

Bezobjawowy zespół Brugadów – problemy diagnostyczne

Asymptomatic Brugada sign – diagnostic dilemma

Piotr Kukla¹, Sebastian Stec², Monika Kukla¹, Kazimierz Szczuka¹

¹Oddział Wewnętrzny, Szpital Specjalistyczny im. H. Klimontowicza, Gorlice

²Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa

Kardiologia 2006; 64: 1303-1307

Wstęp

Zespół Brugadów (BS) jest genetycznie uwarunkowaną elektryczną chorobą serca o charakterystycznych cechach elektrokardiograficznych [1]. Większość badaczy uważa, że pierwszymi odkrywcami tego zespołu są bracia Josep i Pedro Brugada (1992) [1], jednak należy podkreślić, że po raz pierwszy ten sam zespół zmian elektrokardiograficznych opisali badacze włoscy Nava, Martini i Thiene w 1989 r. [2].

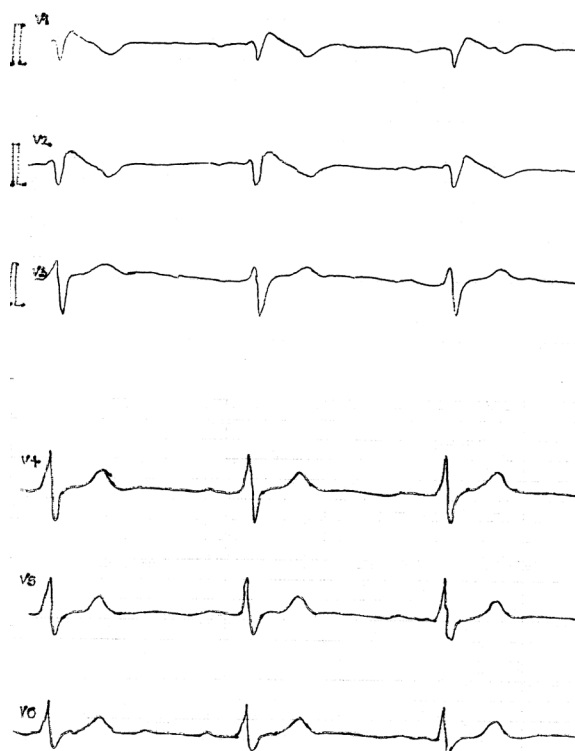
Zespół Brugadów, początkowo opisywany jako choroba o niezwykle niekorzystnym rokowaniu i bardzo dużym zagrożeniu nagłym zgonem sercowym (SCD) w związku z częstym występowaniem wielokształtnego częstoskurczu komorowego (PMVT) i migotania komór (VF), najczęściej ujawnia się w 3.–4. dekadzie życia i w 85% dotyczy mężczyzn. Ostatnie doniesienia nieco zmieniają pogląd na agresywne leczenie wszystkich pacjentów z BS. Okazuje się, że grupa chorych asymptomatycznych ma dobre rokowanie i w obserwacji odległej zagrożenie SCD jest w zasadzie minimalne.

Prezentujemy przypadek 48-letniej kobiety z retrospektywną, 22-letnią analizą zapisów EKG oraz wynikami badania Holtera i badania elektrofizjologicznego.

Opis przypadku

We wrześniu 2001 r. u 45-letniej kobiety po raz pierwszy zaobserwowano uniesienie odcinka ST opadające skośnie do dołu w odprowadzeniach V1–V2 oraz niezupełny blok prawej odnogi pęczka Hisa z wydłużeniem odstępu PQ do 220 ms (Rycina 1.). Pacjentka zgłosiła się do izby przyjęć z powodu niewieńcowego, spoczynkowego bólu w klatce piersiowej po zdenerwowaniu i przeciążeniu

fizycznym. Wykluczono ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Chorej zaproponowano dalszą diagnostykę w kierunku chorób serca; wysunięto podejrzenie BS. Czu-



Rycina 1. EKG w chwili pierwszego pojawienia się pacjentki w izbie przyjęć i podejrzenia zespołu Brugadów (wrzesień 2001 r.). Odprowadzenia przedsercowe V1–V6 (opis w Tabeli I)

Adres do korespondencji:

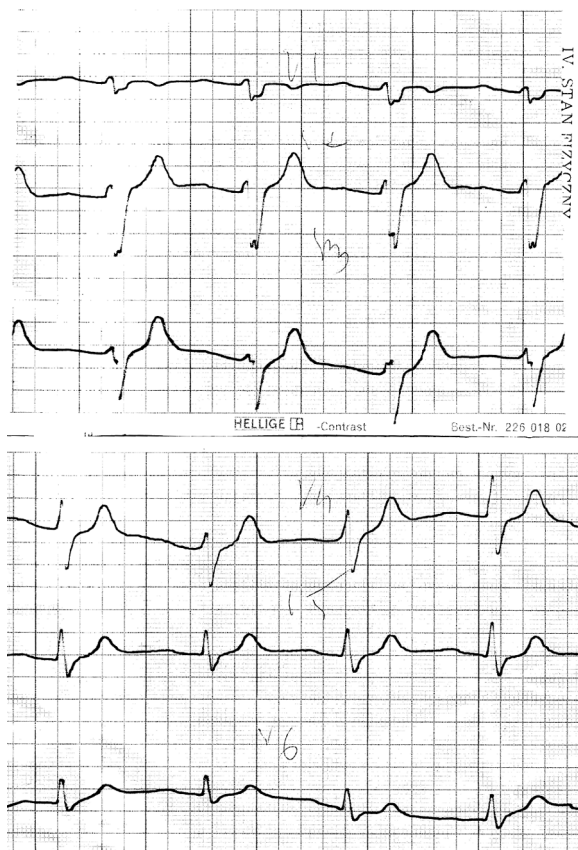
Piotr Kukla, Oddział Wewnętrzny, Szpital Specjalistyczny im. H. Klimontowicza, ul. Węgierska 21, 38-300 Gorlice, tel.: +48 18 353 71 30 wew. 417, e-mail: kukla_piotr@poczta.onet.pl

Tabela I. Charakterystyka zmian w EKG

	Czerwiec 1982 r.	Wrzesień 1982 r.	Wrzesień 2001 r.
odstęp PQ (ms)	210	220	220
odstęp QT V1 (QTc)	300 (387)	340 (354)	420 (424)
odstęp QT V5 (QTc)	320 (413)	340 (354)	380 (384)
czas trwania QRS (V1) (ms)	110	110	140
zaburzenia depolaryzacji	szeroki załamek S w odprowadzeniach I, V1, V6 zazębienia załamek S w V1, V2	rsr' w V1, wysokie odejście punktu J (V1), szeroki S I, aVL, V6 zazębienia załamek S – V1, V2 zazębienia załamek R – V3	rsr' w V1 szeroki załamek S w I, II, V6
zaburzenia repolaryzacji		siodłkowate uniesienie ST – + 1 mm w V2	uniesienie odcinka ST opadające do dołu w V1, V2 ujemne załamki T w V1, V2
inne			zawężenia załamek P w II, III

ła się wówczas dobrze, nie miała żadnych dolegliwości, w tym omdleń oraz kołatań serca. Z dokumentacji medycznej lekarza rodzinnego udało się nam uzyskać zapisy EKG z czerwca 1982 r. (Rycina 2.) i września 1982 r. (Rycina 3.); ich analizę zawarto w Tabeli I.

Kolejny EKG wykonano w listopadzie 2003 r. W okresie od września 2001 r. kobieta nie miała jakichkolwiek objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego. Na dokładniejsze badania i diagnostykę nieinwazyjną zgłosiła się w czerwcu 2004 r. Wykonano wtedy spo-

