



Article original / Original Article

Syndrome de Brugada et mort subite : intérêt de l'autopsie moléculaire

Q. TIMOUR¹, D. MALICIER²

RÉSUMÉ

La mort subite d'origine cardiaque, notamment, des sujets jeunes peut être en relation avec un problème génétique. L'une des causes est représentée par le syndrome de Brugada (BRS). Dans environ 25% des cas le BRS est dû à une canalopathie sodique par mutation du gène SCN5A situé sur le chromosome 3. Ce gène est responsable d'une réduction de la densité du courant sodique. Dans 75% de cas, le BRS peut être dû à la mutation du gène Glycerol-3-Phosphate déshydrogénase 1-Like Gene (GPD1-L). Cela produit une altération du courant sodique à la surface cellulaire.

Le BRS est associé à un risque élevé d'arythmie ventriculaire. Elle peut entraîner la mort subite par fibrillation ventriculaire. Le diagnostic de BRS est basé, en post-mortem, sur l'extraction de l'ADN et la recherche des mutations dans les gènes codant pour la sous unité SCN5A des canaux sodiques. C'est le rôle de l'autopsie moléculaire qui permet, en plus, de préserver, autant que faire se peut la vie des descendants, des ascendants et des collatéraux de la victime.

La prise en charge des sujets atteints du BRS est basée : 1) *Chez le sujet symptomatique (mort subite récupérée)*, sur la pose d'un défibrillateur implantable; 2) *Chez le sujet asymptomatique*, sur l'existence ou non de mort subite ou de BRS dans la famille. Dans les deux cas, une stimulation ventriculaire programmée est réalisée. Si la stimulation est positive, la pose d'un défibrillateur implantable s'avère indispensable. Si la stimulation est négative, il est proposé de surveiller le patient chez qui l'administration de tous médicaments inhibiteurs de l'entrée cellulaire des ions Na⁺ (antiarythmiques de classe Ic, anesthésiques locaux à l'exception de la lidocaïne, antidépresseurs tricycliques) doit être évitée. Enfin, une surveillance ECG sera de rigueur et une thérapeutique appropriée par l'administration de faibles doses de quinidine, sera préconisée en cas d'anomalies ECG (sus-décalage du segment ST, bloc de branche droit).

Mots-clés : Mort subite, Syndrome de Brugada, Autopsie moléculaire, Canalopathie sodique, Mutation des gènes.

-
1. Faculté de Médecine Lyon EST, Université Claude Bernard Lyon1 – France
Centre d Pharmacovigilance – Centre antipoison, Lyon - France
EA 6412: Neurocardiologie - Physiopathologie des troubles du rythme cardiaques
8, Av Rockefeller – 69373 Lyon Cedex 08.
 2. Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1 - Institut de Médecine légale, Centre Hospitalier Universitaire (C.H.U.)
8, Av Rockefeller – 69373 Lyon Cedex 08.
Correspondence : Q. Timour
quadiri.timour-chah@univ-lyon1.fr



**SUMMARY****BRUGADA SYNDROME AND SUDDEN DEATH: VALUE OF MOLECULAR POST-MORTEM EXAMINATION**

Sudden death of cardiac origin especially in young subjects can be related a genetic trait. One of these is Brugada syndrome (BRS). In approximately 25% of cases, BRS is due to an abnormal sodium channel caused by a mutation of the SCN5A gene located on chromosome 3. This gene is involved in the reduction of the sodium current density. In 75% of cases, BRS is caused by a mutation of the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like (GPD1-L) gene resulting in alterations of the sodium current at the cell surface.

BRS is associated with a high risk of ventricular arrhythmias, which can lead to sudden death through ventricular fibrillation. The diagnosis of BRS is based on ADN extraction and the search for mutated genes encoding the SCN5A subunit of sodium channel during post-mortem examination. The role of necropsy is to protect the life of the patient's offspring, forebears and siblings as much as possible.

The management of patients with BRS includes the implantation of a defibrillator in those with a history of near-sudden death. In these patients as well as those with a family history of BRS, programmed ventricular stimulation is needed. If stimulation is positive, the implantation of a defibrillator is absolutely required. If stimulation is negative, it is recommended to closely follow those patients in whom treatment with drugs that inhibit the cellular entry of sodium ions such as Ic class antiarrhythmics, local anesthetics except xylocaine and tricyclic antidepressants should be avoided. ECG monitoring and treatment with low dose quinidine are necessary in case of ECG anomalies (augmented ST segment, right bundle branch block).

Keywords: Sudden death, Brugada syndrome, Molecular post-mortem examination, Sodium channelopathies, Gene mutation.

