

## Περίπτωση δύο εφήβων με οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Brugada.

Μέρος Δεύτερο: πότε έχει ένδειξη ή διενέργεια γενετικού ελέγχου.

### Γεωργία Α. Βογιατζή

Καρδιολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Χαράλαμπος Β. Βλαχόπουλος

Άν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Ευάγγελος Χ. Οικονόμου

Καρδιολόγος, Επιμελητής Β΄, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Σκευός Κ. Σιδεράς

Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογικό Τμήμα, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Μαρία Ι. Δρακοπούλου

Καρδιολόγος, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Γεώργιος Αιμ. Λάζαρος

Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Δημήτριος Μ. Τούσουλης

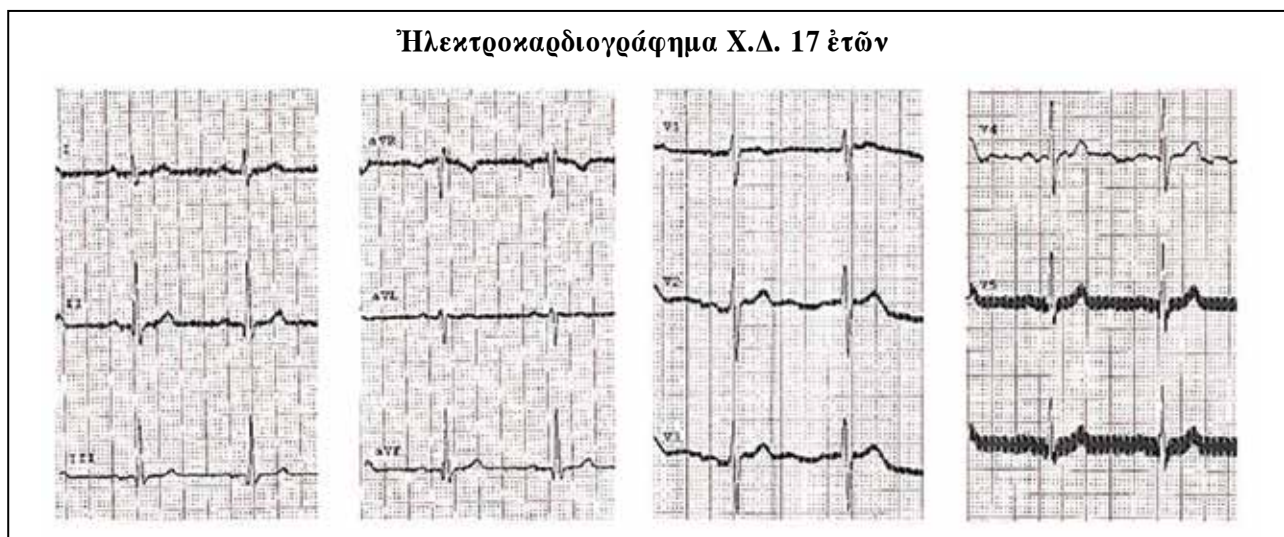
Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

