Brugadin sindrom

Kraševac, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:461528

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

Karla Kraševac

Brugadin sindrom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Kraševac

Brugadin sindrom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AV – atrioventrikularni

BrP – Brugada obrazac (eng. *Brugada pattern*)

cAMP – ciklički adenozin monofosfat

EKG – elektrokardiogram

RBBB – blok desne grane (eng. *Right bundle branch block*)

VT – ventrikularna tahikardija

VF – ventrikularna fibrilacija

Sadržaj

SAŽETAK .....

SUMMARY .....

UVOD 1

DEFINICIJA 2

EPIDEMIOLOGIJA 3

ETIOPATOGENEZA 4

KLINIČKE MANIFESTACIJE 8

ELEKTROKARDIOGRAM 9

INDUCIRANI BRUGADIN OBRAZAC I BRUGADA FENOKOPIJE 14

DIJAGNOSTIKA 17

PROCJENA RIZIKA 21

TERAPIJA 21

ZAKLJUČAK 25

ZAHVALE 26

LITERATURA 27

ŽIVOTOPIS 35

Brugadin sindrom

Karla Kraševac

SAŽETAK

Brugadin sindrom genetski je poremećaj koji se nasljeđuje autosomno dominantno s varijabilnom ekspresijom te je karakteriziran abnormalnim nalazom na površinskom EKG-u. Na EKG nalazu vidi se blok desne grane i elevacija ST segmenta u V1 i V2 odvodima. Najčešće kliničke manifestacije su životno ugrožavajuće aritmije, najčešće ventrikularna fibrilacija ili polimorfna ventrikularna tahikardija. Bolesnici mogu imati još i palpitacije, fibrilaciju atrija, sinkope ili iznenadni srčani arest. Mnogi čimbenici mogu inducirati pojavu tipičnog EKG nalaza; febrilitet, blokatori natrijevih kanala, lijekovi i određena klinička stanja. Dijagnoza se obično postavlja nakon klinički značajnog događaja kada se pacijent prezentira tipičnim EKG nalazom. Terapija je prvenstveno usmjerena na prevenciju iznenadne srčane smrti i prekidanje ventrikularnih aritmija ugradnjom implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD). Od lijekova mogu se rabiti kinidin i izoproterenol, a može se provesti i radiofrekventna kateterska ablacija.

Ključne riječi: Brugadin sindrom, EKG nalaz, iznenadna srčana smrt, ventrikularna aritmija, kardioverter-defibrilator

Brugada syndrome

Karla Kraševac

SUMMARY

The Brugada syndrome is an autosomal dominant genetic disorder with variable expression characterized by abnormal findings on the surface electrocardiogram. It is associated with an increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. The ECG findings consist of right bundle branch block and persistent ST segment elevation in leads V1 and V2. Most clinical manifestations are related to life-threatening ventricular arrhythmias, most often ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. Patients may also present with palpitations, atrial fibrillation, syncope, or sudden cardiac arrest. Many factors may induce the manifestation of typical ECG finding, including fever, sodium channel blockers, drugs, and certain clinical conditions. The diagnosis is often made following a clinically significant event in which the patient has the typical ECG finding. Treatment is primarily focused on prevention of sudden cardiac arrest and termination of any ventricular arrhythmias by implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD). Drugs as quinidine and isoproterenol may also be used to treat Brugada syndrome, as well as radiofrequency catheter ablation.

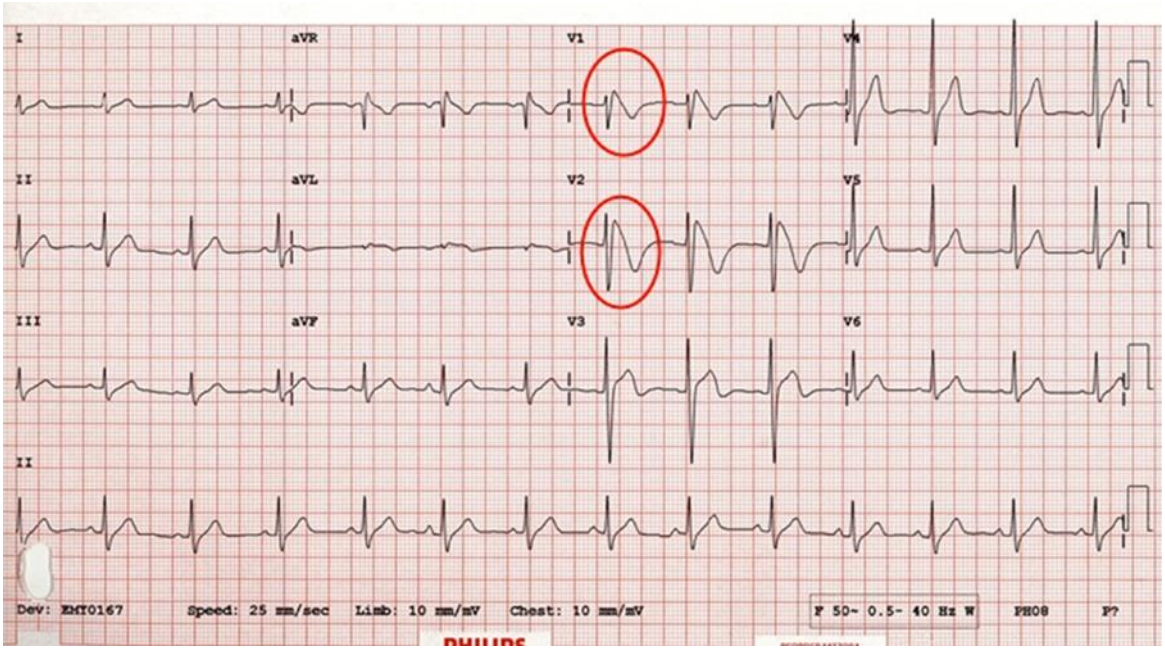
Key words: Brugada syndrome, ECG finding, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cardioverter-defibrillator

