

# Sindrome del QT lungo e sindrome di Brugada: due aspetti della stessa malattia?

Marina Cerrone\*, Lia Crotti\*, Giovanna Faggiano\*, Valter De Michelis\*, Carlo Napolitano<sup>§</sup>, Peter J. Schwartz\*, Silvia G. Priori\*<sup>§</sup>

\*Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, <sup>§</sup>Cardiologia Molecolare, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

**Key words:**  
Arrhythmias;  
Long QT syndrome;  
Molecular genetics;  
Sudden cardiac death.

In clinical cardiology, resort has recently been made to molecular genetics in order to explain some mechanisms that underlie sudden cardiac death in young people with structurally normal hearts. It has become evident that genetic mutations regarding cardiac ion channels may disrupt the delicate balance of currents in the action potential, thus inducing malignant ventricular tachyarrhythmias.

The cardiac sodium channel gene, *SCN5A*, is involved in two of such arrhythmogenic diseases, the Brugada syndrome and one form of the long QT syndrome (LQT3). It is believed that these syndromes result from opposite molecular effects: Brugada syndrome mutations cause a reduced sodium current, while LQT3 mutations are associated with a gain of function.

The effects of class I antiarrhythmic drugs have been used to differentiate these diseases. Intravenous flecainide is used as a highly specific test to unmask the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome. On the other hand, on the basis of experimental and clinical studies, the possibility that the same drugs act as a gene-specific therapy in this disorder by contrasting the effect of mutations in LQT3 has been explored.

Recent evidence shows that phenotypic overlap may exist between the Brugada syndrome and LQT3. One large family with a *SCN5A* mutation and a "mixed" electrocardiographic pattern (prolonged QT interval and ST-segment elevation) has been reported. Moreover, our recent data showed that flecainide challenge may elicit ST-segment elevation in some LQT3 patients.

The presence of "intermediate" phenotypes highlights a remarkable heterogeneity suggesting that clinical features may depend upon the single mutation. Only deepened understanding of the genotype-phenotype correlation will allow the definition of the individual patient's risk and the development of guidelines for clinical management.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (3): 253-257)

© 2001 CEPI Srl

Premio Giovani Ricercatori, SIC 2000.

Ricevuto il 10 gennaio 2001; accettato l'1 febbraio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Silvia G. Priori

Cardiologia Molecolare  
IRCCS Fondazione  
Salvatore Maugeri  
Via Ferrata, 8  
27100 Pavia  
E-mail: spriori@fsm.it

## Introduzione

La morte cardiaca improvvisa è tra le prime cause di morte nei paesi industrializzati. Nella maggior parte dei casi la morte improvvisa è secondaria all'insorgere di tachicardia e fibrillazione ventricolare, in presenza di malattie cardiache quali la cardiopatia ischemica o la cardiomiopatia dilatativa. Tuttavia, in una percentuale non trascurabile dei casi essa avviene in individui relativamente giovani, in cui non è possibile riscontrare anomalie cardiache con le tradizionali tecniche diagnostiche invasive e non invasive. Le recenti scoperte della biologia molecolare hanno permesso di identificare alla base di esse, difetti genetici a carico dei canali ionici cardiaci, che provocano alterazioni "elettriche" in grado di scatenare aritmie ventricolari maligne, in assenza di altri substrati patologici sottostanti<sup>1,2</sup>.

Due di queste patologie sono la sindrome del QT lungo (LQTS)<sup>3</sup> e la sindrome di

Brugada (SB)<sup>4-6</sup>. Queste due entità nosologiche sono state descritte come malattie caratterizzate da quadri clinici ben distinti e riconoscibili. Tuttavia, nuove evidenze sperimentali e cliniche hanno recentemente messo in dubbio le classificazioni tradizionali, suggerendo che possa esistere un'importante sovrapposizione di fenotipi tra la SB ed una variante di LQTS, la LQT3. Nel corso di questa breve rassegna, saranno riassunte tali evidenze, ponendo l'accento sulle loro implicazioni sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

## La sindrome del QT lungo

La LQTS è una patologia responsabile di sincopi e morte cardiaca improvvisa, soprattutto in bambini o giovani, in assenza di anomalie strutturali del cuore. Essa è caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG di superficie e dal ri-

schio di aritmie ventricolari tipo torsione di punta, scatenate da situazioni di stress fisico o psicologico<sup>3</sup>.

