Nasljedne bolesti srčanih transmembranskih kanala

Mustapić, Vito

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:880359

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vito Mustapić

Nasljedne bolesti srčanih transmembranskih kanala

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju, Klinike za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Davora Puljevića, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

LQTS- dugi QT sindrom (engl. long QT syndrome)

SQTS- kratki QT sindrom (engl. short QT syndrome)

BrS- Brugada sindrom

CPVT- katekolaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (engl. cathecolaminegic polimorfic ventricula tachycardia)

ERS- rani repolarizacijski sindrom (engl. early repolarization syndrome)

EKG- elektrokardiogram

QTc- korigirani QT interval (engl. corrected QT interval)

TdP- torsada (franc. *torsades de pointes*)

ms- milisekunda

ICD- implantabilni kardioverter defibrilator (engl. implantable cardioverter defibrillator)

LSCD- Lijevostrana srčana simpatička denervacija (engl. left cardiac sympathetic denervation)

VT- ventrikularna tahikardija

VF- ventrikularna fibrilacija

SSS- sindrom bolesnog sinusnog čvora (engl. sick sinus syndrome)

SUNDS- sindrom iznenadne neobjašnjene noćne smrti (engl. sudden unexplained nocturnal death syndrome)

ARVD- aritmogena displazija desnog ventrikula (engl. arrhythmogenic right ventricular dysplasia)

RVOT- izlazni trakt desnog ventrikula (engl. right ventricle outflow tract)

EPS- elektrofiziološka studija (engl. electrophysiological study)

RYR2- rajanodinski receptor

ER- rana repolarizacija (engl. early repolarization)

SADRŽAJ RADA

SAŽETAK.....

SUMMARY .....

UVOD 1

DUGI QT SINDROM 2

KRATKI QT SINDROM 9

BRUGADA SINDROM..... 11

KATEKOLAMINERGIČKA POLIMORFNA VENTRIKULARNA TAHIKARDIJA..... 16

RANI REPOLARIZACIJSKI SINDROM..... 19

ZAKLJUČAK 22

ZAHVALE 23

LITERATURA..... 24

ŽIVOTOPIS 34

SAŽETAK

Nasljedne bolesti srčanih transmembranskih kanala

Vito Mustapić

Nasljedne bolesti srčanih transmembranskih kanala uzrokovane su disfunkcijom ionskih kanala u srcu. Poremećaj se može očitovati na razini natrijskih, kalijskih ili kalcijskih kanala. Klinička slika može varirati od potpuno asimptomatske pa sve do nagle srčane smrti. Gotovo 10% svih naglih srčanih smrti uzrok ima u bolestima srčanih transmembranskih kanala. Prepoznavanje asimptomatskih bolesnika prije pojave prvih simptoma ključni je korak u prevenciji fatalnog ishoda budući da je najčešće zahvaćena mlada, naizgled zdrava populacija. U skupinu nasljednih bolesti srčanih transmembranskih kanala ubrajamo: dugi QT sindrom (LQTS), kratki QT sindrom (SQTS), Brugada sindrom (BrS), katekolaminergičku polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (CPVT) i rani repolarizacijski sindrom (ERS).
Ova skupina bolesti je privukla veliku pažnju stručnjaka proteklih godina te su napravljeni značajni pomaci u njihovoj dijagnostici, stratifikaciji rizika kao i opcijama liječenja. Iako pojedinačno rijetke, zajedno čine značajnu skupinu bolesti s potencijalno letalnim ishodom zbog čega nam se nameće potreba za daljnjim istraživanjima te donošenjem jedinstvenih smjernica na ovom području.

Ključne riječi: primarne kanalopatije, nagla srčana smrt

SUMMARY

Hereditary disease of heart transmembrane channels

Vito Mustapić

Inherited cardiac transmembrane channel diseases are caused by the dysfunction of ion channels in the heart. The disorder can manifest itself at the level of sodium, potassium or calcium channels. The clinical presentation may vary in a wider range from completely asymptomatic to sudden cardiac death. Almost 10% of all sudden cardiac deaths are caused by one of inherited cardiac transmembrane channel diseases. Identifying asymptomatic patients before the onset of symptoms is a key step in the prevention of fatal outcome, since it usually affects young, seemingly healthy, population. In the group of inherited cardiac transmembrane channel diseases we include long QT syndrome (LQTS), short QT syndrome (SQTS), Brugada syndrome (BRS), catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) and early repolarization syndrome (ERS). This group of diseases has attracted great attention of specialists in recent years and have made significant progress in their diagnosis, risk stratification and treatment options. Although individually rare, together they form a sizeable group of diseases with potentially lethal outcome, which is why there is a great need for further research and the adoption of uniform guidelines in this area.

Keywords: primary channelopathies, sudden cardiac death

UVOD

Nasljedne bolesti srčanih transmembranskih kanala, odnosno primarne kanalopatije, skupina su bolesti uzrokovanih disfunkcijom ionskih kanala i mogu potencijalno dovesti do nagle srčane smrti.

Naglu srčanu smrt definiramo neočekivanom smrti kardiogenog podrijetla koja se dogodila u kratkom periodu (uglavnom unutar jednog sata od početka simptoma) kod osoba s poznatom ili nepoznatom kardiološkom bolesti. Otprilike 10% svih uzroka nagle srčane smrti pripisuje se upravo primarnim kanalopatijama.

Ova skupina bolesti je privukla veliku pažnju stručnjaka proteklih godina te su napravljeni značajni pomaci u njihovoj dijagnostici, stratifikaciji rizika kao i opcijama liječenja. Iako pojedinačno rijetke, zajedno čine značajnu skupinu bolesti s potencijalno letalnim ishodom zbog čega nam se nameće potreba za daljnjim istraživanjima te donošenjem jedinstvenih smjernica na ovom području.

U skupinu nasljednih bolesti srčanih transmembranskih kanala ubrajamo: dugi QT sindrom (LQTS), kratki QT sindrom (SQTS), Brugada sindrom (BrS), katekolaminergičku polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (CPVT) i rani repolarizacijski sindrom (ERS).

Cilj ovog rada je sažetak dosadašnjih spoznaja o genetici, stratifikaciji rizika kao i smjernica u liječenju primarnih bolesti transmembranskih kanala.