INTRODUCTION

La mort subite d'origine cardiaque survient principalement chez les personnes âgées, mais frappe aussi, dans 1 à 2 % des cas, des quadragénaires voire, des sujets plus jeunes [1, 2]. Chez ces derniers, dans environ un tiers des cas, l'autopsie ne révèle aucune cause à l'origine du décès qui reste « inexplicable » [3]. Dans de telles situations, la mort est souvent attribuée à une arythmie qui, elle, ne laisse aucune trace identifiable, à l'autopsie, dans le tissu cardiaque. De plus, dans l'immense majorité des cas, chez ces sujets, aucun bilan cardiologique (clinique, ECG...) n'avait été réalisé de leur vivant. En effet, ces troubles sont le plus souvent asymptomatique et leur première manifestation peut se traduire par un accident cardiaque mortel [4].

Devant une telle situation, l'origine génétique éventuelle du trouble du rythme soupçonné, et donc du décès, doit être recherchée : c'est le rôle, précisément, de l'autopsie moléculaire [5, 6]. Elle permet de préserver, autant que faire se peut, la vie des descendants et éventuellement des ascendants et des collatéraux du défunt [7].

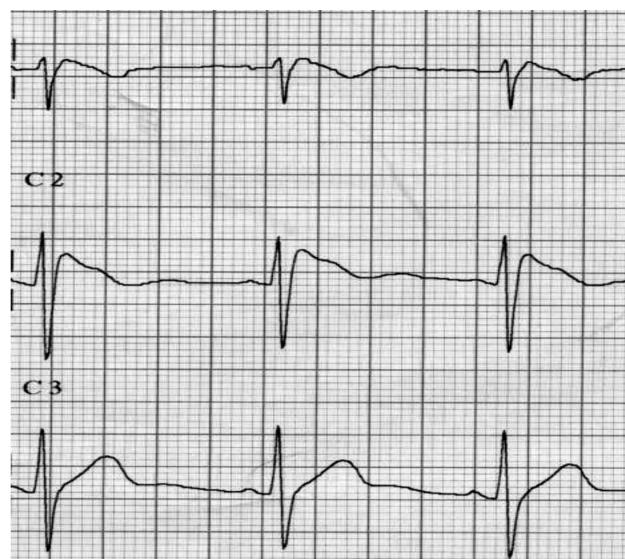
En effet, la mort subite d'origine cardiaque des sujets jeunes peut être d'origine génétique [8] et être liée à des mutations (perte de fonction, gain de fonction) dans des gènes codant pour les canaux cardiaques, sodiques [9, 10], potassiques [11] ou calciques [12], responsables de différentes anomalies génétiques telles que :

- ✓ CAVD (cardiomyopathie ou dysplasie arythmogène du ventricule droit) : par dégénérescence du tissu musculaire du ventricule droit [13] ;

- ✓ **TVPC** (tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique) responsable de perturbations du **flux calcique** dans le muscle cardiaque ;
- ✓ **cardiomyopathie hypertrophique** familiale [14] ;
- ✓ **SQTL** (syndrome du QT long : >450 ms): par blocage des canaux potassiques hERG : [15], persistance du courant **Ca²⁺** ou **Na⁺** ;
- ✓ **QTC** (syndrome du QT court <320 ms): [16], lié à des mutations des gènes KCNQ1, KCNH2, KCNJ2, codant tous pour des canaux potassiques cardiaques ;
- ✓ **BRS** (syndrome de Brugada): par anomalies de condensation des **canaux Na⁺** (SCN5A) : [4].

C'est ce dernier syndrome qui va nous intéresser dans le cadre de cet article.

Le BRS est une maladie génétique rare liée à des mutations dans le gène codant pour les canaux sodiques cardiaques [17] : SCN5A (hNav1.5) dans 20-25% des cas. Cette affection est caractérisée par un sus-décalage du segment ST au niveau des dérivations précordiales droites V1, V2 et V3 et par un aspect de bloc de branche droit (BBD) à l'ECG [18] (Figure). Ce syndrome est associé à un risque élevé d'arythmie ventriculaire pouvant entraîner la mort subite en dégénérant en fibrillation ventriculaire [19], alors que le cœur est structurellement sain. L'âge moyen du diagnostic ou de la mort subite est de 40 ans plus ou moins 22 ans, avec des extrêmes allant entre deux jours de vie jusqu'à plus de 80 ans. L'incidence du syndrome de Brugada est plus élevée chez l'homme que chez la femme [20].



*Figure : Syndrome de Brugada
(collection Ph. Chevalier)*

Sur le plan étiologique, le BRS est une maladie à transmission autosomique dominante [21] avec une pénétrance faible (peu de porteurs de la mutation présentent les signes cliniques et ECG de la maladie).