UVOD

Veliki broj iznenadnih srčanih zastoja i iznenadnih srčanih smrti uzrokovan je ventrikularnim tahiaritmijama – ventrikularnom tahikardijom (VT) i ventrikularnom fibrilacijom (VF) koje su povezane sa strukturnim bolestima srca, najčešće koronarnom bolesti. Rijetko, ovi iznenadni događaji mogu se dogoditi i u strukturno zdravom srcu. 1992. godine braća Brugada opisali su 8 pacijenata kojima je zajedničko obilježje na EKG-u bio blok desne grane i perzistentna elevacija ST segmenta, što se klinički očitovalo razvojem malignih aritmija. U sljedećim godinama pokazalo se da se radi o zasebnom kliničkom sindromu koji je nazvan Brugadin sindrom prema braći koja su ga opisala. Danas se zna da se radi o genetskoj kanalopatiji koja se nasljeđuje autosomno dominantno i u čijom se podlozi nalaze mutacije brojnih gena. Mutacije dovode do funkcionalnih promjena u voltažnim kanalima zbog kojih dolazi do poremećaja u akcijskom potencijalu u srcu što se očituje navedenim promjenama na EKG-u. Klinički se, osim VT, VF i nagle srčane smrti, javljaju i sinkope, noćno agonalno disanje i fibrilacija atrija. Mnoga stanja mogu inducirati ili imitirati pojavu prepoznatljivog EKG obrasca, poput febriliteta, raznih lijekova i raznih patoloških stanja. Najveću dijagnostičku vrijednost ima EKG nalaz, a jedina dokazana terapijska metoda je ugradnja implantabilnog kardioverter-defibrilatora.

DEFINICIJA

Brugadin sindrom rijetka je genetska srčana aritmija koja je karakterizirana abnormalnim nalazom na EKG-u na kojem se prepoznaje blok desne grane i perzistentna elevacija ST segmenta u desnim prekordijalnim odvodima. Poremećaj je povezan s povećanim rizikom od nastanka ventrikularnih tahiaritmija i nagle srčane smrti, a događa se u strukturno zdravom srcu, pretežito kod mladih muškaraca (1). S obzirom na EKG nalaz, opisana su tri karakteristična obrasca. Tip 1 karakteriziran je elevacijom ST segmenta $\geq$ 2 mm u dva ili više desna prekordijalna odvoda (V1 – V3) uz negativne T valove. Tip 2 karakteriziran je elevacijom ST segmenta $\geq$ 2 mm u desnim prekordijalnim odvodima uz pozitivne ili bifazne T valove. Tip 3 definira se kao jedan od prethodna dva obrasca u kojem je elevacija ST segmenta $\leq$ 1 mm (2). Za potvrdu dijagnoze, osim EKG nalaza moraju biti zadovoljeni i određeni klinički kriteriji.



Slika 1: EKG Brugadinog sindroma

Dostupno na: http://www.health-tutor.com/brugada-syndrome-ecg.html

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenciju EKG obrasca Brugadinog sindroma (BrP) teško je procijeniti jer nalaz EKG-a može ostati neprepoznat ili se može prolazno normalizirati. Veliki broj studija bavi se utvrđivanjem prevalencije BrP. U Filipinskoj studiji prevalencija BrP tipa 1 bila je 0.2%, dok je prevalencija BrP općenito bila 2.1% (3). U jednoj japanskoj studiji prevalencija BrP tipa 1 bila je 0.12%, a prevalencija BrP općenito iznosila je 0.7% (4). U tajvanskoj studiji prevalencija BrP bila je 0.13% (5). U danskoj studiji nije pronađen niti jedan EKG obrazac tipa 1, već samo tip 2 i 3 te je prevalencija iznosila 0.07% (6). U dvije finske populacije nije pronađen BrP tipa 1, a prevalencija tipa 2 i 3 iznosila je 0.55%, odnosno 0.61% (7). U njemačkoj studiji nije pronađen ni jedan EKG obrazac Brugada tipa (8). U američkoj studiji utvrđena prevalencija iznosila je 0.012% (9). Prevalenciju samog Brugadinog sindroma teško je odrediti, a u dijagnostičke kriterije ulazi jedino BrP tipa 1. Procjenjuje se da prevalencija iznosi 5/10 000. Također se procjenjuje da je sindrom uzrok najmanje 4% svih iznenadnih smrti i najmanje 20% iznenadnih smrti kod osoba sa strukturno zdravim srcem.

