A e una storia di morte cardiaca improvvisa in un parente di primo grado inferiore ai 35 anni potrebbe indicare un rischio aumentato.⁷⁰

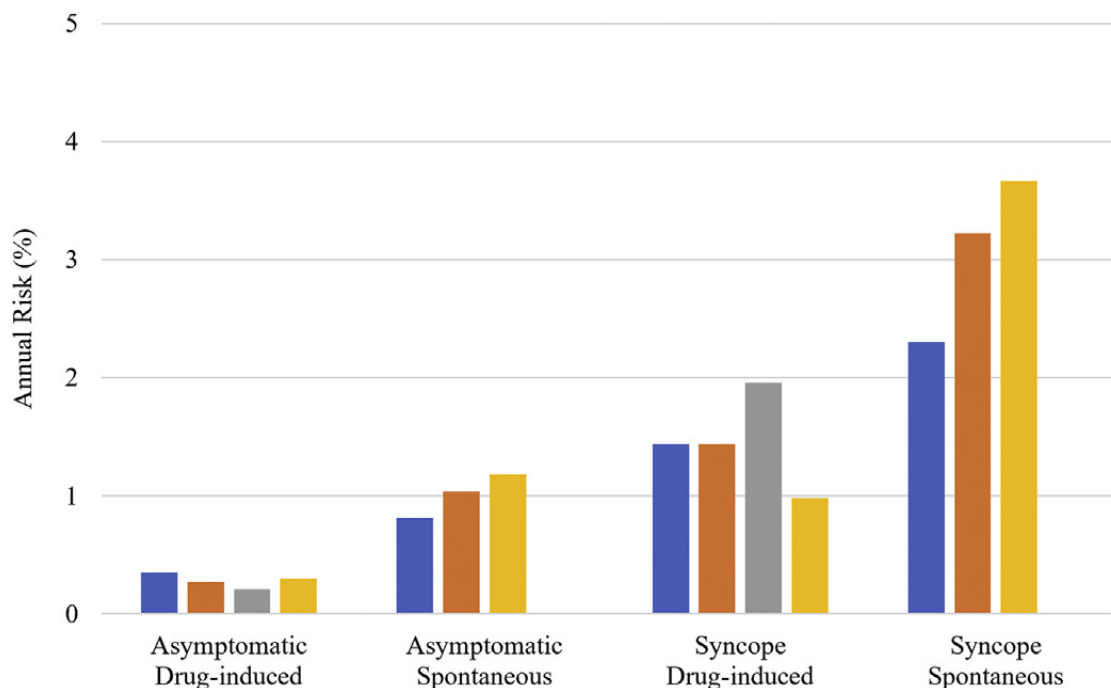


Figura 5. Rischio annuale di eventi aritmici gravi nei pazienti con sindrome di Brugada, utilizzando dati riportati da Probst et al.⁶⁵(colonna blu), Sroubek et al.⁷¹(colonna arancione), Rattanawong et al.⁶⁴(colonna grigia), Honarbakhsh et al.⁶³(colonna gialla)

1.6.2 Elettrocardiogramma

Oltre alla presenza di un pattern spontaneo di tipo 1 di Brugada, nel corso degli anni sono state identificate numerose alterazioni morfologiche dell'ECG che possono fornire ulteriori elementi utili per la stratificazione del rischio aritmico in SBr. Queste anomalie includono, tra le più rilevanti, la frammentazione del complesso QRS (f-QRS),⁷² l'ampliamento della durata del QRS,^{73,74} la prolungazione dell'onda S,⁷⁴ l'intervallo rJ,⁷³ l'onda R prominente in aVR ("Segnale aVR"), la presenza del primo schema di ripolarizzazione⁷² e la modifica dell'intervallo QTc.⁷⁵

Questi parametri elettrocardiografici hanno mostrato un potenziale valore prognostico, poiché riflettono l'omogeneità nei processi di depolarizzazione e repolarizzazione tra epicardio ed endocardio. In particolare, il f-QRS è stato associato a un aumento della vulnerabilità aritmogena, così come l'ingrossamento del complesso QRS e la ripolarizzazione precoce sono state interpretate come espressione di un substrato elettrico anomalo, correlate a un aumento del rischio di eventi aritmici.

Inoltre, è interessante notare che la presenza di fibrillazione atriale è stata riconosciuta come un predittore indipendente di eventi aritmici gravi nella SBr,⁷⁵ oltre alla presenza di disfunzione del nodo del seno, che può comportare ulteriori rischi aritmici,⁷⁰ suggerendo un possibile coinvolgimento di anomalie del sistema di conduzione nella determinazione della prognosi dei pazienti con SBr.

Pertanto, tutto ciò potrebbe indicare che i pazienti con sindrome di Brugada che presentano anomalie del substrato elettrico più marcate e quantificabili — sia spazialmente che temporalmente, durante le fasi di depolarizzazione e/o repolarizzazione, e che coinvolgono sia gli atri che i ventricoli — sono esposti a un rischio maggiore di eventi aritmici maggiori.

1.6.3 Studio elettrofisiologico endocavitario

Lo studio elettrofisiologico endocavitario (EPS) consente di eseguire il programma di stimolazione ventricolare (SVP) nei pazienti con SBr. Il protocollo più ampiamente adottato prevede la misurazione degli intervalli AH e HV al basale, seguita dalla SVP in due punti (all'apice del ventricolo destro e alla RVOT) con due diversi *Cicli di trasmissione* (600 e 400 ms) e un massimo di tre stimoli ventricolari precoci extra, il cui intervallo minimo di accoppiamento è di 200 ms.⁶¹ I test positivi si ottengono inducendo tachicardia ventricolare polimorfica sostenuta, fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare con instabilità emodinamica.

Ad oggi, il ruolo della SVP nella stratificazione del rischio aritmico nei pazienti con SBr rimane controverso.

Inizialmente, Brugada e altri.⁷⁶ hanno dimostrato che l'induzione VT/VF a SVP ha un valore predittivo nell'identificare una popolazione con un rischio aritmico più elevato durante il follow-up, riportando che 60 pazienti su 217 (28%) con aritmie ventricolari indotte da SVP avevano una FV spontanea durante il follow-up, rispetto a 5 su 221 (2%) con SVP negativa⁷⁶; Ulteriori studi, prevalentemente della stessa coorte di pazienti, hanno fornito supporto a questi risultati.^{70,77 USD}

Al contrario, due studi prospettici multicentrici successivi, FINGER e PRELUDE,^{61,65} non ha supportato l'utilità della SVP, suggerendo che altri parametri, come la presenza di un pattern ECG di tipo 1 spontaneo, una f-QRS o una storia di sincope, sembrano essere più utili nell'identificare i pazienti candidati all'impianto dell'ICD.

Uno studio multicentrico ha mostrato che l'induzione di aritmie ventricolari sostenute durante studi elettrofisiologici era associata a un rischio futuro maggiore di recidiva di eventi aritmici ventricolari.³⁶ Tuttavia, il significato clinico dell'induttibilità è emerso come potenzialmente rilevante solo nei pazienti asintomatici con un schema ECG di tipo 1 spontaneo di SBr.

Attualmente, le linee guida ESC 2022 non forniscono indicazioni precise sull'uso di routine dello studio elettrofisiologico in SBr: indicano semplicemente che SVP può essere considerata in pazienti asintomatici con un pattern ECG di tipo 1 spontaneo, così come l'impianto di ICD può essere considerato in una popolazione selezionata di pazienti asintomatici con SBr asintomatici con indutibilità VF alla SVP.

1.7 TERAPIA

1.7.1 Gestione conservatrice

In tutti i pazienti diagnosticati con sindrome di Brugada, si raccomandano misure conservative, tra cui l'evitamento di farmaci noti per alterare la traccia elettrocardiografica e l'assunzione tempestiva di antipiretici in caso di febbre. Nei soggetti asintomatici con SBr indotta da SCB, queste misure sono generalmente sufficienti per la gestione clinica. Un contributo significativo in questo senso è stato dato da Postema et al.,⁷⁸ che hanno redatto una lista aggiornata di farmaci potenzialmente in grado di modificare l'ECG nei pazienti con BrS e indurre aritmie. Tra i farmaci ospedalieri più coinvolti ci sono gli antiaritmici (in particolare la SCB), gli psicotropi, alcuni antibiotici e numerosi anestetici e analgesici. È di fondamentale importanza che i pazienti con SBr siano adeguatamente informati sui farmaci controindicati, oltre a essere educati per evitare l'uso di sostanze potenzialmente pro-aritmogene. Questi includono l'eccesso di alcol, la sudorazione abbondante non compensata, alcuni farmaci da banco come gli antistaminici e vari narcotici, tra cui cannabis e cocaina.

La febbre è un fattore scatenante noto della SBr, poiché può rivelare il fenotipo elettrocardiografico latente⁷⁹ e, nei casi predisposti, precipitano gravi eventi aritmici. Questo rischio appare particolarmente marcato nella popolazione pediatrica.⁸ Alla luce di queste evidenze, è essenziale che i pazienti con BrS ricevano un'adeguata educazione

sull'importanza di un trattamento antipiretico precoce e sistematico durante le sindromi febbrili.

1.7.2 Gestione dei farmaci

Tra le opzioni terapeutiche farmacologiche per la gestione della SBr, la chinidina e i suoi derivati strutturali, come la chinina e l'idrochinidina, svolgono un ruolo significativo.⁸⁰

La chinidina ha un profilo farmacodinamico complesso.

Sebbene sia classificato tra i farmaci antiaritmici di classe Ia, esercita la sua azione principalmente prolungando la fase 0 del potenziale d'azione cardiaco, inibendo diverse correnti ioniche, incluse quelle di potassio per tutta la durata del potenziale d'azione e la corrente del calcio (I_{CaL}) durante la fase 2. Tuttavia, l'effetto considerato di maggiore rilevanza nella SBr è l'inibizione della corrente di potassio in uscita (I_{to}),⁸⁰ il che porta a un prolungamento del periodo refrattario efficace, contribuendo così a una maggiore stabilità elettrica del miocardio ventricolare.

È stato dimostrato che la chinidina riduce l'inducibilità della PV durante la SVP,⁸¹ supportando il suo utilizzo in ambienti selezionati. Inoltre, la chinidina rappresenta un valido supporto farmacologico nei pazienti già portatori di ICD che sperimentano shock ricorrenti o tempeste aritmiche⁸² e può anche essere utile nel controllo del ritmo in soggetti con fibrillazione atriale concomitante.⁴³

Nonostante la sua efficacia clinica documentata, l'uso della chinidina è spesso limitato non solo dalle difficoltà di accesso al farmaco, ma anche dal profilo di tollerabilità sfavorevole: fino a un terzo dei pazienti interrompe la terapia a causa degli effetti collaterali.⁸¹

Nei pazienti con SBr affetti da tempesta aritmica, si raccomanda l'isoproterenolo endovenoso nei casi acuti, in cui il meccanismo è dovuto alla VF innescata da un'extrasistole ventricolare prematura a breve accoppiata.³³ Il suo principale effetto antiaritmico in SBr si esercita tramite un aumento di I_{CaL} .³³

Ulteriori approcci farmacologici che possono essere considerati in SBr includono gli inibitori della fosfodiesterasi III (cilostazolo o milrinone), che agiscono anch'essi potenziando l' I_{CaL} .

1.7.3 Dispositivo

Nei pazienti con SBr con precedente arresto cardiaco rianimato o con episodio spontaneo di FV/VT sostenuto, l'impianto di un ICD nella prevenzione secondaria è chiaramente indicato e supportato dalle linee guida ESC 2022 più recenti.⁴⁵

Dall'altro, la decisione sull'impianto dell'ICD nella prevenzione primaria è più complessiva, poiché richiede una valutazione attenta del bilancio rischio-benefici: da un lato, il rischio di morte cardiaca improvvisa; dall'altro, la possibilità di eventi avversi legati al dispositivo stesso.⁸³ In particolare, nei pazienti con SBr e sincope cardiogenica, l'incidenza annuale di eventi aritmici gravi è intorno all'1,4%, che rappresenta ancora il gruppo a rischio più elevato.⁷¹

Tuttavia, una meta-analisi ha mostrato un tasso annuo del 3,3% di shock inappropriati nei pazienti ICD diagnosticati con SBr, e un tasso annuo del 4,5% di complicanze correlate al dispositivo, come lussazione o malfunzionamento dell'elettrocattetero, infezioni locali e impatto psicologico negativo.⁸⁴ Questi dati sono messi a confronto con i risultati di uno studio osservazionale condotto su pazienti con SBr e con un follow-up medio di 6,5 anni, in cui l'incidenza di MCI era dello 0,19% nei pazienti senza ICD, rispetto allo 0,10% nei pazienti con ICD, suggerendo la possibilità di "opportunità mancate" nella prevenzione di eventi fatali nei pazienti non trattati.⁸⁵

Alla luce di queste considerazioni, le attuali evidenze scientifiche e le linee guida ESC 2022 suggeriscono che l'impianto profilattico di ICD dovrebbe essere riservato ai pazienti con SBr (sia con schema ECG spontaneo che farmacologicamente indotto) che presentano sincope cardiogenica documentata.⁴⁵

Suggeriscono inoltre che, nei soggetti con schema ECG di tipo 1 spontaneo e sincope di natura vasovagale o incerta, si dovrebbe considerare un monitoraggio prolungato tramite loop recorder, in attesa di una diagnosi più chiara.⁴⁵ Nei pazienti asintomatici con un pattern ECG di tipo 1 spontaneo, la strategia raccomandata è quella di un follow-up clinico ravvicinato, evitando l'impianto di ICD in assenza di fattori di rischio significativi aggiuntivi.

1.7.4 Ablazione a radiofrequenza

L'ablazione a radiofrequenza rappresenta una strategia terapeutica aggiuntiva rilevante nei pazienti con SBr che presentano eventi aritmici gravi ricorrenti, nonostante

l'ottimizzazione della terapia farmacologica, o in soggetti intolleranti ai farmaci antiaritmici.⁸⁶

L'approccio interventistico generalmente prevede una strategia epicardica ed endocardica combinata, al fine di ottenere una modulazione completa del substrato aritmogeno. In particolare, l'ablazione epicardica permette la modifica del substrato elettrico anomalo,⁸⁷ mentre l'intervento endocardico mira a eliminare i fattori scatenanti responsabili dell'aritmia ventricolari.⁸⁸

Durante la procedura, l'uso della SCB può facilitare l'identificazione di ulteriori aree di substrato patologico non evidenti nelle condizioni basali, migliorando la precisione della mappatura elettroanatomica.⁸⁷

Il punto di riferimento procedurale comunemente accettato per l'ablazione è la normalizzazione del segmento ST, cioè la risoluzione dell'elevazione del punto J, anche in presenza di provocazione farmacologica con SCB.⁸⁹ In questo senso, uno studio di riferimento condotto da Pappone et al.,⁹⁰ su una coorte di 135 pazienti sottoposti a ablazione epicardica, ha mostrato un miglioramento fenotipico dell'ECG in acuto in tutti i pazienti, con persistenza della normalizzazione ECG (anche dopo i test dell'ajmalina) in 133 soggetti (98,5%) durante un follow-up mediano di 10 mesi.⁹⁰

Tuttavia, secondo le attuali linee guida ESC 2022, l'ablazione a radiofrequenza può essere presa in considerazione in casi selezionati, in particolare nei pazienti con ICD che presentano shock ricorrenti che non possono essere controllati farmacologicamente,⁴⁵ oppure in quei soggetti per i quali è presente un'indicazione per l'impianto dell'ICD ma questa non può essere effettuata per motivi clinici o per scelta del paziente.

Ad oggi, non ci sono prove sufficienti a sostegno dell'ablazione profilattica nei pazienti asintomatici con SBr. Al contrario, non è raccomandata l'esecuzione di routine della procedura in assenza di sintomi documentati o eventi aritmici,⁴⁵ poiché la sua efficacia preventiva non è stata dimostrata in questa popolazione.

2 FIBRILLAZIONE ATRIALE

2.1 DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è la tachiaritmia sopraventricolare più comune ed è caratterizzata da un'attività elettrica rapida, disorganizzata e irregolare negli atri, che porta a una contrazione atriale inefficace e non coordinata.

Le conseguenze emodinamiche della FA derivano da un'interazione complessa tra diverse alterazioni della funzione cardiaca. In particolare, il ritmo ventricolare può essere inappropriato: eccessivamente accelerato, come nella FA con alta risposta ventricolare, o viceversa rallentato, come nella FA con risposta ventricolare bassa. Questo è associato alla perdita della sincronia atrioventricolare, che compromette il normale riempimento ventricolare. Il risultato è un volume telediastolico variabile e imprevedibile tra un battito e l'altro, con ripercussioni significative sull'efficienza meccanica del cuore e, di conseguenza, sulla portata cardiaca complessiva.