Dans environ 25% des cas le BRS est due à une canalopathie sodique par mutation du gène SCN5A situé sur le chromosome 3 [22]. Ce gène est responsable d'une réduction de la densité du courant sodique [23]. Ce qui explique l'aggravation des anomalies ECG lors de l'administration de toutes substances susceptibles de bloquer l'entrée cardiomycytaires des ions Na⁺. En effet, l'administration d'antiarythmiques de classe Ia (excepté la quinidine) et surtout de classe IC [24] de certains psychotropes [25] et d'anesthésiques locaux (bupivacaine : [26] peut aggraver ou révéler le BRS (test à l'ajmaline : [27] ou au flécaïnide : [28]). La transmission, dans ce cas, se fait sur un mode autosomique dominant et la pénétrance est variable.

Dans 75% de cas, le BRS peut être dû à la mutation d'autres gènes. Certaines de ces mutations peuvent atteindre le gène Glycerol-3-Phosphate déshydrogénase 1-Like Gene (GPD1-L) : [29] ce qui altère le courant sodique à la surface cellulaire [30].

Diagnostic : Le diagnostic de cette affection est basé sur les antécédents familiaux de BRS, de mort subite, d'antécédents personnels de mort subite resuscitée. L'ECG met en évidence l'aspect de BBD associé à un sus-décalage du ST et des anomalies de l'onde T dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3).

La BRS peut être diagnostiquée par un test positif à l'ajmaline ou au flécaïnide qui révèle alors des anomalies ECG qui n'apparaissaient pas spontanément.

Symptômes : Les symptômes cliniques du BRS sont variables mais se manifestent le plus souvent par des malaises « d'allure vagale » chez des sujets apparemment en bonne santé [31]. Leur survenue est plus fréquent la nuit et au repos. Les patients souvent agités, peuvent présenter divers signes cliniques comme une respiration stertoreuse, une perte d'urine ou une perte de mémoire récente. Ces signes ne sont pas spécifiques de la maladie. En revanche, la perte de la mémoire des

faits récents peut-être en rapport avec l'anoxie cérébrale.

APPORT DE L'AUTOPSIE MOLÉCULAIRE

L'autopsie moléculaire, pratiquée généralement à la suite d'une autopsie classique « négative », est l'analyse génétique effectuée sur du matériel biologique, myocardique en l'occurrence, prélevé en post mortem. Elle nécessite l'extraction de l'ADN et a pour objectif de rechercher des mutations (perte de fonction, gain de fonction) dans les gènes codant pour les canaux cardiaques, sodiques, potassiques ou calciques. La présence d'une telle mutation explique alors diverses affections liées à des anomalies génétiques telles que CAVD, TVPC, SQTL, SQTC et, bien évidemment le BRS.

Deux équipes se sont beaucoup impliquées dans la détermination des causes des décès d'origine cardiaque par la pratique de l'autopsie moléculaire. Il s'agit d'une équipe canadienne [32] et d'une équipe Suisse [33] qui, toutes deux, soulignent l'intérêt de l'autopsie moléculaire dans la détermination de la *cause* du décès et dans la *prise en charge* des descendants, des descendants et des collatéraux présentant une canalopathie cardiaque identique à celle observée chez la victime.

L'Intérêt fondamental de l'autopsie moléculaire, en cas du décès par mutation génétique (cause héréditaire du décès), est de savoir si d'autres membres de la famille (parents au premier degré, parents au deuxième degré : cousins, cousines, oncles et tantes, neveux et nièces) sont aussi atteints de la même anomalie et de les préserver en mettant en œuvre une thérapeutique préventive adaptée permettant de prévenir la survenue de nouveaux décès.

Dans une très intéressante étude, [34] rapporte entre 2006 et 2008 (sur 26 mois) les résultats de l'autopsie de 52 victimes de mort subite inopinée. Les auteurs ont prélevés, stockés et analysé l'ADN de ces 52 sujets et ont retrouvé la cause du décès à l'autopsie classique dans 19 cas (4 intoxications, 3 cardiomyopathies dilatées, 3 myocardites, 9 décès d'origine diverse mais identifiée). En revanche, l'autopsie des 33 autres sujets n'avaient pas permis d'identifier la cause de leur décès. Ils ont alors pratiqué une analyse génétique sur l'ADN de ces sujets dont l'âge se situait entre 18 mois et 40 ans, (médiane 25 ans) et ont trouvé diverses mutations

sur des gènes codants pour les canaux KCNQ1, KCNH2, SCN5A et KCNE1.

