

# Zmiany ST-T o typie zespołu Brugadów po podaniu dowieńcowym acetylocholiny u młodego mężczyzny z bólami w klatce piersiowej

ST segment elevation typical for Brugada syndrome after intracoronary acetylcholine injection with retrosternal pain in history

Stanisław Jankiewicz<sup>1</sup>, Krzysztof Błaszyk<sup>1</sup>, Tatiana Mularek-Kubzdela<sup>1</sup>, Włodzimierz Skorupski<sup>1</sup>, Aleksander Araszkiwicz<sup>1</sup>, Andrzej Pławski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Kardiologii, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

<sup>2</sup>Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk, Poznań

## Abstract

Chest pain is mainly linked with acute coronary syndrome, but sometimes it can be the only manifestation of ventricular tachycardia. We present a case of a young man who was diagnosed with Brugada syndrome after intracoronary acetylcholine injection, with negative test with flecainide. First manifestation of a disease was a chest pain.

**Key words:** Brugada syndrome, ventricular tachycardia, acetylcholine

Kardiol Pol 2012; 70, 1: 80–83

## WSTĘP

Rozpierający ból w klatce piersiowej jest niespecyficznym objawem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Rzadziej ból w klatce piersiowej stanowi objaw podmiotowy częstoskurczu komorowego (VT). Wystąpienie idiopatycznego VT u młodej, dotychczas zdrowej osoby nakazuje podjęcie wszelkich działań w celu wyjaśnienia jego podłoża i oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej.

Poniżej zaprezentowano przypadek młodego mężczyzny z zespołem Brugadów, rozpoznany po podaniu dowieńcowym acetylocholiny, mimo ujemnego test z flekainidem, u którego pierwszą manifestacją choroby był ból w klatce piersiowej.

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyznę w wieku 38 lat przyjęto do Kliniki Kardiologii z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej. Trzy miesiące wcześ-

niej u pacjenta wystąpił pierwszy w życiu, kilkugodzinny, budzący ze snu, rozpierający ból w klatce piersiowej. Mimo samoistnego ustąpienia bólu mężczyzna zgłosił się do szpitala rejonowego. Z nieprawidłowości stwierdzono podwyższoną troponinę I (maks. 3,54 ng/dl; norma < 0,01 ng/dl), w EKG ujemne załamki T w III i aVF, opisane jako zmiany nieswoiste (ryc. 1) oraz w echokardiogramie (ECHO) odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory (hipokineza segmentów podstawnego i środkowego przegrody międzykomorowej) z frakcją wyrzutową (EF) 55%. Stężenie elektrolitów we krwi było w normie. Z podejrzeniem OZW pacjenta skierowano w trybie doraźnym do wykonania koronarografii, w której nie stwierdzono żadnych zmian w tętnicach wieńcowych (dominująca lewa tętnica wieńcowa, prawa tętnica mała, ustępująca). W EKG przy wypisie odnotowano płasko-ujemny załamek T w III oraz płaski załamek T w aVF. Mężczyznę wypisano do domu z rozpoznaniem: „OZW troponino-dodatni”.

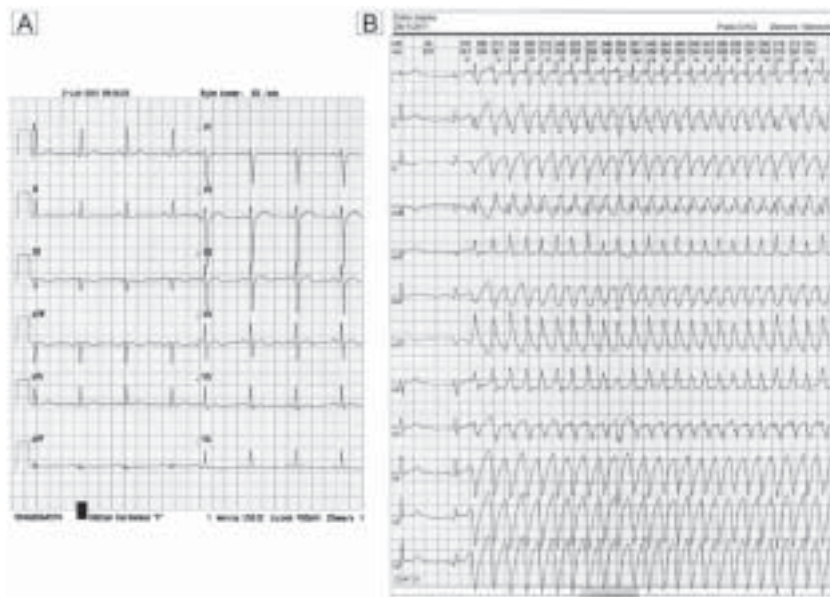
## Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Jankiewicz, I Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Długa 1, 61–848 Poznań, tel: +48 61 8549146, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: s.jankiewicz@yahoo.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



