

Utajona postać zespołu Brugadów — dylematy terapeutyczne

Beata Uziębło-Życzkowska, Grzegorz Gielerak, Dariusz Michałkiewicz

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek rodziny, w której u 2 osób po wykonaniu testu prowokacji farmakologicznej z ajmaliną rozpoznano utajoną postać zespół Brugadów. Rokowanie osób z tą postacią zespołu jest wciąż przedmiotem wielu dyskusji, w efekcie sposób postępowania z takimi pacjentami jest nieustalony. Autorzy zwracają uwagę na wątpliwości i dylematy pojawiające się w takich przypadkach podczas podejmowania decyzji o agresywnej terapii, jaką jest wszczepienie kardiowertera–defibrylatora. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 3: 159–163)

Słowa kluczowe: utajona postać zespołu Brugadów, wszczepienie kardiowertera–defibrylatora

Wstęp

W ostatnich latach szczególnie dużo mówi się o należącym do elektrycznych chorób serca zespole Brugadów. Ta opisana stosunkowo niedawno (1992 r.) jednostka chorobowa budzi bardzo duże zainteresowanie na całym świecie ze względu na groźny przebieg prowadzący do nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*). Ponadto występuje w szczególności w populacji osób młodych, dlatego dokładne poznanie patomechanizmów choroby oraz sposobów jej leczenia stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej kardiologii. Obecnie zespół Brugadów rozpoznaje się coraz częściej, jednak pomimo wielu nowych badań wciąż istnieją kontrowersje dotyczące przede wszystkim diagnozowania utajonej formy zespołu, stratyfikacji ryzyka osób bezobjawowych oraz możliwości terapeutycznych. Trudności w rozpoznawaniu zespołu Brugadów wynikają z faktu, że jego elektrokardiograficzne cechy są dynamiczne. U tego samego pacjenta zapis EKG zmienia się, przyjmując postać uniesienia odcinka ST typu 1, 2 bądź 3. Co więcej, okresowo

zapis EKG jest prawidłowy — cechy typowe dla zespołu Brugadów znikają. Ponadto zmiany w EKG mogą podlegać wpływom różnych czynników, jak chociażby temperatura ciała [1, 2] czy napięcie układu autonomicznego [3, 4]. W kolejnych badaniach udowodniono również, że pod wpływem innych środków (tab. 1) może dochodzić do nasilenia zmian w EKG typowych dla zespołu Brugadów.

Istnienie dużej grupy osób z utajoną postacią zespołu Brugadów, a więc takich, u których cechy elektrokardiograficzne zespołu Brugadów ujawniają się tylko po wykonaniu testu prowokacji farmakologicznej z blokerem kanału sodowego, jest przyczyną niedoszacowania częstości występowania tej choroby. Trudności z rozpoznaniem tej utajonej postaci zespołu sprawiają, że duża część osób pozostaje niezdiagnozowana. Ujawnienie ukrytych cech elektrokardiograficznych zespołu Brugadów jest możliwe dzięki zastosowaniu specyficznych testów prowokacji farmakologicznej. Rokowanie osób z utajoną postacią tego zespołu jest wciąż przedmiotem wielu dyskusji, w efekcie sposób postępowania z takimi pacjentami jest nieustalony.

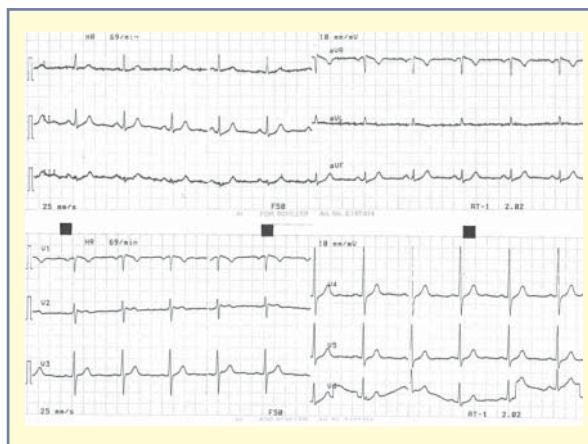
Adres do korespondencji: Dr med. Beata Uziębło-Życzkowska, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, Szaserów 128, 04–141 Warszawa 44, tel.: (22) 681 63 89, e-mail: buzieblo-zyczkowska@wim.mil.pl

Tabela 1. Środki, które mogą ujawniać utajone zmiany elektrokardiograficzne typowe dla zespołu Brugadów [5]

