

Brugadas syndrom

Sammendrag

Bakgrunn. Brugadas syndrom ble første gang beskrevet i 1992. Det som begynte som en elektrokardiografisk kuriositet, har senere fått stor oppmerksomhet på grunn av høy risiko for plutselig død hos unge og ellers friske individer. Syndromet har vært gjenstand for stor interesse både innen klinisk forskning og basalforskning.

Syndromet er en arvelig arytrogen sykdom med karakteristiske elektrokardiografiske forandringer i form av ST-segmentelevation i de høyresidige prekordialavledningene (V1–V3) og økt risiko for polymorf ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer. Arvegangen er autosomt dominant, og hittil er det påvist en mutasjon hos bare 20–30 % av pasientene med Brugadas syndrom.

Materiale og metode. Med utgangspunkt i en kasuistikk diskuteres diagnostikk og behandling ved Brugadas syndrom basert på gjennomgang av litteratur fra et ikke-systematisk søk i PubMed.

Resultater og fortolkning. De elektrokardiografiske forandringene er ofte dynamiske eller skjult og kan fremprovoseres eller modifiseres av natriumkanalblokkere samt en rekke andre medikamenter, feber, alkohol, og kokain.

Den eneste effektive behandling for å forhindre plutselig død er implantasjon av defibrillator. Utfordringen for klinikerne er risikostratifikering og utvelgelse av de pasientene som trenger denne behandlingen. En rekke viktige spørsmål omkring dette er fortsatt ubesvart.

Fortsatt er det lite kunnskap om forekomst, diagnostiske kriterier og naturlig forløp hos barn.

Torbjørn Graven

tgraven@hnt.no
Hjertemedisinsk seksjon
Sykehuset Levanger
7600 Levanger

Jan P. Loennechen

Klinikk for hjertemedisin
St. Olavs Hospital

Trond P. Leren

Medisinsk genetisk laboratorium
Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet

Brugadas syndrom ble første gang beskrevet i 1992 og kjennetegnes ved atypisk høyre grenblokk med ST-elevasjon i de høyre prekordiale avledninger i elektrokardiogrammet (EKG), uten at det foreligger strukturell hjertesykdom (1). Til å begynne med ble det antatt å være en meget sjelden tilstand, men etter hvert har man oppdaget det i alle deler av verden, særlig synes forekomsten å være høy i Sørøst-Asia. Tilstanden oppfattes som en viktig årsak til plutselig hjertedød hos unge, åpenbart ellers friske individer (2). Det er derfor innlysende at det er av stor betydning at syndromet er kjent i det medisinske miljøet.

Materiale og metode

Med utgangspunkt i en kasuistikk, diskuterer vi diagnostikk og behandling ved Brugadas syndrom. Litteratur om syndromet er fremskaffet gjennom et ikke-systematisk søk på PubMed.

En 51 år gammel mann ble innlagt i sykehus etter en ulykke. Det ble tatt EKG som viste ST-elevasjon i avledningene V1–V3 og høyre grenblokk. Det ble anbefalt at fastlegen skulle kontrollere EKG, og dersom forandringene fortsatt var til stede, skulle han henvises til kardiolog med tanke på strukturelle forandringer i høyre ventrikkel. Vi fikk tilsendt EKG fra pasientens fastlege (fig 1a), et EKG som viste seg å være nærmest identisk med et EKG tatt 17 år tidligere (fig 1b), da pasienten var innlagt med diagnosen lungeemboli. Denne gang mistenkte vi at det dreide seg om Brugadas syndrom og det ble foretatt ytterligere undersøkelser. Nytt EKG (fig 2) viste fortsatt forandringer i de høyre prekordialavledninger. Holterregistrering viste sinusrytme med en del ventrikulære ekstrasystoler (VES), dels koblede (couplets) og enkelte episoder med tre i serie (triplets). Belastnings-EKG var upåfallende, bortsett fra forekomst av enkelte ventrikulære ekstrasystoler etter belast-

ning, men ingen under selve belastningen. Ekkokardiografi var normal, spesielt ingen tegn til patologiske forandringer i høyre ventrikkel. MR-undersøkelse av hjertet (funksjonsundersøkelse og kontrastinjeksjon med tanke på forsinket kontrastopptak (delayed enhancement)) var normal. Det ble sendt inn blodprøve til medisinsk-genetisk laboratorium ved Rikshospitalet, og denne undersøkelsen viste at pasienten var heterozygot for spleisesetemutasjonen 3991-1, G > C i intron 21 i SCN5A-genet. Denne mutasjonen påvirker RNA-spleising og vil føre til et unormalt protein.