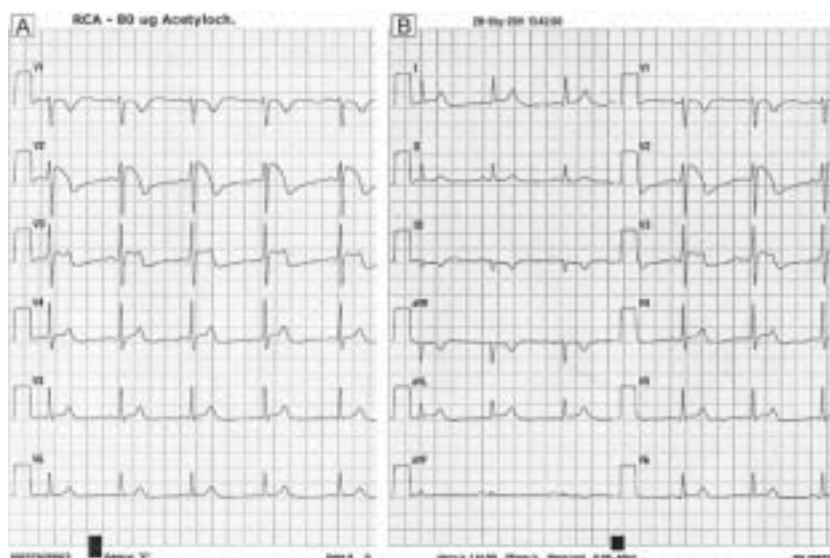
**Rycina 1.** Rytm zatokowy, miarowy 67/min. Ujemne załamki T w III i w aVF. Badanie EKG (25 mm/s) wykonano w dniu przyjęcia (22.10.2010 r.) na oddział w celu przeprowadzenia koronarografii



**Rycina 2.** **A.** Rytm zatokowy, miarowy 75/min. Płasko-ujemny załamek T w III i płaski załamek T w aVF. Badanie EKG (25 mm/s) wykonano tuż przed koronarografią z podaniem acetylocholiną dowieńcowo w dniu 11.02.2011 r. (patrz ryc. 3); **B.** W ambulatoryjnym badaniu EKG metodą Holtera (26.01.2011 r.) zapisano nieutrwalony częstoskurcz komorowy (nsVT) 245/min trwający 6,3 s. W badaniu błąd techniczny (zamiana elektrody żółtej z zieloną)

Ponadto w wywiadzie zanotowano od 15 lat nieregularnie leczone nadciśnienie tętnicze, bez nałogów, wywiad rodzinny nie był obciążony chorobami sercowo-naczyniowymi. W dniu przyjęcia do Kliniki w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono nieprawidłowości. W EKG (ryc. 2A) zaobserwowano rytm zatokowy, miarowy 83/min, prawidłową oś serca w płaszczyźnie czołowej, płasko-ujemny załamek T w III i płaski załamek T w aVF (zmiany nieswoiste). W teście wysiłkowym (zakończonym przy obciążeniu 17,5 METS) nie stwierdzono zmian ST-T. Badanie EKG metodą Holtera (12 odprawień) ujawniło w godzinach nocnych epizod samoograniczającego się częstoskurczu komorowego (nsVT) — 245/min (ryc. 2B). W badaniu ECHO i rezonansie magnetycznym serca nie zaobserwowano choroby organicznej serca ani zabu-

rzeń kurczliwości (EF 70%). Wobec podejrzenia dławicy naczynioskurczowej wykonano próbę prowokacyjną z dowieńcowym podaniem acetylocholiną (Ach) 25+50+100  $\mu$ g do lewej i 25+50+80  $\mu$ g do prawej tętnicy wieńcowej (RCA). Nie stwierdzono skurczu tętnic wieńcowych ani bólu w klatce piersiowej, próbę zinterpretowano więc jako ujemną. Mimo to w trakcie podawania Ach w dawce 50  $\mu$ g i 80  $\mu$ g do RCA zaobserwowano w EKG zmiany jak w typie 1 zespołu Brugadów [1]: uniesienie odcinka ST w  $V_2$ - $V_3$  ( $V_2$  — p. J przesunięty ku górze > 2 mm, ST wypukły ku górze, przemieszczony o 4 mm) oraz ujemne załamki T w  $V_1$ - $V_2$  (ryc. 3). Podejrzenie zespołu Brugadów było powodem wykonania badania elektrofizjologicznego, w którym nie sprowokowano zmian ST w teście z flekainidem oraz nie wyindukowano VT.