### Εισαγωγή

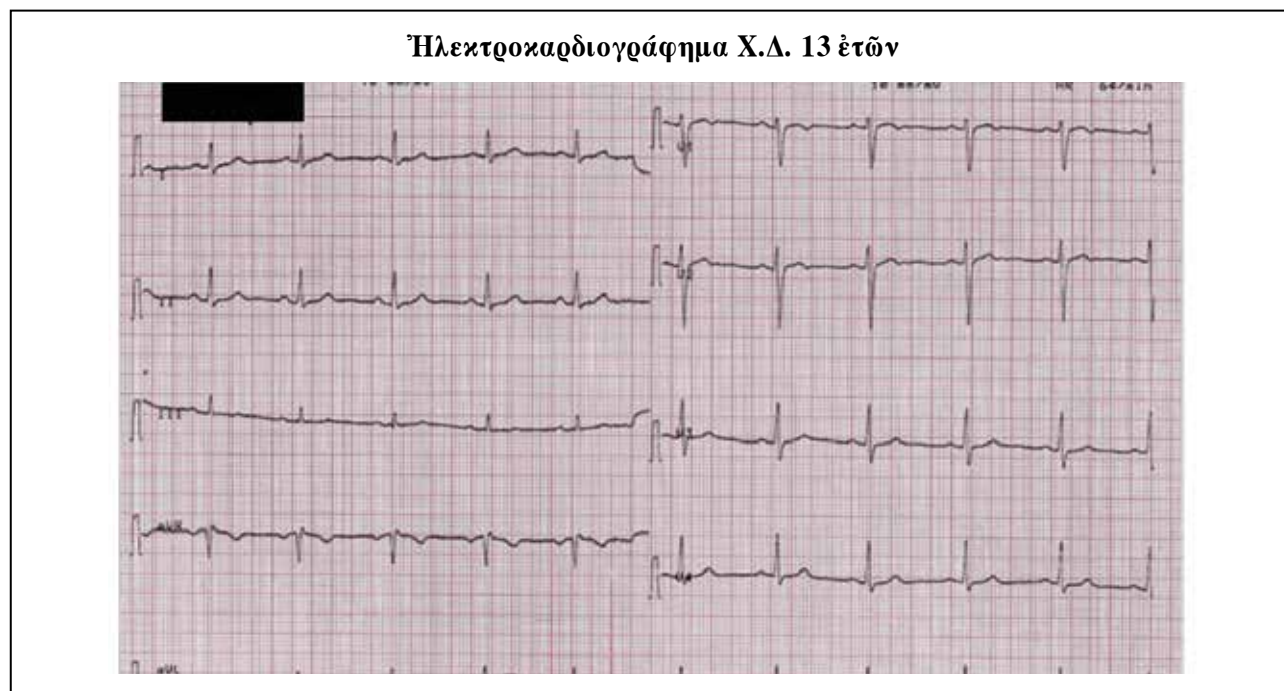
Η περίπτωση αυτή αφορά σε δύο ἄρρενα ἀδέρφια, ἡλικίας 17 (Χ.Λ) καὶ 13 (Χ.Δ) ἐτῶν, πὸν παρουσιάστηκαν στὸ Εἰδικὸ Κέντρο Καρδιάς Ἀθλητῶν καὶ Νέων (ΕΚΚΑΝ) στὰ πλαίσια ἐλέγχου πιθανοῦ συνδρόμου Brugada. Ἀναφέρεται οἰκογενειακὸ ἱστορικὸ πρόσφατα διαγνωσμένου συνδρόμου Brugada στὸν πατέρα. Τὰ ἐξεταζόμενα ἄτομα εἶναι ἀσυμπτωματικά, χωρὶς ἐπεισόδιο συγκοπῆς ἢ ἀπώλειας συνείδησης ἢ ἐπεισόδια αἰσθήματος παλμῶν,

μὲ φυσιολογικὸ κλινικὸ καὶ παρακλινικὸ ἔλεγχο (ὑπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς καὶ 24ωρη περιπατητικὴ ἠλεκτροκαρδιογραφία), μὲ ἐξαίρεση τὴν ἠλεκτροκαρδιογραφικὴ εἰκόνα, ὅπου ἀναγνωρίζονται μὴ εἰδικὰ εὐρήματα.

Συγκεκριμένα καταγράφεται φλεβοκομβικὸς ρυθμὸς μὲ διφασικά κύματα Τ στὴν ἀπαγωγὴ V1 γιὰ τὸν 17χρονο καὶ διφασικά κύματα Τ στὶς ἀπαγωγὲς V1 καὶ V2 γιὰ τὸ 13χρονο, ἀντίστοιχα (Εἰκόνα 1 καὶ 2), δηλαδὴ μὴ εἰδικὰ εὐρήματα πού μπορεῖ συχνὰ νὰ παρατηροῦνται σὲ παιδιὰ καὶ