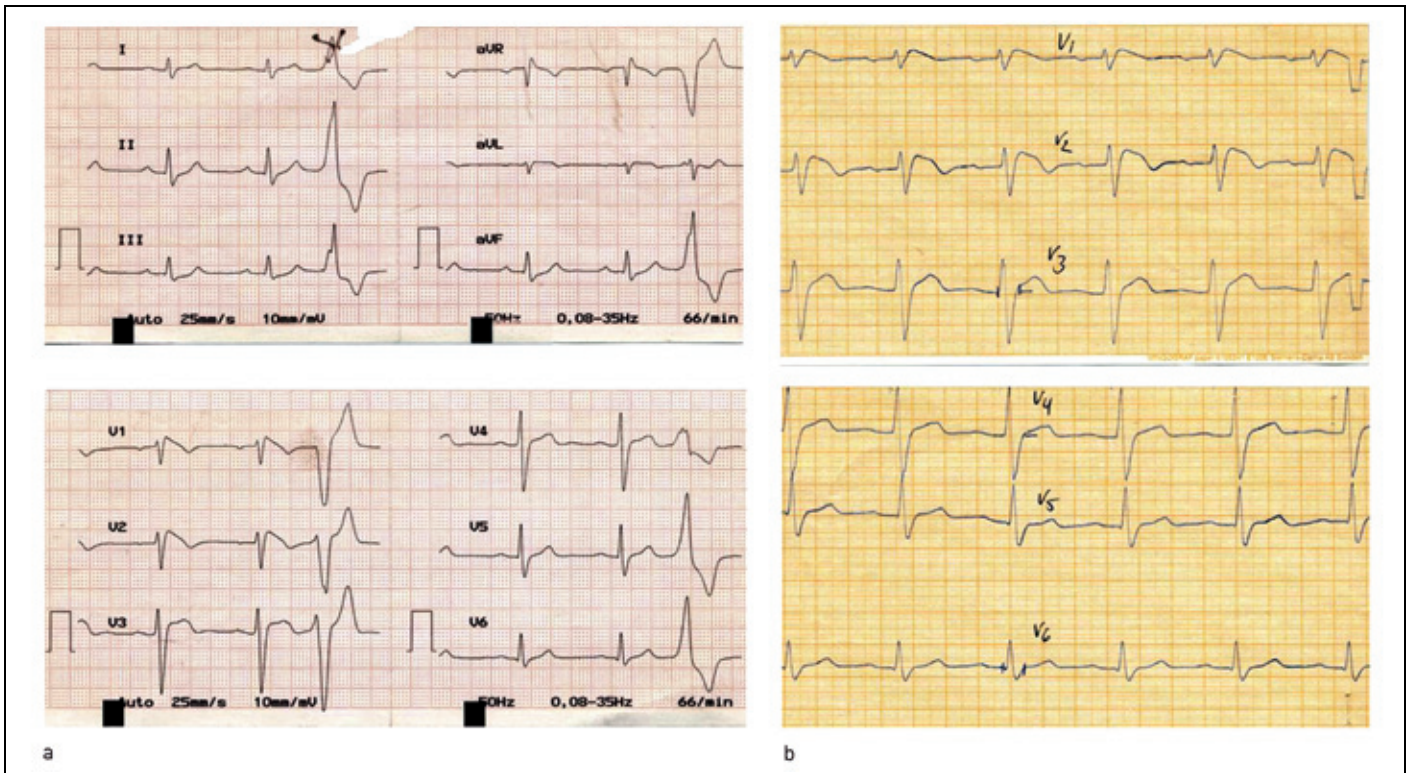
Pasienten ble så henvist til St. Olavs Hospital for elektrofysiologisk undersøkelse og vurdering med tanke på implantasjon av kardioverterdefibrillator (ICD, implantable cardioverter-defibrillator).