**Rycina 3. A.** Uniesienie odcinków ST w  $V_2$  i w  $V_3$  po podaniu do prawej tętnicy wieńcowej 80  $\mu\text{g}$  acetylocholin (zespół Brugadów typu 1); **B.** Standardowe badanie EKG (25 mm/s)

Ostatecznie jednak rozpoznano zespół Brugadów i zakwalifikowano chorego do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora w ramach pierwotnej profilaktyki nagłego zgonu sercowego.

### OMÓWIENIE

Diagnostyka bólów w klatce piersiowej u młodych osób, bez jawnych objawów choroby, nakazuje uwzględnić oprócz OZW również inne potencjalnie groźne choroby, takie jak tętniak rozwarstwiający aorty, zapalenie mięśnia sercowego, zatorowość płucną czy zaburzenia rytmu. Prawdopodobną przyczyną bólu u opisanego pacjenta był VT, jednak EKG wykonano nie w czasie bólu, a dopiero po jego ustąpieniu. Uwolnienie troponin i towarzyszącą zmianę kształtu załamków T rytmu zatokowego po ustąpieniu VT niekiedy traktuje się mylnie jako objawy sugerujące OZW. Podobne objawy przy prawidłowych tętnicach wieńcowych (szczególnie u młodych mężczyzn) nakazują różnicowanie z zapaleniem mięśnia sercowego, a po wykluczeniu procesu zapalnego również z dławicą naczynioskurczową. Obraz kliniczny (brak gorączki, brak źródeł zakażenia), prawidłowa wartość leukocytów (4,9 tys./l) i białka C-reaktywnego, a także obraz serca w ECHO nie potwierdzały zapalenia mięśnia jako przyczyny opisywanych dolegliwości. Podejrzanie dławicy naczynioskurczowej skutkowało wykonaniem próby prowokacyjnej z dowieńcowym podaniem Ach. Wywołanie skurczu tętnicy wieńcowej wskazuje na rozpoznanie dławicy naczynioskurczowej. Opisano przypadki skurczu gałęzi RCA do stożka tętniczego powodujące poprzez niedokrwienie drogi odpływu prawej komory (RVOT) zmiany w EKG typowe dla zespołu Brugadów [2]. W prezentowanym przypadku nie doszło jednak do

skurczu tętnic wieńcowych, natomiast w EKG wykazano przemieszczenie odcinków ST w  $V_2$ – $V_3$  charakterystyczne dla typu 1 zespołu Brugadów. Najczęstszą przyczyną zespołu Brugadów jest defekt genetyczny kanału sodowego SCN5A [3] skutkujący dyspersją repolaryzacji w RVOT: wówczas kardiomiocyty warstwy nasierdziowej poprzez skrócenie fazy 1 i 2 potencjału czynnościowego ulegają szybszej repolaryzacji niż te leżące głębiej w warstwie środkowej (tzw. komórki M), choć raczej nie te w warstwie podwsierdziowej [4]. Jest to czynnościowe podłoże dla pętli reentry (fazy 2), która może wyzwać VT nierzadko przechodzące w migotanie komór. Przy podejrzeniu zespołu Brugadów wykonuje się próbę z podaniem leku blokującego kanały sodowe, np. ajmaliny lub flekainidu, który w razie defektu genetycznego tego kanału nasila jego dysfunkcję i ujawnia dyspersję repolaryzacji widoczną w EKG jako uniesienie ST w  $V_1$ – $V_3$ . Co prawda, w świetle wytycznych [1] wystąpienie zmian ST odpowiadających typowi 1 zespołu Brugadów nie wymaga potwierdzenia podaniem flekainidu, jednak u opisanego pacjenta wykonano taką próbę. Nie wywołano przemieszczenia odcinka ST, co mogło wskazywać, że przyczyną zmian w EKG najpewniej nie był defekt kanałów sodowych. Skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego można uzyskać, blokując prądy dośrodkowe (np. sodowe lub wapniowe) lub nasilając odśrodkowe (potasowe) [5]. Acetylocholina jako mediator układu przywspółczulnego poprzez wpływ na kanały: potasowe (zwiększenie odśrodkowego prądu  $I_{to}$ ) i wapniowe (zmniejszenie dośrodkowego prądu  $I_{Ca}$ ) może skracać czas trwania potencjału czynnościowego, co wykazali Yan i Antzelevitch [5] na modelu perfundowanego mięśnia sercowego psa. Według Noda i wsp. [6] podanie Ach do RCA chorym z ze-

społem Brugadów wywołało u 55% z nich uniesienie odcinków ST w  $V_1$ - $V_3$ , a u 18% migotanie komór. Te typowe dla zespołu Brugadów zmiany nie wystąpiły w grupie kontrolnej. Co ważne, we wspomnianym badaniu dławica naczynioskurczowa współwystępowała aż u 11% pacjentów z zespołem Brugadów. Ma to istotne znaczenie, gdyż leczenie dławicy naczynioskurczowej antagonistami wapnia może zwiększać ryzyko nagłej śmierci sercowej poprzez supresję dośrodkowego prądu wapniowego ( $I_{Ca}$ ) w przypadku współwystępującego, ale niemego klinicznie i tym samym niezdiagnozowanego zespołu Brugadów.