**Εικόνα 1:** Ήλεκτροκαρδιογράφημα νεαρού Χ.Α. 17 ετών. Φλεβοκομβικός ρυθμός με διαφασικά T στην άπαγωγή V1.



**Εικόνα 2:** Ήλεκτροκαρδιογράφημα νεαρού Χ.Α. 13 ετών. Φλεβοκομβικός ρυθμός με διαφασικά T στις άπαγωγές V1 και V2.

έφηβους ως παραλλαγές της φυσιολογικής ήλεκτροκαρδιογραφικής απεικόνισης (juvenile ECG pattern, νεανικό πρότυπο ΗΚΓράφημα)<sup>1,2</sup> και δεν συνιστούν τυπική ήλεκτροκαρδιογραφική εικόνα Brugada τύπου 1 ή 2 κατά την τοποθέτηση των ήλεκτροδίων, είτε στο 4<sup>ο</sup> μεσοπλεύριο διάστημα είτε στο 2<sup>ο</sup> ή 3<sup>ο</sup> μεσοπλεύριο διάστημα.<sup>3,4</sup>

Το σύνδρομο Brugada αποτελεί μία διαυλοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από ανάσπαση, με ιδιαίτερους χαρακτήρες του ST διαστήματος στις δεξιές προκάρδιες άπαγωγές.<sup>5,6</sup> Παρόλο που κληρονομείται με τον αυτόσωματικό έπικρατούντα χαρακτήρα, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι πιο συχνές στους ενήλικες και 8 φορές συχνότερες στους

άνδρες από ότι στις γυναίκες.<sup>7</sup> Η επίπτωση του συνδρόμου Brugada (με πιδ συχνό τον τύπο 1) με κλινικά συμπτώματα υπολογίζεται σε 1 στα 5.000-10.000 άτομα στις δυτικές χώρες ή και περισσότερο στην νότιο Ασία. Η φαινοτυπική έκφραση του Brugada είναι πιδ συχνή στους ενήλικες, με συχνότερη εμφάνιση στα άτομα ηλικίας 25-60 ετών, ενώ είναι σπάνια στα παιδιά.<sup>8</sup> Έντούτοις, υπάρχει και ένα ποσοστό έως 4,3% των άρρυθμολογικών επεισοδίων, που συμβαίνει σε άτομα ηλικίας νεότερα των 16 ετών.<sup>9</sup> Ο πυρετός, ή υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και τα μεγάλα γεύματα αποτελούν έρεθίσματα, που αποκαλύπτουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις τύπου 1 και προδιαθέτουν σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Η επίπτωση άρρυθμολογικών συμβαμάτων (έμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή ή αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada ήταν 13,5% ετησίως σε ασθενείς με ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, 3,2% ετησίως σε ασθενείς με συγκοπτικό επεισόδιο και 1% ετησίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.<sup>10</sup>

Η σταδιοποίηση κινδύνου βασίζεται σε κλινικές παραμέτρους και κυρίως στην ύπαρξη συμπτωμάτων. Ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή/και συγκοπής αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυνητικά επικίνδυνων άρρυθμολογικών συμβαμάτων.<sup>7</sup> Ο ρόλος παρακλινικών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, είναι άμφιλεγόμενος.<sup>5</sup>

### Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου πλέον βασίζεται στην έντοπιση ανάσπασης, αυτόματης ή προκλητής (με χορήγηση αντιαρρυθμικών κλάσης I),  $\geq 2\text{mm}$  του τμήματος ST με μορφολογία τύπου 1 (coved type) σε τουλάχιστον μία από τις δεξιές άπαγωγές (V1, V2) με την τοποθέτηση αυτών στο 2°, 3° ή 4° μεσοπλεύριο διάστημα.<sup>3</sup> Στο παρελθόν ήταν απαραίτητη και η παρουσία κλινικών κριτηρίων, οι οποίες όμως δεν αναφέρονται στον διαγνωστικό αλγόριθμο στις τελευταίες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2015.<sup>11</sup>