Elektrofysiologisk undersøkelse viste forlenget atrie-His-tid, ellers normale basalforhold. Det ble induert ventrikkelflimmer ved programmert stimulering i høyre ventrikkel (åtte impulser med intervall 400 ms etterfulgt av to impulser etter 240 ms og 200 ms). Pasienten mistet bevisstheten og ble ukomplisert elektrokonvertert. EKG i basal-situasjonen, og etter flekainid 150 mg intravenøst, viste AV-blokk grad I, høyre grenblokkmønster, sadelformet ST-hevning 1–3 mm i V1–V3 (type 2), ikke diagnostisk for Brugadas syndrom. EKG med V1–3 elektrodene forskjøvet ett intercostalrom kranialt, viste typiske forandringer (type 1) for Brugadas syndrom. Signalmidlet EKG var klart patologisk. Koronar angiografi var normal.

Det var ingen plutselige dødsfall eller tilfeller av hyppige besvimelser i nær familie. Pasienten opplyste om to episoder med svimmelhet, begge like etter at han hadde reiste seg opp, vurdert som ortostatisk betinget. Han hadde aldri besvimt, merket hjertebank eller opplevd brå oppvåkninger om natten. Han ble vurdert til ikke å ha hatt

Hovedbudskap

- Brugadas syndrom er en sjelden sykdom med høy risiko for alvorlig hjertearytmi
- Implantasjon av kardioverterdefibrillator er foreløpig eneste behandlingsalternativ
- ST-elevasjon i de høyresidige prekordialavledningene (V1–V3) i EKG er typisk



Figur 1 EKG (25 mm/s) registrert ved etterkontroll hos fastlegen (a) viste nærmest identiske forandringer som i EKG (50 mm/s) registrert av vår pasient i forbindelse med innleggelse for 17 år siden (b). PQ-tiden er forlenget og ST-segmentet er elevert med karakteristisk form og QRS-komplekset er breddeforøkt. Forenlig med type 1-EKG ved Brugadas syndrom

symptomer av sin hjertetilstand. Etter vurdering av rytmegruppen, ble det foreløpig ikke funnet indikasjon for kardioverterdefibrillator. Dette ble vurdert å være i overensstemmelse med internasjonale retningslinjer (3). Pasienten fikk beskjed om raskt å ta kontakt med lege i tilfelle bevissthetsforstyrrelser og å bruke medikamenter for å senke kroppstemperaturen ved febersykdom. Han fikk ellers råd om å leve normalt. Kontroll hos hjertespesialist ble planlagt etter ett år.

Epidemiologi

Prevalensen av Brugadas syndrom estimeres til fem per 10 000, og ser man bort fra ulyk-

ker, er syndromet en av de hyppigste dødsårsaker blant menn under 40 år, spesielt i land der syndromet er endemisk (2). Tilstanden antas å være mye sjeldnere i Europa og USA. Fordi EKG-forandringene kan forekomme intermitterende, er det vanskelig å estimere den riktige prevalensen av sykdommen. Selv om sykdommen er autosomt dominant arvelig, er det åtte ganger så mange menn som kvinner som har kliniske manifestasjoner (4). Årsaken til dette er ukjent.