La LQTS è una malattia genetica trasmessa come carattere autosomico dominante, dovuta a mutazioni su almeno sei geni, tutti codificanti per canali ionici responsabili del controllo dell'attività elettrica delle cellule cardiache. Sono attualmente note sei forme di LQTS: quattro di queste (LQT1, LQT2, LQT5, LQT6) sono associate a mutazioni su canali ionici responsabili di correnti ripolarizzanti del potassio, *KVLQT1*<sup>7</sup>, *HERG*<sup>8,9</sup>, *KCNE1*<sup>10,11</sup> e *KCNE2*<sup>12</sup>. La forma LQT3 è dovuta invece a mutazioni sul gene *SCN5A*, per la corrente del sodio<sup>13</sup>. Studi di *linkage* hanno poi associato il fenotipo LQTS in una singola famiglia ad un locus sul cromosoma 4 (4q25-q27-LQT4)<sup>14</sup>, ma il gene responsabile non è ancora stato identificato.

Dal punto di vista funzionale, il prolungamento dell'intervallo QT, segno clinico tipico della LQTS, corrisponde, a livello cellulare, ad un prolungamento della durata del potenziale d'azione cardiaco. Molti studi di espressione delle mutazioni identificate nei pazienti affetti, hanno dimostrato che i difetti a carico dei canali del potassio si associano ad una perdita di funzione, cui fa seguito un "rallentamento" della fase di ripolarizzazione dei miociti cardiaci e quindi un prolungamento della durata del potenziale d'azione<sup>3,7,12</sup>.

Al contrario, il meccanismo mediante il quale le mutazioni del canale del sodio cardiaco inducono un prolungamento del potenziale d'azione (e quindi dell'intervallo QT), è un aumento della funzione del canale con eccesso di corrente entrante al sodio e quindi una maggiore "durata" della corrente che determina un ritardo dei successivi processi di ripolarizzazione<sup>15</sup>.

Se consideriamo questo fenomeno nell'ambito dei concetti generali della genetica, è possibile porre l'accento sul fatto che un aumento di funzione di una proteina come conseguenza di una mutazione, rappresenta un'evenienza relativamente rara. Infatti, soprattutto per le strutture proteiche filologicamente più evolute come quelle degli organismi eucarioti, è molto più frequente, e quindi statisticamente più probabile, che una mutazione determini una riduzione della funzione di una proteina.

Di conseguenza l'esistenza di mutazioni del canale del sodio cardiaco risultanti anche in una riduzione della funzione della proteina (ovvero riduzione della corrente al sodio), appariva come un'ipotesi razionale. L'associazione causale tra mutazioni con perdita di funzione di *SCN5A* e una malattia elettrica primitiva del cuore è stata dimostrata da Chen et al.<sup>6</sup> nel 1998, i quali hanno riportato come alcuni pazienti con SB presentino mutazioni su questo gene.

### La sindrome di Brugada

La SB è una patologia che può provocare sincopi e morte cardiaca improvvisa in soggetti di giovane età

(tipicamente tra la terza e quarta decade di vita), in assenza di anomalie strutturali del cuore<sup>4,5</sup>. Allo stesso modo della LQTS, anche la SB è quindi annoverata tra le malattie elettriche primitive del cuore. Il quadro elettrocardiografico tipico della SB è caratterizzato dalla presenza di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre, generalmente associato a blocco di branca destra completo o incompleto. Anche nella SB è possibile identificare in molti casi una distribuzione familiare del fenotipo clinico ed un'anamnesi familiare positiva per morte cardiaca improvvisa. La distribuzione degli individui affetti all'interno delle famiglie evidenzia una modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante.

Come già accennato, nel 1998 mutazioni sul gene *SCN5A*, sono state dimostrate in alcune famiglie con SB, e, in accordo con l'ipotesi precedentemente esposta, gli studi di espressione di alcune delle mutazioni identificate nei pazienti affetti da SB hanno dimostrato, al contrario di quanto accade per le mutazioni di *SCN5A* che causano LQT3, che esse portano ad una perdita parziale o totale di funzione del canale, e quindi ad una riduzione della corrente del sodio<sup>6</sup>.

In seguito alla scoperta di questo gene come causa di SB, diversi ricercatori hanno iniziato uno screening di mutazione su ampie casistiche, dimostrando che mutazioni a carico di *SCN5A* sono presenti in non più del 20-25% dei pazienti clinicamente affetti, e facendo quindi ritenere che anche nella SB, come nella LQTS, sia presente eterogeneità genetica.

### Differenze e sovrapposizioni di LQT3 e sindrome di Brugada

LQT3 e SB sono quindi due patologie apparentemente distinte sul piano clinico ma relativamente affini dal punto di vista fisiopatologico. Sorge quindi spontanea la domanda se ad un'analisi più approfondita non sia possibile identificare delle caratteristiche cliniche comuni tra queste due patologie, entrambe responsabili di morte cardiaca improvvisa a cuore sano in soggetti di giovane età.