DUGI QT SINDROM

Dugi QT sindrom (LQTS) je nasljedna bolest srčanih transmembranskih kanala karakteriziran produženim QT intervalom na EKG zapisu uz izostanak strukturne bolesti srca te povećanim rizikom od razvoja ventrikularnih aritmija.

Sve do 2009. godine prevalencija dugog QT sindroma se kretala između 1:20.000 pa sve do 1:5.000, što je uglavnom bilo temeljeno na osnovu akademskih promatranja, a ne na osnovu stvarnih podataka. Talijansko Ministarstvo zdravstva odlučilo je financirati jednu kohortnu prospektivnu studiju čiji je cilj bio pronaći stvarnu prevalenciju dugog QT sindroma. Studija je uključila 44.596 novorođenčadi kod kojih je napravljen EKG između 15. i 25. dana života. U slučajevima kod kojih je korigirani QT (QTc) iznosio više od 450 ms, EKG je bio ponovljen za 1 do 2 tjedna kako bi se potvrdio nalaz. U slučaju potvrde produženog QT intervala, koji je uključivao u početku QTc veći od 470 ms, a kasnije su uključeni i nalazi QTc-a između 461 i 470 ms, za genetičku analizu je uzet uzorak krvi od novorođenčeta i roditelja. Genetička analiza je provedena na 7 poznatih LQTS gena te je pokazala prevalenciju od najmanje 1:2.534 kod zdrave novorođenčadi bijele puti. Autori studije vjeruju kako je ta prevalencija i viša (oko 1:2.000) kada bi se uzela u obzir i novorođenčad s produženim QTc intervalom (451-470 ms) kod kojih nije napravljena genetička analiza (Schwartz PJ et al 2009).

Za nastanak simptoma su nužna dva osnovna elementa: mutacija u samom kanalu koja dovodi do disfunkcije u repolarizaciji s produljenjem QT intervala i okidač u obliku emocionalnog ili fizičkog stresa koji će dovesti do pojave *torsades de pointes* (TdP), aritmije koju možemo

nazvati zaštitnim znakom dugog QT sindroma. Ishod u obliku sinkope, srčanog zastoja ili nagle srčane smrti ovisit će o tome je li došlo do ponovne uspostave ritma, spontano ili defibrilatorom (Ackerman MJ 2004). Značajan postotak bolesnika ostaje bez simptoma cijeli život, dok kod simptomatskih bolesnika 50% doživi prvi incident do 12. godine života (Moss AJ 1991).

QT interval predstavlja električnu sistolu ventrikula koja je fino koordinirana ionskim kanalima poput natrijskih, kalijskih i kalcijskih kanala (Curran ME 1995). Mutacija kalijskih kanala dovodi do gubitka funkcije i smanjenja struje kalija, za razliku od natrijskih kanala gdje će mutacija dovesti do aktivacije i povećanja struje natrija. Mutacija, bilo kalijskih, bilo natrijskih kanala, rezultirat će produljenjem akcijskog potencijala i posljedično produljenjem QT intervala. Do danas su opisane mutacije u 15 različitih gena dugog QT sindroma (Mizusawa Y 2014), no gotovo 90% svih mutacija čine tri gena: KCNQ1, KCNH2 i SCN5A uzrokujući LQTS1, LQTS2 i LQTS3 (Tester DJ 2006).

Svaki od ova tri tipa dugog QT sindroma ima specifične okidače koji mogu dovesti do pojave simptoma kao i karakterističan izgled T vala na EKG:

- Za tip 1 su specifični prošireni T valovi te simptomi koji se karakteristično javljaju u naporu (Moss AJ et al, 1995; Schwartz PJ et al 2001).
- Za tip 2 su specifični bifazični T valovi niske amplitude te simptomi uzrokovani zvučnim podražajima (Moss AJ et al, 1995; Wilde AA et al, 1999).
- Tip 3 karakterizira T val uske baze kojemu prethodi dugi izoelektrični segment dok se simptomi najčešće javljaju za vrijeme mirovanja (Moss AJ et al, 1995; Schwartz PJ et al, 2001; Takigawa M et al, 2012).

Ove mutacije se nasljeđuju u autosomno-dominatnom obliku te su poznate pod nazivom Romano-Ward sindrom (Mizusawa Y, 2014). Jervell i Lange-Nielsen sindrom je autosomno-recesivni oblik sindroma karakteriziran znatno rjeđom učestalošću, ali i težom kliničkom slikom. Mutacija se javlja u jednom od dva gena (KCNQ1 ili KCNE1) koji kodiraju kalijski kanal u srcu, ali i u unutarnjem uhu zbog čega je za ovaj sindrom karakteristična kongenitalna gluhoća. Zahvaćene osobe podložnije su učestalim sinkopama, imaju veću incidenciju nagle srčane smrti te kraće očekivano trajanje života (Splawski I, 1997). Novija istraživanja pokazuju kako LQTS pokazuje nepotpunu penetraciju s varijabilnom ekspresivnošću što podrazumijeva različiti fenotip kod pripadnika obitelji s istom genskom mutacijom. Jedan od uzroka mogu biti genetički modeli koji podrazumijevaju multiple genetičke i okolišne čimbenike koji utječu na razvoj bolesti, no te sumnje još uvijek treba potvrditi daljnjim ispitivanjima (Mizusawa Y et al, 2014).

Stručnjaci triju glavnih elektrofizioloških udruženja donijeli su 2013. godine zajednički konsenzus u kojemu su iznijeli glavne kriterije za dijagnozu LQTS. Modificirana Schwartzova tablica iz 2011. godine (Tablica 1.) čini okosnicu dijagnoze (Schwartz PJ, 2011). Tablica uključuje simptome, obiteljsku anamnezu i nalaze u EKG-u. Kod bolesnika s 3,5 ili više bodova, kod kojih je isključena mogućnost sekundarnog produljenja QT intervala, dijagnosticira se LQTS.

Osim korištenja Schwartzove tablice, LQTS se može dijagnosticirat prema još dva kriterija:

- u prisutnosti neupitne patogene mutacije jednog od poznatih LQTS gena ili
- u prisutnosti korigiranog QT intervala (korigiranog prema Bazzettovoj formuli) duljeg od 500 ms u ponovljenom 12-kanalnom EKG uz isključenu mogućnost sekundarnog produljenja QT intervala (Priori SG et al, 2013).