Obecnie znanych jest 7 genów, których mutacje skutkują upośledzeniem bądź utratą funkcji odpowiadających im kanałów (sodowy lub wapniowy) albo nasileniem (kanał potasowy), powodując zespół Brugadów [7]. Należą do nich 4 geny kodujące podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$  kanałów sodowych: SCN5A (typ 1), GPD1L (typ 2), SCN1B (typ 5) i SCN3B (typ 7); w ich obrębie opisano już ponad 100 możliwych mutacji. Pozostałe geny to: KCND3 (typ 6) dla kanału potasowego odpowiedzialnego za prąd  $I_{K1}$  oraz CACNA1C (typ 3) i CACNB2 (typ 4) dla kanału wapniowego. W przypadku 3 ostatnich genów znanych jest tylko 5 mutacji, co znacznie zawęża pole poszukiwań. U opisanego pacjenta typ 1 zespołu Brugadów w EKG zaobserwowano nie podczas próby z flekainidem, lecz w trakcie podawania Ach do RCA, a VT zarejestrowano w nocy, a więc w okresie przewagi układu przywspółczulnego. Bazując na przesłankach wynikających z doświadczeń przeprowadzonych na mięśniu sercowym zwierząt [5] oraz na fakcie ujawnienia się fenotypu zespołu Brugadów w EKG po dowieńcowym podaniu Ach, a nie po podaniu flekainidu, odstąpiono od poszukiwania mutacji w szlaku sodowym i wykonano jedynie badania genetyczne pod kątem obecności dotychczas znanych mutacji w obrębie genów KCND3 dla kanału potasowego oraz CACNA1C i CACNB2 dla wapniowego. Niestety badania genetyczne nie ujawniły w tym przypadku opisywanych mutacji. Jednak mimo to i pomimo ujemnego wyniku testu z flekainidem uznano za słuszne rozpoznanie zespołu Brugadów u pacjenta z idiopatycznym VT i obrazem typu 1 zespołu Brugadów w EKG podczas podawania Ach do RCA, choć natura kanałopatii pozostała niejasna. Możliwe, że była to nabyta i przejściowa kanałopatia, gdyż w trakcie 12-miesięcznej obserwacji pacjent pozostaje bez objawów klinicznych i elektrokardiograficznych. Opisano przypadki nabytego zespołu Brugadów spowodowanego przez: hiperkalemię, przedawkowanie kokainy, metadonu, propranololu, leków przeciwdepresyjnych, antyhistaminowych [8], mięśniaka prążkowanokomórkowego w obrębie

przegrody międzykomorowej [9]. Żadna z powyższych przyczyn nie wystąpiła u opisywanego pacjenta. Innym wytłumaczeniem może być nieznanie obecnie tło genetyczne. Obserwacja autorów może również wskazywać, że u chorych z idiopatycznym VT i podejrzeniem zespołu Brugadów warto przy ujemnej próbie z flekainidem wykonywać próbę z Ach. Takie działanie nie jest obecnie ujęte w żadnych zaleceniach, więc wymaga to przeprowadzenia dalszych badań.

## WNIOSKI

1. U chorego z idiopatycznym VT, współwystępowaniem bólu w klatce piersiowej i podejrzeniem zespołu Brugadów, mimo ujemnej próby z flekainidem, próba z Ach okazała się istotnym testem diagnostycznym w ustaleniu rozpoznania.
2. Wykonanie testu z Ach w omawianej sytuacji klinicznej aktualnie nie jest wskazywane w żadnych wytycznych, ale wydaje się warte rozważenia i podjęcia dalszych badań, w tym dalszych obserwacji klinicznych.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1648–1654.
2. Yamaki M, Sato N, Myojo T et al. Possible contribution of ischemia of the conus branch to induction or augmentation of Brugada type electrocardiographic changes in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*, 2010; 51: 68–71.
3. 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: 659–670.
4. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 5–15.
5. Yan G, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999; 100: 1660–1666.
6. Noda T, Shimizu W, Taguchi A et al. ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1841–1847.
7. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat*, 2009; 30: 1256–1266.
8. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E et al. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation*, 2008; 117: 1890–1893.
9. Nguyen T, Smythe J, Baranchuk A. Rhabdomyoma of the inter-ventricular septum presenting as a Brugada phenocopy. *Cardiol Young*, 2011; 21: 591–594.