I. Leki antyarytmiczne
1. Leki blokujące kanał sodowy
— Leki klasy 1c (flekainid, pilsikainid, propafenon)
— Leki klasy 1a (ajmalina, prokainamid, disopiramid)
2. Leki blokujące kanał wapniowy
— Werapamil
3. Leki beta-adrenolityczne
— Propranolol i inne
II. Leki przeciwdławicowe
1. Leki blokujące kanał wapniowy
— Nifedypina, diltiazem
2. Nitraty
— Nitrogliceryna, diazotan izosorbidu
3. Agoniści kanału potasowego
— Nikorandil
III. Leki psychotropowe
1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
— Amitryptylina, nortryptylina, dezypramina, klomipramina
2. Czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne
— Maprotylina
3. Fenotiazyny
— Perfenazyna
4. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny
— Fluoksetyna
IV. Inne leki
1. Antagoniści receptora histaminowego H1
— Dimenhidrynat
2. Zatrucie kokainą
3. Zatrucie alkoholem

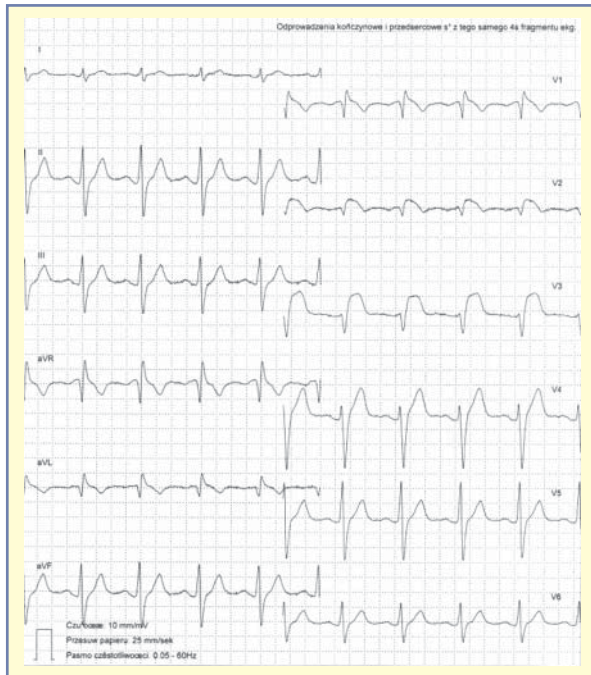
Opis przypadku

Poniżej przedstawiono przypadek rodziny, w której u 2 osób rozpoznano utajoną postać zespołu Brugadów. Pierwszym członkiem rodziny, u którego wykonano test prowokacji farmakologicznej z dożylnym podaniem ajmaliny, był 52-letni mężczyzna. Pacjent został przyjęty do Pracowni Hemodynamicznej Kliniki Kardiologii w trybie ostrego dyżuru z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. W wywiadzie od kilku dni przed przyjęciem odnotowano gorączkę do 39°C połączoną z biegunką i bólami nadbrzusza. Powodem skierowania pacjenta były zmiany w zapisie EKG opisywane przez lekarza rejonowego jako uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V1–V3 (brak zapisu). W momencie

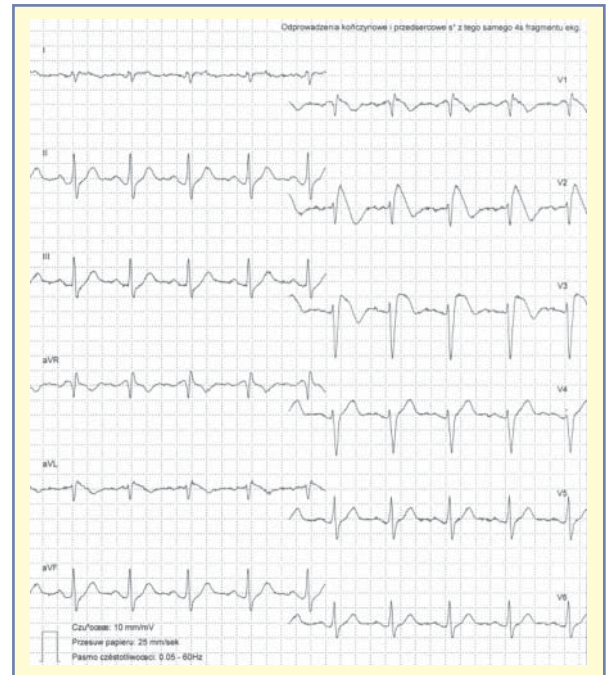


Rycina 1. Zapis 12-odprowadzeniowego EKG u 52-letniego pacjenta przyjętego z utrzymującym się bólem nadbrzusza (nieobecne opisywane wcześniej uniesienia ST). Zapis 25 mm/s