Nell'esame elettrocardiografico (ECG), la fibrillazione atriale si manifesta come intervalli RR irregolari e l'assenza di onde P riconoscibili, che riflettono un'attività atriale disorganizzata.⁹¹ Al posto delle onde P, si osserva un'attivazione atriale irregolare, rappresentata da oscillazioni basale di bassa ampiezza, chiamate onde f (onde di fibrillazione).

Le onde F hanno un'alta frequenza, generalmente tra 300 e 600 battiti al minuto (bpm), e sono caratterizzate da una notevole variabilità in termini di ampiezza, morfologia e distribuzione temporale. Queste caratteristiche permettono di distinguerle dalle onde di flutter atriali che, al contrario, mostrano una frequenza inferiore (250–350 bpm), associata a morfologia e periodicità regolari.

Tuttavia, va notato che, in alcuni terminali, in particolare in V1, le onde f possono apparire più uniformi e simulare un pattern di battimento, rendendo la diagnosi differenziale più complessa. In casi selezionati, le onde f possono essere estremamente sottili o addirittura non visibili sull'ECG superficiale. In queste circostanze, la diagnosi di fibrillazione atriale

si basa principalmente sulla presenza di un ritmo ventricolare irregolare e sull'assenza di onde P definite.



Figura 6. Fibrillazione atriale ECG

2.2 CLASSIFICAZIONE

La fibrillazione atriale è classificata in base al modo di presentazione, alla durata degli episodi aritmici, alla strategia terapeutica adottata e alla possibilità, nonché al tempismo, di ritorno al ritmo sinusale. Secondo le linee guida della European Society of Cardiology (ESC 2024), sono identificati cinque distinti modelli di fibrillazione atriale:⁹²

1. Primo episodio di FA: Il primo episodio di FA identificato, indipendentemente dalla sintomatologia, dal modello temporale o dalla durata.
2. FA parossistica: FA che si interrompe spontaneamente entro 7 giorni o tramite intervento medico. Le evidenze suggeriscono che la maggior parte degli episodi parossici auto-limitanti durano meno di 48 ore.⁹³
3. Fibrillazione atriale persistente: Episodi di fibrillazione atriale che non sono autolimitanti. Diversi studi hanno utilizzato 7 giorni come limite per definire la fibrillazione atriale persistente.⁹⁴
4. FA di lunga durata: FA continua che dura almeno 12 mesi, ma in cui il controllo del ritmo è ancora un'opzione terapeutica in alcuni pazienti selezionati (a differenza della FA permanente).

5. FA permanente: FA per la quale non sono previsti ulteriori tentativi di ristabilire il ritmo sinusale, dopo una decisione condivisa tra medico e paziente.

Va sottolineato che queste categorie riflettono episodi osservati di FA e non suggeriscono il processo fisiopatologico sottostante. Alcuni pazienti possono progredire consecutivamente attraverso queste categorie, mentre altri potrebbero necessitare di rivalutazioni periodiche a causa del loro stato clinico individuale.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

La fibrillazione atriale è una delle aritmie cardiache più comuni a livello globale ed è la forma aritmica più diffusa nella popolazione adulta. La sua prevalenza tra gli adulti varia tra il 2% e il 4%.⁹¹

Dal punto di vista epidemiologico, diversi studi indicano un aumento previsto della prevalenza della FA a livello mondiale.⁹⁵ Questa tendenza sembra essere collegata a due fattori principali: da un lato, il miglioramento della capacità diagnostica, che ha reso più facile identificare i casi; dall'altro, l'aumento dell'aspettativa di vita, che porta a una maggiore incidenza di malattie legate all'età.⁹⁶ Inoltre, si registra un aumento dell'incidenza di malattie predisponenti, come insufficienza renale, diabete mellito e ipertensione arteriosa, che aumentano il rischio di sviluppare fibrillazione atriale, oltre a complicazioni più gravi ad essa correlate, come tromboembolia e ictus.

La FA è associata a un aumento significativo della morbilità e mortalità, con una marcata compromissione della qualità della vita nei pazienti colpiti. Inoltre, questa malattia ha un impatto economico considerevole e in costante crescita sui sistemi sanitari. In Europa, e in particolare in Italia, si stima che circa il 2,5% della spesa sanitaria annua totale sia attribuibile alla gestione della fibrillazione atriale.⁹⁷

2.4 FATTORI DI RISCHIO

Per quanto riguarda le condizioni predisponenti, è necessario ricordare che la FA può manifestarsi come un disturbo isolato o come conseguenza di altre malattie, non necessariamente cardiache. In particolare, i fattori di rischio per lo sviluppo della FA possono essere suddivisi in *fattori non modificabili e variabili*.

I fattori di rischio *non modificabili* includono:

1. Età: Questo è il fattore di rischio più noto associato indipendentemente alla fibrillazione atriale. L'incidenza e la prevalenza della FA aumentano significativamente con l'avanzare dell'età, con il rischio di sviluppare questa malattia che raddoppia ogni decennio di vita, raggiungendo un rischio superiore al 20% entro l'età di 80 anni.⁹⁸ L'invecchiamento comporta cambiamenti strutturali e funzionali a livello cardiovascolare che possono contribuire a questa maggiore predisposizione negli anziani.
2. Genere: Gli individui maschi hanno un rischio 1,5 volte superiore di sviluppare la malattia rispetto alle femmine.⁹⁹
3. Fattori genetici e storia familiare: avere un parente di primo grado con FA raddoppia il rischio di sviluppare la malattia.⁹⁶ Sono state identificate diverse mutazioni genetiche responsabili della FA familiare e, più in generale, predisponenti allo sviluppo della FA. Queste mutazioni consistono in alterazioni di guadagno di funzione dei geni che codificano i canali ionici coinvolti nella generazione delle correnti di ripolarizzazione del potassio. Questi cambiamenti portano a una riduzione del periodo di refrattarità atriale, favorendo così l'insorgenza dei circuiti di rientro atriale. Inoltre, numerosi polimorfismi genetici sono stati identificati associati sia a FA idiopatica post-operatoria sia secondaria a malattie cardiache strutturali, le cui conseguenze sono alterazioni nei flussi di calcio, fibrosi, conduzione e infiammazione che predispongono alla FA.
4. Etnia: la malattia sembra manifestarsi più spesso nelle popolazioni non caucasiche che in quelle caucasiche.⁹⁶

D'altra parte, i *fattori di rischio modificabili* includono tutte quelle comorbidità che contribuiscono all'insorgenza della FA, tra cui:

1. Ipertensione arteriosa: a lungo termine favorisce alterazioni strutturali e neuromonali, fibrosi parietale e aterosclerosi, portando a ipertrofia del ventricolo sinistro, disfunzione diastolica con conseguente rimodellamento e dilatazione atriale, che aumenta il rischio di sviluppare FA.¹⁰⁰
2. Valvulopatia aortica e/o mitrale: la stenosi o insufficienza aortica, così come la stenosi mitrale o il rigurgito, possono portare a un sovraccarico di volume e pressione ventricolare e atriale, che può portare a uno stiramento atriale con possibile insorgenza di focolai aritmogeni.
3. Insufficienza cardiaca: l'insorgenza della FA è fortemente correlata alla presenza di insufficienza cardiaca e la coesistenza di queste due malattie è associata a un aumento della mortalità di 2-3 volte.¹⁰¹
4. Diabete mellito: è stato osservato che i pazienti con diabete mellito o con omeostasi del glucosio compromessa hanno un rischio superiore del 34% di sviluppare la FA rispetto a chi non ha diabete.¹⁰²
5. Obesità: una condizione che favorisce l'insorgenza della FA, è associata a un aumento del volume sanguigno totale e della gittata cardiaca, portando a un'ipertrofia del ventricolo sinistro, oltre a un ingrossamento dell'atrio sinistro, correlato a un aumento del BMI e a una maggiore suscettibilità allo sviluppo della FA.¹⁰³ Inoltre, lo stato sistemico pro-infiammatorio tipico dei pazienti obesi può contribuire alla patogenesi della malattia.

2.5 FISIOPATOLOGIA

La FA è una patologia progressiva che deriverebbe da una serie di cambiamenti strutturali ed elettrofisiologici nella struttura dell' atrio sinistro, conseguenza diretta dell'influenza di fattori che nel tempo agiscono sul cuore. Questi fattori possono essere non solo estrinseci ma anche intrinseci, cioè dipendere dalla genetica dell'individuo.

I meccanismi fisiopatologici alla base della FA possono essere suddivisi in tre stadi: insorgenza – tipicamente sotto forma di fibrillazione atriale parossistica – mantenimento

e progressione verso una forma a lungo termine.¹⁰⁴ Tuttavia, non tutti i pazienti attraversano tutte le fasi e la durata di ciascuna fase può variare notevolmente da individuo a individuo.

2.5.1 Trigger

L'insorgenza della FA è il risultato dell'interazione tra focoli elettrici ad alta frequenza e un substrato atriale alterato, capace di sostenere circuiti di rientro. I focus ectopici sono associati a due fenomeni principali: *Precoci post-depolarizzazioni* (EAD), che si verificano in presenza di una prolungata ripolarizzazione, e *Post-depolarizzazione ritardata* (DAD), causati da un'alterazione dell'equilibrio ionico intracellulare, in particolare dal rilascio anomalo di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, che stimola correnti depolarizzanti attraverso i canali del sodio.¹⁰⁵

I meccanismi di rientro si sviluppano attorno ad aree non eccitabili del tessuto atriale, che possono essere dovute a cambiamenti strutturali o funzionali. Due modelli teorici spiegano questa dinamica: quella del *Cerchio di guida*, in cui l'onda elettrica circola attorno a un'area refrattaria, e quella del *Onda a spirale*, basandosi sulla propagazione rotazionale dell'impulso.¹⁰⁶

La maggior parte delle scariche ectopiche rapide ha origine nell'atrio sinistro, alle uscite delle vene polmonari. Queste aree, particolarmente coinvolte nelle forme parossistiche della FA, presentano caratteristiche anatomico-funzionali che facilitano la loro attività aritmogena. Dal punto di vista strutturale, si osservano cambiamenti improvvisi nell'orientamento delle fibre muscolari alla giunzione atrio-venosa, mentre a livello funzionale si osserva una significativa riduzione della refrattarietà locale.¹⁰⁷

Nelle forme parossistiche, l'isolamento elettrico delle vene polmonari tramite ablazione per catetere si è dimostrato efficace nel prevenire recidive aritmiche in una percentuale significativa di pazienti.¹⁰⁶ Tuttavia, nei casi di FA persistente o di lunga durata, l'efficacia dell'intervento tende a essere ridotta, poiché il substrato aritmogeno coinvolge anche altre aree del miocardio atriale, richiedendo così un'estensione della procedura ai focoli extrapolmonari ectopici.¹⁰⁸

Ulteriori siti implicati nella generazione di attività elettrica anomala includono la vena cava superiore, la muscolatura del seno coronarico, i fasci muscolari del legamento di

Marshall e diverse strutture dell'atrio sinistro, come l'auricola e la parete posteriore. Questi focolai si osservano più frequentemente nei pazienti con FA persistente.

2.5.2 Gestione

Il mantenimento della FA non dipende esclusivamente dall'innescò aritmico, ma si basa su una trasformazione progressiva dell'ambiente atriale, sia morfologicamente che elettrofisiologicamente. Questi cambiamenti possono derivare da malattie cardiache preesistenti o essere una conseguenza diretta della FA, creando un circolo vizioso che consolida l'aritmia nel tempo.¹⁰⁹

Tra i cambiamenti strutturali più significativi ci sono la fibrosi atriale, la dilatazione delle cavità atriali, l'allungamento delle pareti miocardiche, l'ipertrofia cellulare e l'apoptosi miocardiocitica. Questi elementi contribuiscono a una disorganizzazione del tessuto atriale che compromette la propagazione omogenea dell'impulso elettrico.¹¹⁰ In particolare, la fibrosi, dovuta all'attivazione dei fibroblasti nei miofibroblasti secernenti collagene e in altri componenti della matrice extracellulare, rappresenta uno dei fattori più decisivi nella genesi e cronicità della FA, poiché crea barriere di conduzione e favorisce la formazione dei circuiti di rientro.

Parallelamente ai cambiamenti strutturali, si verificano alterazioni elettriche che modificano il comportamento elettrofisiologico degli atri, compromettendo la funzione contrattile atriale e aumentando quindi il rischio tromboembolico.¹¹¹

2.5.3 Progressione

La progressione della FA da forme parossistiche a persistenti è influenzata da molteplici fattori, tra cui l'invecchiamento, la presenza di comorbidità cardiovascolari e gli stessi cambiamenti elettrofisiologici e strutturali indotti dall'aritmia.

La rimodellazione elettro-anatomica che accompagna la progressione della FA coinvolge sia meccanismi di conduzione che di contrattibilità atriale. A livello cellulare si osservano alterazioni nella durata del potenziale d'azione e nel periodo refrattario, cambiamenti nelle correnti di ioni sodio e calcio, riduzione dell'espressione delle connessine e sviluppo di fibrosi interstiziale.¹¹²

Sebbene non tutti i pazienti sperimentino una progressione della FA, la tendenza verso forme più persistenti è documentata in una percentuale significativa dei casi. Tuttavia, in

alcuni individui, la fibrillazione atriale può rimanere parossistica anche per lunghi periodi, talvolta per decenni, senza una progressione chiara.

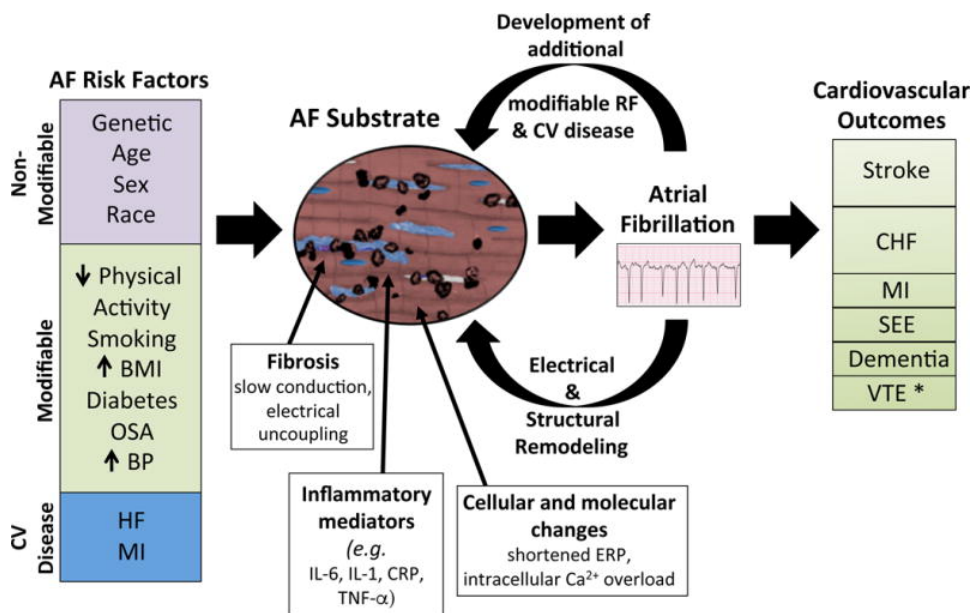


Figura 7. Fattori di rischio e fisiopatologia della fibrillazione atriale.

2.6 CLINICA

Le manifestazioni cliniche della FA nella popolazione colpita sono molto variabili. Una parte significativa dei pazienti si presenta in modo asintomatico, anche se il 90% dei pazienti con FA riporta sintomi di diversa intensità. Anche nei pazienti sintomatici, alcuni episodi di FA possono rimanere asintomatici. Tuttavia, i sintomi influiscono significativamente sulla qualità della vita del paziente.⁹² La sintomatologia della FA varia in relazione alla risposta ventricolare, allo stato generale del paziente così come alla durata della malattia, alla sua sovrapposizione con altre malattie cardiache e alla percezione dell'individuo.

I sintomi più comunemente segnalati includono palpitazioni, mancanza di respiro, faticabilità e ridotta capacità di sopportare lo sforzo fisico. In alcuni casi, i pazienti riportano manifestazioni meno frequenti come dolore toracico, oppressione al petto, vertigini, sincope e disturbi del sonno. Talvolta si può osservare poliuria che si pensa sia secondaria a un'eccessiva secrezione di peptidi natriuretici da parte delle camere cardiache in risposta alla dilatazione atriale.

Curiosamente, i pazienti con FA parossistica tendono ad avere sintomi più frequenti rispetto a quelli con FA permanente, che riportano sintomi meno specifici come mancanza di respiro e facile stanchezza,¹¹⁴ rendere più difficile il sospetto clinico e, di conseguenza, la diagnosi.