Des altérations de la fonction des canaux ioniques cardiaques dans la survenue de mort subite ont également été rapportées dans l'étude de Perrin and Gollob, 2012, qui rapporte l'existence de mutations génétiques de différents canaux sodiques, potassiques et calciques. Les auteurs imputent les décès au syndrome de Brugada, au syndrome du QT long, au syndrome du QT court ou à la tachycardie ventriculaire catécholamnergique polymorphe. Les auteurs insistent sur l'intérêt du dépistage génétique dans une prise en charge familiale efficace.

Dans une autre étude, [35] précise que la mort subite d'origine cardiaque affiche 2 pics : l'un entre 45 et 75 ans, attribué aux suites d'une maladie coronarienne, et l'autre entre la naissance et 6 mois d'âge, provoqué par le syndrome de mort subite du nourrisson. Le rôle des arythmies cardiaques dans le syndrome de mort subite du nourrisson, ainsi que chez les enfants en général, n'est pas bien défini. Des études récentes indiquent une anomalie de l'activité électrique cardiaque, comme le syndrome du QT long et celui de Brugada. Cette anomalie serait donc responsable de la mort subite des nourrissons et des enfants. Ces décès s'expliquent par des mutations dans la sous unité du canal sodique SCN5A ou dans celle du canal potassique (hERG et KvLQT1). Ces mutations entraînent des changements dans les courants de sodium et de potassium qui amplifient les hétérogénéités électriques intrinsèques dans le cœur, offrant ainsi un support, au déclenchement, respectivement, d'arythmies de réentrée (BRS) et de troubles de repolarisation aboutissant à l'allongement de l'intervalle QT et, en conséquence, à la genèse des torsades de pointes (TdP) pouvant aboutir, dans les deux cas à la fibrillation ventriculaire (FV). Dans le syndrome de Brugada, la réduction de la densité de courant sodique (sous unité SCN5A), provoque la perte du dôme du potentiel d'action dans l'épicarde, mais pas dans l'endocarde, créant ainsi une dispersion des repolarisations ventriculaires à travers la paroi cardiaque, ce qui entraîne un gradient de tension transmurale qui se manifeste dans l'électrocardiogramme (ECG) par une élévation du segment ST et des BBD. Dans ces conditions, la perte du dôme du potentiel d'action sur certains sites mais pas d'autres explique la genèse des tachycardies ventriculaires/fibrillation ventriculaires [19]. L'importance d'identifier les nourrissons et les enfants atteints de syndromes de Brugada et de syndrome du QT long réside dans le fait que la plupart des décès dus à ces défauts congénitaux peu-

vent être évités. Un simple ECG est souvent suffisant pour permettre le diagnostic et donc de prévenir le développement des événements arythmiques.

Lorsqu'un ECG avait été pratiqué avant le décès, les altérations électriques (sus-décalage du segment ST, BBD) étaient identiques à celles observées dans le syndrome de Brugada [36]. Ces auteurs ont trouvé des mutations de la sous unité du canal sodique SCN5A, le gène connu pour provoquer le syndrome de Brugada, ainsi que des mutations des gènes codant pour les canaux ioniques associés au syndrome du QT long. L'étude a porté sur dix familles. Des mutations ont été identifiées dans le canal SCN5A dans trois familles. Ces mutations sont responsables de la réduction de V^{max} de la phase 0 du potentiel d'action cardiaque du fait de la réduction de la densité des canaux sodiques comme décrit précédemment dans le syndrome de Brugada [23]. Sur la base de ces observations, les auteurs suggèrent que le syndrome de mort subite inexpliquée nocturne et le syndrome de Brugada sont phénotypiquement, génétiquement et fonctionnellement identiques et produisent le même désordre [31].

Dans une étude récente, [37], ont mis en évidence, par autopsie moléculaire, la cause du décès, entre septembre 1998 et octobre 2010, chez 173 sujets décédés de mort subite alors que l'autopsie classique réalisée au préalable était négative chez l'ensemble de ces sujets. Les auteurs ont recherché, par la technique de séquençage de l'ADN, des mutations de gènes susceptibles de provoquer le syndrome du QT long (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 et KCNE2) et la tachycardie ventriculaire catécholaminergique polymorphe. Ils ont démontré que les mutations canalaires étaient plus élevées chez les femmes (26/67 [38,8%]) que chez les hommes (19/106 [17,9%], p <.005). Le nombre de morts, survenant au cours d'exercice musculaire, était plus élevé dans le groupe des sujets de 1 à 10 ans (8/12 [66,7%]) par rapport au groupe de sujets de 11 à 20 ans (4/27 [14,8%], p = .002). En revanche, pour les morts au cours du sommeil, le nombre de sujets de 11 à 20 ans était plus élevé (9/25 [36,0%]) que celui des sujets de 1 à 10 ans (1/24 [4,2%], p = .01).