przyjęcia do kliniki nie obserwowano opisywanych wcześniej uniesień ST (ryc. 1), enzymy martwicy mięśnia sercowego (troponina, CK MB) nie były podwyższone. W koronarografii wykonanej ze względu na utrzymujące się dolegliwości bólowe uwidocznił się prawidłowy obraz tętnic wieńcowych. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości ścian lewej komory, nie rejestrowano również istotnej hemodynamicznej wady zastawkowej. Był to pacjent bez rodzinnego wywiadu w kierunku nagłego zgonu sercowego. Zgłaszał jedynie omdlenia o dwójakim charakterze. Część epizodów omdleń wskazywała na typowy charakter odruchowy, ale pacjent zgłaszał też dwukrotnie epizody omdleń, które wystąpiły w pozycji siedzącej. We wcześniej wykonanych badaniach wykluczono neurologiczne przyczyny omdleń. Ze względu na opisywane zmiany elektrokardiograficzne zdecydowano o wykonaniu testu prowokacji farmakologicznej w diagnostyce zespołu Brugadów. Test przeprowadzono, podając dożylnie ajmalinę w dawce 1 mg/kg mc. w ciągu 5 minut. Uzyskano diagnostyczny typ 1 zmian elektrokardiograficznych (ryc. 2). Z uwagi na wątpliwości związane z kliniczną manifestacją objawów (omdlenia o charakterze odruchowym?) wykonano badanie elektrofizjologiczne, biorąc pod uwagę jego wciąż wysoką pozycję w stratyfikacji ryzyka w aktualnie obowiązującym raporcie ekspertów [1]. W trakcie badania elektrofizjologicznego (EPS, *electrophysiology study*) programowaną stymulacją z koniuszka i drogi odpływu prawej komory, w tym także stosując wlew z isuprelu, nie sprowokowano arytmii



Rycina 2. Zapis 12-odprowadzeniowego EKG u 52-letniego pacjenta po podaniu ajmaliny dożylnie (fragment zapisu EKG metodą Holtera). Zapis 25 mm/s. W odprowadzeniach V1–V3 widoczne cechy typu 1 zmian EKG opisywanych w zespole Brugadów



Rycina 3. Zapis 12-odprowadzeniowego EKG u 26-letniej pacjentki po podaniu ajmaliny dożylnie (fragment zapisu EKG metodą Holtera). Zapis 25 mm/s. W odprowadzeniach V1–V3 widoczne cechy typu 1 zmian EKG opisywanych w zespole Brugadów

komorowej. W wykonanym 24-godzinnym 12-odprowadzeniowym monitorowaniu EKG nie rejestrowano groźnych arytmii komorowych. Przeprowadzono rozmowę z pacjentem, przedstawiając istniejące wskazania (klasy IIa) do wszczepienia kardiowertera–defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Ostatecznie pacjent nie wyraził zgody na proponowany zabieg.

Biorąc pod uwagę rodzinny charakter prezentowanej jednostki chorobowej, diagnostykę w kierunku zespołu Brugadów zaproponowano członkom najbliższej rodziny pacjenta. Na badania zgłosiły się 2 córki. U obu w zapisie spoczynkowego EKG nie obserwowano zmian typowych dla zespołu Brugadów. Test prowokacji farmakologicznej przeprowadzono typowo jak wyżej. U pierwszej z córek, 23-letniej, wynik testu prowokacyjnego z ajmaliną był ujemny. U pacjentki nie występowały objawy ze strony układu krążenia.

Druga, 26-letnia córka zgłaszała epizody omdleń o typowym charakterze wazowagalnym. Po podaniu ajmaliny uzyskano u niej typ 1 zmian EKG typowy dla zespołu Brugadów (ryc. 3). W wykonanym badaniu elektrofizjologicznym, podobnie jak u ojca, nie sprowokowano komorowych zaburzeń rytmu. W przeprowadzonym 24-godzinnym 12-od-

prowadzeniowym monitorowaniu EKG również nie rejestrowano groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Przeprowadzona diagnostyka neurologiczna nie ujawniła neurologicznego podłoża omdleń. Biorąc pod uwagę brak udokumentowanych spontanicznych zmian EKG typowych dla zespołu Brugadów oraz brak jednoznacznych objawów klinicznych (omdlenia o charakterze odruchowym), po rozmowie z pacjentką odstąpiono od dalszego leczenia inwazyjnego. Pacjentka pozostawała pod obserwacją. Po 16 miesiącach od wykonania próby prowokacyjnej pojawiły się u niej 2 epizody pełnej utraty przytomności poprzedzone uczuciem silnego kołatania serca. Charakter omdleń był według relacji pacjentki zupełnie odmienny od zgłaszanych wcześniej objawów. W efekcie tego wspólnie z pacjentką podjęto decyzję o wszczepieniu ICD. W dotychczasowej obserwacji trwającej 3 lata wystąpiły kilkakrotnie epizody zasłabnięć w sytuacjach typowych dla omdleń wazowagalnych. Pacjentka nie miała powikłań w trakcie ciąży i porodu. W wykonywanych regularnych kontrolach ICD nie rejestrowano epizodów groźnej arytmii komorowej wymagającej interwencji urządzenia, nie wystąpiły także wyładowania nieadekwatne. U siostry pacjentki, jak dotychczas, nie odnotowano dolegliwości ze stro-

