

Η Εμφάνιση Επεισοδίου Κολπικού Πτερυγισμού Οδήγησε Στην Αποκάλυψη του Συνδρόμου Brugada και την Αποτροπή Αιφνίδιου Θανάτου

ΙΩΣΗΦ Ε. ΚΑΡΑΝΤΟΥΜΑΝΗΣ¹,
ΕΛΕΝΗ ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ-ΚΟΤΣΑΚΟΥ²,
ΚΩΣΤΑΣ Α. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ¹,
ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ Γ. ΜΑΡΒΑΚΗ¹,
ΔΗΜΗΤΡΑ Κ. ΣΑΜΙΩΤΟΥ³,
ΕΛΕΝΗ Σ. ΚΑΡΑΠΑΤΣΟΥΔΗ¹,
ΠΑΝΤΕΛΗΣ Χ. ΜΑΚΡΙΔΗΣ¹

¹ Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας,
Νοσοκομείο Έδεσσας, Έδεσσα.

² Γενική Κλινική Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη.

³ Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Τζάνειο",
Πειραιάς.

Λέξεις Ευρετηρίου:

Καλοήθεις αρρυθμίες, Κολπικός πτερυγισμός,
Κολπική μαρμαρυγή, Γενετική στις αρρυθμίες,
Καναλοπάθειες, Σύνδρομο Brugada,
Αιφνίδιος θάνατος

Ιωσήφ Καραντουμάνης

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' Καρδιολογικής Κλινικής
Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας, Νοσοκομείο Έδεσσας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Γεν. Νοσοκομείο Πέλλας, Νοσ. Έδεσσας,
Καρδιολογική Κλινική, Τέρμα Εγνατία, Έδεσσα, ΤΚ 58200
Τηλ: +30 2381350384
Κιν: +30 6973728150
E-mail: iosifkar@gmail.com

Τα τελευταία έτη η ανάπτυξη της τεχνολογίας βοήθησε πολύ στην εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης, τόσο στον τομέα της διάγνωσης και καθορισμού της αιτιολογίας νοσημάτων όσο και στη διαχείριση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Ταυτόχρονα η ενημέρωση του πληθυσμού αλλά και η ευκολότερη πρόσβαση στις δομές του συστήματος υγείας οδηγεί συχνά στην πρόωπη διάγνωση και την έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Παρόλα αυτά μερικές φορές στα πλαίσια της καθημερινής πρακτικής, είναι δυνατόν να διαλάθουν κλινικά σημεία και συμπτώματα και συνεπώς να προκύψουν απρόβλεπτες βλαπτικές εξελίξεις.

Το 1992 οι αδελφοί Brugada περιέγραψαν μια καινοφανή πάθηση κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα η οποία εμφανίζεται σε δομικά φυσιολογικές καρδιές. Χαρακτηριστικά πλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα θέτουν τη διάγνωση του συνδρόμου: μορφολογία αποκλεισμού του δεξιού σκέλους (RBVB) συνοδευόμενη με ανάρπασμα του διαστήματος ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1 έως V3). Οι συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι δυνητικά θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.¹

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), συμπεριλαμβανομένου και του κολπικού πτερυγισμού (ΚΠ) είναι η συχνότερη αρρυθμία στην καθημερινή κλινική πράξη με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία και την οικονομία της κοινωνίας. Ευθύνεται για το 15% όλων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και το γεγονός αυτό συνιστά μεγάλη πρόκληση για την ιατρική κοινότητα, λαμβανομένου μάλιστα υπόψη πως ούτε η αιτιοπαθογένεια της νόσου έχει πλήρως διευκρινιστεί, ούτε όμως και η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα. Συνδυάζεται συνήθως με διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις όπως βαλβιδοπάθειες, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια κ.α. αλλά και με παθήσεις εκτός του καρδιαγγειακού όπως ο υπερθυρεοειδισμός.²

Υπάρχει όμως και μια υποομάδα της νόσου που εμφανίζεται σε νεότερα άτομα επί υγιούς καρδιάς και χωρίς άλλη εμφανή παθολογική κατάσταση. Πρόκειται για την αποκαλούμενη ιδιοπαθή ή μονήρη (lone) ΚΜ.³

Η εντατική έρευνα της τελευταίας δεκαετίας σε γενετικό πεδίο, έχει παρουσιάσει σοβαρές ενδείξεις που στοιχειοθετούν την γενετική βάση της ΚΜ και κατεχοχίν της ιδιοπαθούς.⁴

Η ένταξη της ΚΜ στις παθήσεις με γενετική βάση έρχεται να διευρύνει το φάσμα των κληρονομικών αρρυθμιών. Αξιοσημείωτη είναι η σχέση της ΚΜ και κατ' επέκταση του ΚΠ με το σύνδρομο Brugada, στο οποίο εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα (20%) και πολλές φορές αποτελεί την πρώτη και μοναδική εκδήλωσή του.⁵

Η ενδιαφέρουσα αυτή σχέση μιας σχετικά καλοήθους αρρυθμίας (ΚΜ-ΚΠ) με το σύνδρομο Brugada, ένα σύνδρομο αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου θα αναπτυχθεί στη συνέχεια με την παρουσίαση του περιστατικού.