Les auteurs concluent qu'en cas de mort subite, l'autopsie moléculaire devrait être pratiquée lorsque l'autopsie classique est négative. Cette pratique de dépistage génétique permettra, en cas de découverte des mutations, de mettre en œuvre un traitement préventif chez les descendants, les descendants et les collatéraux de la victime présentant des mutations identiques.

De plus, [38], confirment la responsabilité des mutations des gènes de canaux ioniques cardiaques dans la survenue de morts subites inexpliquées. Ils suggèrent le rôle des facteurs de risque, notamment de certains médicaments, comme articaine qui augmente la sensibilité du canal muté d'au moins 10%. Les résultats de l'étude suggèrent que le dépistage moléculaire post-mortem est un outil important pour déterminer la cause de mort subite inexpliquée. Les auteurs insistent également sur une interaction fonctionnelle entre médicaments, polymorphismes et mutations des canaux ioniques dans le déclenchement de la mort subite.

Prévention de mort subite : L'ensemble des auteurs affirme que l'autopsie génétique dévoile les secrets de la mort subite cardiaque et permet de l'éviter chez les descendants et les descendants de la victime par une prise en charge appropriée.

PRISE EN CHARGE – TRAITEMENT

Dans un intéressant article, [39], proposent un schéma thérapeutique basé sur le caractère symptomatique ou non du BRS :

Chez le sujet symptomatique (mort subite récupérée), la pose d'un défibrillateur implantable est obligatoire

Chez le sujet asymptomatique, la prise en charge est basée sur l'existence ou non de mort subite ou de BRS dans la famille. Dans les deux cas, une stimulation ventriculaire programmée est réalisée. Si la stimulation est positive, la pose d'un défibrillateur implantable sera indispensable. Si la stimulation est négative, il est proposé de surveiller le patient chez qui toute fièvre doit être traitée et tous médicaments inhibiteurs de l'entrée cellulaire des ions Na⁺ évités. Les médicaments à éviter sont représentés par les antiarythmiques de classe Ic [40, 41], les anesthésiques locaux comme la bupivacaine et peut être aussi la ropivacaine [42, 43, 44]. En revanche la lidocaïne peut être utilisée. Dans tous les cas, lors de l'administration d'un anesthésique local, il faut éviter l'emploi des doses élevées et s'assurer de l'absence de passage intravasculaire. Enfin, en période postopératoire, un monitorage ECG doit être de rigueur permettant de surveiller le segment ST et la largeur des complexes QRS.

Parmi les médicaments rapportés dangereux et capables de démasquer le BRS, les psychotropes occupent une place importante. En effet, l'administration



des psychotropes comme la clomipramine, la maprotiline, la fluoxétine, la cyamémazine est contre-indiquée chez les patients atteints de BRS [45].

Le danger de l'administration des antidépresseurs tricycliques est confirmé par [25], qui précisent que ces substances sont connues pour induire des arythmies cardiaques aux doses supra-thérapeutique et même parfois à des doses thérapeutiques. Parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline, est connue pour induire une élévation du segment ST à l'ECG conduisant ainsi à démasquer le BRS. Le mécanisme par lequel les antidépresseurs induisent, chez un sujet porteur du phénotype associé au BRS, une mort subite n'est pas bien établie mais semble être en rapport avec l'inhibition, par l'amitriptyline, de l'entrée cellulaire des ions Na⁺. L'amitriptyline ne facilite, toutefois, le développement d'un substrat arythmogène que dans le cadre d'une prédisposition génétique en créant des hétérogénéités de repolarisation qui donnent lieu, lors de la phase 2 du potentiel d'action, à des réentrées et à une tachycardie ventriculaire [46].

TRAITEMENT : PLACE DES ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE IA : QUINIDINE

Certains auteurs préconisent le recours à la quinidine malgré les propriétés inhibitrices des canaux sodiques de cet antiarythmique. En effet, selon [47], la prévention de troubles du rythme ventriculaire dans le syndrome de Brugada (BRS) peut être obtenue avec la quinidine. Les auteurs indiquent que de faibles doses de quinidine ont été bien tolérées et étaient efficaces pour prévenir la récurrence de troubles du rythme ventriculaire, chez les sujets ayant un BRS.