### Γενετικός έλεγχος για τη διάγνωση του συνδρόμου Brugada. Υπάρχει θέση;

Το 1998, αναφέρθηκε για πρώτη φορά ότι το υπεύθυνο γονίδιο, που κωδικοποιεί την υπο-

μονάδα A (alpha-subunit) της αντλίας νατρίου, το SCN5A, σχετίζεται με το σύνδρομο Brugada. Ωστόσο, μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού βρίσκονται μόνο στο 20-25% των ασθενών.<sup>12</sup> Ως υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η μείωση της εισόδου νατρίου στα κύτταρα.<sup>13</sup> Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν ανευρεθεί πάνω από 12 υπεύθυνα γονίδια, τα όποια κωδικοποιούν τις αντλίες νατρίου, άσβεστίου και καλίου ή πρωτεΐνες που σχετίζονται με αυτές (Πίνακας 1)<sup>10</sup>. Ο γενετικός έλεγχος δεν συμπεριλαμβάνεται σαφώς στον διαγνωστικό αλγόριθμο, αλλά η αναγνώριση μίας αιτιολογικής μετάλλαξης μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση μίας αμφίβολης διάγνωσης. Σε οικογένειες με γνωστό υποκείμενο αιτιολογικό γονιδιακό έλλειμμα θα μπορούσε να καθορίσει σε ποιους ασθενείς πρέπει να παρθούν προφυλακτικά μέτρα και ποιοί πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά. Μεταλλάξεις στο SCN5A εϋθύνονται για την πλειονότητα περιπτώσεων συνδρόμου Brugada με θετικό γενετικό έλεγχο (>75%). Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μόνο στο 25% ανευρίσκεται γνωστή αιτιολογική μετάλλαξη για το γονίδιο αυτό. Συνεπώς, το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων με διεγνωσμένο σύνδρομο Brugada παραμένει γενετικά ακαθόριστο.<sup>2</sup> Μεταλλάξεις, που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας της αντλίας νατρίου, μπορούν να αναγνωριστούν σε περιπτώσεις ασθενών με διαταραχές άγωγής του έρεθισματαγωγού συστήματος,<sup>14</sup> ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο της αντλίας άσβεστίου σχετίζονται με βραχύ QT διάστημα.<sup>15</sup>

### Προγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις γενετικού ελέγχου στο σύνδρομο Brugada

Δεδομένα, που να συνδέουν την πρόγνωση με το γενετικό προφίλ είναι σπάνια στη βιβλιογραφία. Δεν έχουν αναφερθεί διαφορετικές εκδηλώσεις του συνδρόμου ανάλογα με τις διάφορες μεταλλάξεις γονιδίων, ενώ σε μετα-ανάλυση των Gehi και συν. δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην κλινική εικόνα, ανάλογα με το αν εμπλέκεται ή όχι το γονίδιο της SCN5A.<sup>7</sup> Ωστόσο, σε μία υποομάδα ασθενών, με μετάλλαξη του γονιδίου της αντλίας SCN5A, φάνηκε όριακά καλύτερη πρόγνωση σε περιπτώσεις ασθενών με μεταλλαγή μόνο μίας βάσης, συγκριτικά με αυτούς όπου ή μετάλλαξη οδηγεί σε έλλειμματική πρωτεΐνη.<sup>16</sup>

**Πίνακας 1: Αναγνωρισμένα γονίδια που συνδέονται με το σύνδρομο Brugada**

Άντλία ιόντων	Γονίδιο	% εμφάνισης
Νατρίου	SCN5A	20-25 (Κανκάσια φυλή)
		10-15 (Άσιατική φυλή)
	SCN1B	1-2
	SCN2B	Σπάνια
	SCN3B	Σπάνια
	SCN10A	2.5-16
Πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την άντλία νατρίου	RANGRF	Σπάνια
	SLMAP	Σπάνια
	PKP2	Σπάνια
	G3PD1L	2.5
Άσβεστίου	CACNA1C	6-7
	CACNB2b	4-5
	CACNA2D	Σπάνια
Καλίου	ABCC9	4-5
	KCND3	Σπάνια
	KCNE3	<1
	KCNJ8	Σπάνια
	KCNH2	1-2