Dijagnoza LQTS prema Schwartzovim tablicama, kod bolesnika s prolongiranim QTc intervalom, je jednostavna za razliku od bolesnika s normalnim ili graničnim QTc koji su nosioci takozvanih tihih mutacija koje možemo naći u 36% bolesnika s LQTS1, 19% bolesnika s LQTS2 te 10% bolesnika s LQTS3 (Priori SG et al, 2003). Takvi bolesnici često imaju zbroj bodova od 1 do 3 te u tim slučajevima ponavljani EKG, holter-EKG i stres test mogu biti od pomoći u dijagnozi supkliničkih slučajeva (Goldenberg I et al, 2006; Shimizu W, 1991; Shimizu W, 2004).

Stres test je od značajne pomoći u dijagnozi takvih bolesnika. Studija iz 2011. godine je pokazala kako kod 69 članova obitelji bolesnika sa LQTS1 ili LQTS2, koji imaju normalan do graničan QTc u mirovanju, kao zamjenu za genetsko testiranje ima smisla provoditi mjerenje QTc nakon stres testa. QTc, nakon 4-minutnog oporavka od stres testa veći od 445 ms, razlikuje nosioce mutacije od nenosioca, a QTc veći od 480 ms je pokazao 100%-tnu specifičnost za bolest (Sy RW et al, 2011). Sy je sa suradnicima namijenio stres test algoritam za članove obitelji oboljelih. Schwartz u svom radu iz 2011. godine iznosi da bi stres test algoritam imao veće koristi kod oboljelih, prije samog genetičkog testiranja, kako bi se na vrijeme započelo sa zaštitnom terapijom ß-blokatorima (Schwartz PJ, Crotti L 2011). Dok bi se, u slučaju poznate mutacije kod bolesnika, genetičko testiranje trebalo napraviti članovima obitelji, bez obzira na simptome i bazalni EKG, kako bi se postigla 100%-tna osjetljivost i specifičnost (Gollob MH et al, 2011; Ackerman MJ et al, 2011).

Stratifikacija rizika je još uvijek predmet brojnih istraživanja. Dobro je poznato da je visoki rizik prisutan kad je QTc viši od 500 ms (Priori SG et al 2003). Bolesnici s anamnezom sinkope ili srčanog aresta prije 7. godine imaju povećan rizik rekurentnih napadaja aritmije

bez obzira na terapiju ß-blokatorima (Priori SG et al, 2004). Također, bolesnici koji su pod punom terapijom, a unatoč tome su razvili simptome, pod vrlo visokim su rizikom (Priori SG et al, 2004).

Osnovu terapije čine prilagodba životnog stila i primjena ß-blokatora.

Prilagodba životnog stila uključuje:

- izbjegavanje lijekova koji produljuju QT interval (www.qtdrugs.org),
- izbjegavanje intenzivnog vježbanja (prije bavljenja natjecateljskim sportom preporučuje se konzultacija u klinici specijaliziranoj za LQTS) te
- korigiranje svakog elektrolitskog disbalansa uzrokovanog proljevom, povraćanjem, metaboličkim bolestima i gubitkom težine (Priori SG et al, 2013).

ß-blokatori su prvi izbor kod LQTS (Priori SG et al, 2013). Pokazalo se kako mogu značajno smanjiti broj aritmičnih događaja s 0,97 na 0,31 aritmični događaj po osobi na godinu (Moss AJ, 2000). Propranolol i nadolol su se pokazali učinkovitijim od metoprolola kod bolesnika s LQTS1 i LQTS2 (Chockalingam P et al, 2012). Indicirani su kod svih bolesnika s dijagnozom LQTS, čak i u onih s normalnim QTc intervalom, osim u slučaju kontraindikacija poput astme (Priori SG et al, 2013). U slučaju LQTS3, blokatori natrijskih kanala, mexiletine i ranolazine, pokazali su se korisnim te se mogu koristiti kao dodatna terapija ß-blokatorima (Ruan Y et al, 2007; Antzelevitch C et al, 2011).

Implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD) je indiciran kod bolesnika sa rekurentnim sinkopama, unatoč terapiji ß-blokatorima, koji su preživjeli srčani udar ili imaju vrlo visok

rizik od nagle srčane smrti, kao na primjer bolesnici s vrlo dugim QT intervalom (Priori SG et al, 2013).

Lijevostrana srčana simpatička denervacija (LCSD) koristi se kod visokorizičnih bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju ß-blokatorima. Ovom procedurom se postiže simpatička denervacija srca pomoću ablacije donje dvije trećine lijevog stelatnog ganglija skupa s ablacijom torakalnih ganglija T2-T4 (Schwartz PJ et al, 2004). LSCD se pokazala kao koristan dodatak terapiji visoko rizičnih bolesnika, ostavljajući nešto manje od 50% bolesnika bez simptoma tokom pet godina (Schwartz PJ et al, 2004).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za LQTS (modificirana Schwartzova tablica)

BODOVI	
EKG NALAZ	
A	
QTC	
≥ 480 MS	3
460-479 MS	2
450-459 MS (MUŠKARCI)	1
B	
QTC ≥ 480 MS U 4. MIN. NAKON STRES TESTA	1
C	
TORSADES DE POINTES	2
D	
ALTERNIRAJUĆI T VAL	1
E	
UREZAN T VAL U TRI ODVODA	1
F	
NISKA SRČANA FREKVENCIJA ZA DOB	0,5
POVIJEST BOLESTI	
A	
SINKOPA	
STRESNA	2
BEZ STRESA	1
B	
KONGENITALNA GLUHOĆA	0,5
OBITELJSKA ANAMNEZA	
A	
ČLANOVI OBITELJI S DIJAGNOZOM LQTS	1
B	
NEOBJAŠNJENA NAGLA SRČANA SMRT PRIJE 30. GODINE KOD ČLANOVA UŽE OBITELJI	0,5

niska vjerojatnost LQTS ≤ 1 bod; umjerena vjerojatnost LQTS 1,5-3 boda; visoka vjerojatnost LQTS ≥ 3,5 bodova

KRATKI QT SINDROM

Kratki QT sindrom (SQTS) je vrlo rijedak sindrom karakteriziran ranom repolarizacijom i povećanim rizikom od srčanog aresta opisanog prvi put u literaturi prije 15-ak godina (Gussak I, Brugada P, Brugada J, 2000).