La grande eterogeneità nella presentazione clinica – con scenari che vanno dalla completa assenza di sintomi a forme gravemente sintomatiche – può ritardare la diagnosi. Spesso, infatti, la FA viene identificata solo quando si verifica una complicanza, che talvolta è la prima manifestazione della malattia.

Tra le complicanze più temute ci sono Ictus ischemico di origine cardioembolica e Arresto cardiaco. Si stima che tra il 20% e il 30% degli ictus ischemici siano associati alla presenza di FA precedentemente non diagnosticata.¹¹⁵ A livello centrale, porta anche a una riduzione delle capacità cognitive fino allo sviluppo di una vera demenza.¹¹⁶ Il tromboembolismo sistemico, sebbene meno frequente dell'ictus cerebrale, rappresenta un evento clinicamente rilevante, con un coinvolgimento prevalente degli arti inferiori (60%), del distretto mesenterico (30%) e degli arti superiori (11%).¹¹⁷ Infine, va notato che l'Arresto cardiaco è una condizione frequentemente associata alla FA, con una prevalenza del 56% nei pazienti con FA permanente, del 44% in quelli con FA persistente e del 33% nelle forme parossistiche.¹¹⁸ In nei pazienti con FA, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca è circa il doppio rispetto alla popolazione generale.¹¹⁹

2.7 DIAGNOSI

Tutti i pazienti con fibrillazione atriale dovrebbero sottoporsi a una valutazione diagnostica completa e a una revisione della storia clinica per identificare i fattori di rischio e/o le comorbidità che richiedono un trattamento attivo. La fase anamnestica è un momento fondamentale, durante il quale è necessario indagare i sintomi riportati dal paziente, identificare il tipo di FA, valutare la presenza di patologie concomitanti, stimare il rischio tromboembolico e di ictus e verificare eventuali segni di disfunzione ventricolare sinistra.

Un ECG a 12 derivazioni è raccomandato per tutti i pazienti con FA, al fine di confermare il ritmo, determinare la frequenza ventricolare e rilevare eventuali segni di cardiopatia strutturale, difetti di conduzione o ischemia.⁹²

Devono essere eseguiti esami del sangue (funzione renale, elettroliti sierici, funzionalità epatica, emocromo completo, glicemia/emoglobina [HbA1c] e esami tiroidei) per rilevare condizioni concomitanti che potrebbero peggiorare la FA o aumentare il rischio di sanguinamento e/o tromboembolia.¹²⁰

Altri test dipenderanno dalla valutazione individuale e dalla strategia terapeutica prevista. Una ecocardiografia transtoracica (TTE) dovrebbe essere eseguita nella valutazione iniziale, quando utile per guidare le decisioni terapeutiche o in pazienti con cambiamenti nei segni o sintomi cardiovascolari.¹²¹ Questo metodo consente una valutazione morfofunzionale delle camere cardiache, fornendo informazioni fondamentali sulla dimensione dell'atrio, la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e la possibile presenza di disfunzioni valvulari.

Secondo le attuali linee guida ESC 2024, sono indicate indagini diagnostiche più specifiche in pazienti selezionati, tra cui:⁹²

1. Monitoraggio ECG con Holter cardiaco per valutare il controllo del ritmo e la recidiva della FA.
2. Ulteriori esami del sangue per lo studio delle malattie cardiovascolari e per una valutazione più accurata del rischio di ictus/emorragia (ad esempio NT-proBNP, troponina).
3. Ecocardiografia transesofagea per la ricerca di trombosi nell'atrio sinistro e nelle patologie valvolari.
4. TAC coronarica in sospetta malattia coronarica.
5. Cardio-RMN per la valutazione delle cardiomiopatie atriali e ventricolari e per la pianificazione di procedure interventistiche.
6. TAC e/o risonanza magnetica cerebrale in sospetto di patologia cerebrovascolare.

2.8 TERAPIA

La gestione della fibrillazione atriale richiede una valutazione e un follow-up personalizzato per ogni paziente, con un approccio attivo che considera come il paziente, la sua FA e le comorbidità correlate cambiano nel tempo. È fondamentale stabilire un approccio terapeutico condiviso con il paziente, poiché numerose evidenze dimostrano che le terapie per la FA sono più efficaci anche quando affrontano le condizioni cliniche associate.

Le attuali linee guida ESC 2024 raccomandano l'adozione del modello di cura CARE, che copre molti dei principi consolidati nella gestione della FA in modo sistematico e orientato al tempo, attraverso quattro pilastri terapeutici essenziali.⁹²

2.8.1 Gestione della comorbidità e dei fattori di rischio

Un ampio spettro di comorbidità è associato alla recidiva e alla progressione della fibrillazione atriale. Una gestione adeguata di queste comorbidità è un elemento cruciale per il successo complessivo della gestione dei pazienti con FA. Una ricca quantità di evidenze scientifiche supporta l'importanza di trattare condizioni concomitanti come ipertensione, insufficienza cardiaca, diabete mellito e obesità, oltre a promuovere modifiche allo stile di vita ad esempio: aumentando l'attività fisica e riducendo il consumo di alcol. L'identificazione precoce e il trattamento mirato di queste comorbidità, così come dei cluster di fattori di rischio, sono aspetti chiave per una gestione efficace della FA.

Il trattamento antiipertensivo è raccomandato nei pazienti con FA e pressione alta per ridurre le recidive e la progressione della FA, oltre a prevenire eventi cardiovascolari avversi.¹²² L'obiettivo da raggiungere durante il trattamento è nella maggior parte dei casi compreso tra 120 e 129 mmHg di pressione sistolica e 70-79 mmHg di pressione diastolica.

Una terapia farmacologica adeguata per l'insufficienza cardiaca è raccomandata nei pazienti con FA e riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro al fine di ridurre i sintomi, diminuire il rischio di ricovero per insufficienza cardiaca e prevenire la recidiva della FA.¹²³

Un efficace controllo glicemico, così come la perdita di peso, è raccomandato come parte integrante della gestione completa dei fattori di rischio nelle persone con diabete mellito

o obesità e fibrillazione atriale, con l'obiettivo di ridurre la recidiva e la progressione della fibrillazione auricolare. È auspicabile una perdita di peso di almeno il 10% del peso corporeo iniziale.

2.8.2 Evitare ictus e tromboembolismo

La fibrillazione atriale è un importante fattore di rischio per eventi tromboembolici, indipendentemente dalla sua forma clinica. In assenza di trattamenti, e in relazione ad altri fattori specifici del paziente, il rischio di ictus ischemico nei soggetti con FA aumenta di cinque volte.¹²⁴ Di conseguenza, l'approccio predefinito dovrebbe essere l'avvio della terapia anticoagulante orale (OAC) in tutti i pazienti idonei, ad eccezione di quelli con un rischio molto basso di ictus o tromboembolia.

Per ottimizzare la selezione dei pazienti con FA che sono candidati al trattamento anticoagulante, sono stati sviluppati alcuni punteggi predittivi di rischio per ictus ischemico. Tra questi, uno dei più utilizzati in Europa è il punteggio CHA₂DS₂-VA, che assegna punti per la presenza di insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa, età ≥ 75 anni (2 punti), diabete mellito, precedente ictus/attacco ischemico transitorio/tromboembolismo (2 punti), malattia vascolare e età tra i 65 e i 74 anni, fino a un punteggio finale che consente di stimare il tasso di ictus/anno.

La terapia anticoagulante orale è raccomandata nei soggetti con un punteggio CHA₂DS₂-VA pari o superiore a 2, mentre dovrebbe essere presa in considerazione in quelli con un punteggio di 1, utilizzando anticoagulanti orali diretti (DOAC) come prima scelta rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) per la prevenzione di eventi tromboembolici, ad eccezione dei pazienti con protesi valvolare meccanica o affetti da stenosi mitrale moderata o grave.

2.8.3 Ridurre i sintomi controllando la velocità e il ritmo

La maggior parte dei pazienti diagnosticati con fibrillazione atriale necessita di terapie e/o interventi volti a controllare la frequenza cardiaca, ripristinare il ritmo o mantenerlo sinusale, con l'obiettivo di ridurre i sintomi e migliorare gli esiti clinici.

Il controllo farmacologico della frequenza cardiaca nei pazienti con FA può essere ottenuto tramite l'uso di beta-bloccanti, bloccanti dei canali calcici non diidropiridinici e

altri agenti antiaritmici, che possono essere somministrati singolarmente o in combinazione. La scelta del farmaco più appropriato per il controllo della frequenza dovrebbe essere guidata dai sintomi del paziente, dalla presenza di comorbidità, nonché dalla valutazione del profilo degli effetti collaterali e delle possibili interazioni farmacologiche.

I beta-bloccanti, in particolare gli antagonisti selettivi dei recettori β_1 -adrenergici, sono spesso la prima scelta per il controllo farmacologico della frequenza cardiaca. Questa preferenza si basa principalmente sull'effetto acuto che esercitano sulla riduzione della frequenza cardiaca e sui benefici clinici dimostrati nei pazienti con insufficienza cardiaca con riduzione cronica della frazione di eiezione.

I bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici, come verapamil e diltiazem, esercitano un efficace controllo della frequenza cardiaca e hanno un profilo di effetti collaterali diverso rispetto ai beta-bloccanti, rendendoli utili nei pazienti che sperimentano effetti collaterali con l'uso dei beta-bloccanti.

Altre opzioni farmacologiche includono digossina e amiodarone. La digossina, somministrata a basse dosi, viene utilizzata in combinazione con beta-bloccanti in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. Infine, l'amiodarone è generalmente riservato come ultima scelta terapeutica nei pazienti in cui non si raggiunge un adeguato controllo della frequenza nonostante la terapia farmacologica combinata, o nei casi in cui una strategia terapeutica non farmacologica non è indicata o praticabile.

Se l'approccio farmacologico fallisce, il trattamento non farmacologico è rappresentato dall'ablazione del nodo atrio-ventricolare con pacing (pacemaker a camera singola destra o biventricolare a seconda delle caratteristiche del paziente), che rappresenta una strategia efficace per ridurre e regolarizzare la frequenza cardiaca nei pazienti con FA.

Il controllo del ritmo, invece, si riferisce a tutte le strategie terapeutiche volte a ripristinare e mantenere il ritmo dei seni. Questi includono la cardioversione, l'uso di farmaci antiaritmici e l'ablazione per catetere. I pazienti idonei al trattamento sono quelli che presentano FA sintomatica e fattori di rischio per la progressione (FA persistente, età avanzata, precedente AIT/ictus).

La cardioversione mira a ripristinare il ritmo sinusale e può essere suddivisa in farmacologica ed elettrica.

Da un lato, la cardioversione farmacologica è una procedura elettiva nei pazienti con FA emodinamicamente stabile e viene eseguita tramite l'uso di farmaci antiaritmici, selezionati in base al tipo e alla gravità della malattia cardiaca concomitante.

Flecainide e Propafenone, antiaritmici di classe Ic, sono indicati in pazienti senza segni di cardiopatia del ventricolo sinistro come ipertrofia e/o disfunzione sistolica o cardiopatia ischemica. Il ritmo viene ripristinato nel nodo del seno in 3-5 ore ed è efficace in oltre il 50% dei pazienti.

L'amiodarone, un antiaritmico di classe III, somministrato per via endovenosa, è indicato in chi ha insufficienza cardiaca; Ha un effetto tardivo e limitato e riduce la frequenza cardiaca entro 12 ore.

D'altra parte, la cardioversione elettrica con l'uso di un defibrillatore bifasic è raccomandata nei pazienti con FA che presentano instabilità emodinamica acuta o in peggioramento, al fine di migliorare rapidamente le condizioni cliniche e ripristinare immediatamente il ritmo sinusale.

Infine, un'opzione terapeutica alternativa è l'ablazione con catetere, una procedura interventistica dimostrata efficace nel prevenire le recidive della FA e nel migliorare la qualità della vita nei pazienti sintomatici con FA parossistica o persistente, intolleranti o non rispondenti al trattamento con farmaci antiaritmici. Si raccomanda un processo decisionale condiviso quando si valuta l'adeguatezza di eseguire questa procedura, tenendo conto dei possibili rischi, dei potenziali benefici attesi e dei fattori di rischio individuali per la recidiva della FA.

2.8.4 Valutazione e rivalutazione dinamica

Lo sviluppo e la progressione della fibrillazione atriale derivano da un'interazione continua tra diversi meccanismi fisiopatologici — elettrici, cellulari, neuroormonali ed emodinamici — in combinazione con numerosi fattori clinici e comorbidità associate. Ogni singolo fattore contribuisce in modo variabile alla creazione di un substrato favorevole alla FA, e questo contributo può cambiare nel tempo. Per questo motivo, il profilo di rischio del paziente non è statico e richiede un approccio dinamico alla gestione della malattia.

Una valutazione periodica e attenta della terapia, basata sull'evoluzione del rischio individuale, è essenziale per migliorare la qualità complessiva dell'assistenza.

Un'attenzione tempestiva ai fattori modificabili e alle comorbidità sottostanti può rallentare o addirittura invertire la progressione della FA, migliorare la qualità della vita e prevenire complicazioni gravi come insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici e sanguinamenti gravi.

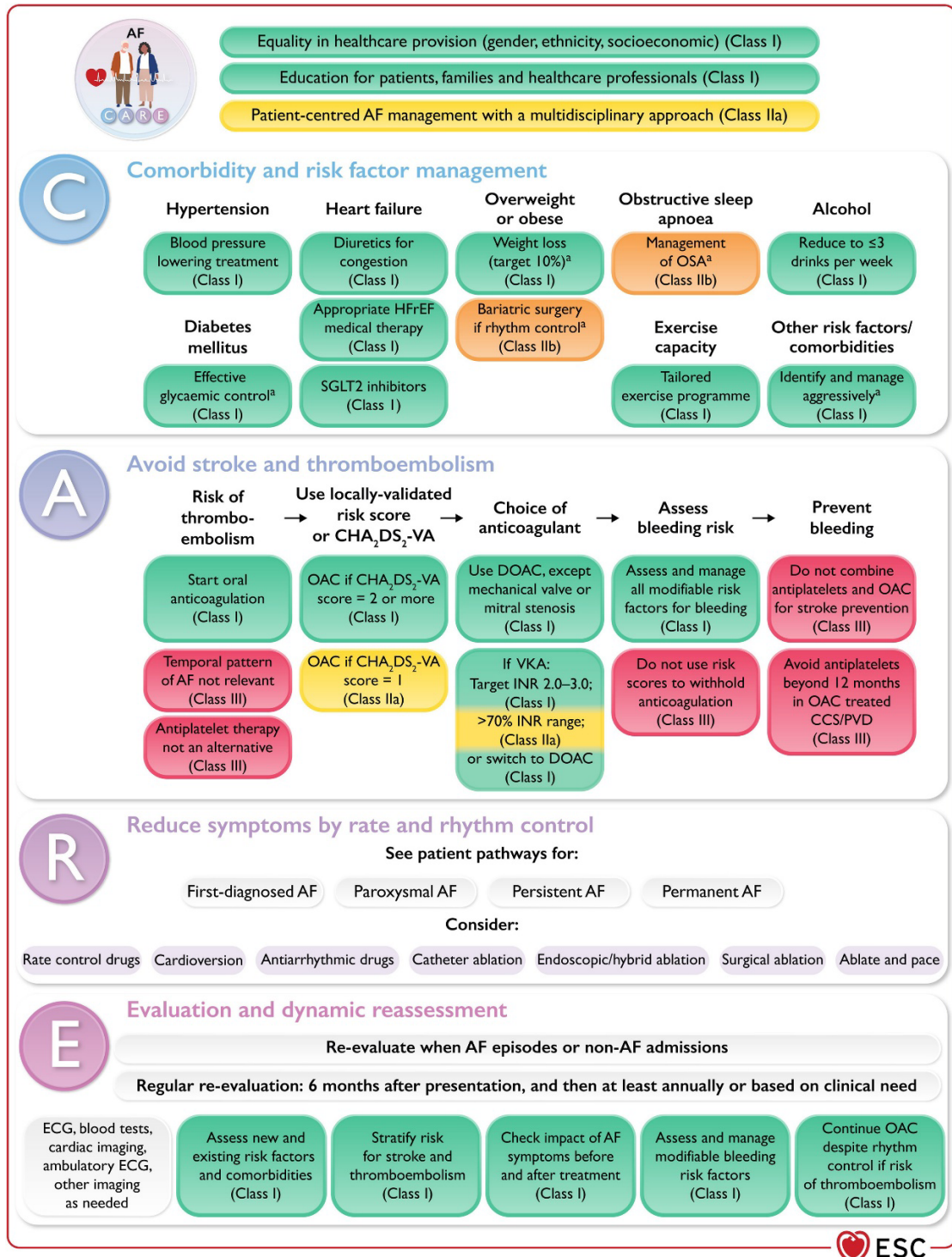


Figura 8. Modello CARE per il trattamento della fibrillazione atriale.