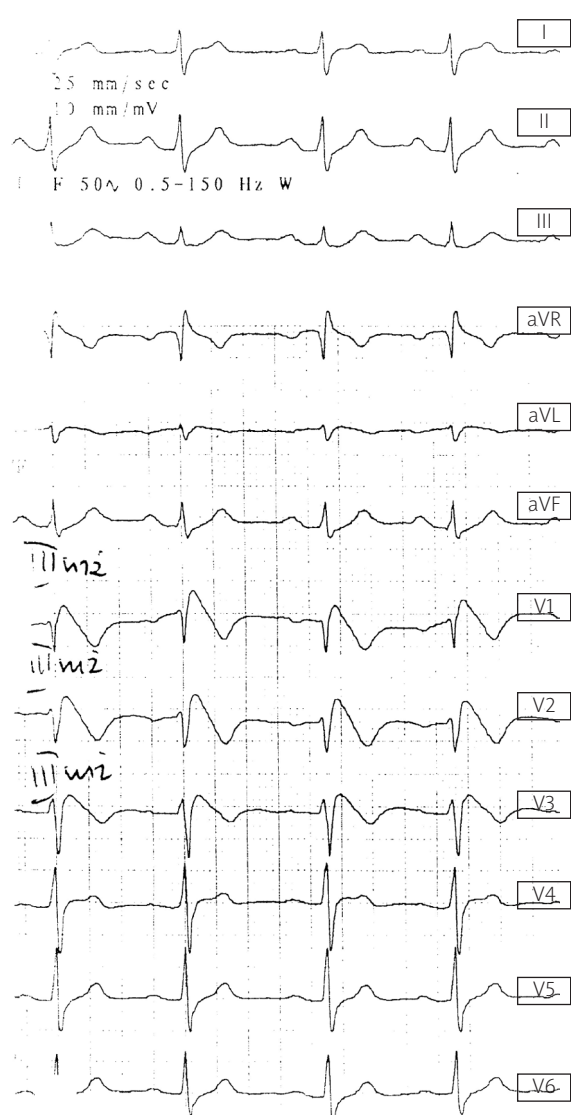


Rycina 2. EKG z czerwca 1986 r. Odprowadzenia przedsercowe V1–V6 (opis w Tabeli I)



Rycina 3. EKG z września 1986 r. Odprowadzenia przedsercowe V1–V6 (opis w Tabeli I)

czynkowy EKG oraz modyfikację odprowadzeń V1–V3 o 1 i o 2 międzyżebrowa wyżej (Rycina 4). Próba wysiłkowa na bieżni była ujemna, bez zaburzeń rytmu serca. W badaniu echokardiograficznym nie obserwowano odchyleń od normy, przy szczególnym uwzględnieniu anatomii i funkcji prawej komory oraz jej drogi odpływu. Obserwowano bardzo ciekawą dynamikę zmian zespołu QRS, odcinka ST oraz punktu J w różnych odprowadzeniach w zapisie holterowskim: uniesienie odcinka ST opadające skośnie do dołu w odprowadzeniu CS2 w godzinach nocnych z obrazem zespołu rsr' oraz okresowe uniesienia odcinka ST skośnie do dołu w odprowadzeniu IS. W czasie pojawienia się uniesienia punktu

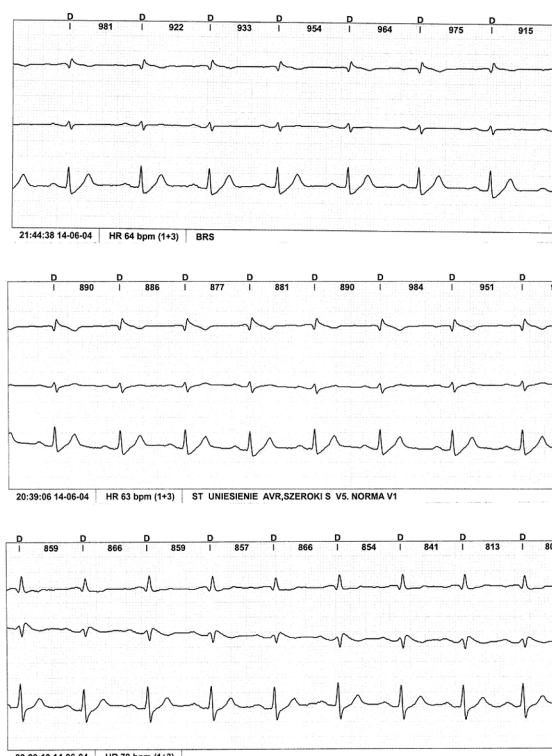


Rycina 4. EKG spoczynkowy. Odprowadzenie V1–V3 zmodyfikowane (zapis z III przestrzeni międzyżebrowej)

J w CS2 obserwowano prawidłowy, tj wąski, załamek S w odprowadzeniu CM5. Co ciekawe, poszerzenie załameka S w CM5 zawsze odbywało się bez zmian ST/T w CS2, co odpowiadało istnieniu zaburzeń przewodzenia śródkomorowego (Rycina 5). Obserwowaliśmy również uniesienie punktu J i odcinka ST w odprowadzeniu IS. Było to zawsze związane z poszerzeniem załameka S w odprowadzeniu CM5, bez zmian odcinka ST i punktu J w odprowadzeniu CS2.