Ces résultats sont confirmés dans d'autres études qui soulignent l'efficacité de la quinidine dans le traitement du BRS. En effet, [48] rapporte le cas d'un garçonnet de 3 ans atteint d'un syndrome de Brugada de type 2 qui a été admis à l'unité des soins intensifs cardiaques pour une fibrillation ventriculaire récupérée par choc électrique externe. Après une tentative infructueuse de réduire l'arythmie avec les antiarythmiques conventionnels tels que β-bloquants et amiodarone, une perfusion d'isoprénaline a été mis en place avec une stabilisation immédiate du rythme cardiaque. Après une période de surveillance, la perfusion a été arrêtée et de la quinidine par voie orale a été administrée. Le garçonnet suit son traitement avec la quinidine

depuis cet épisode qui date d'environ un an et n'a présenté aucun problème depuis cette date.

Les mécanismes d'action de l'isoprénaline et de la quinidine sont expliqués par [49, 50]. Ils précisent que dans le BRS, la survenue d'une fibrillation ventriculaire est due à l'hétérogénéité de la repolarisation. De ce fait, toute substance qui s'oppose à cette hétérogénéité peut réduire les récidives d'arythmies. C'est le cas de la stimulation sympathique qui peut inverser les modifications de l'ECG et réduire les récidives d'arythmie. C'est le cas également de la quinidine qui peut, par son action du blocage des canaux potassiques, réduire la récidive d'arythmie [49, 50].

CONCLUSION

L'autopsie moléculaire d'une victime de mort subite présumée cardiaque est un outil qui paraît remarquable et qui peut permettre de comprendre la cause du décès d'un enfant ou d'un sujet jeune.

Elle permet surtout dans un grand nombre de cas de poser un diagnostic et de mettre en place un suivi adéquat pour les proches de la victime afin d'éviter d'autres décès. En cas de Syndrome de Brugada avéré, une enquête familiale systématique reste nécessaire. Elle s'effectue par l'ECG et par le test à l'ajmaline ou à la flécaïnide. ■

RÉFÉRENCES

- [1] PRIORI SG, NAPOLITANO C, GIORDANO U, COLLISANI G, MEMMI M. BRUGADA syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*. 2000; 355: 808-9.
- [2] MCCAMMOND AN, BALAJI S. Management of Tachyarrhythmias in Children. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012 [Epub ahead of print]. Unexplained sudden death, focussing on genetics and family phenotyping. *Curr Opin Cardiol*. 2012. [Epub ahead of print]
- [3] DE SALVIA A, DE LEO D, CARTURAN E, BASSO C. Sudden cardiac death, borderline myocarditis and molecular diagnosis: evidence or assumption? *Med Sci Law*. 2011;51 Suppl 1:S27-9.
- [4] VELTMANN C, OSWALD H, BAUERSACHS J. [Brugada syndrome]. *Herzschriftmacherther Elektrophysiol*. 2012; 23: 225-30.
- [5] SCHIMPF R, YEN K, BORGREFFE M. [Sudden cardiac death in the young : How can disease recognition and prevent-