Srednja dob iznenadne srčane smrti iznosi 45$\pm$12 godina (10).

Prevalencija sindroma veća je u azijskim, nego u europskim i američkim populacijama (3-9) te se sindrom smatra endemskim u nekim područjima jugoistočne Azije gdje je poznat kao sindrom iznenadne neobjašnjive smrti, odnosno bangungot u Filipinima, pokkuri u Japanu i lai tai u Tajlandu (2). Meta-analiza 39 studija pokazala je da prevalencija EKG obrasca tipa 1 iznosi 0.03%, a tipa 2 i 3 iznosi 0.42% te je procijenjeno da prevalencija tipa 1 u azijskim zemljama iznosi 0.08%, a u zapadnim zemljama 0.001% (11).

BrP češći je kod muškaraca nego kod žena, nije u potpunosti poznato zašto (3, 4,11).

ETIOPATOGENEZA

Brugadin sindrom obično se nasljeđuje autosomno dominantno, a česta je nepotpuna penetrantnost u zahvaćenim obiteljima. Pronađeno je više od 250 patoloških varijacija u 18 različitih gena koji kodiraju za natrijeve, kalijeve i kalcijeve kanale te proteine povezane s tim kanalima (12). Prva otkrivena mutacija bila je mutacija *SCN5A* gena koji kodira za natrijeve voltažne kanale u srcu (13). Usprkos velikom broju dosad otkrivenih mutacija, samo je u otprilike 35% bolesnika utvrđen genetski uzrok. U 30% otkrivena je mutacija *SCN5A* gena, a za sve ostale gene utvrđeno je da su povezani sa 5% slučajeva (14, 15).

Tablica 1: Geni povezani s Brugadinim sindromom (prema (12))

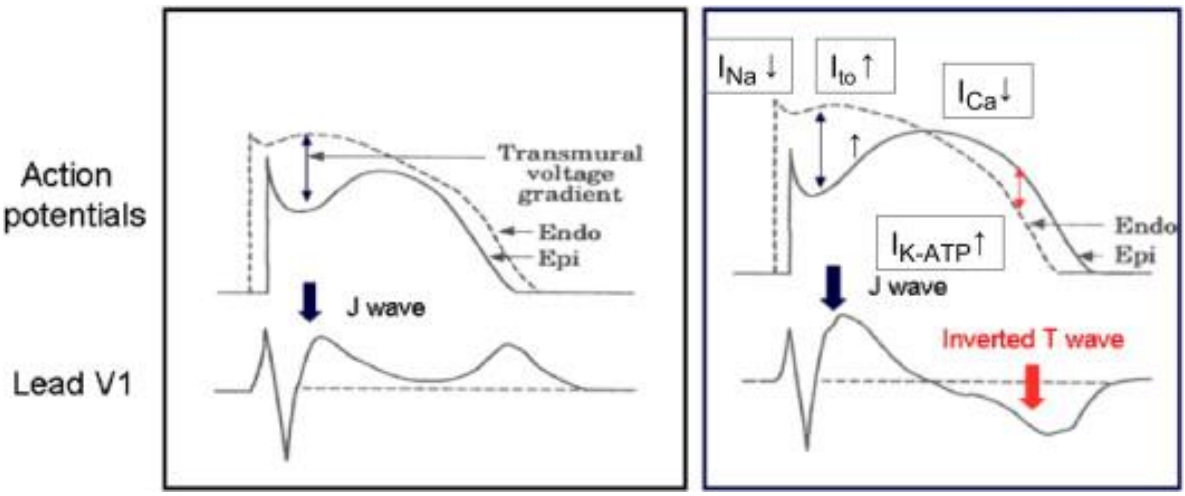
Protein	**Nasljeđivanje**	**Lokus**	**Gen**
Natrijev kanal	Autosomno dominantno	3p21-p24	*SCN5A*
		3p22.3	*GPD1-L*
		19q13.1	*SCN1B*
		11q24.1	*SCN3B*
		11q23.3	*SCN2B*
		3p22.2	*SCN10A*
S natrijevim kanalom povezani	Autosomno dominantno	17p13.1	*RANGRF*
		3p14.3	*SLMAP*
		12p11.21	*PKP2*
Kalijev kanal	Autosomno dominantno	12p12.1	*ABCC9*
		11q13-q14	*KCNE3*
		12p12.1	*KCNJ8*
		15q24.1	*HCN4*
		1p13.2	*KCND3*
	X-vezano	Xq22.3	*KCNE5*
Kalcijev kanal	Autosomno dominantno	2p13.3	*CACNA1C*
		10p12.33	*CACNB2B*
		7q21-q22	*CACNA2D1*
		19q13.33	*TRPM4*