Περιγραφή περιστατικού

Παραπέμφθηκε από ιδιώτη ιατρό στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου, άνδρας 62 ετών, μετρίου αναστήματος, βάρους 85 κιλών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό που ήταν καπνιστής. Ο ασθενής παρουσίαζε από 2ώρου αίσθημα παλμών και προκάρδια δυσφορία με συνοδό εφίδρωση. Κατά την κλινική εξέταση βρέθηκε να έχει ταχυκαρδία (~155σφ/λεπ), S1: μεταβαλλόμενης έντασης, S2: βύθιος. Αναπνευστικό ψιθύρισμα αμφοτέρων των πνευμονικών πεδίων φυσιολογικό. Η αρτηριακή πίεση ήταν 105/70mmHg και ο κορεσμός στον αέρα SpO₂:97%. Η κοιλία ήταν μαλακή ευπίεστη και ανώδυνη, το ήπαρ και ο σπλήνας ψηλάφητα, ενώ είχε υποβληθεί παλαιότερα σε σκωληκοειδεκτομή. Η αδρή νευρολογική εξέταση εντός φυσιολογικών ορίων, ήταν καλώς προσανατολισμένος στον χώρο και τον χρόνο. Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσίαζε κολλικό πτερυγισμό με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση ~155bpm (Εικόνα 1).

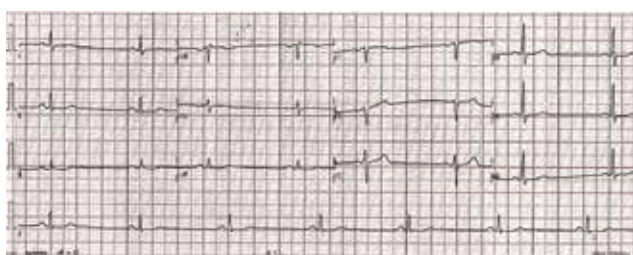
Προ της εισαγωγής του στη στεφανιαία μονάδα υποβλήθηκε σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη που ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, με κλάσμα εξώθησης EF~68%, χωρίς να καταγραφεί βαλβιδοπάθεια και το περικάρδιο ήταν ελεύθερο υγρού. Ο αριστερός κόλπος ήταν 3,2 cm. Μετά τη σύνδεση του σε μόνιτορ καταγραφής ο ασθενής ετέθει σε φαρμακευτική αγωγή για ανάταξη της αρρυθμίας του με προπαφαινόνη και εσμολόλη για 12ώρες που αντικαταστάθηκε από μετοπρολόλη, ενώ η υπόλοιπη αγωγή του περιελάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και ασπιρίνη. Η αρρυθμία ανατάχθηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό (Εικόνα 2) σε 20ώρες περίπου και λόγω εμφάνισης φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας έγινε διακοπή της μετοπρολόλης. Την επόμενη ημέρα και ενώ ήταν αιμοδυναμικά σταθερός και ασυμπτωματικός λαμβάνει εξιτήριο από την καρδιολογική κλινική, με αγωγή προπαφαινόνη και ασπιρίνη.

Σε 20ημέρες ο ασθενής επανήλθε με την ίδια συμπτωματολογία και ΗΚΓφική εικόνα κολλικού πτερυγισμού. Γίνεται επανεισαγωγή στη στεφανιαία μονάδα και εκ νέου προσπάθεια ανάταξης της αρρυθμίας με αύξηση της δόσης της προπαφαινόνης που ήδη ελάμβανε, προστέθηκε νεμιβολόλη, χωρίς αποτέλεσμα και για το λόγο αυτό έγινε προσπάθεια με χορήγηση Ιβουτιλίδης που ήταν και αυτή χωρίς αποτέλεσμα. Ο ασθενής όμως παρουσιάζει ταχύπνοια, δύσπνοια, προκάρδια δυσφορία με αιμοδυναμική επιβάρυνση και γίνεται πλέον επιβεβλημένη η χορήγηση εξωτερικής συγχρονισμένης απινίδωσης που ήταν αποτελεσματική με 50joules.