Η τελευταία σχετίζεται επίσης με μεγαλύτερη καθυστέρηση της ηλεκτρικής αγωγιμότητας. Καθώς δεν υπάρχει προγνωστική αξία του γενετικού έλεγχου, η παρουσία υπεύθυνης μετάλλαξης δεν επηρεάζει τη θεραπεία. Ωστόσο, σε ασυμπτωματικά άτομα, που φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A, συνιστάται η αποφυγή ή και η πρόληψη πυρετού με την έγκαιρη χρήση αντιπυρετικής θεραπείας, ενώ φάρμακα που μειώνουν την είσοδο νατρίου στο κύτταρο θα πρέπει να αποφεύγονται στους ασθενείς αυτούς, ανεξαρτήτως κλινικής ή ηλεκτροκαρδιογραφικής εικόνας.<sup>17</sup> Βέβαια οι συστάσεις αυτές ισχύουν για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του γενετικού έλεγχου.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, ο γενετικός έλεγχος θα μπορούσε να φανεί χρήσιμος για κάθε ασθενή, στον οποίο τίθεται ή κλινική ύποψια με βάση την κλινική εξέταση, το κλινικό και οικογενειακό ιστορικό και την ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα (ηλεκτροκαρδιογράφημα ήρεμίας ή μετά από δοκιμασία πρόκλησης με χορήγηση προκαϊναμίδης) (τάξη IIα), ενώ δεν ενδείκνυται (τάξη III) για ξε-

ταζόμενους με τύπου 2 ή 3 ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα. Τέλος, γενετικός έλεγχος συνιστάται στα μέλη της οικογένειας και στους συγγενείς α' βαθμού μετά από διάγνωση συνδρόμου Brugada με αιτιολογική μετάλλαξη (τάξη I).<sup>18</sup>

Επομένως, στις περιπτώσεις που εξετάζουμε, έχει ένδειξη ή διενέργεια γενετικού έλεγχου στα τέκνα, αν το πάσχον άτομο (έν προκειμένω ο πατέρας) έχει γνωστή σαφή αιτιολογική μετάλλαξη. Ωστόσο, ακόμα και ο αρνητικός γενετικός έλεγχος δεν πρέπει να επηρεάσει την σύσταση για αποφυγή παραγόντων κινδύνου ή επικοινωνία με τον καρδιολόγο σε κάθε περίπτωση εμφάνισης ύποπτου συμπτώματος (αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή/και έπεισόδιο απώλειας συνείδησης).

### Βιβλιογραφία

- Papadakis M, Basavarajaiah S, Rawlins J et al. Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. *European heart journal* 30(14), 1728-1735 (2009).
- Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart rhythm : the official journal of the Heart*

- Rhythm Society 7(1), 33-46 (2010).
3. 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: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 15(10), 1389-1406 (2013).
  4. Bayes De Luna A, Brugada J, Baranchuk A et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology* 45(5), 433-442 (2012).
  5. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 14(5), 455-457 (2003).
  6. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2(4), 429-440 (2005).
  7. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 17(6), 577-583 (2006).
  8. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 105(11), 1342-1347 (2002).
  9. Milman A, Andorin A, Gourraud JB et al. Age of First Arrhythmic Event in Brugada Syndrome: Data From the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 10(12), (2017).
  10. 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. *International journal of cardiology* 168(3), 3027-3029 (2013).
  11. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal* 36(41), 2793-2867 (2015).
  12. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392(6673), 293-296 (1998).
  13. Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 5(3), 606-616 (2012).
  14. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 40(2), 350-356 (2002).
  15. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 115(4), 442-449 (2007).
  16. Merzetti PG, Tan HL, Probst V et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 6(3), 341-348 (2009).
  17. Postema PG, Wolpert C, Amin AS et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 6(9), 1335-1341 (2009).
  18. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 13(8), 1077-1109 (2011).