3 –ASSOCIAZIONE TRA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SINDROME DI BRUGADA

La fibrillazione atriale (FA) ha una maggior prevalenza nei pazienti con sindrome di Brugada (BrS) rispetto alla popolazione generale, con stime contemporanee di prevalenza che variano dal 9% al 16%.¹²⁵⁻¹²⁷ Nella BrS, la FA si manifesta tipicamente in giovane età e in assenza di fattori di rischio convenzionali (ad esempio, ipertensione, cardiomiopatia strutturale), supportando il concetto di substrato condiviso con le aritmie ventricolari (VA). I meccanismi proposti includono varianti di perdita di funzione nei canali cardiaci del sodio, disquilibrio autonomico e maggiore vulnerabilità elettrica atriale, supportati da osservazioni elettrofisiologiche — conduzione atriale prolungata, maggiore vulnerabilità aritmica e disfunzione dei nodi sinusali — suggerendo un meccanismo sostenuto da canali ionici piuttosto che un rimodellamento strutturale.^{126,128-129}

La FA può precedere la diagnosi di BrS e può rappresentare la sua prima manifestazione clinica; inoltre, i farmaci antiaritmici di Classe Ic utilizzati per la FA possono slantizzare un pattern diagnostico di ECG di Brugada. Studi precedenti hanno riportato che i pazienti con BrS e FA mostrano tassi più alti di sincope (60,0% vs 22,2%, $p<0,03$), schema elettrocardiografico di tipo 1 spontaneo (60,0% vs 27,0%, $p<0,04$) e VA (40,0% vs 14,3%, $p<0,05$) e che la presenza di FA porta ad un rischio aumentato di aritmie ventricolari durante il follow up (HR 2,5; IC 95% 1,1–5,5; $p=0,02$).¹²⁵⁻¹²⁷ Inoltre, un esordio precoce di FA (<20 anni) è stata associata a un aumento di circa il doppio di VA.¹²⁹ Collettivamente, questi risultati hanno portato all'ipotesi che la FA possa agire come indicatore di una malattia elettrica più diffusa e potenzialmente maligna.^{125,126,130} Allo stesso tempo, evidenze più recenti mettono in discussione questa visione: in un registro di probandi di Brugada, la presenza di FA parossistica non ha modificato il rischio a vita di fibrillazione ventricolare (FV) o morte cardiaca improvvisa (SCD) (OR 0,28; IC 95% 0,04–2,09; $p=0,21$).¹³¹

La gestione non è codificata da linee guida dedicate o documenti di consenso, riflettendo la rarità della coesistenza di BrS ed FA, e la limitata presenza di evidenze. In questo

contesto, la terapia farmacologica presenta sfide specifiche: gli agenti di classe Ic sono controindicati a causa del rischio proaritmico, mentre l'amiodarone è spesso sconsigliato a causa dell'età tipicamente giovane dei pazienti e dei suoi effetti avversi a lungo termine. L'ablazione per catetere emerge quindi come un'alternativa promettente, anche se i dati attuali sono ridotti. Una revisione sistematica di quattro piccole coorti (49 pazienti BrS con FA sottoposti a isolamento venoso polmonare, PVI) ha riportato remissione in 34/49 (69%) dopo una singola procedura e nel 92% con procedure ripetute.¹³² Più recentemente, uno studio monocentrico condotto su 60 pazienti affetti sia da fibrillazione atriale (FA) sia da sindrome di Brugada (BrS), sottoposti a PVI mediante crioablazione, ha mostrato una sopravvivenza libera da FA sovrapponibile a quella dei controlli (76,6% vs 83,3%; $p=0,27$). Tuttavia, i pazienti con sindrome di Brugada presentavano una minore libertà dall'endpoint composito costituito da fibrillazione atriale, flutter atriale e tachicardia atriale (61,7% vs 78,3%; $p=0,047$).

È interessante notare che sia la revisione che lo studio monocentrico hanno documentato una riduzione degli shock ICD inappropriati attribuibile alla FA.^{132,133}

Poiché la FA in BrS è prevalentemente parossistica, diverse strategie di gestione—tra cui vigile attesa (WW), controllo della frequenza cardiaca controllo del ritmo—possono essere tutte strategie terapeutiche ragionevoli.¹³⁴

3.1 Strategia di trattamento dell'FA nel paziente con Sindrome di Brugada: studio BARTS

In questo contesto, il nostro studio multicentrico ha l'obiettivo di descrivere i differenti approcci adottati nella pratica clinica nella gestione della FA nei pazienti con BrS, identificare quali strategie sono più comunemente adottate e valutare quali sono associate a una migliore prevenzione delle recidive della FA. Dettaglieremo l'uso di farmaci antiaritmici (AAD) nell'assistenza quotidiana—riconoscendo che gli agenti di Classe Ic sono controindicati e che l'amiodarone viene spesso evitato—e ne valuteremo l'efficacia nel controllare gli episodi di FA. In caso di ablazione transcateretere, analizzeremo le preferenze e gli esiti dell'ablazione per mezzo delle diverse fonti di energia (radiofrequenza, crioablazione, ablazione/elettroporazione a campo pulsato), con il duplice obiettivo di identificare la tecnica più impiegata e la strategia più efficace in termini di libertà da recidive di FA, incluso il ruolo delle procedure ripetute. Infine,

ipotizzando che la FA nei pazienti con BrS derivi principalmente dalla disfunzione di alcuni canali ionici, confronteremo la terapia farmacologica, l'ablazione con catetere e la loro combinazione per determinare l'approccio più efficace per mantenere il ritmo sinusale e permettere cure individualizzate.

4 MATERIALI E METODI

4.1 PROGETTAZIONE DELLO STUDIO

E' stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico, che ha arruolato pazienti con BrS che avevano sperimentato FA in un qualsiasi momento della loro storia clinica. Gli obiettivi sono: descrivere la gestione reale della FA (vigile attesa, controllo del ritmo o controllo della frequenza), valutare quali strategia sia associata a una miglior riduzione degli episodi di FA e identificare fattori clinici che modulano l'incidenza della FA e influenzano la gestione clinica.

L'obiettivo primario dello studio è delineare la prevalenza della gestione clinica della FA (WW vs AAD vs CA) e confrontare i tassi di recidiva della FA tra le strategie.

Gli obiettivi secondari sono identificare variabili cliniche, demografiche, ecocardiografiche, elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche associate a: - maggiore incidenza di FA; - aumento del rischio di recidiva della FA; - scelta del medico della gestione volta a mitigare la recidiva.

Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) dell'UE; il protocollo è stato esaminato dai Comitati Etici della Ricerca locali di tutti i centri partecipanti e tutti i dati sono stati anonimizzati prima dell'analisi.

4.2 POPOLAZIONE DI STUDIO

La popolazione dello studio si compone di pazienti con diagnosi di BrS, secondo le Linee Guida ESC 2022 sulle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa ⁴⁵, che abbiano sperimentato un episodio di fibrillazione atriale e presentino un follow up maggiore di 12 mesi.

I centri partecipanti che hanno partecipato allo studio multicentrico erano l'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, la Clinica Montevergine, l'Ospedale Santa Maria Cecilia, lo Sheba Medical Center, l'Ospedale Molinette, il Policlinico Casilino, la

Fondazione Monasterio, l'Azienda Ospedale-Università di Padova, il CHU di Bordeaux, l'Istituto Cardiocentro Ticino, Saint George's Hospital, il CHU di Nantes, l'Ospedale civile Santissima Annunziata, l'Azienda ospedaliero-università di Ferrara, l'Ospedale Universitario di Zurigo, l'Istituto Auxologico Italiano ed il Centro Cardiologico Monzino.

Gli episodi di FA che hanno permesso il reclutamento dei pazienti nello studio sono: fibrillazione atriale (FA), tachicardia atriale da macro rientro e episodi atriali ad alta frequenza (AHRE) rilevati da dispositivi impiantabili, come definito nelle linee guida ESC 2024⁹². Il follow-up è stato accertato tramite ricoveri ospedalieri, valutazioni ambulatoriali e/o monitoraggio remoto.

Definizioni

Sindrome di Brugada:

- Schema ECG di Brugada di tipo 1 spontaneo: elevazione del punto J ≥ 2 mm (0,2 mV) con elevazione del segmento ST costretto e onde T negative in almeno un derivamento precordiale destro (V1 o V2) registrato nel secondo, terzo o quarto spazio intercostale.
- Pattern di tipo 1 indotto da farmaci o febbre in presenza di uno o più dei seguenti sintomi: sincope, respiro agonico notturno, tachicardia ventricolare polimorfica documentata (PVT) o fibrillazione ventricolare (VF), o una storia familiare rilevante.
- Arresto cardiaco rianimato dovuto a VF o PVT con schema Brugada spontaneo o provocato.

Aritmie atriali:

- Fibrillazione atriale (FA): aritmia sopraventricolare con attivazione atriale non coordinata, assenza di onde P organizzate nell'ECG superficiale e intervalli RR irregolari in assenza di blocco AV.
- Tachicardia atriale da macro rientro (AFl): attività atriale continua regolare, classicamente un pattern a dente di sega all'ECG.
- Tachicardia atriale focale (AT): onde P discrete con intervalli isoelettrici tra di esse.

- Episodi atriali ad alta frequenza (AHRE): episodi rilevati dal dispositivo generalmente durano >5 minuti con una frequenza atriale di ≥ 170 bpm, registrati da dispositivi impiantabili in grado di monitorare e conservare continuamente il ritmo atriale.

I criteri di esclusione erano cardiomiopatia strutturale ed episodi di FA attribuibili a cause reversibili.

4.3 STRATEGIE TERAPEUTICHE

L'analisi si concentra prevalentemente sulle strategie per la gestione delle AF. La gestione delle aritmie ventricolari, la stratificazione del rischio per la morte cardiaca improvvisa (SCD) e la gestione della SCD sono fuori dall'ambito di questo studio.

Categorie predefinite:

- Vigile attesa (WW): FA auto-limitatasi gestita senza terapia attiva.
- Terapia antiaritmica (AAD): prevenzione o controllo della FA con farmaci antiaritmici, continui o pill-in-the-pocket. Per chiarezza, il controllo della frequenza si riferisce generalmente agli agenti di Classe II/IV (ad esempio, bloccanti β , bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici), mentre il controllo del ritmo si riferisce agli agenti di Classe I/III.
- Ablazione trans-catetere (CA): ablazione percutanea dell'atrio sinistro (ad es. isolamento delle vene polmonari [PVI]) od altri foci aritmogene mediante diverse fonti di energia (crioablazione, radiofrequenza, energia a campi pulsati) come opzione terapeutica in caso di controllo del ritmo.

4.4 ANALISI STATISTICA

Le analisi sono state effettuate utilizzando SPSS v23 (IBM Corp.). Le variabili continue sono riassunte come media \pm deviazione standard (SD) o mediana (intervallo interquartile, IQR) secondo la distribuzione, valutata con test di Shapiro–Wilk. I confronti tra i gruppi delle tre strategie di gestione (WW, AAD, CA) sono stati eseguiti mediante test di Kruskal–Wallis in caso di variabili continue a distribuzione normale e mediante

test ANOVA unidirezionale in caso di variabili a distribuzione non-normale. Le variabili categoriche sono presentate come n (%) e confrontate con il test χ^2 di Pearson. Tutti i test sono bilaterali con $\alpha = 0,05$; sono riportati i valori p esatti e le dimensioni degli effetti con intervalli di confidenza (IC) al 95% dove appropriato.

La frequenza con cui una strategia terapeutica è stata indicata e come essa sia variata nel corso del follow up è rappresentata graficamente mediante diagramma di Sankey

Le analisi di sopravvivenza sono mirate allo studio della sopravvivenza libera da recidiva di FA. L'evento indice è rappresentato dalla prima recidiva della FA. Il tempo zero è rappresentato dalla data in cui è stata avviata la strategia terapeutica (WW vs AAD vs CA).

La sopravvivenza senza ricorrenza è stata stimata da Kaplan–Meier, e i gruppi sono stati confrontati utilizzando un test globale log-rank (non sono stati effettuati confronti logaritmici-rangi a coppie). Quando il tempo mediano privo di recidiva non è stato raggiunto, sono state riportate stime puntuali in punti temporali fissi (ad esempio, 6 e 12 mesi) con IC del 95%.

I determinanti della scelta della strategia (WW vs AAD vs CA) sono stati esaminati con regressione logistica multinomiale (SPSS *NOMREG*), ottenendo rapporti di rischio relativo (RRR) con IC al 95%.

I predittori della recidiva della FA sono stati esplorati con modelli Cox a rischio proporzionale per ottenere rapporti di rischio (HR) con IC al 95%.

5 RISULTATI

5.1 POPOLAZIONE

Sono stati inclusi nello studio 388 pazienti affetti da sindrome di Brugada (BrS) e fibrillazione atriale (FA), di questi 264 erano uomini (68%).

Nel contesto della Sindrome di Brugada l'età media alla diagnosi era pari a 51 ± 15 anni.

La maggior parte dei pazienti era costituita da probandi, pari a 320 soggetti (83%).

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolare, l'ipertensione arteriosa era presente in 133 pazienti (34%), dislipidemia in 117 pazienti (30%), abitudine tabagica in 81 pazienti (21%), diabete mellito in 23 pazienti (6%) e OSAS in 11 pazienti (3%). Una storia di ictus/TIA era riportata in 13 pazienti (3%), mentre cardiopatia ischemica era presente in 15 pazienti (4%).

Riguardo la diagnosi: un pattern ECG Brugada tipo 1 spontaneo era presente in 113 pazienti (29%), mentre un pattern tipo 1 indotto dalla febbre è stato osservato in 19 pazienti (5%).

Al contrario, in 235 candidati (61%), il pattern è stato osservato a seguito del test provocativo con ajmalina o flecainide, mentre in ulteriori 81 pazienti (21%) il pattern tipo 1 è emerso durante assunzione di altri farmaci o durante utilizzo di flecainide per altre indicazioni cliniche, prevalentemente nel contesto della gestione della fibrillazione atriale.

L'anamnesi familiare risultava positiva per morte cardiaca improvvisa in 86 pazienti (22%) e per sindrome di Brugada in 71 pazienti (18%).

Al momento della diagnosi, 257 pazienti (66%) risultavano sintomatici. In particolare, palpitazioni erano riportate in 191 pazienti (49%), sincope in 95 pazienti (25%), lipotimia in 61 pazienti (16%) e TV/FV documentata in 31 pazienti (8%).

All'ECG basale, l'intervallo PR medio risultava pari a 178 ± 36 ms, mentre la durata media del QRS era di 100 ± 21 ms. Episodi di blocco atrioventricolare di II grado tipo I erano documentati in 4 pazienti (1%), mentre blocco atrioventricolare di II grado tipo II era presente in 2 pazienti (1%). La malattia del nodo del seno era presente in 19 pazienti (5%).

All'imaging cardiaco i pazienti presentavano un LAVi medio di $31,6 \pm 16,8$ ml/m² e una EF media di $57,5 \pm 13,5$ %. Nel contesto dello stesso esame sono state riscontrate alcune alterazioni, nello specifico in 64 pazienti (17%); di queste la più rappresentata era una insufficienza mitralica lieve.

L'analisi genetica è stata eseguita in 223 pazienti (67%). Una variante genetica potenzialmente patologica è stata identificata in 76 pazienti (20%), prevalentemente a carico del gene SCN5A, riscontrato in 46 casi. Più raramente sono state riscontrate varianti in altri geni associati a canalopatie e cardiomiopatie aritmogene, tra cui RYR2, SCN10A, ANK2, PKP2 e TRPM4.

Lo studio elettrofisiologico (SEF) è stato effettuato in 223 pazienti (57%). L'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute durante SEF è stata documentata in 88/223 pazienti (39%)

Le aritmie inducibili comprendevano principalmente fibrillazione ventricolare e tachicardia ventricolare sostenuta.

Di tutti i pazienti 144 risultavano portatori di ICD, di cui 91/145 posizionato in prevenzione primaria (63%), 38 in secondaria (26%).

Nel contesto della fibrillazione atriale, invece, l'età media alla prima diagnosi risultava pari a 44 ± 25 anni. La forma più frequente di fibrillazione atriale era quella parossistica, presente in 343 pazienti (88%), seguita dalla forma persistente in 27 pazienti (7%) e dalla forma permanente in 5 pazienti (1%).