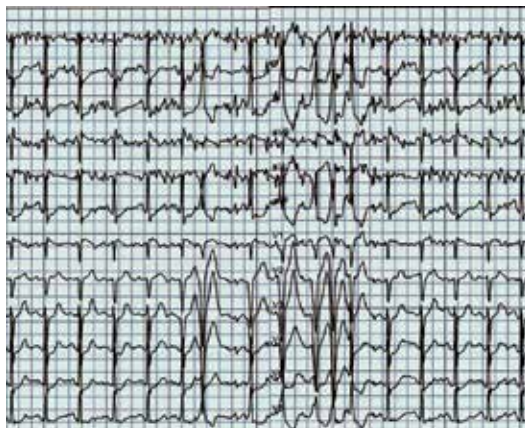
Την επόμενη ημέρα με την κινητοποίηση τοπο-



Εικόνα 1. ΗΚΓ Εισαγωγής - κολλικός πτερυγισμός



Εικόνα 2. ΗΚΓ. μετά την ανάταξη - φλεβοκομβική βραδυκαρδία

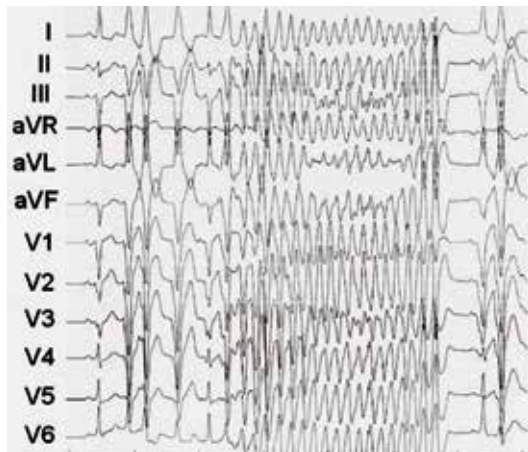


Εικόνα 3. Δοκιμασία κόπωσης - μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (NSVT)

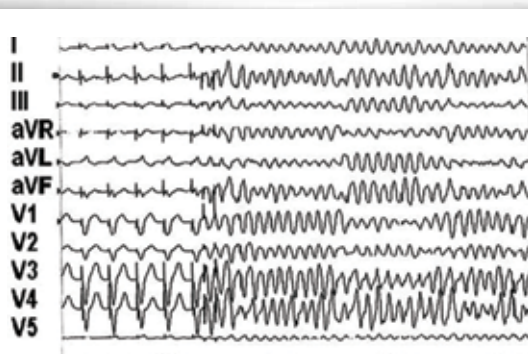
θετείται περιπατητικό Ηλεκτροκαρδιογράφημα – Holter που κατέγραψε φλεβοκομβική βραδυκαρδία με minHR = 37σφ/λεπ, meanHR=47 σφ/λεπ και maxHR= 90σφ/λεπ. Καταγράφηκαν ακόμη αραιές πρώιμες κοιλιακές συστολές (<1%) και 6 ζεύγη. Γίνεται διακοπή του β-αναστολέα και έναρξη αγωγής με αμιωδαρόνη.

Ακολουθεί η διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης. Ο ασθενής υποβάλλεται σε πρωτόκολλο Bruce το οποίο διακόπτεται στο 04:46min κι ενώ είχε επιτευ-

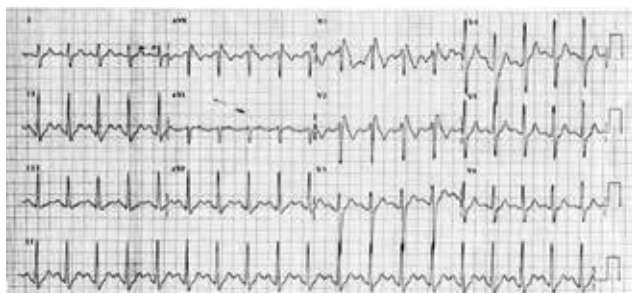
χθεί το 72% της προβλεπόμενης για την ηλικία του καρδιακής συχνότητας (114 σφ/λεπ), λόγω εμφάνισης επεισοδίου μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρ-



Εικόνα 4. Αυτόματη εμφάνιση πρώιμων κοιλιακών συστολών με βραχύ συζευκτικό διάστημα και μορφολογία LBBB – μορφολογία όμοια με αυτή της NSVT της δοκιμασίας κόπωσης. Άμεση μετάπτωση εμμένουσα σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) και αυτοανατάχθηκε.



Εικόνα 5. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη: κινητοποίηση πολύμορφης VT κατά την κοιλιακή βηματοδότηση. (Ανάταξη με εξωτερική απινίδωση)



Εικόνα 6. ΗΚΓ με φλεβοκομβικό ρυθμό μετά την Προκαϊναμίδη

δίας (ταχυκαρδία με ευρέα συμπλέγματα QRS, μορφολογία αποκλεισμού αριστερού σκέλους-LBBB). Η ταχυκαρδία ξεκίνησε με συστολή R on T, ακολούθησε συστολή από συγχώνευση και μετά ακόμη 4 κοιλιακές συστολές (Εικόνα 3).