Natrijevi kanali

Najčešća mutacija gena povezana s Brugadinim sindromom je mutacija *SCN5A* gena koji kodira natrijev kanal, točnije alfa $Na_v1.5$ podjedinicu. Opisano je preko 300 različitih, najčešće točkastih mutacija – insercije, delecije, ,,missense" mutacije, ,,nonsense" mutacije (14). *SCN5A* odgovoran je za fazu 0 akcijskog potencijala u srcu, a mutacije tog gena dovode do disfunkcije natrijevog kanala što uzrokuje usporavanje provođenja struje u srcu. Točnije, dolazi do gubitka funkcije kanala zbog smanjene ekspresije $Na_v1.5$ kanala u sarkolemi, ekspresije nefunkcionalnog kanala, odgođene aktivacije, uranjene, brže ili sporije inaktivacije ili odgođenog oporavka od inaktivacije (16). Osim *SCN5A,* otkriveni su i brojni drugi geni. *SCN1B, SCN2B* i *SCN3B* kodiraju beta podjedinicu $Na_v1.5$ kanala, a njihove mutacije također dovode do poremećenog provođenja struje (16,17). *SCN10A* gen kodira neuronalne natrijeve $Na_v1.8$ kanale, modulira *SCN5A* ekspresiju, a time i električnu funkciju srca (18).

Kalijevi kanali

Mutacije brojnih gena koji kodiraju kalijeve kanale otkriveni su kao mogući uzroci Brugadinog sindroma. Mutacije *KCND3* gena koji kodira $K_v4.3$ voltažni kanal dovode do porasta Ito struje u desnom ventrikulu (19). *KCNE3* gen kodira za protein čija beta podjedinica ulazi u interakcije s $K_v4.3$ kanalima i time smanjuje Ito. Protein mutiranog gena mijenja funkciju $K_v4.3$ kanala tako da dovodi do značajnog porasta magnitude i kinetike Ito (20). Mutacije *KCNE5* gena također dovode do porasta Ito (21). Mutacije *KCNJ8* gena dovode do pojačane funkcije ATP senzitivnih kalijevih kanala (,,gain of function") te porasta $I_{K\text{-}ATP}$ (22,23). Mutacija *ABCC9* gena dovodi do iste promjene, smanjenja osjetljivosti ATP senzitivnih kalijevih kanala na ATP i porasta $I_{K\text{-}ATP}$ (24).



Slika 2: Akcijski potencijal u Brugadinom sindromu

Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1880427613000033

Kalcijevi kanali

Geni koji kodiraju kalcijeve kanale, a povezani su s Brugadinim sindromom su *CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1*. *CACNA1C* gen kodira α1c podjedinicu, a *CACNB2b* β2b podjedinicu L-tipa srčanog kalcijevog kanala, a njihove mutacije dovode do gubitka funkcije kanala i uzrokuju smanjenje struje ICa (25). *CACNA2D1* gen kodira α – 2/δ podjedinicu L-tipa srčanog kalcijevog kanala, a mutacije tog gena također su povezane s Brugadinim sindromom (16).

Proteini povezani s natrijevim kanalima

RANGRF gen kodira MOG1 protein, a mutacije tog gena uzrokuju smanjenje prijenosa $Na_v1.5$ natrijevog kanala do membrane te dovode do smanjenja struje INa (26). Isti učinak imaju i mutacije *SLMAP* gena (27).

Elektrofiziološka podloga

Ventrikularne aritmije mogu nastati kao posljedica heterogenosti refraktornih perioda u miocitima desnog ventrikula. Ta heterogenost nastaje zbog istovremenog postojanja normalnih i abnormalnih natrijevih kanala u istom tkivu i drukčijeg učinka struje natrija na tri sloja srca – endokard, miokard i epikard. U miocitima s abnormalnim natrijevim kanalima inicijalna depolarizacija u fazi 0 akcijskog potencijala može biti smanjena, a učinak Ito struje može biti značajniji nego u miocitima s normalnim kanalima. To rezultira slabijom inicijalnom depolarizacijom i smanjenom aktivacijom kalcijevih kanala koji održavaju depolarizirano stanje tijekom faze 2 akcijskog potencijala zbog čega ona može biti značajno skraćena. Stanice s abnormalnim natrijevim kanalima i posljedično smanjenom funkcijom ne mogu dovesti do širenja akcijskog potencijala zbog čega nastaje lokalizirani blok provođenja. No, zbog skraćenja faze 2, te iste stanice imaju kraći refraktorni period i oporavljaju ekscitabilnost prije ostalih normalnih stanica u blizini. Istovremeno postojanje lokaliziranoga bloka provođenja i skraćenja refraktornog perioda omogućuje nastanak lokaliziranog kružnog ritma faze 2. Posljedica toga je nastanak preuranjenih ventrikularnih kontrakcija koje mogu uzrokovati nastanak ventrikularnih aritmija. Ove promjene najizraženije su u epikardijalnim stanicama koje su okružene miocitima heterogenih refraktornih perioda, pogotovo u epikardu desnog ventrikula (28, 29).