La prima documentazione di FA avveniva principalmente mediante ECG standard in 193 pazienti (50%), dispositivi impiantabili (PM/ICD) in 59 pazienti (15%), monitoraggio Holter in 36 pazienti (9%) e loop recorder impiantabile in 20 pazienti (5%).

A livello anamnestico, soltanto 42 pazienti (11%) riferivano una storia di flutter atriale.

Variabile	Valore
Sesso maschile	264 (68%)
Età alla diagnosi di sindrome di Brugada, anni	51 ± 15
Fattori di rischio cardiovascolare	
Iperensione arteriosa	133 (34%)
Dislipidemia	117 (30%)
Abitudine tabagica	81 (21%)
Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)	11 (3%)
Pregresso ictus/TIA	13 (3%)
Cardiopatìa ischemica	15 (4%)
Anamnesi familiare	
Morte cardiaca improvvisa	86 (22%)
Sindrome di Brugada	71 (18%)
Presentazione clinica	
Sintomatici alla diagnosi	257 (66%)
TV/FV documentata	31 (8%)
Pattern ECG di Brugada	
Pattern di tipo 1 spontaneo	113 (29%)
Pattern di tipo 1 indotto dalla febbre	19 (5%)
Pattern di tipo 1 indotto da ajmalina/flecainide	235 (61%)
Pattern di tipo 1 emerso durante terapia antiaritmica	81 (21%)
Parametri elettrocardiografici	
Intervallo PR, ms	178 ± 36
Durata del QRS, ms	100 ± 21
Blocco atrioventricolare di I grado	4 (1%)
Blocco atrioventricolare di II grado	2 (1%)
Disfunzione del nodo del seno	19 (5%)
Imaging cardiaco	
Alterazioni strutturali all'imaging	64 (17%)
Genetica	
Test genetico eseguito	223 (57%)
Variante patogenetica/probabilmente patogenetica identificata	76 (20%)
Variante del gene SCN5A	46
Studio elettrofisiologico	
SEF eseguito	223 (57%)
Inducibilità di aritmie ventricolari sostenute	88/223 (39%)

Tabella 3 I valori sono conteggiati come numero (%), media ± deviazione standard

5.2 STRATEGIE TERAPEUTICHE

La gestione terapeutica della fibrillazione atriale comprendeva tre principali strategie: trattamento conservativo (WW), terapia farmacologica antiaritmica (AAD) e ablazione transcatetere (CA).

Un approccio conservativo senza terapia antiaritmica è stato adottato in 155 pazienti (40%). Una strategia iniziale basata su terapia farmacologica antiaritmica (AAD) è stata invece intrapresa in 161 pazienti (42%), mentre ablazione transcatetere come strategia di prima linea è stata eseguita in 90 pazienti (23%).

Nello specifico della terapia antiaritmica, beta-bloccanti sono stati utilizzati in 128 pazienti (32%), amiodarone in 38 pazienti (10%), chinidina in 37 pazienti (10%), calcio-antagonisti in 3 pazienti (1%) e dronedarone in 1 paziente (0,3%). Una strategia “pill-in-the-pocket” è stata adottata in 8 pazienti (2%).

Effetti collaterali correlati alla terapia antiaritmica, come la slatentizzazione di un pattern Brugada, sono stati riportati in 40/155 pazienti (26%), mentre recidive di FA nonostante terapia antiaritmica sono state osservate in 111 pazienti sui 155 sottoposti (72%).

La terapia anticoagulante con NOAC era prescritta in 155 pazienti appartenenti a tutti i gruppi di trattamento (40%).

L'analisi comparativa tra i gruppi WW, AAD e ATC ha evidenziato differenze statisticamente significative per l'età alla diagnosi, il pattern Brugada indotto da farmaci bloccanti il canale del sodio, la frequenza degli episodi di fibrillazione atriale e l'esecuzione di uno studio elettrofisiologico.

In particolare, i pazienti trattati con farmaci antiaritmici (AAD) presentavano l'età mediana alla diagnosi più elevata (56 anni [50–61]) rispetto ai gruppi WW (49 anni [45–54]) e ATC (46 anni [41–50]) ($p < 0,05$). Il pattern Brugada slatentizzato mediante ajmalina o altri farmaci di classe IC risultava più frequentemente osservato nei soggetti sottoposti ad ablazione transcatetere (49 pazienti, 75%) rispetto ai gruppi AAD (65 pazienti, 33%) e WW (63 pazienti) ($p = 0,014$).

	<i>WW (155)</i>	<i>AAD (161)</i>	<i>ATC (90)</i>	<i>PVALUE</i>
<i>Diagnosi Età</i>	49 [45-54]	56 [50-61]	46 [41-50]	p<0.05
<i>Genere maschile</i>	91 (59%)	76 (48%)	38 (42%)	p=0.052
<i>Probando</i>	108 (70%)	92 (57%)	55 (61%)	p=0.562
<i>Br spontaneo</i>	43 (30%)	34 (33%)	16 (18%)	p=0.292
<i>Indotta da febbre Br</i>	6 (3%)	8 (5%)	2 (2%)	p=0.510
<i>Indotta da Ajmalina/IC</i>	63 (%)	65 (33%)	49 (75%)	p=0.014
<i>AF persistente</i>	8 (5%)	9 (5%)	5 (6%)	p=0.895
<i>Frequenza episodi</i>	0 [0-1]	1 [0-2]	0 [0-1]	p<0.05
<i>Flutter tipico</i>	14 (9%)	13 (8%)	6 (6%)	p=0.977
<i>CHA₂DS₂VA</i>	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	p=0.056
<i>DOAC</i>	27 (17%)	55 (34%)	21 (23%)	p=0.148
<i>BMI</i>	25 [23-31]	26 [22-30]	25 [22-26]	p=0.969
<i>Familiarità per SCD</i>	28 (18%)	23 (14%)	14 (16%)	p=0.946
<i>Familiarità per Brs</i>	22 (14%)	23 (14%)	12 (25%)	p=0.854
<i>Sintomo</i>	71 (46%)	73 (45%)	48 (53%)	p=0.239
<i>LAVi (mL/m²)</i>	29,94 ± 2	31,92 ± 3	30,61 ± 2	p=0.732
<i>EF (%)</i>	55 [52-73]	58 [56-60]	58 [55-61]	p=0.196
<i>Test genetico</i>	80 (52%)	76 (47%)	54 (60%)	p=0.522
<i>Studio EP</i>	68 (44%)	57 (35%)	49 (55%)	p=0.017
<i>Induzione VA</i>	22 (14%)	25 (16%)	21 (23%)	p=0.742
<i>Impianto ILR</i>	6 (4%)	19 (12%)	6 (6%)	p=0.094
<i>Impianto PMK</i>	10 (16%)	10 (16%)	1 (1%)	p=0.100
<i>Impianto ICD</i>	42 (27%)	41 (25%)	29 (32%)	p=0.430
<i>Shock inappropriato</i>	14 (9%)	9 (6%)	9 (1%)	p=0.241

Tabella 4 I valori sono conteggiati come numero (%), media ± deviazione standard, mediana [intervallo interquartile]. Frequenza episodi 0: episodio singolo; 1 rara (< 1/anno); 2 occasionali (< 4 all'anno); 3 frequenti (mensili); 4 molto frequenti (+ episodio/mese)

La frequenza degli episodi di fibrillazione atriale differiva significativamente tra i gruppi terapeutici, risultando maggiore nei pazienti trattati con AAD, che presentavano una mediana di 1 [0–2], rispetto ai gruppi WW e ATC, entrambi caratterizzati da una mediana di 0 episodi [0–1] (p < 0,05).

Infine, l'esecuzione di uno studio elettrofisiologico era più frequente nel gruppo ATC (49 pazienti, 55%) rispetto ai gruppi WW (68 pazienti, 44%) e AAD (57 pazienti, 35%) (p = 0,017).

Dei 53 pazienti che hanno manifestato una recidiva successivamente ad esser stati assegnati alla strategia terapeutica WW:

- in 17 casi non ci sono stati cambiamenti terapeutici;
- in 22, è stata prescritta terapia antiaritmica:
 - β -bloccanti: 15
 - Class III: Amiodarone 2, Sotalolo 1
 - Hydroquinidine: 4
- in 14 casi i pazienti sono stati successivamente inviati per la CA.

Degli 81 pazienti assegnati alla terapia farmacologica che hanno manifestato una recidiva, 68 (84%) hanno ricevuto β -bloccanti; 22 amiodarone (27%), 25 chinidina (31%). Alcune volte i pazienti assumevano una polifarmacoterapia antiaritmica.

Le recidive di FA si sono verificate in 47 pazienti:

- 14 non hanno avuto alcun cambiamento di trattamento;
- 8 hanno modificato il farmaco anti-aritmico;
- 2 hanno subito un aumento dell'AAD (AAD up-titration);
- 23 sono stati indirizzati per la CA e sono stati dimessi con terapia AAD.

Tra i pazienti sottoposti ad CA, le recidive si sono verificate in 20 casi:

- In 3 pazienti non è stato eseguito alcun cambiamento terapeutico
- In 12 pazienti sono stati sottoposti ad una seconda CA
- In 5 pazienti è stata introdotta terapia anti-aritmica.

I pazienti che hanno sperimentato una recidiva di FA successivamente alla prima procedura erano stati trattati con RF in 4 casi e cryoablazione nei restanti casi. La strategia di ablazione è stata di PVI only in 14 casi e PVI + con PW/ICT nei rimanenti casi.

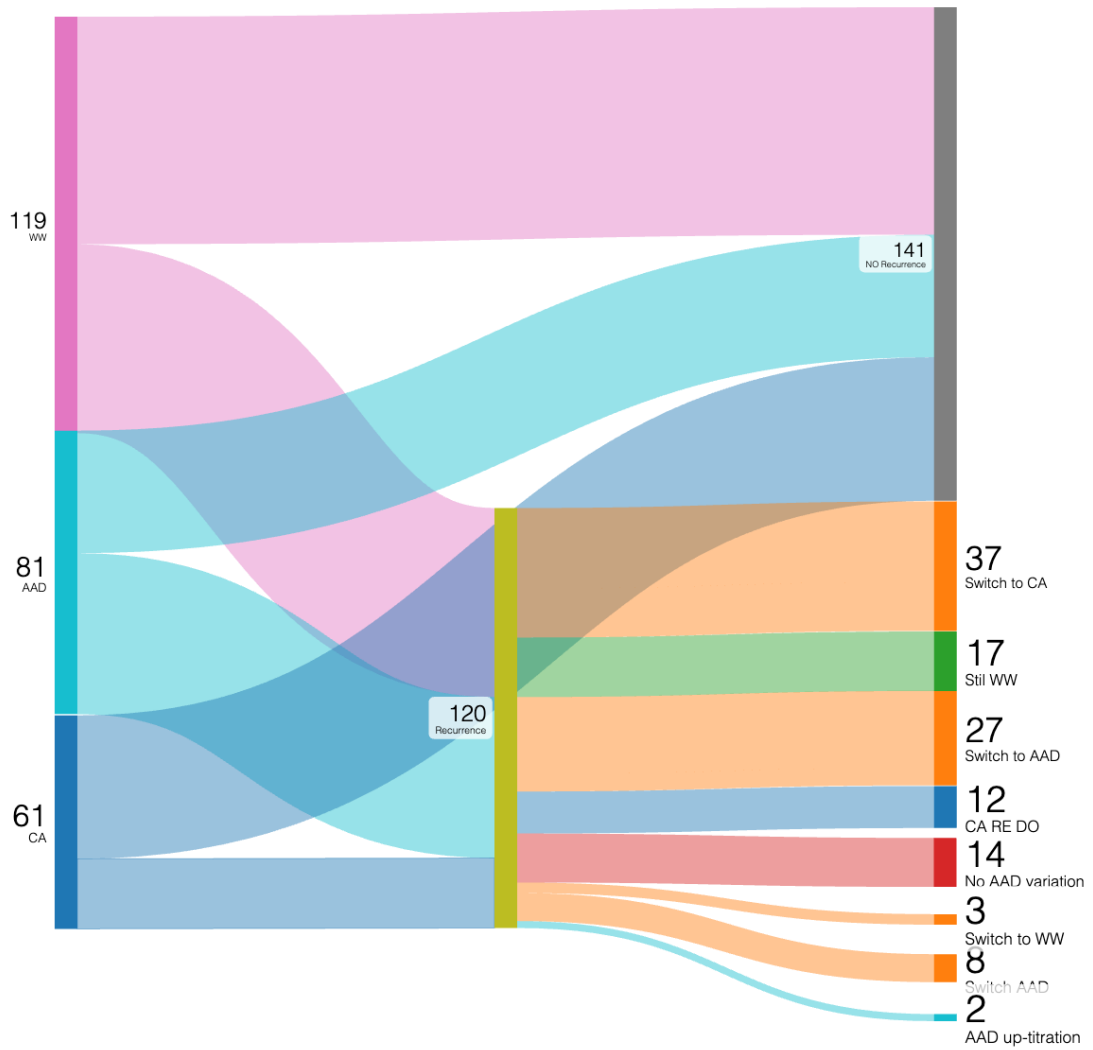


Figura 9: Diagramma di Sankey che descrive come cambia il trattamento nei pazienti che hanno sperimentato una recidiva

5.3 RECIDIVA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

In termini di efficacia le strategie terapeutiche sono state confrontate in base al tasso di recidiva di fibrillazione atriale. Nel gruppo WW l'intervallo temporale libero da recidive di aritmie atriali è sotteso tra la diagnosi di AF e la recidiva, mentre nei gruppi AAD e CA il tempo libero da recidive è sotteso tra l'inizio della terapia anti-aritmica o la data dell'ablazione sino alla prima recidive.

Dei 388 pazienti solamente 261 presentavano dati in merito al FU. Le recidive complessivamente sono state 120 (46%).

Gli eventi (prima ricorrenza) sono stati 53/119 (45.3%) nel gruppo WW, 46/81 (56%) nel gruppo AAD e 20/61 (32.7%) nel gruppo CA.

Sebbene siano state osservate differenze numeriche nelle mediane di sopravvivenza libera da evento, pari a 228 [56.82-399.18] giorni per la strategia WW, 110 [70.43-149.57] giorni per la strategia AAD e 96 [0-1423.27] giorni per la strategia 3, il confronto globale mediante Log-rank test non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra le curve di sopravvivenza, $\chi^2(2) = 2.387$, $p = 0.303$. Pertanto, nel presente campione, la strategia terapeutica non risulta associata a una differenza significativa nel tempo libero da evento.

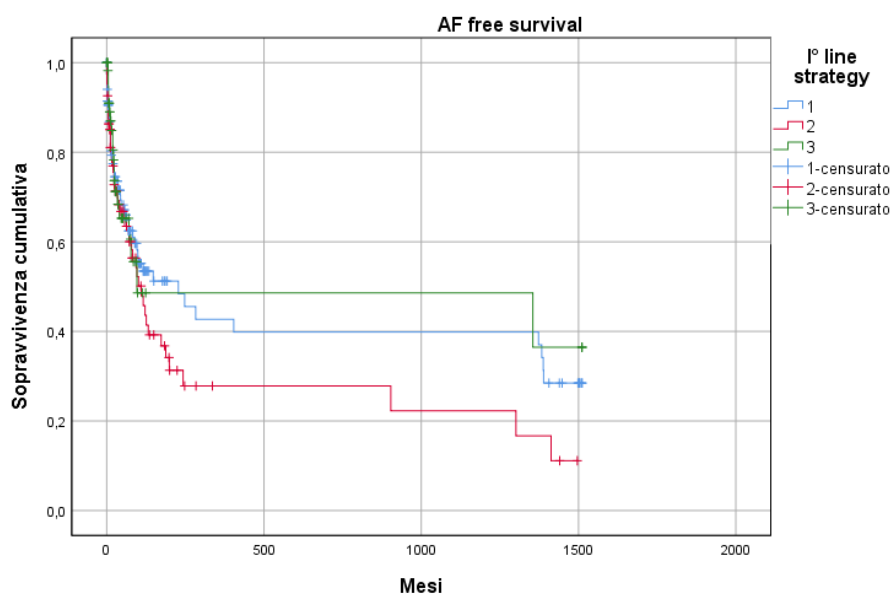


Figura 10 Curve di Kaplan–Meier per la libertà dalla ricorrenza dell’aritmia atriale tramite strategia iniziale (WW vs AAD vs CA).