Točna učestalost bolesti još uvijek nije poznata te je dosad opisano svega stotinjak slučajeva u literaturi što je razlog još uvijek nedovoljnog poznavanja prirodnog toka bolesti, stratifikacije rizika te liječenja. Godišnja učestalost pojave prvog srčanog aresta iznosi 0,9% (Mazzanti A, 2014). Također postoji zanimljiva distribucija pojave prvog srčanog aresta. Najveća učestalost je u prvoj godini života (4%) nakon koje slijedi tiha faza tijekom adolescentnih godina te potom učestalost ostaje ista od 20 do 40 godine (1,3%) (Mazzanti A, 2014). Do 40. godine života više od 40% bolesnika sa SQTS doživjet će barem jednu epizodu srčanog aresta pokazujući izrazitu malignost ovog sindroma (Mazzanti A, 2014).

Bolesnici su pod povećanim rizikom od ventrikularne fibrilacije i nagle srčane smrti. SQTS se nasljeđuje autosomno-dominatno te je do sad nađena mutacija u pet različitih gena (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C i CACNB2b) (Mazzanti A, 2014).

Sama dijagnoza SQTS se postavlja u slučaju:

- QTc $\leq$ 330 ms (koristeći Bazettovu formulu uz izbjegavanje tahikardije i bradikardije)
- ili u slučaju kombinacije QTc $\leq$ 360 ms i potvrđene patogene mutacije, obiteljske anamneze SQTS, obiteljske anamneze nagle srčane smrti prije 40. godine života ili preživljene epizode VT/VF bez strukturne bolesti srca (Priori SG et al, 2013).

Pokazalo se kako ni trajanje QTc intervala niti prethodne pojave sinkope ne koreliraju s povećanim rizikom od srčanog aresta (Mazzanti A, 2014). Zasad je jedini siguran čimbenik rizika prethodno pojava srčanog aresta, uzimajući u obzir da više od dvije trećine bolesnika doživi rekurentne napadaje (Mazzanti A, 2014).

Implantacija implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD) neupitna je kao mjera sekundarne prevencije, uzimajući u obzir da je stopa ponovne pojave srčanog aresta procijenjena na 10% godišnje (Mazzanti A, 2014). Još uvijek nema jasne preporuke o primarnoj prevenciji zbog nedostatka čimbenika rizika. Implantacija ICD se može uzeti u obzir kod asimptomatskih bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom nagle srčane smrti (Priori SG et al, 2013).

Studija na malom broju bolesnika pokazala je kako kinidin može produžiti QTc te smanjiti rizik srčanog aresta, što može biti posebno korisno kod dojenčadi kod koje ugradnja ICD nije moguća (Gaita F, 2004).

BRUGADA SINDROM

Brugada sindrom (BrS) je prvi put opisan 1992. godine od braće Brugada kao zaseban klinički entitet. Karkateriziran je ST elevacijom i negativnim T valovima u desnim prekordijalnim odvodima uz izostanak strukturne bolesti srca. Bolesnici s Brugada sindromom pod povećanim su rizikom nagle srčane smrti uzrokovane ventrikularnom fibrilacijom (Brugada P, Brugada J, 1992).

Simptomi se obično pojavljuju u odrasloj dobi s prosječnom prvom pojavom ventrikularne fibrilacije u 41±15 godina, iako je najmlađi opisani bolesnik imao svega dva dana dok je najstariji imao 84 godine (Antzelevitch C, 2005). Češći je kod muškog spola koji nosi veći rizik od pojave nagle srčane smrti (Antzelevitch C, 2005). Procjenjuje se da je prevalencija sindroma 5 na 10.000, no stvarnu je prevalenciju u općoj populaciji teško procijeniti iz razloga što je karakteristični EKG uzorak često prikriven (Antzelevitch C et al, 2005). Najveća prevalencija zahvaća Jugoistočnu Aziju, pogotovo Tajland gdje je, uz nesreće, najčešći uzrok smrti mladih zdravih muškaraca (Nademanee K et al, 1997). Zanimljivo je kako je za jedan sindrom, dugo poznat u jugoistočnoj Aziji kao „Sudden unexplained nocturnal death syndrome“ (SUNDS), ujedno i najčešći uzrok smrti mladih zdravih Azijata, kasnije dokazano kako je u biti riječ o Brugada sindromu (Vatta M et al, 2002).

Karakteristična je pojava aritmije za vrijeme odmora ili spavanja, najčešće u ranim jutarnjim satima što se povezuje sa pojačanim vagalnim tonusom (Takigawa M et al, 2008). Također, vrućica je važan čimbenik u manifestiranju karakterističnog EKG i posljedičnoj ventrikularnoj fibrilaciji (Chockalingam P et al, 2011).

Najteža klinička slika Brugada sindroma zasigurno je nagla srčana smrt uzrokovana ventrikularnom fibrilacijom, što može biti prva manifestacija sindroma. Kod nekih bolesnika prvi simptom je sinkopa, dok najveći dio ostane asimptomatski do kraja života. Otprilike 20%-ak bolesnika razvije supraventrikularne aritmije te atrijsku fibrilaciju što može uzrokovati nepotrebno okidanje ICD te zahtjeva njegovo oprezno namještanje (Morita H et al, 2002).

Brugada sindrom se nasljeđuje autosomno-dominantno, ali s nepotpunom penetracijom (Chen Q et al, 1998). Do danas je je otkriveno više od 250 mutacija na 18 različith gena koji uglavnom kodiraju natrijske, kalijske i kalcijske kanale ili proteine povezane s njima (Sarquella-Brugada G et al, 2016). Unatoč tome, kod svega 30-35% klinički dijagnosticiranih slučajeva, nađemo i genetičku mutaciju od čega većinu čini mutacija u SCN5A genu (25-30%) (Kapplinger JD et al, 2010). SCN5A gen kodira alfa podjedinicu natrijskog kanala Nav1.5, odgovornog za brzu struju natrija u 0 fazi srčanog akcijskog potencijala, te njegova mutacija dovodi do gubitka funkcije natrijskih kanala. Zanimljivo je kako su mutacije u SCN5A genu odgovorne i za različite druge sindrome kao što je LQTS3, SSS, ERS i različite provodne poremećaje, što se može manifestirati kao sindrom preklapanja (Remme et al, 2008).