Autonomni živčani sustav

Brojna istraživanja bave se proučavanjem učinka simpatikusa i parasimpatikusa na razvoj malignih aritmija u Brugadinom sindromu. Analiza implantabilnih kardioverter-defibrilatora pokazala je da se većina VF događa noću, između ponoći i ranog jutra, iz čega se može zaključiti da pojačana aktivnost vagusa i smanjena aktivnost simpatikusa noću može biti značajni

čimbenik njihova nastanka (30). Istraživanje presinaptičkog neuronalnog unosa analoga noradrenalina u srcu pokazala su da je on smanjen što ukazuje na presinaptički poremećaj simpatikusa. Taj poremećaj može biti posljedica smanjene funkcije simpatičkih eferentnih neurona ili smanjenja kapaciteta transportera noradrenalina u sinaptičkoj pukotini. Smanjena aktivnost simpatikusa i pojačana aktivnost parasimpatikusa mogu biti posljedica neravnoteže tonusa autonomnog živčanog sustava (31). Biopsijama endomiokarda također je ustanovljena smanjena koncentracija noradrenalina, kao i cAMP-a. Smanjena sinaptička koncentracija noradrenalina može dovesti do poremećene stimulacije β adrenergičkih receptora što može objasniti smanjenu koncentraciju cAMP-a i posljedični poremećaj akcijskog potencijala (32). Osjetljivost barorefleksa kao pokazatelj djelovanja parasimpatikusa na srce povećana je u bolesnika s Brugadinim sindromom što ukazuje da pojačana aktivnost vagusa, odnosno simpatikusa može utjecati na razvoj malignih ventrikularnih aritmija (33). Zaključno, istraživanja su pokazala i smanjenu aktivnost simpatikusa, kao i pojačanu aktivnost parasimpatikusa, a još nije utvrđeno koji je od ta dva učinka važniji u razvoju aritmija u Brugadinom sindromu.

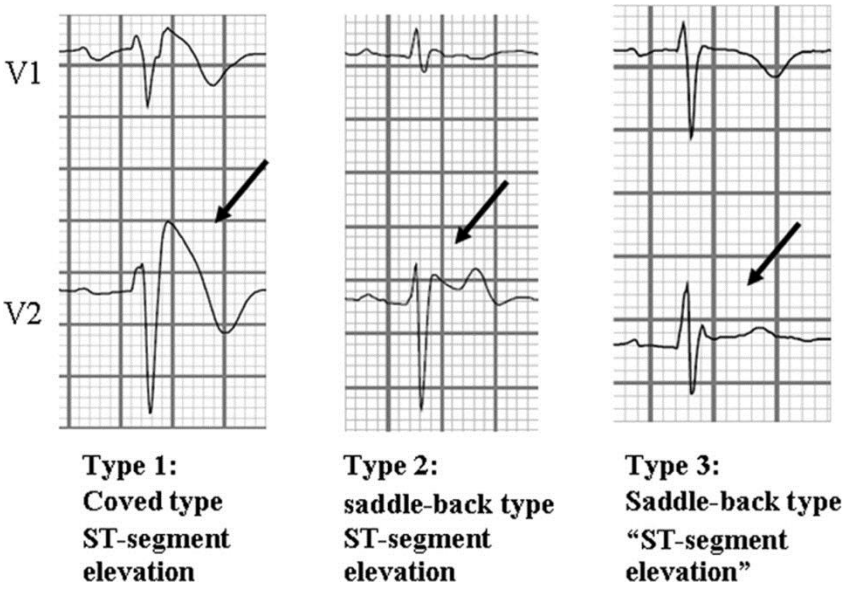
KLINIČKE MANIFESTACIJE

U Brugadinom sindromu osim tipičnog EKG nalaza, postoje i određene kliničke manifestacije. Najčešće su to životno ugrožavajuće ventrikularne aritmije. Većina bolesnika ipak je asimptomatska te im se sindrom dijagnosticira slučajno, a ostanu bez simptoma do kraja života. Neki se pacijenti mogu prezentirati sinkopom te palpitacijama, a jedan od simptoma također je noćno agonalno disanje (34). Oko 20% bolesnika razvije supraventrikularne aritmije, najčešće fibrilaciju atrija koja može biti prvi simptom (34,35). Iznenadni srčani zastoj također može biti jedan od prvih simptoma u do jedne trećine bolesnika. Aritmije se događaju u srednjoj životnoj

dobi, češće noću nego danju i češće u snu nego u budnom stanju. Najčešće dolazi do VF ili polimorfne VT (30). Zapaženo je da se srčani zastoj ne događa za vrijeme fizičke aktivnosti ili napora (36). Poremećaji disanja u spavanju česti su u Brugadinom sindromu, pogotovo u bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za visoki rizik od razvoja ventrikularnih aritmija i nagle srčane smrti, a javlja se apneja i hipopneja u snu (37).