5.4 DETERMINANTI DI RECIDIVA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

È stata eseguita una regressione di Cox multivariata per identificare i predittori di recidiva di fibrillazione atriale durante il follow-up. Il modello includeva genere, età alla diagnosi, pattern tipo 1 spontaneo, diagnosi di Sindrome di Brugada, storia di VT/VF, sincope, intervallo PQ, durata del QRS, presenza di mutazione genetica e strategia terapeutica, quest’ultima inserita come variabile categorica con strategia WW come categoria di riferimento. Il modello globale non è risultato statisticamente significativo, [$\chi^2(11) = 13,674$, $p = 0,252$]. Nessuna delle variabili incluse è risultata predittore indipendente di recidiva di FA. La strategia terapeutica non era significativamente associata al rischio di recidiva, né nel confronto AAD vs WW (HR = 1,407, IC 95% 0,793–2,496, $p = 0,243$), né nel confronto AAD vs WW (HR = 1,148, IC 95% 0,573–2,301, $p = 0,696$). Una tendenza non significativa verso un maggiore rischio di recidiva è stata osservata per la storia di VT/VF. (HR = 5,784, IC 95% 0,771–43,389, $p = 0,088$.)

<i>Variabile</i>	<i>HR / Exp(B)</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p-value</i>
<i>Sex</i>	0,716	0,413–1,242	0,235
<i>Age at diagnosis</i>	1,011	0,990–1,032	0,318
<i>Spontaneous type 1</i>	1,512	0,850–2,691	0,160
<i>BrS</i>	0,995	0,496–1,997	0,989
<i>VT/VF</i>	5,784	0,771–43,389	0,088
<i>Syncope</i>	0,709	0,394–1,276	0,251
<i>PQ</i>	0,998	0,990–1,006	0,569
<i>QRS</i>	1,002	0,990–1,013	0,770
<i>Mutation</i>	0,874	0,436–1,754	0,706
<i>Strategy globale</i>	—	—	0,506
<i>AAD vs WW</i>	1,407	0,793–2,496	0,243
<i>CA vs WW</i>	1,148	0,573–2,301	0,696

Tabella 5

5.5 DETERMINANTI DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA

È stata eseguita una regressione logistica multinomiale esplorativa per identificare le caratteristiche cliniche associate alla strategia terapeutica assegnata, utilizzando la strategia WW come categoria di riferimento. Il modello globale è risultato statisticamente significativo rispetto al modello con sola intercetta [$\chi^2(18) = 61,856$, $p < 0,001$], con pseudo- R^2 di Nagelkerke pari a 0,505. Nei test del rapporto di verosimiglianza, CHA_2DS_2VA score, pattern tipo 1 spontaneo, BrS, tipo di FA e sintomi dell'FA sono risultati significativamente associati alla strategia terapeutica.

Nel confronto AAD vs WW, un incremento del CHA_2DS_2VA score era associato a una maggiore probabilità relativa di assegnazione a strategia AAD, $Exp(B) = 2,398$, IC 95% 1,299–4,429, $p = 0,005$. Inoltre, l'assenza di pattern tipo 1 spontaneo era associata a maggiore probabilità relativa di una strategia AAD piuttosto che WW [$Exp(B) = 5,485$, IC 95% 1,387–21,688, $p = 0,015$].

Nel confronto CA vs WW, l'assenza di pattern tipo 1 spontaneo, [$Exp(B) = 5,590$, IC 95% 1,391–22,468, $p = 0,015$], l'assenza di familiarità per BrS, [$Exp(B) = 6,131$, IC 95% 1,351–27,817, $p = 0,019$], la natura parossistica della FA, [$Exp(B) = 38,227$, IC 95% 2,508–582,653, $p = 0,009$], e l'assenza di sintomatologia dovuta alla FA, [$Exp(B) =$

0,042, IC 95% 0,006–0,270, p = 0,001], erano significativamente associati alla probabilità relativa di essere candidati a CA piuttosto che WW.

Tuttavia, a causa delle celle vuote e di alcuni intervalli di confidenza molto ampi, soprattutto per il tipo di FA, questa analisi va presentata come esplorativa e generatrice di ipotesi, non come modello predittivo definitivo.

	39/45	Test del rapporto di verosimiglianza	P Valore	OR [IC 95%] WW vs AAD	OR [IC 95%] WW vs ATC
<i>CHA₂DS₂-VA</i>		12.20	0.02	2.39 [1.29-4.42] p<0.05	1.35 [0.71-2.59] p=0.352
<i>Genere Maschile</i>		3.91	0.14	0.65 [0.125-3.16] p=0.59	0.24 [0.52-1.18] p=0.81
<i>Tipo 1 spontaneo</i>		8.16	0.02	5.48 [1.38-21.68] p<0.05	5.59 [1.39-22.46] p=0.15
<i>Familiarità Brugada</i>		6.11	0.05	3.61 [0,85-15.28] p=0.81	6.13 [1.35-27.81] p=0.19
<i>Portatore ICD</i>		3.013	0.22	0.68 [0.12-3.95] p=0.67	2.09 [0.42-10.32] p=0.36
<i>ICD-Shock inappropriato</i>		0.185	0.91	1.17 [0.20-6.83] p=0.86	0.83 [0.14-4.82] p=0.84
<i>FA persistente</i>		8.29	0.02	6.83 [0.66-71.06] p=0.11	38.22 [2.51-582.65] p=0.01
<i>FA Sintomatica</i>		17.88	0.00	0,61 [0.15-2.39] p=0.47	0.42 [0.01-0.27] p=0.00

Tabella 7 Confronto tra WW e AAD/ATC

6 DISCUSSIONE

La relazione tra Sindrome di Brugada (BrS) e fibrillazione atriale (FA) rappresenta uno degli aspetti più studiati della malattia negli ultimi due decenni. Numerose evidenze hanno infatti dimostrato come la FA sia significativamente più frequente nei pazienti affetti da BrS rispetto alla popolazione generale, con una prevalenza riportata tra il 9% e il 16%, fino a raggiungere circa il 20% nelle coorti più recenti.^{125-127, 135, 137} Tali osservazioni hanno portato a considerare la FA non come una semplice comorbidità, ma come una manifestazione della stessa canalopatia responsabile delle aritmie ventricolari. Nel presente studio abbiamo analizzato una delle più ampie coorti multicentriche di pazienti affetti contemporaneamente da BrS e FA, includendo 388 soggetti provenienti da diversi centri internazionali. La popolazione studiata era prevalentemente maschile e presentava una diagnosi di BrS in età relativamente giovane, dati pienamente coerenti con quanto riportato dai principali registri internazionali della sindrome.^{1, 5, 6}

Francis e Antzelevitch hanno ipotizzato che le alterazioni dei canali del sodio alla base della BrS possano determinare un coinvolgimento elettrico non limitato al ventricolo ma esteso anche agli atri, favorendo la comparsa di FA.¹ Successivamente Probst e collaboratori, così come Kusano et al., hanno dimostrato che la FA compare frequentemente in soggetti giovani, spesso in assenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, supportando il concetto di una vera e propria atriopatia associata alla canalopatia.¹²⁵⁻¹²⁷

I nostri risultati risultano in accordo con questa interpretazione. Infatti, la maggior parte dei pazienti presentava forme parossistiche di FA e un'età di insorgenza relativamente precoce rispetto alla popolazione generale con fibrillazione atriale. Tale osservazione rafforza l'ipotesi che il substrato aritmico atriale nella BrS sia prevalentemente determinato da meccanismi elettrofisiologici piuttosto che da un rimodellamento strutturale secondario ai classici fattori di rischio cardiovascolare.

Un aspetto particolarmente interessante emerso dalla nostra analisi riguarda la modalità di diagnosi della Sindrome di Brugada. Studi precedenti hanno riportato come la FA possa rappresentare la prima manifestazione clinica della malattia e come l'impiego di farmaci antiaritmici di classe Ic possa slatentizzare un pattern ECG diagnostico di Brugada.^{125-127, 129} Conte et al. hanno riportato che la FA precede la diagnosi di BrS in una

quota considerevole di pazienti, mentre Kusano et al. hanno osservato che tra il 36% e il 52% dei soggetti la FA rappresenta la manifestazione iniziale della malattia.^{129, 131}

I risultati del nostro studio confermano tali osservazioni. Una quota significativa della popolazione presentava infatti un pattern di Brugada indotto farmacologicamente e, nell'analisi delle strategie terapeutiche, il pattern slatentizzato mediante ajmalina o farmaci di classe Ic risultava significativamente più frequente nei pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere rispetto agli altri gruppi ($p=0,014$). Questo dato suggerisce che nei soggetti in cui la FA rappresenta una manifestazione clinica predominante la diagnosi di BrS venga frequentemente posta in seguito all'esposizione a farmaci antiaritmici.

Storicamente, la presenza di FA nella BrS è stata considerata un possibile indicatore di maggiore rischio aritmico ventricolare. Kusano et al. e Mok e collaboratori hanno riportato una maggiore prevalenza di sincope, pattern spontaneo di tipo 1 e aritmie ventricolari nei pazienti con BrS e FA rispetto a quelli senza FA.¹²⁵⁻¹²⁷ In particolare, è stato osservato che la presenza di FA si associava ad un incremento degli eventi ventricolari durante il follow-up (HR 2,5; IC95% 1,1-5,5; $p=0,02$).¹²⁵⁻¹²⁷ Inoltre, l'esordio precoce della FA prima dei 20 anni è stato associato a un rischio circa doppio di aritmie ventricolari successive.¹²⁹

Tuttavia, evidenze più recenti hanno ridimensionato tale interpretazione. Probst et al., analizzando un ampio registro internazionale di probandi affetti da BrS, non hanno riscontrato un aumento significativo del rischio di fibrillazione ventricolare o morte cardiaca improvvisa nei pazienti con FA parossistica (OR 0,28; IC95% 0,04-2,09; $p=0,21$).¹³¹

Anche i nostri risultati sembrano supportare una visione più prudente. Pur osservando una prevalenza non trascurabile di sincope, inducibilità ventricolare e impianto di ICD, non sono emersi chiari determinanti clinici associati ad un incremento del rischio di recidiva della fibrillazione atriale. Analogamente, l'analisi multivariata non ha identificato fattori clinici o strumentali robustamente associati alla recidiva aritmica. Questo risultato è sostanzialmente sovrapponibile a quanto osservato nella precedente analisi del registro BARTS, nella quale non erano stati identificati predittori indipendenti dell'insorgenza o della recidiva della FA.¹²

Per quanto riguarda la gestione terapeutica, la nostra esperienza conferma la notevole eterogeneità dell'approccio clinico attualmente adottato. L'assenza di linee guida dedicate

e le limitazioni imposte dall'utilizzo dei farmaci antiaritmici nella BrS continuano infatti a rappresentare una delle principali criticità gestionali.^{130, 132} Gli antiaritmici di classe Ic sono controindicati a causa del potenziale effetto proaritmico, mentre l'amiodarone è spesso evitato per i possibili effetti collaterali a lungo termine in una popolazione generalmente giovane.¹³⁰

L'analisi comparativa delle tre strategie terapeutiche ha mostrato differenze statisticamente significative per quattro variabili: età alla diagnosi, pattern indotto da ajmalina/classe Ic, frequenza degli episodi di FA ed esecuzione dello studio elettrofisiologico.

I pazienti trattati con terapia farmacologica antiaritmica presentavano un'età alla diagnosi significativamente più elevata rispetto agli altri gruppi. Questo dato potrebbe riflettere una maggiore propensione a riservare l'approccio farmacologico ai soggetti con esordio più tardivo e presumibilmente caratterizzati da un decorso clinico meno aggressivo. Altresì, la maggior incidenza di FA in età adulta avanzata e la maggior incidenza di diagnosi di pattern di Brugada farmaco indotto a causa di farmaci Ic impiegati nella gestione della FA potrebbero essere un bias interpretativo di tale risultato.

La frequenza degli episodi di FA risultava significativamente maggiore nel gruppo AAD. Tale osservazione appare coerente con la pratica clinica, nella quale i pazienti con burden aritmico intermedio vengono frequentemente indirizzati verso una strategia farmacologica prima di considerare procedure invasive.

Un ulteriore dato rilevante riguarda la maggiore frequenza di studio elettrofisiologico nel gruppo sottoposto ad ablazione transcaterere ($p=0,017$). Tale risultato suggerisce che i pazienti candidati ad ablazione vengano generalmente sottoposti a una caratterizzazione elettrofisiologica più approfondita, probabilmente in relazione ad una maggiore complessità clinica e ad un burden aritmico più elevato.

Particolare interesse riveste il ruolo dell'ablazione transcaterere. Nademanee e collaboratori hanno dimostrato come l'isolamento delle vene polmonari possa rappresentare una strategia efficace nei pazienti con BrS e FA. Una revisione sistematica comprendente 49 pazienti sottoposti a PVI ha mostrato una libertà da recidiva del 69% dopo una singola procedura e del 92% dopo procedure ripetute.¹³² Successivamente, Conte et al. hanno osservato una sopravvivenza libera da FA sovrapponibile a quella dei controlli senza BrS (76,6% vs 83,3%; $p=0,27$), pur evidenziando una minore libertà

dall'endpoint composito costituito da FA, flutter atriale e tachicardia atriale (61,7% vs 78,3%; $p=0,047$).¹³⁰

I risultati del nostro studio non consentono di confrontare direttamente l'efficacia delle singole strategie terapeutiche, ma documentano il crescente ricorso all'ablazione nella pratica clinica contemporanea. Inoltre, la maggiore rappresentazione di pazienti con pattern farmacologicamente indotto e sottoposti a studio elettrofisiologico nel gruppo ATC suggerisce che questa strategia venga preferenzialmente riservata a soggetti selezionati e clinicamente più complessi.

Nel complesso, i risultati ottenuti confermano che la fibrillazione atriale nella Sindrome di Brugada rappresenta una manifestazione diretta della malattia elettrica atriale e non semplicemente una comorbidità associata. Allo stesso tempo, l'assenza di predittori clinici forti di recidiva e l'elevata eterogeneità delle strategie terapeutiche evidenziano come numerosi aspetti della gestione di questi pazienti rimangano ancora da chiarire.

6.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI

Tra i punti di forza dello studio vi sono la numerosità del campione rispetto alla rarità della coesistenza BrS+FA e la raccolta dettagliata di variabili cliniche, ECG, genetiche e procedurali, che ha consentito un'analisi multivariata sia degli esiti che dei determinanti della scelta terapeutica. Tuttavia, lo studio presenta importanti limiti. In primo luogo, la natura osservazionale e la non randomizzazione delle strategie terapeutiche espongono a bias di selezione, come suggerito dal fatto che il modello multinomiale individua caratteristiche cliniche fortemente associate alla scelta del trattamento. In secondo luogo, la disponibilità dei dati di follow-up solo in una parte dei pazienti (261 su 388) e la presenza di celle a frequenza zero in alcuni sottogruppi riducono la potenza statistica e la stabilità delle stime, soprattutto per le analisi di regressione. Infine, non è stato possibile valutare in modo sistematico parametri quali il burden di FA, la qualità di vita o gli outcome severi (ictus, ospedalizzazioni, eventi ventricolari maggiori) in relazione alle diverse strategie, che potrebbero rappresentare endpoint clinicamente più rilevanti rispetto alla sola prima recidiva. Questi aspetti dovrebbero essere oggetto di studi prospettici dedicati.

7 CONCLUSIONE

Nel nostro studio, condotto su 388 pazienti con sindrome di Brugada e fibrillazione atriale, la gestione del ritmo atriale si è articolata in tre strategie principali (watchful waiting, terapia antiaritmica, ablazione transcatetere), scelte in base a caratteristiche cliniche specifiche e non in modo casuale. Nonostante ciò, nessuna delle tre strategie si è dimostrata associata a una riduzione significativa del rischio di recidiva di FA, né all'analisi di sopravvivenza né al modello di Cox multivariato. Questi risultati suggeriscono che, nella popolazione BrS+FA, la vulnerabilità alla recidiva di fibrillazione atriale dipenda in larga misura dal substrato elettrico sottostante più che dalla singola scelta terapeutica, rendendo ragione di un approccio necessariamente personalizzato. In questo contesto, la decisione tra strategia conservativa, terapia farmacologica o ablazione dovrebbe considerare il profilo di rischio tromboembolico, il rischio aritmico ventricolare, il burden sintomatologico e le preferenze del paziente, più che l'attesa di una differenza sostanziale nella libertà da recidiva. L'analisi multinomiale indica che CHA₂DS₂VA score, pattern tipo 1 spontaneo, familiarità per BrS, tipo di FA e sintomatologia influenzano la scelta terapeutica, ma l'instabilità del modello impone cautela e supporta l'interpretazione di questi risultati come ipotesi generatrici. Alla luce di tali limiti, sono necessari studi prospettici, idealmente multicentrici, che includano campioni più ampi, follow-up standardizzato e endpoint clinici duri, per definire in modo più robusto il ruolo relativo delle diverse strategie nella gestione della fibrillazione atriale nei pazienti con sindrome di Brugada.