Brugada sindrom ima tri različita EKG uzorka:

- tip 1 se sastoji od ST elevacije zaobljenog oblika, minimalne elevacije 2 mm koju prati negativan T val.
- kod tipa 2 ST elevacija ima sedlasti oblik s naglim usponom od minimalno 2 mm te daljnjom ST elevacijom od minimalno 1 mm uz pozitivan ili bifazičan T val.

- tip 3 se sastoji od ST elevacije zaobljenog ili sedlastog oblika, ali niže od 1 mm (Antzelevitch C, 2005).

Prema zadnjem konsenzusu iz 2013. godine Brugada sindrom se dijagnosticira samo u slučaju pojave tip 1 uzorka na EKG (spontano ili nakon provokacijskog testa intravenskim antiaritmicima klase 1) u jednom ili više desnih prekordijlanih odvoda (V1 i V2) pozicioniranih u 2.,3. ili 4. interkostalnom prostoru. Također, dijagnoza se može postaviti kod bolesnika kod kojih je provokacijski test intravenskim antiaritmicima klase 1 doveo do promjene EKG morfologije iz tipa 2 ili tipa 3 u tip 1 (Priori SG et al, 2013). Sve do nedavno je uz EKG promjene bio nužan barem još jedan od ovih kriterija: pozitivna anamneza na VT/VF, obiteljska anamneza nagle srčane smrti, obiteljska anamneza tip 1 uzorka u EKG, agonalne respiracije tijekom sna ili pojava VT/VF tijekom elektrofiziološke studije (Antzelevitch C, 2005), što je odbačeno u konsenzusu iz 2013 (Priori SG et al, 2013).

Uz provokacijski test postoje još dva dijagnostička testa kojima se možemo poslužiti u dijagnozi Brugada sindroma. Prvi uključuje premještanje desnih prekordijalnih odvoda u gornji položaj (do 2. interkostalnog prostora) što, čini se, povećava senzitivnost pojave tip 1 uzorka u EKG (Miyamoto K et al, 2007). Drugi je poznat kao „full stomach test“ pri čemu dolazi do promjena u EKG nakon obilnog obroka što se pripisuje pojačanom vagalnom tonusu (Ikeda T et al, 2006).

Naravno, prije postavljanja konačne dijagnoze Brugada sindroma potrebno je isključiti čimbenike zabune kao što su ishemijska bolest srca, hiperkalemija, hiperkalcemija, plućna embolija, aritmogena displazija desnog ventrikula (ARVD) ili mehanička kompresija izlaznog trakta desnog ventrikula (RVOT) (Antzelevitch C, 2005).

Poznato je kako su bolesnici s pozitivnom anamnezom VT/VF ili sinkope i nalazom tip 1 uzorka u EKG, pod značajnim rizikom od budućih napadaja aritmije (Gehi AK et al,2006). Problem predstavljaju asimptomatski bolesnici jer za njih ne postoji još uvijek valjano definirana stratifikacija rizika. Prema PRELUDE registru iz 2012., spontani tip 1 uzorak na EKG, pozitivna anamneza sinkope, ventrikularni efektivni refraktorni period kraći od 200 ms i fragmentacija QRS kompleksa, korisni su faktori rizika u procijeni kandidata za implataciju ICD za razliku od elektrofiziološke studije (EPS) (Priori SG et al, 2012). Suprotno toj studiji, Okamura je sa suradnicima objavio studiju u kojoj je iznio EPS kao važan čimbenik u procijeni budućeg rizika, što ostavlja ulogu EPS-a u stratifikaciji rizika predmetom debate i istraživanja u daljnjoj budućnosti (Okamura H et al,2015).

Bolesnici s Brugada sindromom moraju izbjegavati lijekove koji mogu inducirati aritmiju. Kompletna lista lijekova se može pronaći na www.brugadadrugs.org (Postema PG, 2009). Savjetuje se izbjegavanje pretjerane konzumacije alkohola kao i promptna terapija povišene tjelesne temperature antipireticima (Priori SG et al, 2013).

Kod bolesnika s pozitivnom anamnezom VT/VF ili sinkope pretpostavljenog kardiološkog uzroka, prva linija terapije je implantacija ICD (Mizusawa Y, Wilde AA, 2012). U slučaju asimptomatskih bolesnika čini se kako komplikacije implantacije ICD premašuju njegovu korist s obzirom na malu godišnju učestalost aritmičnih događaja kod takvih bolesnika (Mizusawa Y, Wilde AA, 2012).

Kao dobra alternativa implantaciji ICD kod bolesnika koji ili nemaju indikaciju (asimptomatski bolesnici) ili imaju kontraindikaciju za ICD, pokazala se farmakološka

terapija kinidinom (Viskin S et al, 2009). Kinidin, koji spada u klasu Ia antiaritmika, blokira kanal za prolaznu izlaznu struju kalija (Ito) koji igra dominantu ulogu u pojavi aritmije kod bolesnika s Brugada sindromom (Viskin S et al, 2009). U slučaju pojave električne oluje (više od 2 epizode VT/VF unutar 24 sata), uz kinidin se učinkovitim pokazao i isoproterenol (Maury P, Hocini M, Haissaguerre M, 2005).

Kao učinkovit terapijski pristup kod teških bolesnika s učestalim napadajima VF, pokazala se epikardijalna ablacija izlaznog trakta desnog ventrikula. U jednoj studiji iz 2011., kod 8 od 9 bolesnika s BrS, epizode VF su zaustavljene te je došlo do gubitka tip1 uzorka u EKG kroz dvogodišnje praćenje (Nademanee K et al, 2011).