Wykonano test farmakologiczny z propafenonem 150 mg i.v. (2 mg/kg masy ciała) w ciągu 10 min (brak możliwości podania ajmaliny, flekainidu, prokainamidu). Po podaniu propafenonu obserwowaliśmy (Ryciny 6. i 7.):

- wyraźne uniesienie odcinka ST i punktu J w odprowadzeniach: V1 – 4 mm, V2 – 5 mm, V3 – 4 mm;
- wydłużenie odstępu PQ do 280 ms;
- wydłużenie odstępu QT (QTc) głównie w odprowadzeniach prawokomorowych V2–V3 do 460 ms; QTc do 481 ms; QT w aVL – 360 ms, QTc – 393 ms.



Rycina 5. EKG holterowski. Zmienność uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu CS2 (środkowy pasek w każdym panelu), w odprowadzeniu IS (górny pasek) oraz zmiany szerokości załameka S w kanale CM5 (dolny pasek w każdym panelu)



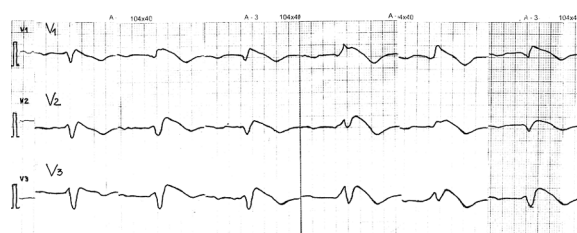
Rycina 6. Test z propafenonem. Górny panel – odprowadzenia V1–V3 przed podaniem leku. Dolny panel – te same odprowadzenia po podaniu leku

Pacjentka była diagnozowana w ośrodku wysoko specjalistycznym. Wykonano programowaną stymulację komór (EP); nie indukowano arytmii komorowej z RVOT ani z RVA. Nie stwierdzono przewodzenia wstecznego komorowo-przedsionkowego. W czasie stymulacji 100/min chora zgłaszała objawy odpowiadające duszności spoczynkowej po stresie i przeciążeniu fizycznym. Po isuprelu obserwowano normalizację EKG, bez indukcji częstoskurczu w czasie stymulacji trzema impulsami dodatkowymi. Odstęp AH 110 ms, odstęp HV 63 ms. Założono pętlowy rejestrator zdarzeń, ale nie obserwowano zdarzeń arytmicznych. Pacjentka nie wymaga stosowania leków antyarytmicznych, jest bezobjawowa i pozostaje pod ścisłą kontrolą. Wywiad rodzinny w kierunku SCD jest ujemny, a jej 26-letni syn ma prawidłowy EKG i jest bezobjawowy.

Dyskusja

Większość prac dotyczących występowania BS pochodzi z Japonii, gdzie jego częstość wynosi 0,07–0,16% [3, 4]. W Europie podobne badanie populacyjne przeprowadzili Junttila i wsp., którzy w fińskiej populacji oszacowali tę częstość na 0,61% (w grupie od 20. do 30. roku życia) i 0,55% (od 40. do 60. roku życia), jednak nie znaleźli przypadków z uniesieniem odcinka ST opadającym skośnie do dołu [5].

Początkowo bracia Brugadowie wykazywali, że zagrożenie SCD jest tak samo duże w grupie chorych objawowych, jak i bezobjawowych. Dane opublikowane przez Brugadów w 1998 r. mówią, że ryzyko nawrotu



Rycina 7. EKG – zapis ciągły EKG w trakcie podawania propafenonu z odprowadzeń V1–V3 z zaznaczoną dynamiką uniesienia odcinka ST, odstępu PQ i odstępu QT

arytmii wśród chorych symptomatycznych w 34-miesięcznej obserwacji wynosi 34%, a wśród chorych asymptomatycznych aż 27% [6].