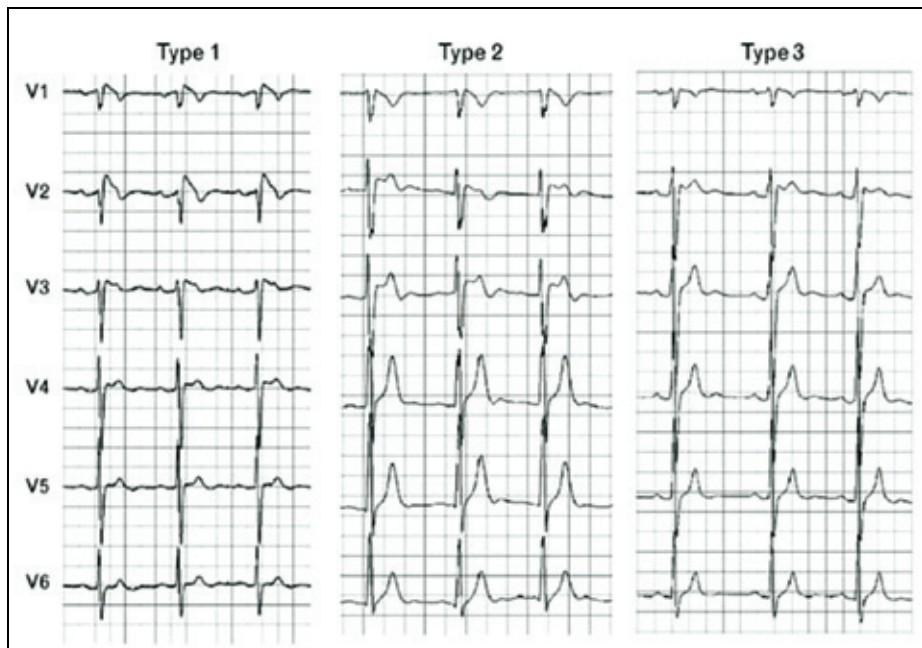
Diagnostikk

Det skiller mellom tre ulike repolarisasjonsmønstre i de høyresidige prekordialavledningene i EKG. Type 1 er diagnostisk for

Brugadas syndrom, og EKG viser ST-elevasjon på minst 2 mm med buet form i minst to av de tre høyresidige prekordialavledningene (V1–V3) etterfulgt av en negativ T-bølge (fig 1a og 1b). I tillegg foreligger inkomplett eller komplett høyre grenblokk. Diagnosen Brugadas syndrom er sikker når det foreligger type 1 ST-forandringer i EKG og når en av følgende tilleggskriterier er til stede: dokumentert ventrikkelflimmer (VF), polymorf ventrikkeltakykardi (VT), familieanamnese med plutselig hjertedød under en alder av 45 år, familiemedlemmer med type 1 EKG-forandringer, induserbar VT ved programmert elektrisk stimulering, synkope eller søvnapne (2). Man skiller mellom Brugadas



Figur 2 EKG (50 mm/s) av pasienten i forbindelse med aktuelle undersøkelser. Her er registreringen best forenlig med type 2-EKG ved Brugadas syndrom. Ved siden av repolarisasjonsforstyrrelser ses også forlengelse av P-bølgen, PQ- og QRS-intervallene



Figur 3 Eksempler (25 mm/s) på de tre forskjellige typene EKG-morfologi (4)

syndrom der det foreligger EKG-forandringer og i tillegg et av disse tilleggskriteriene, og pasienter med Brugada-mønster i EKG uten noen av tilleggskriteriene. Disse får ikke diagnosen Brugadas syndrom.

I de tilfellene EKG-manifestasjonene ved Brugadas syndrom er skjult, kan disse noen ganger fremprovoseres ved å gi en natriumkanalblokker (for eksempel flekainid 2 mg/kg, maksimum 150 mg) intravenøst. Det er imidlertid viktig å være klar over at sensitiviteten av denne testen er ukjent, men helt sikkert lavere enn 100 % (4). En studie viste en sensitivitet på 77 % blant en subgruppe av pasienter som var bærere av en mutasjon i SCN5A- genen (5). Hos asymptotiske pasienter med type 1-mønster i EKG, avstår man vanligvis fra provokasjonstest, da den ikke gir noen vesentlig tilleggsinformasjon. EKG-mønsteret kan også oppstå under inn-

flytelse av flere eksterne faktorer, som ved overdose av trisykliske antidepressiver, feber, kokain, anestetika etc. (6). Det er uklart om disse pasientene har høyere eller lavere risiko for plutselig død.

Type 2 ST-segmentelevation har et salrygget utseende med høy utgang på ≥ 2 mm og laveste punkt elevert ≥ 1 mm og med positiv eller bifasisk T-bølge. Type 3 har enten salrygget eller oppoverbøyd ST-segmentelevation på < 1 mm (fig 3) (4). Alle tre ulike EKG-mønstre kan observeres hos en og samme pasient når EKG er tatt på ulike tidspunkter, som hos vår pasient (fig 1 og 2). Dette er det viktig å være klar over. Spesielt EKG-mønster type 2 og 3 kan lett få en uspesifikk klassifikasjon, og dermed kan diagnosen lett overses.