KATEKOLAMINERGIČKA POLIMORFNA VENTRIKULARNA TAHIKARDIJA

Katekolaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (CPVT) rijetka je nasljedna primarna bolest transmembranskih srčanih kanala karakterizirana pojavom polimorfne ventrikularne tahikardije pri naporu ili emocionalnom stresu uz izostanak strukturne bolesti srca (Leenhardt A et al,1995).

Procjenjuje se da je prevalencija 1:10.000, no to je gruba procjena obzirom da još nema prave epidemiološke studije koja bi ukazala na točnu prevalenciju. Prvi simptomi se obično javljaju oko 10. godine u obliku sinkope ili srčanog aresta. Rana detekcija je ključ s obzirom da smrtnost doseže i do 50% kod zahvaćenih ne liječenih pojedinaca do 20. godine (Leenhardt A et al,1995).

Klinička slika varira od blagih simptoma vrtoglavice i sinkope pa sve do srčanog aresta i nagle srčane smrti.

Do sad je otkriveno nekoliko gena koji se povezuju s ovim poremećajem. CPVT tip 1 uzrokovan je mutacijom gena koji kodira rajanodinski receptor (RYR2), nasljeđuje se autosomno-dominatno te je odgovoran za 60% svih slučajeva CPVT (Priori SG et al, 2002). CPVT tip 2 je uzrokovan mutacijom u genu koji kodira protein kalsekvestrin (CASQ2), nasljeđuje se autosomno-recesivno te je znatno rjeđi uzrokujući svega par posto slučajeva (Lahat H et al, 2001). Ovi proteini sudjeluju u homeostazi kalcija u srčanim miocitima. Njihovom mutacijom dolazi do curenja kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, njegovog nagomilavanja u citosolu dovodeći do kasnih (after) depolarizacija koje generiraju ventrikularne aritmije (Priori, SG, Chen WS, 2011).

U novije vrijeme CPVT se povezuje s mutacijama u KCNJ2 (Vega AL et al, 2009), TRDN (Roux-Buisson N et al, 2012) i CALM1(Nyegaard M et al, 2012) genima.

Kod bolesnika s CPVT uredan je EKG u mirovanju, no pri vježbanju dolazi do pojave ventrikularne ektopije koja se pogoršava s intezitetom vježbanja. U početku se javljaju monomorfne, zatim polimorfne prematurne ventrikularne kontrakcije nakon kojih slijedi karakteristična dvosmjerna ili polimorfna VT (Priori SG et al, 2013). Dvosmjerna VT podrazumijeva promjenu QRS osovine za 180^0 od otkucaja do otkucaja, dok polimorfna varira potpuno u svojoj morfologiji od otkucaja do otkucaja.

Upravo zbog svega navedenog dijagnozu CPVT postavljamo kod bolesnika:

- koji imaju strukturno normalno srce, uredan EKG u mirovanju te pojavu ventrikularnih aritmija potaknutih vježbanjem ili infuzijom katekolamina,
- također, dijagnoza CPVT se postavlja i kod bolesnika s pozitivnom genetičkom mutacijom zbog rizika od pojave malignih aritmija u budućnosti (Priori SG et al, 2013).

Još uvijek nema jasno definirane stratifikacije rizika za CPVT. Mlađa dob pri dijagnozi, izostanak terapije β-blokatorima, pozitivna anamneza na prekinuti srčani udar, ali ne i sinkopa, korištenje drugih β-blokatora, osim nadolola, te perzistencija kompleksne ektopije u stres testu, povezani su s većim rizikom od aritmičnih događaja u budućnosti (Hayashi M et al, 2009). Upravo zbog slabe stratifikacije rizika i velike malignosti CPVT, smjernice su kako treba aktivno liječiti svakog klinički ili genetički dijagnosticiranog bolesnika (Priori SG et al, 2013).

Bolesnike s CPVT se savjetuje da ne sudjeluju u natjecateljskom sportu te izbjegavaju intenzivno vježbanje i stresne situacije (Priori SG et al, 2013).

Prvi korak u terapiji je β-blokator u najvišoj dozi koju bolesnik podnosi, po mogućnosti nadolol (Hayashi M et al, 2009). Holter EKG i stres test preporučuje se ponavljati kako bi se ustanovila razina sinus tahikardije, koja prethodi pojavi aritmije, te tako omogućilo njeno izbjegavanje u svakodnevnom životu (Priori SG et al, 2013).

U slučaju pojave simptoma unatoč punoj dozi β-blokatora, drugi korak je dodatak flekainida (van der Werf C et al, 2011). Verapamil se pokazao kao dobar dodatak β-blokatorima, ali samo tijekom kratkog vremena praćenja dok mu dugotrajno djelovanje ostaje upitno (Rosso R et al, 2007).

Kod bolesnika koji su rezistentni na kombinaciju β-blokatora i flekainida, moguće je izvesti LSCD ili implantirati ICD (Van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA, 2012). ICD mora biti programiran s dugom odgodom prije dostavljanja šoka jer bolni šokovi mogu pojačati tonus simpatikusa i aktivirati daljnje aritmije, što može dovesti do začaranog kruga ICD šokova i potencijalno smrti (Roses-Noguer F et al, 2014).

U slučaju asimptomatskih nosioca mutacija (genotipski pozitivni bolesnici uz normalan nalaz stres testa), indicirana je terapija β-blokatorima s obzirom da su i oni pod rizikom od budućih aritmičnih epizoda (Hayashi M et al, 2009).

RANI REPOLARIZACIJSKI SINDROM

Rana repolarizacija (ER) je učestali EKG uzorak kojeg karakteriziraju elevacija J-točke (spoj kraja QRS kompleksa i ST segmenta) i ST segmenta u dva ili više susjednih odvoda (Klatsky AL, 2003).

Sve do 2000. godine ER uzorak je smatran normalnom varijantom i benignom pojavom (Gussak I, Antzelevitch C, 2000). Međutim, od tad mnogobrojna izvješća govore u prilog povezanosti ER uzorka i smrti od srčanih aritmija (ERS) (Haïssaguerre M et al, 2008).

Prevalencija ERS je česta i varira između 3% i 24%, ovisno o promatranoj populaciji i metodama interpretacije EKG (Ali A, Butt N, Sheikh A.S, 2015). Javlja se češće u mladih, fizički aktivnih pojedinaca, sportaša, muškaraca i afroamerikanaca (Junttila MJ et al, 2011).