Ο ασθενής λαμβάνει εξιτήριο την τέταρτη μέρα με φαρμακευτική αγωγή με αμιωδαρόνη, ασπιρίνη και οδηγίες να υποβληθεί σε στεφανιογραφικό έλεγχο και επί φυσιολογικών ευρημάτων να προχωρήσει σε αρρυθμιολογικό έλεγχο, σε ειδικό κέντρο. Πράγματι η στεφανιογραφία δεν κατέδειξε παθολογικά στεφανιαία αγγεία. Έγινε διακοπή της αμιωδαρόνης για 7 ημέρες (πρόσφατη έναρξη) και ο ασθενής υποβλήθηκε σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη για τη διερεύνηση των διαταραχών του ρυθμού, της αγωγής και πιθανή κινητοποίηση εμμένουσας αρρυθμίας.

Στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο έγινε μέτρηση των βασικών διαστημάτων που βρέθηκαν φυσιολογικά. Με την τοποθέτηση του ηλεκτροδίου της δεξιάς κοιλίας κινητοποιήθηκε, μέσω προκλητής από τον καθετήρα πρώιμης κοιλιακής συστολής, ταχύς κολπικός πτερυγισμός με στενά QRS πολύ εμμένων. Δεν ανατάχθηκε με υπερκέρραση και λόγω ελλείψεως Ιβουτιλίδης χορηγήθηκε προκαϊναμίδη. Κατά τη διάρκεια χορήγησης της προκαϊναμίδης προηγήθηκε μικρή αύξηση της κοιλιακής ανταπόκρισης, εμφάνιση RBBB με ανάσπαση του ST διαστήματος στις απαγωγές V1-V3 και στη συνέχεια ανάταξη του κολπικού πτερυγισμού. Στη συνέχεια αυτόματη εμφάνιση πρώιμων κοιλιακών συστολών με βραχύ συζευκτικό διάστημα και μορφολογία LBBB με αρνητική την κλασική I απαγωγή, μορφολογία όμοια με αυτήν της μη εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας στη δοκιμασία κόπωσης. Άμεση μετάπτωση σε μη εμμένουσα πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία που αυτοανατάχθηκε (Εικόνα 4).

Βάσει όλων αυτών των δεδομένων αποφασίσαμε να προβούμε σε προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση. Κατά την έναρξη της βηματοδότησης με βασικό κύκλο 600ms πριν την χορήγηση πρώιμου συστολής εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας με άμεση αιμοδυναμική επιβάρυνση που ανατάχθηκε με εξωτερική απινίδωση (Εικόνα 5) Τερματισμός της μελέτης.

Λόγω όλων αυτών των δεδομένων τέθηκε ισχυρή υπόνοια παρουσίας συνδρόμου Brugada, παρά την μη εμφάνιση των χαρακτηριστικών ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων στο φλεβοκομβικό ρυθμό. Για την πλήρη τεκμηρίωση, αποφασίσαμε την επομένη ημέρα τη διενέργεια δοκιμασίας προκαϊναμίδης. Κατά την έναρξη της δοκιμασίας, επί φλεβοκομβικού ρυθμού, εμφάνιση RBBB ανάσπαση του ST διαστήματος στις απαγωγές V1-V2 ενδεικτική

συνδρόμου Brugada (Εικόνα 6). Η ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα επανήλθε στην πρώτη μορφολογία με χορήγηση ισοπρεναλίνης.

Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου είχαμε ασθενή, άρρεν με κλινική εμφάνιση κοιλιακού πτερυγισμού, μη εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας σε δοκιμασία κόπωσης, αυτόματης και προκλητής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο και προκλητής τυπικής ηλεκτροκαρδιογραφικής εικόνας συνδρόμου Brugada.

Επρόκειτο για σύνδρομο Brugada στη διάγνωση του οποίου οδηγηθήκαμε από εμφάνιση καλοθούς αρρυθμίας, κοιλιακού πτερυγισμού.

Αποφασίσαμε θεραπευτικά να προβούμε σε εμφύτευση απινιδωτικής συσκευής (Εικόνα 7) σε συνδυασμό με κατάλυση του ισθμού.