8 RIFERIMENTI

1. Francis J, Antzelevitch C. Sindrome di Brugada. *Int J Cardiol.* 2005; 101(2):173-178. doi:10.1016/j.ijcard.2004.03.068
2. Brugada P, Brugada J. Blocco del fascio destro del ramo, elevazione persistente del segmento ST e morte cardiaca improvvisa: una sindrome clinica ed elettrocardiografica distinta: un rapporto multicentrico. *Rivista dell'American College of Cardiology.* 1992; 20(6):1391-1396. doi:10.1016/0735-1097(92)90253-J
3. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Jorda P, et al. Il ruolo della valutazione clinica e dello studio elettrofisiologico nei pazienti con sindrome di Brugada con sincope. *Am Heart J.* 2020;220:213-223. doi:10.1016/j.ahj.2019.10.016
4. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Sindrome di Brugada. *Rivista Cardiovascolare Metodista DeBakey.* 2014; 10(1):25. doi:10.14797/mdcj-10-1-25
5. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Sindrome di Brugada. *Disi cardiovasco prog.* 2008; 51(1):1-22. doi:10.1016/j.pcad.2008.05.002
6. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Stato attuale della sindrome di Brugada: recensione all'avanguardia JACC. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(9):1046-1059. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.037
7. Mizusawa Y, Wilde AAM. Sindrome di Brugada. *Circolazione: Aritmia ed elettrofisiologia.* 2012; 5(3):606-616. doi:10.1161/CIRCEP.111.964577
8. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, et al. Caratterizzazione e gestione degli eventi aritmici in giovani pazienti con sindrome di Brugada. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(14):1756-1765. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.048
9. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, e altri. Base genetica e meccanismo molecolare per la fibrillazione ventricolare idiopatica. *Natura.* 1998; 392(6673):293-296. doi:10.1038/32675
10. Zhang ZS, Tranquillo J, Neplioueva V, Bursac N, Grant AO. Cambiamenti cinetici dei canali del sodio che producono la sindrome di Brugada o una malattia progressiva del sistema di conduzione cardiaca. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(1): H399-407. doi:10.1152/ajpheart.01025.2005

11. Pérez-Hernández M, Matamoros M, Alfayate S, et al. Traffico della sindrome di Brugada – canali Nav1.5 difettosi possono intrappolare i canali cardiaci Kir2.1/2.2. *JCI Insight*. 3(18):e96291. doi:10.1172/jci.insight.96291
12. Wilde AAM, Amin AS. Spettro clinico delle mutazioni di SCN5A: Sindrome del QT Lungo, Sindrome di Brugada e Cardiomiopatia. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4(5):569-579. doi:10.1016/j.jacep.2018.03.006
13. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, e altri. Rivalutazione dei geni riportati per la morte aritmica improvvisa: valutazione basata su evidenze della validità genica per la sindrome di Brugada. *Tiratura*. 2018; 138(12):1195-1205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070
14. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, e altri. Un compendio internazionale delle mutazioni nel canale cardiaco del sodio codificato SCN5A nei pazienti inviati per test genetici della sindrome di Brugada. *Ritmo cardiaco*. 2010; 7(1):33-46. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.069
15. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, e altri. Le mutazioni in SCN10A sono responsabili di una grande frazione dei casi di sindrome di Brugada. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(1):66-79. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.032
16. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Varianti del romanzo SCN10A associate alla sindrome di Brugada. *EP Europace*. 2016; 18(6):905-911. doi:10.1093/europace/EUV078
17. Una mutazione missense nella subunità $\beta 2$ del canale del sodio rivela SCN2B come un nuovo gene candidato per la sindrome di Brugada - Riuró - 2013 - mutazione umana - Wiley Online Library. Consultato l'8 maggio 2025. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.22328>
18. Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, e altri. Mutazioni transitorie a corrente esterna (Ito) di guadagno di funzione nel *KCND3*-canale di potassio Kv4.3 codificato e sindrome di Brugada. *Ritmo cardiaco*. 2011; 8(7):1024-1032. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.021
19. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, et al. Mutazioni nel canale cardiaco del calcio di tipo L associate a sindromi ereditarie J-wave e morte cardiaca improvvisa. *Ritmo cardiaco*. 2010; 7(12):1872-1882. doi:10.1016/j.hrthm.2010.08.026
20. Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, Krahn AD, Wilde AAM. Sindrome di Brugada e riduzione della conduzione del tratto ventricolare destro per la conduzione del tratto di uscita:

una via comune finale? *European Heart Journal*. 2021; 42(11):1073-1081. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1051

21. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Sindrome di Brugada. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022; 8(3):386-405. doi:10.1016/j.jacep.2021.12.001
22. Wilde AAM, Postema PG, Di Diego JM, e altri. Il meccanismo fisiopatologico alla base della sindrome di Brugada: depolarizzazione versus ripolarizzazione. *Rivista di Molecular and Cellular Cardiology*. 2010; 49(4):543-553. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.07.012
23. Meregalli PG, Wilde AAM, Tan HL. Meccanismi fisiopatologici della sindrome di Brugada: disturbo di depolarizzazione, disturbo di ripolarizzazione o altro? *Ricerca Cardiovascolare*. 2005; 67(3):367-378. doi:10.1016/j.cardiores.2005.03.005
24. Postema PG, van Dessel PFHM, de Bakker JMT, et al. Conduzione lenta e discontinua cospirano nella sindrome di Brugada: uno studio di mappatura e stimolazione del ventricolo destro. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1(5):379-386. doi:10.1161/CIRCEP.108.790543
25. Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, et al. Mappatura del substrato ad alta densità nella sindrome di Brugada: ruolo combinato delle eterogeneità di conduzione e repolarizzazione nell'aritmogenesi. *Tiratura*. 2009; 120(2):106-117, 1-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771401
26. Yan GX, Antzelevitch C. Base cellulare della sindrome di Brugada e altri meccanismi di aritmogenesi associati all'elevazione del segmento ST. *Tiratura*. 1999; 100(15):1660-1666. doi:10.1161/01.cir.100.15.1660
27. Yan GX, Joshi A, Guo D e altri. Il rientro di fase 2 come fattore scatenante per l'inizio della fibrillazione ventricolare durante l'ischemia miocardica acuta precoce. *Tiratura*. 2004; 110(9):1036-1041. doi:10.1161/01.CIR.0000140258.09964.19
28. Francis J, Antzelevitch C. Fibrillazione atriale e sindrome di Brugada. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2008; 51(12):1149-1153. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.062
29. Vlachos K, Mascia G, Martin CA, et al. Fibrillazione atriale nella sindrome di Brugada: prospettive attuali. *Rivista di Elettrofisiologia Cardiovascolare*. 2020; 31(4):975-984. doi:10.1111/jce.14361

30. Hisamatsu K, Kusano KF, Morita H, et al. Relazioni tra anomalia di depolarizzazione e anomalia di repolarizzazione nei pazienti con sindrome di Brugada: *Rivista di Elettrofisiologia Cardiovascolare*. 2004; 15(8):870-876. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03675.x
31. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, et al. Parametri elettrocardiografici ed eventi aritmici fatali nei pazienti con sindrome di Brugada: combinazione di anomalie di depolarizzazione e repolarizzazione. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2014; 63(20):2131-2138. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.072
32. Postema PG, van Dessel PFHM, Kors JA e al. Le anomalie di depolarizzazione locale sono il meccanismo fisiopatologico dominante per l'elettrocardiogramma di tipo 1 nella sindrome di Brugada: uno studio di elettrocardiogrammi, vettoricardiogrammi e mappe del potenziale superficiale corporeo durante la provokazione da ajmalina. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2010; 55(8):789-797. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.033
33. Laksman Z, Barichello S, Roston TM, Deyell MW, Krahn AD. Gestione acuta dell'aritmia ventricolare in pazienti con sospetto disturbo del ritmo cardiaco ereditario. *JACC: Elettrofisiologia clinica*. 2019; 5(3):267-283. doi:10.1016/j.jacep.2019.02.001
34. Rodríguez-Mañero M, Sacher F, Asmundis C de, et al. Tachicardia ventricolare monomorfica in pazienti con sindrome di Brugada: uno studio retrospettivo multicentrico. *Ritmo cardiaco*. 2016; 13(3):669-682. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.038
35. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, e altri. Età del primo evento aritmico nella sindrome di Brugada: dati dal SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 pazienti. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(12):e005222. doi:10.1161/CIRCEP.117.005222
36. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, et al. Stimolazione ventricolare programmata per la stratificazione del rischio nella sindrome di Brugada: un'analisi aggregata. *Tiratura*. 2016; 133(7):622-630. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885
37. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, et al. Tendenze a lungo termine nella sindrome di Brugada appena diagnosticata: implicazioni per la stratificazione del rischio. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2016; 68(6):614-623. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.073

38. Olde Nordkamp LRA, Vink AS, Wilde AAM, e altri. Sincope nella sindrome di Brugada: prevalenza, significato clinico e indizi dalla storia per distinguere cause aritmiche da non aritmiche. *Ritmo cardiaco*. 2015; 12(2):367-375. doi:10.1016/j.hrthm.2014.10.014
39. Hamilton G, O'Donnell D, Han HC. Sindrome di Brugada e sincope indifferenziata: uso di un registratore a loop impiantabile per documentare la causalità. *Rivista Medica d'Australia*. 2018; 209(3):113-114. doi:10.5694/mja17.01117
40. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Modulazione autonoma e antiaritmica dei farmaci dell'elevazione del segmento ST nei pazienti con sindrome di Brugada. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 1996; 27(5):1061-1070. doi:10.1016/0735-1097(95)00613-3
41. Ohkubo K, Nakai T, Watanabe I. Fibrillazione ventricolare indotta da alcol in un caso di sindrome di Brugada. *EP Europace*. 2013; 15(7):1058. doi:10.1093/europace/eut009
42. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al. Esito dopo l'impianto di un cardioverter-defibrillatore in pazienti con sindrome di Brugada: uno studio multicentrico. *Tiratura*. 2006; 114(22):2317-2324. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628537
43. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, e altri. Fibrillazione atriale in una grande popolazione con schema elettrocardiografico di Brugada: prevalenza, gestione e correlazione con la prognosi. *Ritmo cardiaco*. 2014; 11(2):259-265. doi:10.1016/j.hrthm.2013.10.043
44. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, e altri. Rapporto di consenso degli esperti sulle sindromi J-Wave: concetti emergenti e lacune nella conoscenza. *Ritmo cardiaco*. 2016; 13(10):e295-e324. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.024
45. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 Linee guida ESC per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa: Sviluppata dal gruppo di lavoro per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa della European Society of Cardiology (ESC) Approvata dall'Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2022; 43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262
46. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Dichiarazione di consenso degli esperti HRS/EHRA/APHRS sulla diagnosi e gestione dei pazienti con sindromi da aritmia primaria ereditaria: documento approvato da HRS, EHRA e APHRS nel maggio 2013 e da ACCF,

- AHA, PACES e AEPC nel giugno 2013. *Ritmo cardiaco*. 2013; 10(12):1932-1963. doi:10.1016/j.hrthm.2013.05.014
47. Sindrome di Brugada e riduzione della conduzione del tratto ventricolare destro per la conduzione di uscita: una via comune finale? | Rivista Europea del Cuore | Oxford Academic. Consultato l'11 maggio 2025. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/11/1073/6076711>
48. Veltmann C, Papavassiliu T, Konrad T, e altri. Approfondimenti sulla localizzazione dell'ECG di tipo I nei pazienti con sindrome di Brugada: correlazione tra ECG e risonanza magnetica cardiovascolare. *Ritmo cardiaco*. 2012; 9(3):414-421. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.032
49. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, e altri. Come eseguire e interpretare test provocatori per la diagnosi di sindrome di Brugada, sindrome QT lungo e tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(6):958-964. doi:10.1161/CIRCEP.111.965947
50. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, e altri. Rapporto di consenso degli esperti sulle sindromi J-Wave: concetti emergenti e lacune nella conoscenza. *Ritmo cardiaco*. 2016; 13(10):e295-e324. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.024
51. Classificazione Modernizzata dei Farmaci Antiaritmici Cardiaci | Circolazione. Consultato l'11 maggio 2025. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455>
52. Gollob MH, Blier L, Brugada R, e altri. Raccomandazioni per l'uso dei test genetici nella valutazione clinica delle aritmie cardiache ereditarie associate alla morte cardiaca improvvisa: Joint Position Paper della Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011; 27(2):232-245. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.078
53. Probst V, Wilde AAM, Barc J, et al. Mutazioni di SCN5A e il ruolo del background genetico nella fisiopatologia della sindrome di Brugada. *Geneta Circ Cardiovasca*. 2009; 2(6):552-557. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.853374
54. Therasse D, Sacher F, Petit B, et al. Sfida dei bloccanti dei canali sodici nello screening familiare della sindrome di Brugada: sicurezza e predittori della positività. *Ritmo cardiaco*. 2017; 14(10):1442-1448. doi:10.1016/j.hrthm.2017.06.031

55. Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, e altri. Il risultato diagnostico della sindrome di Brugada dopo morte improvvisa con autopsia normale. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2018; 71(11):1204-1214. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.031
56. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, e altri. Testare il carico della rara variazione nei geni di suscettibilità all'aritmia offre nuove intuizioni sulla diagnosi molecolare della sindrome di Brugada. *Genetica Molecolare Umana*. 2015; 24(10):2757-2763. doi:10.1093/hmg/ddv036
57. Bastiaenen R, Cox AT, Castelletti S, et al. Potenzamento tardivo del gadolinio nella sindrome di Brugada: un marcatore per una cardiomiopatia sottostante sottile? *Ritmo cardiaco*. 2017; 14(4):583-589. doi:10.1016/j.hrthm.2016.12.004
58. Heermann P, Fritsch H, Koopmann M, e altri. Analisi dello sforzo miocardico biventricolare utilizzando il tracciamento delle caratteristiche da risonanza magnetica cardiaca (CMR-FT) in pazienti con distinti tipi di malattie del ventricolo destro confrontando la cardiomiopatia aritmica del ventricolo destro (ARVC), la tachicardia del tratto di uscita del ventricolo destro (RVOT-VT) e la sindrome di Brugada (BrS). *Clin Res Cardiol*. 2019; 108(10):1147-1162. doi:10.1007/s00392-019-01450-W
59. Gaita F, Cerrato N, Saglietto A, Caponi D, Calò L, Giustetto C. La sindrome di Brugada: stratificazione del rischio. *Eur Heart J Suppl*. 2023; 25 (Supplemento C): C27-C31. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad035
60. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, e altri. Profilo dei pazienti con sindrome di Brugada che presentano il loro primo evento aritmico documentato: dati dal Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). *Ritmo cardiaco*. 2018; 15(5):716-724. doi:10.1016/j.hrthm.2018.01.014
61. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Stratificazione del rischio nella sindrome di Brugada: risultati del registro PRELUDE (PRogrammato valore di stimolazione elettrica preDictive E). *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2012; 59(1):37-45. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.064
62. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, et al. Sincope nei pazienti con sindrome di Brugada: prevalenza, caratteristiche ed esito. *Ritmo cardiaco*. 2012; 9(8):1272-1279. doi:10.1016/j.hrthm.2012.04.013

63. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, e altri. Un modello di punteggio di rischio clinico di prevenzione primaria per pazienti con sindrome di Brugada (BRUGADA-RISK). *JACC: Elettrofisiologia clinica*. 2021; 7(2):210-222. doi:10.1016/j.jacep.2020.08.032
64. Rattanawong P, Kewcharoen J, Kanitsoraphan C, et al. L'utilità dei test di sfida farmacologica nella sindrome di Brugada: una revisione sistematica e meta-analisi. *Rivista di Elettrofisiologia Cardiovascolare*. 2020; 31(9):2474-2483. doi:10.1111/jce.14631
65. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Prognosi a lungo termine dei pazienti diagnosticati con sindrome di Brugada: risultati dal registro della sindrome di Brugada FINGER. *Tiratura*. 2010; 121(5):635-643. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887026
66. Calò L, Giustetto C, Martino A, e altri. Un nuovo marcatore elettrocardiografico della morte improvvisa nella sindrome di Brugada: l'onda S nel piombo I. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2016; 67(12):1427-1440. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.024
67. Minier M, Probst V, Berthome P, et al. Età al momento della diagnosi della sindrome di Brugada: Influenza sulle caratteristiche cliniche e sul rischio di aritmia. *Ritmo cardiaco*. 2020; 17(5, Parte A): 743-749. doi:10.1016/j.hrthm.2019.11.027
68. Juang JMJ, Chen CYJ, Chen YH, e altri. Prevalenza e prognosi dei modelli elettrocardiografici di Brugada in una popolazione Han cinese anziana: uno studio comunitario a livello nazionale (coorte HALST). *Europace*. 2015; 17 Suppl 2:ii54-62. doi:10.1093/europace/EUV141
69. Sarkozy A, Sorgente A, Boussy T, e altri. Il valore di una storia familiare di morte improvvisa in pazienti con schema diagnostico di ECG di Brugada di tipo I. *Eur Heart J*. 2011; 32(17):2153-2160. doi:10.1093/eurheartj/ehr129
70. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. Un modello di punteggio per prevedere il rischio di eventi in pazienti con Sindrome di Brugada. *Eur Heart J*. 2017; 38(22):1756-1763. doi:10.1093/eurheartj/ehx119
71. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, et al. Stimolazione ventricolare programmata per la stratificazione del rischio nella sindrome di Brugada: un'analisi aggregata. *Tiratura*. 2016; 133(7):622-630. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885
72. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, et al. Parametri elettrocardiografici ed eventi aritmici fatali nei pazienti con sindrome di Brugada: combinazione di anomalie di depolarizzazione e

repolarizzazione. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2014; 63(20):2131-2138. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.072