Det er viktig å være klar over at en rekke andre tilstander kan føre til liknende EKG-

forandringer som ved Brugadas syndrom (2, 7). Det er også verdt å merke seg at det kan oppstå Brugada-liknende EKG-forandringer etter kardioversjon (8). Også hos veltrente idrettsutøvere kan man se ST-elevasjon i de høyresidige prekordeialavledningene (fig 4), men disse skiller seg fra Brugadas syndrom ved at ST-segmentet er oppadstigende eller horisontalt og ikke påvirkes av natriumkanalblokkere (2).

Også depolarisasjonsforstyrrelser med forlenget P-bølge, PR- og QRS-intervall ses ofte, spesielt hos pasienter med SNC5A-mutasjon (9). Også vår pasient hadde forlengelse av disse tidsintervallene (fig 2).

Genetikk

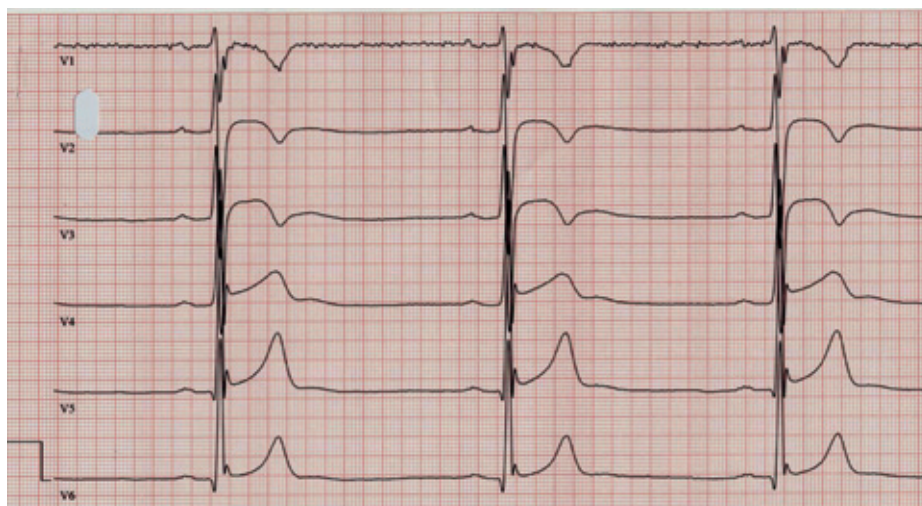
Arvegangen er autosomt dominant. Det første og eneste genet som er blitt knyttet til Brugadas syndrom, er SCN5A som koder for den kardielle natriumkanalen (10). Mutasjoner i SCN5A reduserer tilgangen på natriumioner og forstyrrer ionebalansen til aksjonspotensialet og danner grunnlaget for hjerterytmeforstyrrelse i form av ventrikeltakykardier og ventrikelflimmer (11). SNC5A-mutasjoner er blitt påvist hos ca. 25 % av pasientene, noe som indikerer at mutasjoner også i andre gener kan forårsake sykdommen (12).

Risikostratifisering og behandling

Brugadas syndrom debuterer ofte med synkope og plutselig død. Det er typisk at dette oppstår ved hvile, under søvn og kan trigges av feber, store måltider og stort alkoholinntak (13, 14). Eneste effektive behandling for å forhindre plutselig død, er implantasjon av implanterbar kardioverterdefibrillator. Utfordringen for klinikerne er å definere hvilke pasienter som trenger slik defibrillator profylaktisk. Risikostratifisering for å kunne identifisere de pasientene med risiko for plutselig død har vært et av målene for forskningen på Brugadas syndrom (15, 16). Undersøkelser hittil har vist at pasienter med spontant patologisk EKG og synkope i sykehistorien, er de med høyest risiko (17). Hos disse pasientene er det vist at kardioverterdefibrillator er effektiv primærprofylakse (18).

Flere ikke-invasive parametere er blitt undersøkt med tanke på risikostratifisering hos pasienter med Brugadas syndrom. De fleste parametere har manglet tilstrekkelig positiv prediktiv verdi for å identifisere kandidater for behandling med kardioverterdefibrillator. En relativt ny undersøkelse indikerte at kombinasjonen av senpotensialer og spontane forandringer av ST-segmentet i EKG var assosiert med høy risiko for senere hendelser (19). Det er imidlertid nødvendig med flere og større studier før dette kan etableres i klinisk praksis.