In primo luogo è interessante osservare come sia nella SB sia nella LQT3 (al contrario di quanto avviene per altre varianti genetiche di LQTS), gli eventi cardiaci (sincopi o morte improvvisa) sono più frequenti durante il sonno o a riposo<sup>16</sup>.

Dal punto di vista terapeutico, l'efficacia dei farmaci betabloccanti è ben dimostrata nella LQTS<sup>3</sup>; tuttavia, ad un'analisi più approfondita rispetto al genotipo, la situazione potrebbe essere diversa per i pazienti LQT3 (variante relativamente rara di LQTS). In questo gruppo, l'alto rischio di episodi cardiaci a riposo appare in parziale disaccordo con l'evidenza del ruolo fisiopatologico centrale del sistema nervoso adrenergico come fattore scatenante gli eventi cardiaci, chiaramente presente nelle altre varianti genetiche di LQTS. Al contra-

rio, nella LQT3 l'insorgenza delle aritmie potrebbe essere favorita dalla bradicardia, rendendo controindicato almeno in parte l'impiego dei farmaci betabloccanti. Un ulteriore elemento peculiare della LQT3, anch'esso in contrasto con l'effetto negativo della stimolazione adrenergica nella "LQTS classica", è rappresentato dal fatto che l'intervallo QT tende ad "adattarsi" e quindi ad accorciarsi fino quasi a normalizzarsi, durante tachicardia relativa e sforzo fisico<sup>17</sup>.

Ritornando al parallelismo con la SB è interessante osservare come anche quest'ultima sia caratterizzata da alta letalità degli eventi cardiaci che avvengono tipicamente durante il sonno<sup>18</sup> e da una risposta alle stimolazioni autonome caratterizzata da un miglioramento del quadro elettrocardiografico durante stimolazione adrenergica ed un suo peggioramento durante stimolazione vagale<sup>19</sup>. A supporto di questo dato interviene anche l'evidenza che la terapia antiadrenergica non sembra essere protettiva nella SB.

Come già osservato, i primi studi di rapporto genotipo-fenotipo e di espressione *in vitro* delle mutazioni di *SCN5A* identificate nei pazienti con LQT3 e SB distinguevano nettamente queste due patologie. Più recentemente, tuttavia, con l'aumentare del numero e del tipo di mutazioni identificate sono emersi dati parzialmente contrastanti. Ad esempio, è stata descritta un'ampia famiglia olandese con mutazione 1795insD a carico del gene *SCN5A*, dove molti individui presentano contemporaneamente un intervallo QT prolungato e soprasslivellamento del tratto ST in  $V_1$ - $V_3$ <sup>20</sup>.

Il fenotipo clinico associato alle mutazioni del gene *SCN5A* è quindi probabilmente più complesso di quanto precedentemente ritenuto ed ammette l'esistenza di quadri clinici "di transizione" tra LQTS e SB, associati a particolari mutazioni del gene *SCN5A*. Come vedremo nella prossima sessione, lo studio approfondito di questi quadri di transizione tra LQT3 e SB si è avvalso in larga misura dei farmaci bloccanti dei canali del sodio come "modulatori" degli effetti delle diverse mutazioni di questo gene.

### Il ruolo dei farmaci antiaritmici di classe I in queste patologie

Inizialmente, l'effetto dei farmaci antiaritmici di classe I, che bloccano la corrente del sodio, è stato considerato come un elemento per differenziare LQT3 e SB.

Nella SB, la somministrazione acuta per via endovenosa di bloccanti dei canali del sodio (in particolare ajmalina, flecainide o procainamide) rappresenta il test diagnostico standard, utilizzato per la SB nei casi dubbi. In questi pazienti, infatti, dopo somministrazione si riscontra un'accentuazione del soprasslivellamento del tratto ST in  $V_1$ - $V_3$  o una sua comparsa se non presente all'ECG basale<sup>21</sup>.

D'altra parte, in base all'evidenza che la LQT3 è causata da mancata inattivazione dei canali del sodio, è

stata testata sia sperimentalmente<sup>15,22</sup> che clinicamente<sup>17</sup>, l'idea che il blocco dei canali del sodio potesse contrastare le conseguenze delle mutazioni nei pazienti LQT3. In uno studio clinico pilota eseguito su 7 pazienti Schwartz e al.<sup>17</sup> hanno dimostrato un sensibile accorciamento dell'intervallo QT. Dati analoghi sono stati riportati da Rosero e al.<sup>23</sup> con l'uso di lidocaina e tocainide su 2 pazienti portatori della stessa mutazione.