ELEKTROKARDIOGRAM

Na elektrokardiogramu postoje tri različita obrasca Brugadinog sindroma („Brugada pattern“, BrP), prema smjerincama iz 2005. godine (10). Tip 1 karakteriziran je elevacijom ST segmenta $\geq$ 2 mm nakon koje slijedi negativni T val u V1 – V3 odvodima. Tip 2 karakteriziran je elevacijom ST segmenta $\geq$ 2 mm, sedlastog oblika, a slijedi pozitivni ili bifazni T val. Tip 3 definira se kao jedan od prethodna dva oblika u kojem je elevacija ST segmenta $\leq$ 1 mm.



Slika 3: EKG nalaz u Brugadinom sindromu

Dostupno na: http://circep.ahajournals.org/content/5/3/606.figures-only

Novi kriteriji doneseni su 2012. godine jer su prijašnji imali ograničenja u razlikovanju tipa 2 i tipa 3. Vrlo je važno pravilno prepoznati EKG obrazac Brugadinog sindroma zato što terapijski postupci izravno ovise o EKG nalazu. U novim kriterijima postoje dva tipa EKG obrasca. Tip 1 identičan je onome iz smjernica iz 2005. godine, a tip 2 i tip 3 iz starih smjernica objedinjeni su u novi tip 2 te su dodani i novi parametri kako bi se olakšalo prepoznavanje obrazaca (38).

Tip 1 („coved pattern“)

EKG obrazac vidljiv je najčešće u V1 i V2 odvodima, u nekim slučajevima samo u V1 ili V2, a ponekad je vidljiv u V1-V3.

Elevacija ST segmenta je konkavna gledajući izoelektričnu liniju. Najviša točka („high take-off“) QRS-ST iznosi minimalno 2 mm u V1 odvodu, nakon čega slijedi nagib ST segmenta prema dolje. U rijetkim slučajevima ta točka je između 1 mm i 2 mm visine. Razina ST segmenta se smanjuje pa je ona manja nakon 40 ms, a još manja nakon 80 ms („high take-off“ > ST nakon 40 ms > ST nakon 80 ms).

Osim konkavnog, ST segment silazno može biti i pravocrtnog izgleda.

Nema jasnog r' vala.

Smanjenje amplitude 40 ms nakon najviše točke je manje od 0.4 mV te je ono mnogo manje od smanjenja amplitude u bloku desne grane jer je nagib manji.

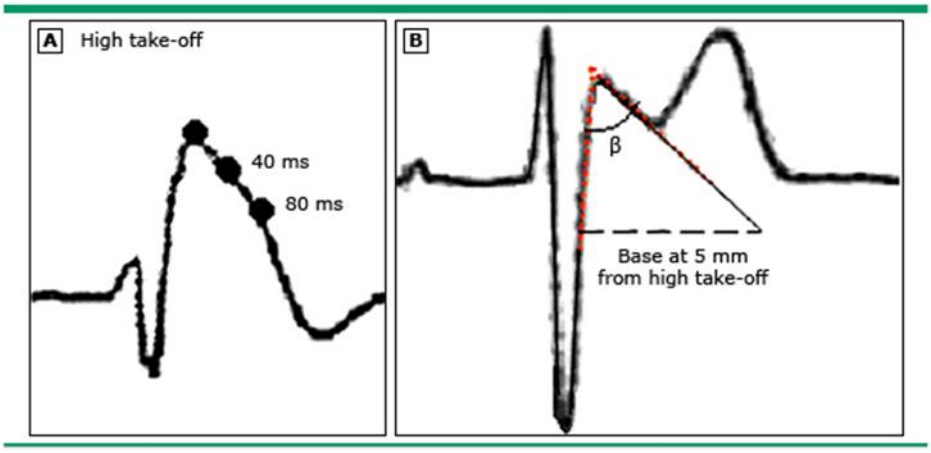
Omjer visine najviše točke ST segmenta i visine 80 ms poslije veći je od 1.

Najviša točka u nekim se slučajevima može podudarati s J točkom, tj. krajem depolarizacije.

Trajanje QRS kompleksa je duže u V1 i V2 odvodima nego u lijevim odvodima zbog postojanja smetnji provođenja u desnom ventrikulu.