Οκτώ μήνες μετά την εμφύτευση του απινιδωτού ο ασθενής νοσηλεύθηκε ξανά για αίσθημα παλμών και εκφόρτιση του απινιδωτού. Από την ανάλυση των ηλεκτρογραμμάτων της συσκευής ο ασθενής είχε πρόσφορη εκφόρτιση για επεισόδιο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, μετά την ανάταξη του οποίου εμφάνισε κοιλιακή μαρμαρυγή. Τέθηκε σε αγωγή με κινιδίνη και έκτοτε, εδώ και 16 μήνες δεν έχει άλλο επεισόδιο.

Συζήτηση

Το σύνδρομο Brugada, σύμφωνα και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (2015) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση ασθενών με κοιλιακές αρρυθμίες και την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κατατάσσεται σε ένα από τα 5 πρωτογενώς κληρονομούμενα αρρυθμικά σύνδρομα. Είναι μαζί με το σύνδρομο του μακρού QT (Long QT syndrome), το σύνδρομο του βραχέος QT (Short QT syndrome), την κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και το σύνδρομο της πρώιμης επαναπόλωσης.⁶

Από το 1992 που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους αδελφούς Brugada το σύνδρομο και θεωρήθηκε ως μια καινοφανής και σπάνια κλινική οντότητα μέχρι σήμερα όλο και πιο συχνά αναγνωρίζεται στην καθημερινή κλινική πράξη και ειδικότερα σε ασθενείς που ανανήπτουν επιτυχώς από αιφνίδιο θάνατο, σε ασθενείς που ερευνώνται για συγκοπή άγνωστης αιτιολογίας καθώς και σε περιπτώσεις κοιλιακής μαρμαρυγής, ιδιαίτερα της ιδιοπαθούς.

Το σύνδρομο έχει λάβει ενδημική μορφή στους Ασιατικούς λαούς (Ανατολική και ΝΑ Ασία) με επίπτωση 1:1.000 όπου αποτελεί τη δεύτερη αιτία φυσικού θανάτου σε άνδρες < 50ετών μετά τους θανάτους από τροχαία ατυχήματα,⁷⁻⁹ ενώ στις Δυτικές



Εικόνα 7. Εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή-βηματοδότη (ICD-DDDR)

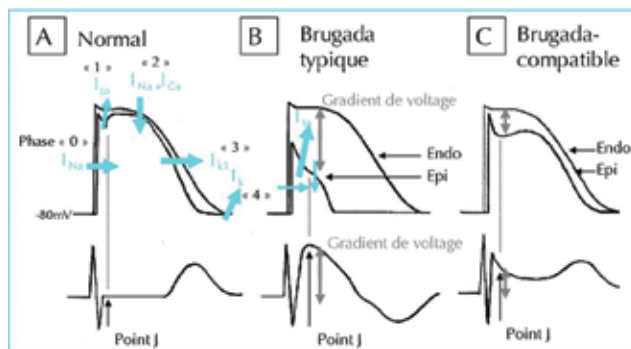
χώρες έχει επίπτωση 1:10.000.¹⁰ Εμφανίζεται με οκταπλάσια συχνότητα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (♂/♀=8:1).¹¹

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ BRUGADA

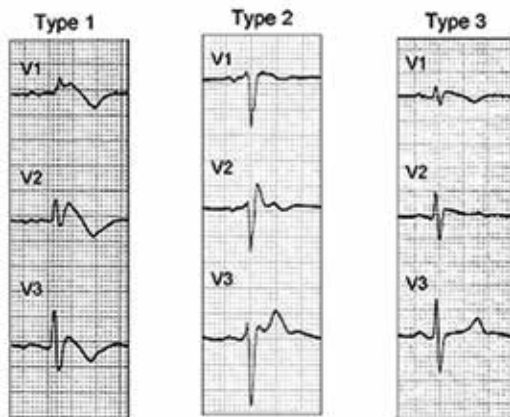
Το σύνδρομο Brugada αποδίδεται σε ετερογενείς γενετικές διαταραχές με προεξάρχουσα την μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A που κωδικοποιεί την α-υπομονάδα των διαύλων Νατρίου (Na) και είναι το πρώτο γονίδιο που ταυτοποιήθηκε το 1998. Μέχρι σήμερα τουλάχιστον 12 γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί.

Οι διαυλοι Na είναι πρωτεϊνικά συμπλέγματα τα οποία στην ανθρώπινη καρδιά είναι υπεύθυνα για την αρχική ταχεία άνοδο του δυναμικού δράσης. Η μετάλλαξη με λειτουργική έκπτωση του γονιδίου SCN5A προκαλεί μείωση του ρεύματος εισόδου Na. Όταν το παροδικό ρεύμα εξόδου Καλίου (K) (I_{K}) υπερσχύει του ρεύματος εισόδου Na (I_{Na}) και ασβεστίου (Ca) (I_{Ca}) (Εικόνα 8)²⁴ τότε συμβαίνει καταστολή ή απώλεια του plateau του δυναμικού ενεργείας, με αποτέλεσμα την βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας και της ανερέθιστης περιόδου και ακολούθως τη δημιουργία πρόσφορου υποστρώματος για την ανάπτυξη κυκλωμάτων επανεισόδου και αρρυθμιογένεση.¹² Αυτό στην περίπτωση του συνδρόμου Brugada συμβαίνει στο επικάρδιο της δεξιάς κοιλίας και σε αυτό οφείλεται και η εμφάνιση της ανάσπασης στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1-V2).