W kolejnej, nowszej analizie braci Brugadów, w trakcie 54-miesięcznej obserwacji u chorych zresuscytowanych kolejny epizod arytmiczny (AE) wystąpił u 62% chorych, w grupie chorych z omdleniami w wywiadach w trakcie 26-miesięcznej obserwacji kolejny AE wystąpił u 19%, a u chorych zupełnie asymptomatycznych w trakcie 27-miesięcznej obserwacji nowy AE stwierdzono aż u 8% [7]. W japońskim badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym przez Atarashi i Ogawę okazało się, że śmiertelność w trakcie 3-letniej obserwacji wynosiła 32,4% wśród chorych symptomatycznych i 6,6% w grupie chorych asymptotycznych [8]. Odmienne wyniki uzyskała grupa badawcza S. Priori. W 33-miesięcznej obserwacji ryzyko wystąpienia AE u chorych symptomatycznych wyniosło 16%, natomiast w grupie chorych asymptotycznych 0% [9]. U asymptotycznych chorych z BS w badaniach Atarashi'ego i Takanedy oraz wsp. stwierdzono podobną częstość AE (odpowiednio 1,5% i 0%) [8, 10]. Badanie Priori i wsp. z 2000 r. podważyło rolę EP w stratyfikacji ryzyka chorych, a także koncepcję braci Brugadów. EP we włoskim badaniu miała pozytywną wartość prognostyczną tylko u 50% chorych, a negatywną u 46%. Grupa Priori zaproponowała nowy, kliniczny algorytm stratyfikacji chorych z BS – wszyscy chorzy z objawami podmiotowymi (omdlenia, zatrzymanie krążenia, udokumentowany VT/PMVT/VF) i z dodatnim wywiadem rodzinnym pod kątem przedwczesnego nagłego zgonu sercowego powinni mieć wszczepiony kardiowerter-defibrylator (ICD). Asymptomatyczni chorzy bez wywiadu rodzinnego SCD i tzw. utajeni nosiciele mutacji genetycznych powinni mieć wszczepiony pętlowy rejestrator zdarzeń, a rodziny powinny być przeszkolone w zakresie zasad reanimacji.

W 2002 r. w *Circulation* ukazała się analiza Priori i wsp. dotycząca 200 chorych z BS od chwili urodzenia, z obserwacją średnio 41-letnią [9]. Okazało się, że SCD wystąpił

u 11%, a omdlenia u 17% populacji BS. Dzięki wieloczynnikowej analizie przeżycia wykazano, że największe ryzyko SCD (*hazard ratio* – HR 6,1) mają chorzy z omdleniami w wywiadach i uniesieniem odcinka ST opadającym skośnie do dołu w EKG. Obecność tylko wspomnianego uniesienia odcinka ST wiązała się z umiarkowanym ryzykiem SCD – HR 2,1. Natomiast same omdlenia w wywiadach nie były wskaźnikiem zagrożenia SCD [9]. Z raportu światowej bazy przypadków BS (610 przypadków – 2002 r.) wynika, że ryzyko zgonu u mężczyzn wynosi 18%, u kobiet 7%. Natomiast śmiertelność w grupie chorych, u których indukowano częstoskurcz komorowy/migotanie komór (VT/VF) w trakcie EP, wynosi 30%, a w grupie chorych, u których nie indukowano arytmii, 2%. W przypadku omdleń w wywiadach ryzyko wynosi 15%, a u chorych bezobjawowych 6% [10]. Nasza pacjentka, jak wynika z obserwacji retrospektywnej i prospektywnej, jest zupełnie bezobjawowa. Z cytowanych analiz wynika, że rokowanie w tej grupie chorych jest bardzo dobre. Dodatkowym ciekawym elementem elektrokardiograficznym jest wydłużenie odstępu QT w odprowadzeniach prawokomorowych po lekach z grupy IC u części chorych z BS, co obserwowaliśmy również u omawianej chorej. Ponieważ nasza pacjentka pozostaje zupełnie bezobjawowa, bez indukcji VF w trakcie EP, z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku SCD, nie zdecydowano się na implantację ICD. Natomiast jedynym odchyleniem od normy (łagodnym) były stwierdzone w badaniu holterowskim okresowe niewielkie zahamowania zatokowo-przedsionkowe, maksymalnie do 1600 ms. Biorąc pod uwagę wspomniane wyżej czynniki, wydłużony odstęp PQ i odstęp HV oraz okresowe zaburzenia przewodzenia śródkomorowego, można przypuszczać, że w przyszłości chora będzie wykazywała większą tendencję do zaburzeń przewodzenia niż do groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Idąc za proponowanym przykładem Priori, można się pokusić o wstępne rozpoznanie u naszej pacjentki asymptotycznego BS z łagodnymi zaburzeniami przewodzenia i przejściowym wydłużeniem odstępu QT po prowokacji lekiem IC [11].

Na koniec kilka uwag praktycznych. Należy podkreślić, że obecnie w Polsce niedostępny jest lek preferowany do testów farmakologicznych dla potwierdzenia BS – czyli ajmalina. Dlatego u naszej pacjentki próbę wykonaliśmy z propafenonem (i.v.). Opisywane są pojedyncze przypadki użycia propafenonu [12, 13].