Trajanja QRS kompleksa je duže nego u bloku desne grane.

ST segment praćen je negativnim i simetričnim T valom (38).



Slika 4: Karakteristike EKG obrasca tipa 1 i tipa 2 (38)

Tip 2 („saddle-back pattern“)

U odvodima V1 i V2 postoji pozitivni terminalni val koji se naziva r' val, a njegova visina iznosi minimalno 2 mm.

Silazni krak r' vala podudara se s početkom ST segmenta.

Elevacija ST segmenta nakon r' vala iznosi minimalno 0.5 mm te je konveksnog oblika u odnosu na izoelektričnu liniju.

Trajanje QRS kompleksa je duže u V1 i V2 odvodu nego u lijevim odvodima.

Trajanje QRS kompleksa je duže u odnosu na druge poremećaje u kojima postoji r' val.

T val je pozitivan u V2 odvodu, a varijabilnog izgleda u V1 odvodu (38).

Dodatne karakteristike vidljive su iz trokuta koji formira r' val. Krakovi r' vala čine dvije stranice trokuta između kojih je kut β, a bazu trokuta je dužina kojoj je okomica visina trokuta iz vrha r' vala koja je duljine 5 mm. Kut β iznosi minimalno 58^{o}, a duljina baze iznosi minimalno 3.5 mm (38).

Sam EKG obrazac Brugadinog sindroma nije uvijek vidljiv, a može se promijeniti iz tipičnog tipa 1 u jedva prepoznatljiv tip 2. Također, pojava obrasca na EKG-u može ovisiti o položaju elektroda tijekom snimanja. U nekim je slučajevima on bolje vidljiv u gornjim prekordijalnim V1 i V2 odvodima koji su snimljeni postavljanjem elektroda u drugi ili treći međurebreni prostor. Do toga dolazi zato što abnormalna električna aktivnost potječe iz ograničenog dijela srca pa se postavljanjem elektroda točno iznad tog dijela dobiva najbolji zapis na EKG-u. Ako postoji sumnja na postojanje Brugadinog obrasca na EKG-u snimljenom s redovnim položajem elektroda (V1 i V2 u četvrtom međurebrenom prostoru), važno je snimiti EKG i s visokim položajem elektroda kako bi se mogući patološki obrazac bolje prikazao (38).

Tipični spontani nalaz EKG obrasca tipa 1 te EKG obrazac tipa 1 koji se pojavljuje nakon davanja blokatora natrijevih kanala dijagnostički su kriteriji za postavljanje dijagnoze Brugadinog sindroma (detaljnije u poglavlju Dijagnostika) (39).

Osim blokatora natrijevih kanala, i drugi lijekovi mogu razotkriti Brugadin EKG obrazac, kao i neke posebne okolnosti, poput vrućice.

Postoje i slučajevi u kojima se prolazno pojavljuje Brugadin EKG obrazac, a to su određena klinička stanja kod kojih ovakav nalaz EKG-a ne sugerira i ne predstavlja stvarni Brugadin sindrom te se takva pojava naziva Brugada fenokopije, a liječenjem osnovnog uzroka EKG nalaz se normalizira.

Također, postoje brojna trajna stanja u kojima je nalaz EKG-a sličan Brugadinom obrascu te ih je važno razlikovati zbog drugačijeg terapijskog pristupa, a ovdje će biti opisani neki od njih.

Izolirani blok desne grane (RBBB). BrP tipa 1 i izolirani blok desne grane karakterizirani su terminalnim pozitivnim valom i negativnim T valom u odvodima V1 i V2. Razlikovanje ova dva stanja nije teško zato što u RBBB ne postoji elevacija ST segmenta u desnim prekordijalnim odvodima, a terminalni r' val sinkron je sa širokim S valom koji se vidi u I odvodu i V6 odvodu te je QRS kompleks širi ($\geq$120 ms). U BrP tipa 1 promjene se vide u desnim prekordijalnim odvodima. Teže je, međutim, razlikovati BrP tipa 2 i izolirani RBBB. Razlike terminalnog r' vala su sljedeće: kod RBBB r' val je šiljast, a u BrP tipa 2 zaobljen, širok i niže voltaže. U inkompletnom RBBB-u trajanje QRS kompleksa je u V1 i V2 odvodima jednako kao i u V6 odvodu, dok je u BrP tipa 2 ono duže u V1 i V2 jer r' val ne može biti snimljen u V6 odvodu (38).

Sportaši. Postoje sličnosti u nalaz u EKG-a kod sportaša i u BrP tipa 2 zbog postojanja r' vala. No, kod sportaša je trajanje QRS kompleksa jednako u desnim V1 i V2 odvodima i lijevim odvodima, a r' val je obično šiljast i oštar bez ili s blagom elevacijom ST segmenta (< 1 mm). Također, ST segment počinje nakon jasnog završetka QRS kompleksa te je često praćen negativnom T valom u V1 odvodu (38).