Η μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A βρέθηκε πρόσφατα σε ποσοστό 6% στην κοιλιακή μαρμαρυγή και φαίνεται πως κατέχει κομβική θέση στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η μετάλλαξη αυτή συνδέεται και με τις άλλες κληρονομικές καρδιοπάθειες όπως το σύνδρομο του μακρού QT (LQTS) και βραχέος QT η ιδιοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή, η νόσος του φλεβοκόμβου, η νόσος του συστήματος αγωγής,



Εικόνα 8. Δυναμικό ενεργείας και ΗΚΓ: Α Φυσιολογικό δυναμικό ενεργείας σε συνάρτηση με το χρόνο. Β Δυναμικό ενεργείας σε τυπικό Brugada, η διαφορά δυναμικού προκαλείται από τη μείωση των εκπολωτικών ρευμάτων Νατρίου και Ασβεστίου (I_{Na} & I_{Ca}) και υπερέκφραση του παροδικού ρεύματος εξόδου Καλίου I_{to} στο επικάρδιο. Το σημείο J μετατοπίζεται προς τα πάνω, το διάστημα ST είναι κυρτό και ακολουθείται από αρνητικό κύμα T. C Στις διαλείπουσες ή συγκεκαλυμμένες μορφές η διαφορά δυναμικού είναι μικρή όπως και οι ΗΚΦ-ικές διαταραχές, επιδεινώνονται όμως με τη χορήγηση ανταγωνιστών διαύλων Na. According to C. Antzelevitch



Εικόνα 9. ΗΚΓ φικοί τύποι του συνδρόμου Brugada

το σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου των νεογνών και πρόσφατα μια μορφή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας συνδυαζόμενης με κοιλική μαρμαρυγή.^{12, 23}

Πέρα από την μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A, πιο πρόσφατα εντοπίστηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια SCN1B και SCN2B που εκφράζονται στους κόλπους και κωδικοποιούν τις β-υπομονάδες των διαύλων Na. Πρόκειται για μεταλλάξεις με απώλεια της λειτουργίας που προκαλούν περαιτέρω μείωση του ρεύματος εισόδου Na και προδιαθέτουν σε κοιλική μαρμαρυγή.¹³

Το αρρυθμογόνο υπόστρωμα των κοιλιών στο σύνδρομο Brugada (ιδιαίτερα της δεξιάς κοιλίας και μάλιστα του χώρου εξόδου) φαίνεται ότι επεκτείνεται και στους κόλπους 5 που παρουσιάζουν αυξημέ-

νη ευαισθησία για εμφάνιση κοιλικής μαρμαρυγής (20%) η οποία μάλιστα επισυμβαίνει σε προχωρημένες μορφές του συνδρόμου πιο επιρρεπείς σε κοιλιακές αρρυθμίες.¹⁴

Γενικά η φυσιολογική λειτουργία των διαύλων ιόντων (Na, K, Ca) της καρδιάς εξασφαλίζει την ηλεκτρική ισορροπία και την ομαλή μετάδοση του ερεθίσματος τόσο στο μυοκάρδιο των κοιλιών όσο και στους κόλπους αλλά και τον φλεβόκομβο. Αντίθετα η διαταραχή της λειτουργίας τους προκαλεί ηλεκτρική αστάθεια και αρρυθμίες.¹³

Οι δίαυλοι Na έχουν γίνει μοριακός θεραπευτικός στόχος διαφόρων αντιαρρυθμικών φαρμάκων (αποκλειστές διαύλων Na) μερικά από τα οποία είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση αρρυθμιών.⁵

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ BRUGADA

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται σε ασθενείς που έχουν στο ΗΚΓ μορφολογία τύπου I (Εικόνα 9) ανάσπαση του διαστήματος ST $\geq 2\text{mm}$ σε μια ή περισσότερες από τις δεξίες προκάρδιες απαγωγές V1 ή/και V2 που υπάρχει είτε αυθόρμητα ή προκαλείται μετά από φαρμακευτική δοκιμασία, με ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών των διαύλων Na (όπως αζμαλίνη, φλεκαϊνίδη, προκαϊναμίδη ή πιλ-σικαϊνίδη).