- tion in family members be improved?]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012; 23: 149-60.
- [6] SEMSARIAN C, HAMILTON RM. Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 145-50
- [7] RAJU H, BEHR ER. Unexplained sudden death, focussing on genetics and family phenotyping. *Curr Opin Cardiol.* 2012 Nov 2. [Epub ahead of print].
- [8] FISH FA, KANNANKERIL PJ. Diagnosis and management of sudden death in children. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24: 592-602.
- [9] TIAN XL, YONG SL, WAN X, WU L, CHUNG MK, TCHOU PJ, ROSENBAUM DS, VAN WAGONER DR, KIRSCH GE, WANG Q. Mechanisms by which SCN5A mutation N1325S causes cardiac arrhythmias and sudden death in vivo. *Cardiovasc Res.* 2004; 61: 256-67.
- [10] ZHANG T, YONG SL, DRINKO JK, POPOVIĆ ZB, SHRYOCK JC, BELARDINELLI L, WANG QK. LQTS mutation N1325S in cardiac sodium channel gene SCN5A causes cardiomyocyte apoptosis, cardiac fibrosis and contractile dysfunction in mice. *Int J Cardiol.* 2011; 147: 239-45.
- [11] KRISHNAN Y, ZHENG R, WALSH C, TANG Y, McDONALD TV. Partially dominant mutant channel defect corresponding with intermediate LQT2 phenotype. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35: 3-16.
- [12] WONG CH, KOO SH, SHE GQ, CHUI P, LEE EJ. Genetic variability of RyR2 and CASQ2 genes in an Asian population. *Forensic Sci Int.* 2009; 192: 53-5.
- [13] DURAKOVIĆ Z, DURAKOVIĆ MM, SKAVIĆ J. Arrhythmic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death in Croatians' young athletes in 25 years. *Coll Antropol.* 2011; 35: 793-6.
- [14] PELLNITZ C, GEIER C, PERROT A, DIETZ R, OSTERZIEL KJ, HAVERKAMP W. [Sudden cardiac death in familial hypertrophic cardiomyopathy. Identification of high-risk patients]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005; 130: 1150-4.
- [15] DI PAOLO M, LUCHINI D, BLOISE R, PRIORI SG. Post-mortem molecular analysis in victims of sudden unexplained death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2004; 25: 182-4.
- [16] WOLPERT C, VELTMANN C, SCHIMPF R, BORGGREVE M, HERRERA-SIKLODY C, PARADE U, STROTMANN C, RÜB N. [Short QT syndrome]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012; 23: 220-4.
- [17] ROSSENBACKER T, CARROLL SJ, LIU H, KUIPÉRI C, DE RAVEL TJ, DEVRIENDT K, CARMELIET P, KASS RS, HEID-BÜCHEL H. Novel pore mutation in SCN5A manifests as a spectrum of phenotypes ranging from atrial flutter, conduction disease, and Brugada syndrome to sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2004; 1:610-5.
- [18] ORETO G, CORRADO D, DELISE P, FEDELE F, GAITA F, GENTILE F, GIUSTETTO C, MICHELUCCI A, PADELETTI L, PRIORI S. [Doubts of the cardiologist regarding an electrocardiogram presenting QRS V1-V2 complexes with positive terminal wave and ST segment elevation. Consensus Conference promoted by the Italian Cardiology Society]. *G Ital Cardiol.* 2010; 11: 3S-22S.
- [19] NAM GB. Idiopathic Ventricular Fibrillation, Early Repolarization and Other J Wave-Related Ventricular Fibrillation Syndromes. *Circ J.* 2012. [Epub ahead of print]
- [20] BRUGADA P, BRUGADA J, Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report, *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-1396.
- [21] BRUGADA J, BRUGADA P, BRUGADA R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death—the Brugada syndrome. *Europace.* 1999; 1: 156-66.
- [22] CHOAKALINGAM P, CLUR SA, BREUR JM, KRIEBEL T, PAUL T, RAMMELOO LA, WILDE AA, BLOM NA. The diagnostic and therapeutic aspects of loss-of-function cardiac sodium channelopathies in children. *Heart Rhythm.* 2012 Chockalingam2 : S1547-5271.
- [23] HU D, BARAJAS-MARTINEZ H, BURASHNIKOV E, SPRINGER M, WU Y, VARRO A, PFEIFFER R, KOOPMANN TT, CORDEIRO JM, GUERCHICOFF A, POLLEVICK GD, ANTZELEVITCH C. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 270-8.
- [24] KOFUNE M, WATANABE I, ASHINO S, OHKUBO K, OKUMURA Y, KOFUNE T, NAKAI T, HIRAYAMA A. Action potential alternans in the right ventricular outflow tract in a patient with asymptomatic Brugada syndrome. *Circ J.* 2009; 73: 580-3.
- [25] MINOURA Y, DI DIEGO JM, BARAJAS-MARTÍNEZ H, ZYGMUNT AC, HU D, SICOURI S, ANTZELEVITCH C. Ionic and cellular mechanisms underlying the development of acquired Brugada syndrome in patients treated with antidepressants. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23: 423-32.
- [26] CAREY SM, HOCKING G. Brugada syndrome – a review of the implications for the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39: 571-7.
- [27] NAMDAR M, RODRIGUEZ-MANERO M, BRUGADA P. Haemochromatosis, sinus node dysfunction and Brugada syndrome – a ménage à trois of findings in one and the same patient: coincidence or causality? *Acta Cardiol.* 2012; 67: 249-51.
- [28] SHAHZAD S, KHORAMSHAH M, ASLANI A, FAZELIFAR AF, HAGHJOO M. Clinical and electrocardiographic predictors of positive response to the intravenous sodium channel blockers in patients suspected of the Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 2011 Sep 12. [Epub ahead of print]