ny układu krążenia. U ojca sporadycznie występują omdlenia o charakterze odruchowym.

Dyskusja

Bardzo trudno ocenić rokowanie osób z utajoną postacią zespołu Brugadów, czyli tych, u których ujawniają się cechy elektrokardiograficzne tego zespołu tylko po teście prowokacji farmakologicznej. Tymczasem problem dotyczy szerokiej grupy pacjentów. W dużych badaniach [6–9] odsetek pacjentów ujawniających elektrokardiograficzne cechy zespołu Brugadów tylko po teście prowokacyjnym w stosunku do całej populacji osób z rozpoznaniem zespołem wyniósł od 29,3% [8] do aż 54,5% [9]. Jak widać, utajona postać zespołu Brugadów stanowi blisko połowę całej populacji chorych z tym zespołem. Dane dotyczące rokowania w tej grupie nie są jednoznaczne. W obecnych zaleceniach [5] dużą rolę przypisuje się wynikowi EPS w stratyfikacji ryzyka osób z zespołem Brugadów. Wykazano efektywność tego badania w przewidywaniu incydentów sercowych u osób bezobjawowych [6, 10]. Jednak nie wszyscy potwierdzają znaczenie EPS w przewidywaniu wystąpienia incydentów sercowych u osób z zespołem Brugadów (zarówno objawowych, jak i bezobjawowych) [7, 11]. Mimo że wykonanie EPS zaleca się u osób bezobjawowych ze spontanicznie ujawnianymi zmianami elektrokardiograficznymi w celu kwalifikacji do wszczepienia ICD [5], to wyniki dotyczące jego wartości w przewidywaniu incydentów sercowych u osób bezobjawowych z typowym elektrokardiograficznym obrazem zespołu Brugadów są nadal sprzeczne. W badaniu FINGER [9], które obejmowało ponad 1000 pacjentów z zespołem Brugadów z 4 krajów Europy, nie udowodniono, żeby wynik badania elektrofizjologicznego miał jakiegokolwiek znaczenie w stratyfikacji ryzyka osób z tą jednostką chorobową [9]. W badaniu PRELUDE [12], do którego włączono 308 kolejnych chorych z zespołem Brugadów, u których stwierdzono typ 1 zmian w EKG (spontaniczny lub indukowany), arytmia komorowa indukowana w badaniu elektrofizjologicznym również nie była czynnikiem przepowiadającym jej wystąpienie w okresie obserwacji. W badaniu tym w analizie wieloczynnikowej stwierdzono natomiast, że jedynie utrata przytomności w wywiadzie, spontaniczny typ 1 w EKG (HR 4,94), okres refrakcji komór < 200 ms (HR 3,91) i fragmentacja QRS (HR 4,94) są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzenia arytmicznego u chorych z zespołem Brugadów. Badania obejmujące duże populacje osób z zespołem Brugadów w krajach ich endemicznego wystę-