Οι μορφολογίες τύπου II και III δεν θεωρούνται διαγνωστικές, εκτός εάν μετά από φαρμακευτική δοκιμασία μετατραπούν σε μορφολογία τύπου I.¹⁵

Η Ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα στο σύνδρομο Brugada είναι δυναμική και μπορεί κατά περιόδους να μην εμφανίζεται – συγκεκαλυμμένη μορφή (φυσιολογικό ΗΚΓ όπως ο ασθενής μας). Είναι όμως δυνατόν κάτω από ορισμένες συνθήκες όπως εμπύρετες καταστάσεις¹⁶ ή μπορεί ακόμη να εμφανιστεί μετά από υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή λήψη μεγάλων γευμάτων καθώς επίσης και στην ηρεμία ή κατά τον ύπνο και είναι αυτές ακριβώς οι στιγμές που εμφανίζονται και οι κακοήθεις αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία VT - κοιλιακή μαρμαρυγή VF).

Συνήθως οι κακοήθεις αρρυθμίες εμφανίζονται κατά μέσο όρο στην ηλικία των 41 ± 15 ετών, αλλά μπορούν να εμφανιστούν και σε οποιαδήποτε ηλικία.¹⁷

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται όταν συνυπάρχει και ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω συμπτώματα: συγκοπή, αιφνίδιος θάνατος σε μέλος τη οικογένειας σε ηλικία < 45ετών, καταγεγραμμένο επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής αυτόματο ή μετά από πρόκληση κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με την εφαρμογή ενός ή δύο έκτακτων ηλεκτρικών ερεθισμάτων στη δεξιά κοιλία.

Η επίπτωση των αρρυθμιολογικών επεισοδίων

όπως εμμένουσα VT ή VF, αιφνίδιος θάνατος και δόκιμες εκφορτίσεις απινιδωτικής συσκευής (ICD) σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada είναι 13,5% ανά έτος σε αυτούς με ιστορικό αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, 3,2% ανά έτος στους ασθενείς με συγκοπή και 1% ανά έτος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.¹⁸

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ BRUGADA

Αρχικά συνιστάται η τροποποίηση του τρόπου ζωής στους ασθενείς με σύνδρομο Brugada. Πρώτα η αποφυγή φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν την ανάσπαση του ST διαστήματος όπως οι ανταγωνιστές των διαύλων Na και άλλα φάρμακα (προτείνεται η ιστοσελίδα <http://www.brugadadrugs.org>). Ακόμη συνιστάται η αποφυγή υπερβολικής λήψης αλκοόλ και των μεγάλων γευμάτων καθώς και η θεραπεία κάθε πυρετού με αντιπυρετικά φάρμακα.⁶

Η μόνη θεραπεία ικανή να μειώσει τον κίνδυνο του αιφνιδίου θανάτου στο σύνδρομο Brugada είναι η εμφύτευση ενδοκαρδιακού απινιδωτή (ICD). Η εμφύτευση συνιστάται στους ασθενείς με καταγεγραμμένο επεισόδιο VT ή VF και στους ασθενείς με αυθόρμητο τύπο I στο ΗΚΓ και ιστορικό συγκοπής.^{6,17, 19}

Η προγνωστική αξία των προγραμματισμένων κοιλιακών ερεθισμάτων (Programmed Ventricular Stimulation) είναι υπό συζήτηση και οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν κατάφεραν να δείξουν θετική ή αρνητική προβλεπτική αξία για την υποτροπή καρδιακών συμβαμάτων στο follow up.^{6, 20, 21}

Η κινιδίνη αναστέλλει το ρεύμα εξόδου $K(I_{Kr})$ και έτσι αμβλύνει τη διαταραχή που προκαλεί η μείωση του ρεύματος Na στο σύνδρομο Brugada. Είναι το μόνο φάρμακο που έχει προταθεί σαν προληπτική θεραπεία στους ασθενείς με σύνδρομο Brugada και βασίστηκε σε δεδομένα που δείχνουν πως μειώνει τα επεισόδια πρόκλησης VF κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της κινιδίνης να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου.

Πρόσφατα προτάθηκε πως ο επικαρδιακός καυτηριασμός (ablation) με καθετήρα πάνω από το πρόσθιο τοίχωμα του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT) μπορεί να προλάβει τις ηλεκτρικές θύελλες σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Τα δεδομένα όμως χρειάζονται επιβεβαίωση πριν την είσοδό της μεθόδου στην γενική κλινική πρακτική.^{6, 22}

Συμπέρασμα

Η ΚΜ και ο ΚΠ είναι σχετικά καλοήθεις αρρυθμίες και οι πιο συχνές που καλείται ο καρδιολόγος να αντιμετωπίσει στην καθημερινή κλινική πράξη.