### Nuove evidenze sull'uso di flecainide nella LQT3

Recentemente Benhorin et al.<sup>24</sup> hanno pubblicato risultati sull'effetto della somministrazione di flecainide *per os* in una famiglia affetta da LQT3, che non aveva risposto alla terapia con lidocaina. Gli 8 pazienti studiati risultavano affetti da un'unica nuova mutazione su *SCN5A* (D1790G) e dopo terapia orale con flecainide si era verificato un sensibile accorciamento degli intervalli QT e QTc, un aumento della frequenza cardiaca e una diminuzione della dispersione della ripolarizzazione, tutti effetti che si sono mantenuti nel tempo.

Questi dati hanno ulteriormente rafforzato l'idea che il blocco dei canali del sodio possa rappresentare un'efficace terapia "gene-specifica" per LQT3. Tuttavia, una limitazione di questo studio era rappresentata dal fatto che tutti i pazienti testati presentavano la stessa mutazione.

L'evidenza di alcune caratteristiche cliniche simili tra LQT3 e SB e la dimostrazione dell'esistenza di quadri clinici "misti" già descritti in letteratura, ci ha spinto a condurre uno studio di valutazione sistematica degli effetti della flecainide in pazienti LQT3, geneticamente affetti da mutazioni a carico di *SCN5A*. Abbiamo quindi sottoposto un gruppo di pazienti LQT3 al test provocativo con flecainide e.v., secondo il protocollo usato per la diagnosi di SB. I dati fino ad ora disponibili, recentemente pubblicati<sup>25</sup>, riguardano 13 pazienti con diagnosi clinica di LQTS posta in base ai criteri diagnostici proposti da Schwartz et al.<sup>26</sup> nel 1993. L'effetto complessivo della flecainide in questi pazienti è stato di un significativo accorciamento della durata della ripolarizzazione ventricolare (QT, QTc, JT, JTc). Tuttavia in 6 la stimolazione farmacologica ha anche indotto un aspetto elettrocardiografico tipico per SB con un soprasslivellamento del tratto ST nelle precordiali destre.

### Conclusioni

Ad una lettura complessiva dei dati ad oggi disponibili riguardanti i rapporti genotipo-fenotipo nella LQT3 e nella SB, si possono evidenziare alcuni elementi di particolare interesse. Grazie alla notevole mole di informazioni rese disponibili dagli studi di biologia molecolare è possibile delineare un quadro che supera i limiti delle tradizionali classificazioni cliniche. Infat-

ti, LQT3 e SB presentano un comune denominatore fisiopatologico, vale a dire un difetto genetico del canale del sodio cardiaco. Considerando questo aspetto e osservando l'ampia eterogeneità genetica della malattia, è possibile concludere che esiste un ampio spettro di manifestazioni cliniche associate a tali difetti. Ai due estremi si collocano LQT3 e SB nelle loro più tipiche manifestazioni tradizionalmente descritte, ma tra questi esistono quadri clinici intermedi o di "transizione", dipendenti dalla specifica mutazione implicata in ciascun caso. Per questi aspetti clinici non è più possibile parlare di LQTS o SB, ma è probabilmente più corretto parlare di "patologia del canale del sodio cardiaco".

L'entusiasmo iniziale sulla possibilità di un'efficace terapia gene-specifica per la LQT3, si scontra quindi con l'evidenza della complessità dei rapporti genotipo-fenotipo ed in particolare con le indicazioni a favore di un possibile rischio pro-aritmico associato all'impiego dei bloccanti del canale del sodio almeno in alcuni casi, nei quali questi farmaci inducono le alterazioni elettrocardiografiche tipiche della SB.

L'orientamento attuale è diretto allo studio approfondito dei meccanismi molecolari ed elettrofisiologici alla base delle diverse mutazioni di *SCN5A*, allo scopo di riuscire a predire il quadro clinico a loro associato. In assenza di tali informazioni, LQT3 e SB devono essere considerate come patologie diverse ma che possono in alcuni casi presentare una sovrapposizione fenotipica. La gestione clinica di tali casi deve attualmente essere basata largamente su considerazioni cliniche quali la malignità della malattia nel singolo paziente e in ogni specifica famiglia. Tuttavia, ricordando che il fenotipo clinico può essere in molti casi molto sfumato<sup>27</sup> e che alcuni difetti genetici si possono associare ad un alto grado di malignità della malattia<sup>28</sup>, l'esecuzione dell'analisi genetica è di importanza fondamentale al fine di identificare tutti gli individui a rischio all'interno di una famiglia e attivare così strategie preventive.