- [29] MAKIYAMA T, AKAO M, HARUNA Y, TSUJI K, DOI T, OHNO S, NISHIO Y, KITA T, HORIE M. Mutation analysis of the glycerol-3 phosphate dehydrogenase-1 like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circ J.* 2008; 72: 1705-6.
- [30] VALDIVIA CR, UEDA K, ACKERMAN MJ, MAKIELSKI JC. GPD1L links redox state to cardiac excitability by PKC-dependent phosphorylation of the sodium channel SCN5A. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297: H1446-52.
- [31] GAW AC, LEE B, GERVACIO-DOMINGO G, ANTZELEVITCH C, DIVINAGRACIA R, JOCANO F Jr. Unraveling the Enigma of Bangungut: Is Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome (SUNDS) in the Philippines a Disease Allelic to the Brugada Syndrome? *Philipp J Intern Med.* 2011; 49: 165-176.
- [32] PERRIN MJ, GOLLOB MH. Genetics of Cardiac Electrical Disease. *008Can J Cardiol.* 2012 [Epub ahead of print]
- [33] Katarzyna MICHAUD, Maria DEL MAR LESTA, Patrice MANGIN, Florence FELLMANN. L'autopsie moléculaire de la mort subite cardiaque : de la salle d'autopsie au cabinet du praticien. *Rev Med Suisse* 2008;4:1590-1593.
- [34] SKINNER JR, CRAWFORD J, SMITH W, AITKEN A, HEAVEN D, EVANS CA, HAYES I, NEAS KR, STABLES S, KOELMEYER T, DENMARK L, VULETIC J, MAXWELL F, WHITE K, YANG T, RODEN DM, LEREN TP, SHELLING A, LOVE DR; Cardiac Inherited Disease Group New Zealand. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. *Heart Rhythm.* 2011 Mar;8(3):412-9. Epub 2010 Nov 9.
- [35] ANTZELEVITCH C. Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. *J Electrocardiol.* 2001;34 Suppl:177-81.
- [36] VATTA M, DUMAINE R, VARGHESE G, RICHARD TA, SHIMIZU W, AIHARA N, NADEMANEE K, BRUGADA R, BRUGADA J, VEERAKUL G, LI H, BOWLES NE, BRUGADA P, ANTZELEVITCH C, TOWBIN JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 337-45.
- [37] TESTER DJ, MEDEIROS-DOMINGO A, WILL ML, HAGLUND CM, ACKERMAN MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2012;87: 524-39.
- [38] KAUFERSTEIN S, KIEHNE N, PEIGNEUR S, TYTGAT J, BRATZKE H. Cardiac channelopathy causing sudden death as revealed by molecular autopsy. *Int J Legal Med.* 2012.
- [39] DENJOY Isabelle, EXTRAMIANA Fabrice, LUPOGLAZOFF Jean-Marc, LEENHARDT Antoine. Syndrome de Brugada. Encyclopédie Orphanet. Mai 2007.
- [40] BARAJAS-MARTÍNEZ HM, HU D, CORDEIRO JM, WU Y, KOVACS RJ, MELTSER H, KUI H, ELENA B, BRUGADA R, ANTZELEVITCH C, DUMAINE R. Lidocaine-induced Brugada syndrome phenotype linked to a novel double mutation in the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2008; 103: 396-404.
- [41] MAKITA N, BEHR E, SHIMIZU W, HORIE M, SUNAMI A, CROTTI L, SCHULZE-BAHR E, FUKUHARA S, MOCHIZUKI N, MAKIYAMA T, ITOH H, CHRISTIANSEN M, McKEOWN P, MIYAMOTO K, KAMAKURA S, TSUTSUI H, SCHWARTZ PJ, GEORGE AL Jr, RODEN DM. The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2219-29.
- [42] PHILLIPS N, PRIESTLEY M, DENNIS AR, UETHER JB. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by epidural bupivacaine. *Anesth Analg.* 2003; 97: 264-7.
- [43] VEROOY K, SICOURI S, DUMAINE R, HONG K, OLIVA A, BURASHNIKOV E, TIMMERMAN C, DELHAAS T, CRIJNS HJ, ANTZELEVITCH C, RODRIGUEZ LM, BRUGADA R. Genetic and biophysical basis for bupivacaine-induced ST segment elevation and VT/VF. Anesthesia unmasked Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2006; 3: 1074-8.
- [44] CAREY SM, Hocking G. Brugada syndrome – a review of the implications for the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39: 571-7.
- [45] ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREVE M et Als. Brugada syndrome: report of the second consensus conference, *Heart Rhythm,* 2005;2:429–440.
- [46] BRAHMI N, THABET H, KOURAICHI N, DRISS I, AMAMOU M. [Brugada syndrome and other cardiovascular abnormalities related to tricyclic antidepressants and related drugs intoxication]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007; 100: 28-33.
- [47] MÁRQUEZ MF, BONNY A, HERNÁNDEZ-CASTILLO E, DE SISTI A, GÓMEZ-FLORES J, NAVA S, HIDDEN-LUCET F, ITURRALDE P, CÁRDENAS M, TONET J. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: A case series and literature review. *Heart Rhythm.* 2012.
- [48] FURNISS G. Isoprenaline and quinidine to calm Brugada VF storm. *BMJ Case Rep.* 2012.
- [49] GRANT AO. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16 Suppl 1:S3-7.
- [50] SHIMIZU W, AIBA T, ANTZELEVITCH C. Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias. Long QT syndrome and Brugada syndrome. *Curr Pharm Des.* 2005;11(12):1561-72.