Πρέπει να υπάρχει αυξημένος βαθμός επαγρύπνησης από τον θεράποντα ιατρό ιδιαίτερα όταν στο ιστορικό του ασθενή αναφέρεται συγκοπτικό επεισόδιο (που πολλές φορές εσφαλμένα μπορεί να αποδοθεί στην ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση της αρρυθμίας ή σε άλλη αιτία) και όταν αναφέρεται αιφνίδιος θάνατος στην οικογένεια του ασθενή.

Κατά τη θεραπεία της ΚΜ και ΚΠ, ιδιαίτερα στις ιδιοπαθείς μορφές, απαιτείται μεγάλη προσοχή μιας και κατά τη συνήθη πρακτική χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές διαύλων Na (προπαφαινόνη και ιδιαίτερα στην χρήση της φλεκαϊνίδης). Στις περιπτώσεις αυτές ο ιατρός πρέπει να αναζητά ένα πιθανό σύνδρομο Brugada, προβαίνοντας σε τακτική επανάληψη του ΗΚΓτος, ιδιαίτερα όταν για πρώτη φορά ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή καθώς και όταν αυξάνεται η δοσολογία των φαρμάκων σε περίπτωση υποτροπής της αρρυθμίας.

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται άμεσα επί υποψίας του συνδρόμου και ο ασθενής να παραπέμπεται σε αρρυθμιολογικό κέντρο, λόγω του μεγάλου κινδύνου εμφάνισης κακοπθών κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου.

Τελικά το σύνδρομο Brugada όπως φαίνεται δεν είναι τόσο σπάνιο όσο θεωρούνταν αρχικά, αλλά είναι ακόμη πιο συχνή η αποκάλυψη και της συγκαλυμμένης μορφής λόγω της συχνής χρήσης αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Αν και είναι πιο εύκολη η αναγνώριση του συνδρόμου από τους γιατρούς, ακόμη και σήμερα μπορεί να αποτελέσει παγίδα για τον γιατρό, με απρόβλεπτες συνέπειες, καθώς μπορεί να παραμονεύει πίσω από μια σχετικά καλοήγη αρρυθμία, ένα εξαιρετικά επικίνδυνο σύνδρομο Brugada, θέτοντας σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

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;20:1391-1396.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2010) 31, 2373.
3. Korantzopoulos P, Liu T, Milionis H, Li G, Goudevenos J. "Lone atrial Fibrillation: hunting for the underlying causes and links. *Int J Cardiol* 2009; 131:180-185.
4. Fatkin D, Otway R, Vandenberg J. Genes and atrial Fibrillation. (A New Look at an old Problem) *Circulation* 2007;116:782-792.
5. Francis J, Antzelevitch C. Atrial Fibrillation and Brugada syndrome. *I. Am. Cardiol.* 2008;51:1149-1153.

6. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2015);36:2793-2867.
7. Brugada P. Amid the fourth lustrum after the description of Brugada syndrome: Controversies over? *Europace* 2009;11:412-413.
8. Brugada P. Commentary on the Brugada ECG Pattern. A marker of channelopathy, structural heart disease or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:280-282.
9. Yap Y, Behr E, Camm A. Drug-Induced Brugada syndrome. *Europace* 2009;11:989-994.
10. Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:194-199.
11. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577-583.
12. Darbar D, Kannankeril P, Donahue B, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008;117:1927-1935.
13. Watanabe H, Darbar D, Kaiser D, et al. Mutations in sodium channel $\beta 1$ -and $\beta 2$ -subunits associated with atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:268-275.
14. Toh N, Morta H, Nagase S, et al. Atrial electrophysiological and structural remodeling in high risk patients with Brugada syndrome: assessment with electrophysiology and echocardiography. *Heart Rhythm* 2010;7:218-224.
15. Brugada P, Brugada R, and Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112:279-292.
16. Junttila M, Gonzalez M, Lizotte E, et al. Induced Brugada-type electrocardiogram. A sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation* 2008;117:1890-1893.
17. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
18. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol* 2013;168:3027-3029
19. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/ EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15: 1389-1406
20. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.
21. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.
22. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270-1279.
23. Chen LY, Ballew J, Herron K, Rodeheffer R, Olson T. A common polymorphism in SCN5A is associated with line atrial fibrillation. *Clin. Pharmacol Ther* 2007;81:35-41.
24. Serge Jandaud, Jean-Sylvain Hermida, Service de cardiologie, CHU Amiens. Le syndrome de Brugada. *Médecine thérapeutique Cardiologie* 2003; 1 (2). http://www.jle.com/fr/revues/mtc/e-docs/le_syndrome_de_brugada__260719/article.phtml?tab=images.