## Riassunto

La cardiologia clinica si è giovata, recentemente, del contributo della genetica per spiegare i meccanismi fisiopatologici alla base dei casi di morte cardiaca improvvisa in individui giovani in assenza di anomalie strutturali cardiache. Si è compreso che mutazioni geniche a carico dei canali ionici cardiaci possono alterare l'equilibrio delle correnti del potenziale d'azione, innescando tachiaritmie ventricolari letali.

Il gene che codifica per il canale cardiaco del sodio, *SCN5A*, è coinvolto in due tra queste patologie aritmogene, la sindrome di Brugada e la variante LQT3 della sindrome del QT lungo. Era comunemente ritenuto che queste malattie fossero causate da difetti molecolari con effetti opposti: le mutazioni nella sindrome di Brugada provocano una diminuzione nella corrente del so-

dio, mentre le mutazioni descritte in LQT3 determinano un aumento di funzione del canale.

L'effetto dei farmaci antiaritmici di classe I è stato considerato un mezzo per distinguere ulteriormente queste patologie. La flecainide per via endovenosa è utilizzata come test provocativo diagnostico per evocare il fenotipo elettrocardiografico della sindrome di Brugada. Invece, sulla base di studi sperimentali e clinici, si è valutata la possibilità che gli stessi farmaci possano funzionare come terapia gene-specifica nella LQT3, in quanto contrastano l'effetto delle mutazioni sulla ripolarizzazione e possono accorciare l'intervallo QT.

Tuttavia dati recenti evidenziano come possa esserci una sovrapposizione nel fenotipo delle due malattie. È stata descritta una famiglia, portatrice di una mutazione su *SCN5A*, con un quadro elettrocardiografico misto: QT prolungato e soprasslivellamento del tratto ST. Inoltre noi abbiamo recentemente dimostrato che il test con flecainide può provocare soprasslivellamento del tratto ST in pazienti con LQT3.

L'esistenza di quadri clinici intermedi evidenzia l'eterogeneità della malattia, suggerendo che il quadro clinico dipenda dalla singola mutazione. Una più approfondita conoscenza degli effetti di ciascuna mutazione identificata sembra essere quindi il mezzo migliore, attualmente, per orientare nella gestione clinica e terapeutica di questi pazienti.

*Parole chiave:* Aritmie; Genetica molecolare; Morte cardiaca improvvisa; Sindrome del QT lungo.

## Bibliografia

1. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. Part I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-28; *Eur Heart J* 1999; 20: 174-95.
2. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. Part III. *Circulation* 1999; 99: 674-81; *Eur Heart J* 1999; 20: 174-95.
3. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. Long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 597-615.
4. Brugada P, Brugada J. Right bundle-branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST segment elevation in leads V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>: a marker of sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
6. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.
7. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KvLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
8. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia.

- HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
9. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I<sub>Kr</sub> potassium channel. *Cell* 1995; 81: 1-20.
  10. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al. Coassembly of KvLQT1 and minK (Isk) proteins to form cardiac I<sub>Ks</sub> potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-3.
  11. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lezdunski M, Romey G. KvLQT1 and iSk (minK) proteins associate to form the I<sub>Ks</sub> cardiac potassium current. *Nature* 1996; 384: 78-80.
  12. Abbott GW, Sesti F, Splawski I. MiRP1 forms I<sub>Kr</sub> potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-87.
  13. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutation associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-11.
  14. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1114-22.
  15. Dumaine R, Wang Q, Keating MT, et al. Multiple mechanisms of Na-channel-linked long QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 916-24.
  16. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome. Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
  17. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG mutation genes have differential responses to Na channel blockade and to increase in heart rate: implication for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-6.
  18. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome. Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 5-15.
  19. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-70.
  20. Bezzina C, Veldkamp M, van der Berg MP, et al. A single Na channel mutation causing both long QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999; 85: 1206-13.
  21. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-5.
  22. Priori SG, Napolitano C, Cantù F, et al. Differential response to Na<sup>+</sup> channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 1009-15.
  23. Rosero SZ, Zareba W, Robinson JL, Moss AJ. Gene-specific therapy for long QT syndrome: QT shortening with lidocaine and tocainide in patients with mutation of the sodium channel gene. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1997; 2: 274-8.
  24. Benhorin J, Taub R, Goldmit M, et al. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation. *Circulation* 2000; 101: 1698-706.
  25. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation* 2000; 102: 945-7.
  26. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88: 782-4.
  27. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-33.
  28. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-9.