Bolesnike s ERS možemo podijeliti u dvije grupe s obzirom na kliničku sliku:

- prva grupa bolesnika je ona kod kojih nalazimo tipične simptome ERS koji uključuju sinkopu i srčani arest,
- dok u drugu spadaju asimptomatski bolesnici kod kojih je ER uzorak pronađen slučajno. Druga grupa nosi znatno manji rizik od srčanih komplikacija te je upravo razlikovanje ove dvije grupe jedan od najvećih izazova današnjice (Viskin S, Rosso R, Halkin A, 2012).

Jedna od teorija ERS je razlika u gustoći izlaznih kanala kalija (Ito) između endokarda i epikarda. Smanjena gustoća Ito, u endokardu u odnosu na miokard i epikard, može dovesti do stvaranje velikih razlika u potencijalu što se manifestira u EKG u obliku J-vala te posljedično može dovesti do pojave ventrikularnih aritmija (Benito B et al, 2010).

Sama genetička podloga nastanka ERS za sada ostaje nedovoljno razjašnjena s tek ponekim mutacijama koje se nude kao objašnjenje (Haïssaguerre M et al, 2009).

Dijagnoza ERS se postavlja kod bolesnika s ER uzorkom (elevacija J-točke $\geq$ 1mm u ≥ 2 susjedna inferiorna i/ili lateralna odvoda) u 12-kanalnom EKG koji su bili reanimirani zbog epizode idiopatske VF ili polimorfne VT dokumentirane na EKG (Priori SG et al, 2013). Također, dijagnoza ERS može se postaviti kod bolesnika umrlih od nagle srčane smrti kod kojih nalazimo dokumentiran ER uzorak u EKG uz isključenje drugih dijagnoza i negativnu autopsiju (Priori SG et al, 2013).

Razlikovanje benigne od maligne forme ERS ostaje ključno u stratifikaciji rizika. Premda je stratifikacija rizika gotovo nepostojeća, čini se da određeni nalazi u EKG mogu identificirati maligne forme ERS. Postepeni prijelaz QRS kompleksa u ST segment(slurred) ili zarezana (notched) elevacija J-točke ≥0,2 mV relativno je rijetka među općom populacijom, no čini se da je povezana s povećanim rizikom (Rosso R et al, 2012). Također, horizontalna ili silazna ST segment elevacija (za razliku od brzorastuće ST segment elevacije), koja se pojavljuje poslije elevacije J-točke, povezana je s lošijom prognozom (Tikkanen JT et al, 2011).

Upravo je morfologija ST segmenta danas glavno oruđe u razlikovanju benignih od malignih formi ERS (Rosso R et al, 2012). Za razliku od maligne, benigna forma ERS je obično povezana s mlađom dobi, hipertrofijom lijevog ventrikula na EKG, nižim tlakom i pulsom što su sve karakteristike zdravih, fizički aktivnih pojedinaca (Ali A, Butt N, Sheikh A.S, 2015).

Prema konsenzusu iz 2013. svi bolesnici s ERS, koji su preživjeli srčani arest, trebaju dobiti ICD (Priori SG et al, 2013).

Infuzija isoproterenola se pokazala kao efikasna terapija u suprimiranju električne oluje u akutnoj fazi, dok je kinidin učinkovit dodatak ICD kao dugotrajna terapija sekundarne prevencije VF (Haïssaguerre M et al, 2009). Asimptomatski bolesnici ne zahtijevaju nikakvu specifičnu obradu niti terapiju zbog još uvijek nepostojeće adekvatne stratifikacije rizika (Priori SG et al, 2013).

Postoji „siva zona“ između ove dvije krajnosti, koja uključuje bolesnike s ER uzorkom i anamnezom sinkope te bolesnike s visokorizičnim ER uzorkom (visoka amplituda J-vala, horizontalna/silazna ST segment elevacija) i pozitivnom obiteljskom anamnezom juvenilne, neobjašnjene nagle srčane smrti, kod kojih implantacija ICD može doći u obzir (Priori SG et al, 2013).

ZAKLJUČAK

Zahvaljujući mnogobrojnim istraživanjima proteklih godina naša saznanja o nasljednim bolestima srčanih transmembranskih kanala su značajno napredovala. Dobar primjer je LQTS gdje stratifikaciju rizika i terapiju prilagođavamo ovisno o vrsti mutacije. Međutim, kod još uvijek velikog dijela bolesnika, koji dožive naglu srčanu smrt, točna dijagnoza ostane nerazjašnjena te im se postavlja dijagnoza „idiopatske VF“.

Također, za većinu sindroma još uvijek nema adekvatnih smjernica kako liječiti asimptomatske bolesnike s pozitivnom genskom mutacijom. Ova pitanja, kao i mnoga druga, naglašavaju potrebu za daljnjim genetičkim istraživanjima i kliničkim studijama na području nasljednih bolesti srčanih transmembranskih kanala.

ZAHVALE

Želim zahvaliti svome mentoru, prof. dr. sc. Davoru Puljeviću, koji mi je bio od iznimne pomoći prilikom izrade ovog diplomskoga rada.

LITERATURA

1. Ackerman MJ, Cardiac channelopathies: it´s in the genes. Nat Med 2004;10:463-4
2. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. Europace. 2011;13:1077–1109
3. Ali A., Butt N., Sheikh A.S. Early repolarization syndrome: a cause of sudden cardiac death. World J Cardiol. 2015;7(8):466–475
4. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. 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
5. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S, Belardinelli L. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. Heart Rhythm 2011; 8: 1281–1290
6. Benito B, Guasch E, Rivard L, Nattel S. Clinical and mechanistic issues in early repolarization of normal variants and lethal arrhythmia syndromes. J Am Coll Cardiol 2010
7. 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
8. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE,

Schultze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. Nature. 1998;392:293–296

9. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2092–2099
10. Chockalingam P, Rammeloo LA, Postema PG, Hruda J, Clur SA, Blom NA, Wilde AA. Fever-induced life-threatening arrhythmias in children harboring an SCN5A mutation. Pediatrics. 2011;127:e239–e244
11. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell 1995; 80: 795 – 803
12. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. Short QT syndrome: pharmacological treatment. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1494–1499
13. 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
14. Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, et al. Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: The importance of the maximum corrected QT for risk stratification. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1047 – 1052
15. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, Gardner M, Green MS, Gow R, Hamilton R, Harris L, Healey JS, Hodgkinson K, Honeywell C, Kantoch M, Kirsh J, Krahn A, Mullen M, Parkash R, Redfearn D, Rutberg J, Sanatani S, Woo A. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of

inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. Can J Cardiol. 2011;27:232–245

16. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. J Electrocardiol 2000; 33: 299-309
17. Gussak I., Brugada P., Brugada J. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Cardiology. 2000;94:99–102
18. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Loussouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze-Bahr E, Wilde A, Kääb S, Koster J, Rudy Y, Le Marec H, Schott JJ. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 93-98
19. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med 2008; 358: 2016-2023
20. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, Yli-Mayry S, Defaye P, Aizawa Y, Frank R, Mantovan R, Cappato R, Wolpert C, Leenhardt A, de Roy L, Heidbuchel H, Deisenhofer I, Arentz T, Pasquié JL, Weerasooriya R, Hocini M, Jais P, Derval N, Bordachar P, Clémenty J. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 612-619

21. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Takatsuki S, Villain E,Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2009;119:2426–2434
22. Ikeda T, Abe A, Yusu S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, Yotsukura M, Yoshino H. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17:602–607
23. Junttila MJ, Sager SJ, Freiser M, McGonagle S, Castellanos A, Myerburg RJ. Inferolateral early repolarization in athletes. J Interv Card Electrophysiol 2011;31:33-38
24. 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 2010;7:33–46
25. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. Am J Med 2003; 115: 171-177
26. Lahat H et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. Am J Hum Genet 2001;69:1378–1384
27. Leenhardt A et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. Circulation 1995;91:1512–1519
28. Maury P, Hocini M, Haissaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. Indian Pacing Electrophysiol J 2005;5:25–34

29. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, Miceli C, O'Rourke S, Borio G, Zienciuk-Krajka A, Curcio A, Surducan AE, Colombo M, Napolitano C, Priori SG. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2014;63:1300–1308
30. Miyamoto K et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. Am J Cardiol 2007;99:53–57
31. Mizusawa Y, Horie M, Characteristics C. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome.2014;78
32. Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5: 606–616
33. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1437–1444
34. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation 1991;84:1136-44
35. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 1995; 92: 2929–34
36. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 2000; 101: 616–623

37. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation. 2011;123:1270–1279
38. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. Circulation. 1997;96: 2595–2600
39. Nyegaard M et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Am J Hum Genet 2012;91:703–712
40. Okamura H, Kamakura T, Morita H, et al. Risk stratification in patients with brugada syndrome without previous cardiac arrest. Circ J 2015;79: 310–317
41. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, Priori SG, Tan HL, Hiraoka M, Brugada J, Wilde AA. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). Heart Rhythm. 2009;6:1335–1341
42. Priori SG et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. JAMA 2004;292:1341–1344
43. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R,Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2002;106:69–74
44. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1866 – 1874

45. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Europace 2013; 15: 1389 – 1406

46. 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

47. Priori, SG, Chen WS. Inherited dysfunction of Sarcoplasmic Reticulum Ca2+ Handling and Arrythmogenesis. Circ. Res.2011. 108 (7): 871–883.

48. Remme CA, Wilde AAM, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces od SCN5A mutations. Trends Cardiovasc Med 2008;18:78-87

49. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2014;11:58-66

50. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, Katz A, Halkin A, Steinvil A, Viskin S. Distinguishing “benign” from “malignant early repolarization”: the value of the ST-segment morphology. Heart Rhythm 2012; 9: 225-229

51. Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2007;4:1149-54

52. Roux-Buisson N et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. Hum Mol Genet 2012;21:2759–2767

53. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. Circulation 2007; 116: 1137–1144

54. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. Genet Med. 2016 Jan;18(1):3-12

55. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. Circulation 2011; 124: 2181 – 2184

56. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. Circulation 2011; 124: 2181 –2184

57. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. Circulation 2004; 109: 1826–1833

58. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 2001; 103: 89–95

59. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation 2009 ;120:1761-7

60. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. Heart Rhythm 2004; 1: 276 – 283

61. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K. Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1991; 14: 1966 – 1970

62. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. N Engl J Med 1997; 336: 1562–67

63. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. Circulation 2011; 124: 2187 – 2194
64. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, et al. Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. Circ J 2012; 76: 2112–8
65. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm. 2008;5:1523–1527
66. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 764–8
67. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, Huikuri HV. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. Circulation 2011; 123: 2666-2673
68. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2011;57:2244-54
69. Van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art future developments. Europace 2012;14:175–183
70. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death

syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. Hum Mol Genet. 2002;11:337–345

71. Vega AL et al. Protein kinase A-dependent biophysical phenotype for V227FKCNJ2 mutation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2:540–547
72. Viskin S, Rosso R, Halkin A. Making sense of early repolarization. Heart Rhythm 2012; 9: 566-568
73. Viskin S, Wilde AA, Tan HL, Antzelevitch C, Shimizu W, Belhassen B. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. Heart Rhythm. 2009;6:401–404
74. Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Duren DR, Hauer RN, van Langen IM, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1- related patients (LQTS1). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 327–32

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 16. kolovoza 1991. u Dubrovniku gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Studij za doktora medicine upisao sam 2010. godine, te sam trenutno student 6. godine Medicinskoga fakulteta u Zagrebu.

Kao student istaknuo sam se ponajprije svojim iznimnim akademskim uspjehom o čemu svjedoči i Dekanova nagrada za uspjeh na akademskoj godini 2011./2012.

Od 2010. godine aktivan sam član nogometne sekcije Medicinskoga fakulteta u Zagrebu s kojom sam sudjelovao na nizu studentskih natjecanja.

Kao demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu bio sam aktivno uključen u projekt edukacije mlađih generacija studenata.

2015. godine sam sudjelovao na međunarodnoj razmjeni u okviru Montréal General Hospital, McGill University, Montréal, Kanada, pod mentorstvom dr. Murrayja Kornblutha.