powania nie wykazują istotnej różnicy w rokowaniu pomiędzy osobami ze spontanicznymi typowymi dla tego zespołu zmianami EKG w stosunku do osób ujawniających te cechy tylko po teście prowokacyjnym [8, 13]. Inni podają, że rokowanie w grupie pacjentów z utajoną postacią zespołu Brugadów jest lepsze niż u osób ze spontanicznie ujawnianymi jego elektrokardiograficznymi cechami [14, 15]. Jednak spontaniczny elektrokardiograficzny obraz zespołu Brugadów jest postulowany jako czynnik ryzyka incydentów sercowych jedynie w połączeniu z przebyłym nagłym zatrzymaniem krążenia (SCA, *sudden cardiac arrest*) [8, 9, 11, 13], wywiadem omdleń [9, 11] lub wywiadem rodzinnym zespołu Brugadów [8]. Tylko pojedyncze badania wskazują na rolę spontanicznych zmian EKG w rokowaniu osób z zespołem Brugadów jako niezależnego czynnika ryzyka zdarzeń sercowych [7, 14]. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy można więc powiedzieć, że osoby, które przebyły SCA lub mają omdlenia w wywiadzie, cechują się wysokim ryzykiem zdarzeń sercowych, niezależnie od tego, czy ujawniają się u nich zmiany w EKG typowe dla zespołu Brugadów spontanicznie, czy tylko po prowokacji farmakologicznej. Więcej jest kontrowersji w stosunku do oceny rokowania osób bezobjawowych z utajoną postacią zespołu Brugadów, jednak ryzyko nagłego zgonu sercowego u tych osób również istnieje. We wciąż obowiązującym raporcie ekspertów z 2005 roku [5] u osób z omdleniami, które prezentują typ 1 zmian EKG tylko po teście prowokacyjnym, należy rozważyć implantację ICD (zalecenie klasy IIa). Na podstawie prezentowanego przypadku autorzy chcieli pokazać, jak trudna i nie do końca jednoznaczna jest decyzja wszczepienia ICD u młodej osoby. Oczekiwany długi okres życia, a w związku z tym potencjalnie wiele zabiegów wymiany samego kardiowertera oraz elektrody, jest dużym obciążeniem i zagrożeniem dla pacjenta. Ponadto powtarzające się interwencje urządzenia, u około 20–30% nieadekwatne, mają olbrzymi wpływ na psychikę młodego człowieka i w konsekwencji dramatycznie pogarszają jakość życia, a nawet mogą prowadzić do samobójstw [16]. Dlatego niezwykle ważne jest odpowiednie programowanie granic stref rozpoznania arytmii, w tej grupie chorych jedynie strefy migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*) \geq 200/min. W prezentowanym przypadku młodej dziewczyny pozwoliło to uniknąć nieadekwatnych wylądowań, zwłaszcza że decyzja o wszczepieniu urządzenia była podejmowana przed planowaną przez nią ciążą. Nie sposób pominąć możliwych konsekwencji wynikających z pogorszenia komfortu życia, głównie w sferze psychicznej młodej osoby. Brak koniecz-

ności interwencji wszczepionego urządzenia w ciągu trwającej dotychczas 3-letniej obserwacji dodatkowo uzasadnia postawienie pytania o słuszność podjętej decyzji. Ojciec dziewczyny, który nie wyraził zgody na podobny zabieg, dotychczas pozostaje bez incydentów sercowo-naczyniowych, a jednocześnie bez niedogodności związanych z imlantowanym urządzeniem. Mając jednak na uwadze możliwe groźne konsekwencje rozpoznanej jednostki chorobowej [17], taka metoda leczenia musi być poważnie rozważana zwłaszcza w świetle wciąż obowiązujących zaleceń [5].

Piśmiennictwo

- Zaidi A.N. An unusual case of Brugada syndrome in a 10-year-old child with fevers. *Congenit. Heart Dis.* 2010; 5: 594–598.
- Tsarouhas K., Papalexis P., Kafantaris I. i wsp. Electrocardiographic findings compatible with Brugada syndrome in a patient with febrile respiratory infection. *Hippokratia* 2010; 14: 221–223.
- Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. i wsp. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1061–1070.
- Wichter T., Matheja P., Eckardt L. i wsp. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002; 105: 702–706.
- Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. i wsp. Brugada Syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659–670.
- Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C., Towbin J.A., Nade-manee K., Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73–78.
- Eckardt L., Probst V., Smits J.P.P. i wsp. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257–263.
- Kamakura S., Ohe T., Nakazawa K. i wsp. For the Brugada Syndrome Investigators In Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2009; 2: 495–503.
- Probst V., Veltmann C., Eckardt L. i wsp. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635–643.
- Imaki R., Niwano S., Fukaya H. i wsp. Predictive impact of the inducibility of ventricular fibrillation in patients with Brugada-type ecg. *Int. Heart J.* 2006; 47: 229–236.
- Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347.
- Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. i wsp. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 37–45.
- Takagi M., Yokoyama Y., Aomuma K., Aihara N., Hiraoka M., for the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18: 1244–1251.
- Brugada J., Brugada R., Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092–3096.
- Gehi A.K., Duong T.D., Metz L.D., Gomes J.A., Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 577–583.
- Wolf M.J., Zeltser I.J., Salerno J. i wsp. Electrical storm in children with an implantable cardioverter defibrillator: clinical features and outcome. *Heart Rhythm* 2007; 4: S43.
- Uziębło-Życzkowska B., Kubik L., Michalkiewicz D., Makowski K., Cholewa M. Cardiac arrest with subsequent permanent anoxic brain damage in a patient with the Brugada syndrome. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 977–981.