Enda mer usikkert er rollen til programmert elektrisk stimulering for å identifisere høyrisikopasienter. Det foreligger divergerende resultater, og ut fra litteraturen er det lite



Figur 4 EKG (50 mm/s) med prekordeialavledningene registrert hos friidrettsutøver med langdistanseløping som favorittgren

som tyder på at denne invasive undersøkelsen har noen rolle i risikostratifisering ved Brugada's syndrom (20). Amerikanske og europeiske retningslinjer heller til at programmert elektrisk stimulering ikke er egnet for risikostratifisering ved Brugada's syndrom (3).

Hos asymptomatiske pasienter for øvrig er det ulike oppfatninger vedrørende implantasjon av kardioverterdefibrillator (3). Nyttene er dårligere dokumentert, og det er sannsynligvis klokt å være tilbakeholden og i alle fall ta med pasienten på råd.

Pasienter med dokumentert ventrikkelta-kykardi som ikke har ført til hjertestans, bør vurderes for implantasjon (3).

Det foreligger ingen definitive data på at medikamentell behandling er effektiv ved Brugada's syndrom (4). Betablokkere og amiodaron har ikke vist sikker effekt (1). Flere andre medikamenter er undersøkt, og det er rapportert at kinidin kan føre til en normalisering av ST-segmentet hos pasienter med Brugada's syndrom (21). Det foreligger imidlertid få kliniske studier som har undersøkt effekten av kinidin (22). Det er nødvendig med flere gode kliniske undersøkelser for å etablere effekten av ulike medikamenter.

Generelle anbefalinger

Flere medikamenter er rapportert å forsterke ST-elevasjonen i EKG ved Brugada's syndrom. Det er åpenbart at disse medikamentene bør unngås. Det dreier seg om antiarytmika klasse Ia, Ic, betablokkere, trisykliske antidepressiver, lokalanestetika, propofol, litium og kokain med flere (4).

Feber har vist seg å være trigger for fatale hendelser, og det anbefales å senke kroppstemperaturen ved febersykdom ved hjelp av medikamenter hos alle pasienter med dette syndromet.

I henhold til publiserte retningslinjer anbefales det å være tilbakeholden med sportslige aktiviteter (23).

Brugada's syndrom er en viktig differensialdiagnose ved synkope. Eneste behandlingsalternativ er implantasjon av kardioverterdefibrillator, noe som kan være livreddende. Det er derfor av stor betydning at de som driver med utredning av synkope kjenner til syndromet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–6.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–70.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385–e484.
4. Rossenbacker T, Priori SG. The Brugada syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 163–70.
5. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N et al. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 857–64.
6. Wilde AM, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23: 1648–54.
7. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128–35.
8. Kok LC, Mitchell MA, Haines DE et al. Transient ST elevation after transthoracic cardioversion in patients with hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 2000; 85: 878–81, A9.
9. Smits JP, Eckardt L, Probst V et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 350–6.
10. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–6.
11. Antzelevitch C, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2000; 33 (suppl): 33–9.
12. Hong K, Antzelevitch C, Brugada P et al. Brugada syndrome: 12 years of progression. *Acta Med Okayama* 2004; 58: 255–61.
13. Gavrielatos G, Letsas KP, Pappas LK et al. Brugada electrocardiographic pattern induced during therapeutic hypothermia. *Lancet* 2007; 369: 78.
14. Tan HL, Meregalli PG. Lethal ECG changes hidden by therapeutic hypothermia. *Lancet* 2007; 369: 78.
15. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73–8.
16. Eckardt L. Gender differences in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 422–4.
17. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–7.
18. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 334–44.
19. Ikeda T, Takami M, Sugi K et al. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 396–403.
20. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007; 28: 2126–33.
21. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731–7.
22. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853–60.
23. Heidebuchel H, Corrado D, Biffi A et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 676–86.

Manuskriptet ble mottatt 23.1. 2008 og godkjent 21.8. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.