73. Kawazoe H, Nakano Y, Ochi H, e altri. Stratificazione del rischio della fibrillazione ventricolare nella sindrome di Brugada utilizzando metodi di punteggio non invasivi. *Ritmo cardiaco*. 2016; 13(10):1947-1954. doi:10.1016/j.hrthm.2016.07.009
74. Giustetto C, Nangeroni G, Cerrato N, e altri. Il ritardo nella conduzione ventricolare come indicatore di rischio nella Sindrome di Brugada. Risultati dall'analisi delle caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche di un ampio gruppo di pazienti. *Rivista Internazionale di Cardiologia*. 2020;302:171-177. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.121
75. Tse G, Zhou J, Lee S, et al. L'incorporazione di variabili latenti tramite fattorizzazione a matrice non negativa migliora la stratificazione del rischio nella sindrome di Brugada. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(22):e012714. doi:10.1161/JAHA.119.012714
76. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Storia naturale della sindrome di Brugada: il valore prognostico della stimolazione elettrica programmata del cuore. *J Elettrofisioterapica Cardiovasca*. 2003; 14(5):455-457. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02517.x
77. Conte G, Sieira J, Ciconte G, et al. Terapia con defibrillatore cardiovertista impiantabile nella sindrome di Brugada: un'esperienza monocentrica durata 20 anni. *Rivista dell'American College of Cardiology*. 2015; 65(9):879-888. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.031
78. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, e altri. Pazienti con farmaci e sindrome di Brugada: revisione della letteratura, raccomandazioni e un sito web aggiornato (www.brugadadrugs.org). *Ritmo cardiaco*. 2009; 6(9):1335-1341. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.002
79. Adler A, Topaz G, Heller K, et al. Pattern di Brugada indotto dalla febbre: quanto è comune e cosa significa? *Ritmo cardiaco*. 2013; 10(9):1375-1382. doi:10.1016/j.hrthm.2013.07.030
80. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacia della chinidina in pazienti ad alto rischio con sindrome di Brugada. *Tiratura*. 2004; 110(13):1731-1737. doi:10.1161/01.CIR.0000143159.30585.90

81. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Gestione della Sindrome di Brugada: Trentatré anni di esperienza nell'uso della terapia guidata elettrofisiologicamente con farmaci antiaritmici di Classe 1A. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(6):1393-1402. doi:10.1161/CIRCEP.115.003109
82. Anguera I, García-Alberola A, Dallaglio P, et al. Riduzione dello shock con chinidina a lungo termine in pazienti con sindrome di Brugada e episodi di aritmia ventricolare maligna. *Rivista dell'American College of Cardiology.* 2016; 67(13):1653-1654. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.042
83. Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, et al. Danni impiantati da cardioverter-defibrillatore in giovani pazienti con sindrome da aritmia ereditaria: una revisione sistematica e meta-analisi di shock inappropriati e complicanze. *Ritmo cardiaco.* 2016; 13(2):443-454. doi:10.1016/j.hrthm.2015.09.010
84. Dereci A, Yap SC, Schinkel AFL. Meta-analisi dell'esito clinico dopo l'impianto di cardioverter-defibrillatore impiantabile in pazienti con sindrome di Brugada. *JACC: Elettrofisiologia clinica.* 2019; 5(2):141-148. doi:10.1016/j.jacep.2018.09.005
85. Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. Robustezza e rilevanza del punteggio predittivo nella morte cardiaca improvvisa per i pazienti con sindrome di Brugada. *Eur Heart J.* 2021; 42(17):1687-1695. doi:10.1093/eurheartj/ehaa763
86. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mappatura e ablazione della fibrillazione ventricolare associata a sindrome QT lungo e Brugada. *Tiratura.* 2003; 108(8):925-928. doi:10.1161/01.CIR.0000088781.99943.95
87. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, et al. Eliminazione del fenotipo della sindrome di Brugada tramite ablazione del substrato epicardico. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(6):1373-1381. doi:10.1161/CIRCEP.115.003220
88. Talib AK, Takagi M, Shimane A, et al. Efficacia dell'ablazione endocardica della fibrillazione ventricolare resistente ai farmaci nella sindrome di Brugada: esito a lungo termine. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018; 11(8):e005631. doi:10.1161/CIRCEP.117.005631

89. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, e altri. Strategie di ablazione per la gestione della sindrome di Brugada sintomatica: una revisione sistematica. *Ritmo cardiaco*. 2018; 15(8):1140-1147. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.019
90. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, et al. Eliminazione del substrato elettrico in 135 pazienti consecutivi con sindrome di Brugada. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(5):e005053. doi:10.1161/CIRCEP.117.005053
91. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Definizione del trentaduesimo standard d'oro della fibrillazione atriale e della sua relazione con i successivi modelli di aritmie: analisi di un ampio database di dispositivi prospettivi. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(7):e006274. doi:10.1161/CIRCEP.118.006274
92. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 Linee guida ESC per la gestione della fibrillazione atriale sviluppate in collaborazione con l'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS). *Eur Heart J*. 2024; 45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
93. De With RR, Erküner Ö, Rienstra M, et al. Modelli temporali e progressione a breve termine della fibrillazione atriale parossica: dati da RACE V. *Europace*. 2020; 22(8):1162-1172. doi:10.1093/europace/euaa123
94. Packer DL, Mark DB, Robb RA, e altri. Effetto dell'ablazione con catetere vs terapia farmacologica antiaritmica su mortalità, ictus, sanguinamento e arresto cardiaco tra i pazienti con fibrillazione atriale: lo studio clinico randomizzato CABANA. *JAMA*. 2019; 321(13):1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
95. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, e altri. Epidemiologia mondiale della fibrillazione atriale: uno studio Global Burden of Disease 2010. *Tiratura*. 2014; 129(8):837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
96. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm destra. Fibrillazione atriale: epidemiologia, fisiopatologia e risultati clinici. *Circ Res*. 2017; 120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
97. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Fibrillazione atriale: profilo e carico di un'epidemia in evoluzione nel XXI secolo. *Int J Cardiol*. 2013; 167(5):1807-1824. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093

98. Wasmer K, Eckardt L, Breithardt G. Fattori predisponenti per la fibrillazione atriale negli anziani. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14(3):179-184. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.010
99. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalenza, distribuzione per età e genere dei pazienti con fibrillazione atriale. Analisi e implicazioni. *Tirocinante Arch Medico*. 1995; 155(5):469-473.
100. Lip GYH, Coca A, Kahan T, e altri. Ipertensione e aritmie cardiache: sintesi esecutiva di un documento di consenso dell'European Heart Rhythm Association (EHRA) e dell'ESC Council on Hypertension, approvato dalla Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) e Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiac y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3(4):235-250. doi:10.1093/ehjcvp/pvx019
101. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. La fibrillazione atriale genera insufficienza cardiaca e viceversa: associazioni temporali e differenze tra frazione di eiezione preservata e ridotta. *Tiratura*. 2016; 133(5):484-492. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614
102. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analisi di studi di coorte e casi-controllo del diabete mellito di tipo 2 e rischio di fibrillazione atriale. *Am J Cardiol*. 2011; 108(1):56-62. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.004
103. Vyas V, Lambiase P. Obesità e Fibrillazione Atriale: Epidemiologia, Fisiopatologia e Nuove Opportunità Terapeutiche. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019; 8(1):28-36. doi:10.15420/aer.2018.76.2
104. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Elettrofisiologia cellulare e molecolare dell'iniziazione, mantenimento e progressione della fibrillazione atriale. *Circ Res*. 2014; 114(9):1483-1499. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
105. Nattel S, Harada M. Rimodellamento atriale e fibrillazione atriale: progressi recenti e prospettive traslazionali. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22):2335-2345. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555
106. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE dichiarazione di consenso degli esperti su catetere e ablazione chirurgica della fibrillazione atriale. *Ritmo cardiaco*. 2017; 14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012

107. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, e altri. Inizio spontaneo della fibrillazione atriale da battiti ectopici originati nelle vene polmonari. *N Engl J Med.* 1998; 339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
108. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, ecc. Approcci all'ablazione del catetere per la fibrillazione atriale persistente. *N Engl J Med.* 2015; 372(19):1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288
109. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Rimodellamento atriale e fibrillazione atriale: meccanismi e implicazioni. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
110. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Fibrosi cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale: meccanismi e implicazioni cliniche. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(8):943-959. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313
111. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. Perdita diastolica di CaMKII di Ca²⁺ diastolica di Ca²⁺ e livelli diastolici elevati di Ca²⁺ nel miocardio atriale destro di pazienti con fibrillazione atriale. *Circ Res.* 2010; 106(6):1134-1144. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.203836
112. Nattel S, Dobrev D. Meccanismi elettrofisiologici e molecolari della fibrillazione atriale parossica. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(10):575-590. doi:10.1038/nrcardio.2016.118
113. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. Il compromesso della qualità della vita legata alla salute nei pazienti con fibrillazione atriale intermittente: implicazioni per la valutazione della terapia sperimentale. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(4):1303-1309. doi:10.1016/s0735-1097(00)00886-x
114. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, et al. Valutazione prospettica delle differenze legate al sesso nello stato sintomatico e nella percezione della salute tra i pazienti con fibrillazione atriale. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7):e005401. doi:10.1161/JAHA.116.005401
115. Kishore A, Vail A, Majid A e altri. Rilevamento della fibrillazione atriale dopo ictus ischemico o attacco ischemico transitorio: una revisione sistematica e meta-analisi. *Infarto.* 2014; 45(2):520-526. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433
116. Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, et al. La fibrillazione atriale è associata a deficit cognitivo, demenza di ogni causa, demenza vascolare e malattia di

- Alzheimer: una revisione sistematica e meta-analisi. *Stagista J Gen in Medicina*. 2021; 36(10):3122-3135. doi:10.1007/s11606-021-06954-8
117. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, et al. Eventi embolici sistemici extracranici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: incidenza, fattori di rischio ed esiti. *Tiratura*. 2015; 132(9):796-803. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013243
118. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, e altri. Distribuzione e profilo di rischio della fibrillazione parossistica, persistente e permanente dell'atrio nella pratica clinica di routine: approfondimenti dal reale sondaggio globale che valuta i pazienti con fibrillazione atriale nel registro internazionale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5(4):632-639. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749
119. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 Linee guida ESC per la gestione della fibrillazione atriale sviluppate in collaborazione con EACTS. *Eur J Cardiorac Chirurgico*. 2016; 50(5):e1-e88. doi:10.1093/ejcts/ezw313
120. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarcatori nella fibrillazione atriale: una revisione clinica. *Eur Heart J*. 2013; 34(20):1475-1480. doi:10.1093/eurheartj/ehq024
121. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging e fibrillazione atriale: il ruolo dell'imaging multimodale nella valutazione e gestione della fibrillazione atriale del paziente. *Eur Heart J*. 2010; 31(5):542-551. doi:10.1093/eurheartj/ehq005
122. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, et al. Effetto del controllo aggressivo della pressione sanguigna sulla recidiva della fibrillazione atriale dopo l'ablazione del catetere: uno studio clinico randomizzato e in aperto (SMAC-AF [modifica del substrato con controllo aggressivo della pressione sanguigna]). *Tiratura*. 2017; 135(19):1788-1798. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026230
123. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 Linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica. *Eur Heart J*. 2021; 42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
124. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Fibrillazione atriale come fattore di rischio indipendente per ictus: lo studio di Framingham. *Infarto*. 1991; 22(8):983-988. doi:10.1161/01.str.22.8.983

125. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, e altri. Fibrillazione atriale in una grande popolazione con schema elettrocardiografico di Brugada: prevalenza, gestione e correlazione con la prognosi. *Ritmo cardiaco*. Febbraio 2014; 11(2):259-65.
126. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, e altri. Fibrillazione atriale in pazienti con relazioni della sindrome di Brugada tra mutazione genica, elettrofisiologia e background clinico. *J Am Coll Cardiol*. 25 marzo 2008; 51(12):1169-75.
127. Bergonti M, Sacher F, Arbelo E, et al. Registratori ad anello impiantabili in pazienti con sindrome di Brugada: lo studio BruLoop. *Eur Heart J*. 2024 7 aprile; 45(14):1255-1265
128. Vlachos K, Mascia G, Martin CA e altri. Fibrillazione atriale nella sindrome di Brugada: prospettive attuali. *J Elettrofisioterapica Cardiovasca*. aprile 2020; 31(4):975-984.
129. Conte G, Bergonti M, Probst V, et al. aAritmie sperimentali nelle sindromi aritmiche inhEriTed: risultati dello studio TETRIS. *Europace*. 3 dicembre 2024; 26(12):
130. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, e altri. Incidenza, implicazioni cliniche e prognosi delle aritmie atriali nella sindrome di Brugada. *Eur Heart J*. maggio 2004; 25(10):879-84.
131. De Asmundis C, Mugnai G, Chierchia GB, et al. Follow-up a lungo termine dei probands con sindrome di Brugada. *Sono J Cardiol*. 1 maggio 2017; 119(9):1392-1400.
132. Rodríguez-Mañero M, Kreidieh B, Valderrábano M, e altri. Ablazione della fibrillazione atriale in pazienti con sindrome di Brugada: una revisione sistematica della letteratura. *J Arrhythm*. 3 settembre 2018; 35(1):18-24.
133. Bisignani A, Conte G, Pannone L, et al. Esiti a lungo termine dell'isolamento della vena polmonare in pazienti con sindrome di Brugada e fibrillazione atriale parossica. *J Am Heart Association*. 2 agosto 2022; 11(15):e026290.
134. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. Gruppo Documentale Scientifico ESC. Linee guida ESC 2024 per la gestione della fibrillazione atriale sviluppate in collaborazione con l'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 29 settembre; 45(36):3314-3414.
135. Bergonti M, Sacher F, Belhassen B, et al. Il significato clinico della fibrillazione atriale nella sindrome di Brugada non ad alto rischio: lo studio Brufib. *JACC Clin Elettrofisizio*. 1 agosto 2025
136. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Linea guida per la diagnosi e la gestione della fibrillazione atriale: un rapporto del Comitato Congiunto dell'American College of Cardiology/American Heart Association sulle linee guida di pratica clinica. *Circolazione*. 2 gennaio 2024; 149(1):e1-e156.
137. Ghaleb R, Anselmino M, Gaido L, et al. Prevalenza e significato clinico della sindrome latente di Brugada nei pazienti con fibrillazione atriale sotto i 45 anni. *Front Cardiovasc Med*. 2020 novembre 19;7:602536.

138. Mugnai G, Hünük B, Ströker E, et al. Esito a lungo termine dell'isolamento della vena polmonare in pazienti con fibrillazione atriale parossistica e sindrome di Brugada. *Europace*. 1 marzo 2018; 20(3):548-554.
139. Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, e altri. Meccanismi dipendenti dal gating per l'azione delle flecainidi nelle sindromi di aritmia collegate a SCN5A. *Circolazione*. 4 settembre 2001; 104(10):1200-5
140. F Angelini, S Pourshayesteh, E Gastino, e altri. Efficacia a lungo termine e sicurezza dell'idrochinidina nei pazienti con sindrome di Brugada, *European Heart Journal*, Volume 41, Numero Supplement_2, novembre 2020, ehaa946.0397
141. Efficacia e limitazioni della chinidina nei pazienti con sindrome di Brugada. Mazzanti et al. *Circolazione*
142. Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. Predittori clinici della fibrillazione atriale nella sindrome di Brugada. *Europace*. 2007; 9:947-950.