W przypadku podejrzenia BS zawsze należy wykonać EKG z odprowadzeń V1, V2, również dodatkowo w III przestrzeni międzyżebrowej, gdyż czasem właśnie tam typowe zmiany elektrokardiograficzne są bardziej zaznaczone [14].

Jedną z opcji terapeutycznych, jaka pojawiła się w ostatnim czasie, jest możliwość ablacji zapobiegają-

cej powstawaniu pojedynczych skurczów komorowych indukujących VT/VF u chorych z BS. U naszej pacjentki nie obserwowaliśmy żadnych komorowych zaburzeń rytmu serca w rejestracji holterowskiej.

Piśmiennictwo

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. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-9.
3. Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, et al. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart* 2001; 86: 161-6.
4. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-20.
5. Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, et al. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J* 2004; 25: 874-8.
6. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
7. 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: 3092-6.
8. Atarashi H, Ogawa S. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada Syndrome. *Circ J* 2003; 67: 8-10.
9. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.
10. Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, et al. Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 2-6.
11. Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res* 2004; 94: 140-5.
12. Guevara-Valdivia ME, Iturralde Torres P, de Micheli A. Disclosure of "Brugada's syndrome" with intravenous propafenone. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72: 45-8.
13. Matana A, Goldner V, Stanic K, et al. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 416-8.
14. Cabezon Ruiz S, Errazquin Saenz de Tejada F, Pedrote Martinez A, et al. Normal conventional electrocardiogram with negative pharmacological stress test does not rule out Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 107-10.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Barbara Dąbrowska

Warszawa



Oto kolejny w naszym okienku EKG, dobrze udokumentowany przypadek wciąż głośnego i kontrolowanego zespołu Brugadów (BS). Autorzy skrupulatnie wypunktowali charakterystyczne i nietypowe cechy tej choroby, którą wykryto u 45-letniej kobiety bez wskazujących na zagrożenie życia objawów podmiotowych. Mój komentarz ograniczę zatem do jednej tylko uwagi – opisany przez Autorów obraz zespołu rS na Rycinie 5. to oczywiście rzekomy zespół rS , ponieważ drugi załamek R w odprowadzeniu CS2 na górnym pasku to w istocie dodatni załamek J, czyli jedna z charakterystycznych cech EKG zespołu Brugadów (do rozpoznania niezbędne jest także uniesienie ST, stopniowo opadające i przechodzące w ujemny załamek T). Typowo zmiany te dotyczą odprowadzeń V1–V3, ale japońscy badacze opisali już BS u 3 mężczyzn z udokumentowanymi epizodami migotania komór i opisanymi zmianami EKG, obecnymi tylko w odprowadzeniach znad dolnej ściany [1]. Proszę teraz znów spojrzeć na Rycinę 5., na odprowadzenie IS (odpowiadające odprowadzeniom III i aVF w EKG standardowym) w paskach środkowym i dolnym: otóż także tu pojawia się załamek J z typowym dla BS uniesieniem odcinka ST!

Żałamek J to wyraz wczesnej repolaryzacji mięśnia komór, zatem towarzyszący mu rzekomy szeroki załamek S w doprowadzeniu CM5 należy traktować jako... ujemny załamek J, a nie sugerowane przez Autorów zaburzenie przewodzenia śródkomorowego (choć zaburzenie takie obserwowaliśmy w 1986 r., na Rycinach 2. i 3.). Autorzy pomylili się więc w opisie Ryciny 5., pozostając zresztą w dobrym towarzystwie, ponieważ sami bracia Brugadowie (razem z trzecim bratem, Ramonem) dopiero w XXI wieku przestali rozpoznawać blok prawej odnogi u chorych z zespołem nierozdzielnie, choć niesłusznie, powiązanych z ich nazwiskiem.

A jak odróżnić załamek rS od załamka J? Załamek rS opada szybko w dół do linii izoelektrycznej (jak wszystkie inne załamki R), natomiast załamek J przechodzi w uniesiony odcinek ST, bądź o kształcie siodła, jak w zespole wczesnej repolaryzacji, bądź kierujący się skośnie w dół i łączący się z ujemnym załamkiem T, jak właśnie w zespole Brugadów.

Piśmiennictwo

1. Takagi M, Aihara N, Takaki H, et al. Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 844-8.