Pectus excavatum. Na EKG-u se vidi negativni P val u V1 odvodu postavljenom redovno u četvrti međurebreni prostor. Šiljasti r' val u V1 odvodu dobro je definiran i može biti praćen blagom elevacijom ST segmenta. T val je obično negativan ili bifazičan u V1 odvodu, a pozitivan u V2 odvodu (38).

Aritmogena displazija desne klijetke. U V1 i V2 odvodima prikazuje se atipična morfologija RBBB-a s platoom u R valu u V1 odvodu. ST segment može biti eleviran, ali uglavnom se razlikuje od BrP tipa 2. T val je često negativan i to u mnogim prekordijalnim odvodima (38).

Rana repolarizacija. Javlja se u barem dva susjedna prekordijalna odvoda kao elevacija ST segmenta koja iznosi barem 1 mm, izgleda je pozitivnog, oštrog i dobro definiranog ugiba odmah po završetku QRS kompleksa te se najčešće vidi u srednjim, lijevim i donjim odvodima, a ne u desnima kao BrP. Ovaj EKG nalaz je vidno drukčiji od BrP, ali se ponekad ova dva obrasca mogu istovremeno pojaviti (38).

INDUCIRANI BRUGADIN OBRAZAC I BRUGADA FENOKOPIJE

Određena stanja i lijekovi mogu uzrokovati pojavu BrP tipa 1 na EKG-u, bilo da se radi o razotkrivanju kongenitalnog Brugadinog sindroma ili prolazne promjene koja nema genetsku podlogu i ne predstavlja stvarni Brugadin sindrom. To su blokatori natrijevih kanala, vagotonici, α agonisti, β blokatori i antidepresivi, febrilitet, hiperkalemija, hipokalemija, hiperkalcemija, alkohol i kokain (10).

Febrilitet

Funkcija mutiranih natrijevih kanala ovisi o temperaturi. Eksperimentalno se pokazalo da u natrijevim kanalima koji su kodirani mutiranim *SCN5A* genom dolazi do slabljenja struje te sporijeg oporavljanja od inaktivacije pri temperaturama višima od fiziološke čime se objašnjava češće pojavljivanje patološkog EKG-a pri višim temperaturama i češća pojava aritmija (40). Analiza EKG-a pacijenata s povišenom temperaturom (>38^{o}C) pregledanih na hitnom prijemu u usporedbi s nefebrilnim pacijentima u jednoj je studiji pokazala da je BrP tipa 1 20 puta češći

kod pacijenata s povišenom temperaturom. Prevalencija BrP tipa 1 u febrilnoj skupini iznosila je 2%. Ni jedan od tih pacijenata nije imao sinkope ili razvoj aritmija u anamnezi, kao ni pozitivnu obiteljsku anamnezu, niti je tijekom praćenja došlo do pojave malignih aritmija, a kod većine je došlo do normalizacije EKG-a u afebrilnom stanju (41). U sličnoj studiji provedenoj na području endemskom za Brugadin sindrom dobiveni su djelomično slični rezultati. BrP tipa 1 bio je 5 puta češći u febrilnoj nego u afebrilnoj skupini, a prevalencija je iznosila čak 4 %. U febrilnoj skupini 50% pacijenata imalo je srčane simptome prije i za vrijeme prezentacije, a 33% imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvom koljenu na iznenadnu srčanu smrt. U afebrilnom stanju ni kod jednog pacijenta nije zabilježen BrP tipa 1, a zabilježena je transformacija u BrP tipa 2 i u RBBB. 75% svih zabilježenih BrP tipa 1 bilo je snimljeno visokim položajem elektroda (42). Ove studije pokazuju da je febrilitet nedvojbeno vrlo značajan čimbenik u razvoju BrP, može doprinijeti u razotkrivanju latentnih oblika Brugadinog sindroma te kod takvih pacijenata treba provesti daljnju dijagnostičku obradu.

Lijekovi

Mnogi lijekovi mogu inducirati pojavu BrP tipa 1 ili pojavu malignih aritmija. Pregledom literature napravljene su preporuke i smjernice za pacijente i liječnike u kojima su lijekovi podijeljeni u četiri skupine (43):

- Lijekovi koje treba izbjegavati
- Lijekovi koje bi bilo dobro izbjegavati
- Potencijalni antiaritmični lijekovi
- Dijagnostički lijekovi

U prvu skupinu lijekova koje treba izbjegavati pripadaju antiaritmici ajmalin, flekainid, pilsikainid i prokainamid (razina dokaza I), psihotropni lijekovi amitriptilin, klomipramin,

dezipramin, litij, loksapin, nortriptilin, trifluorperazin (IIa), anestetici bupivakain (IIa) i propofol (IIb). Ostale tvari koji su nalaze u ovoj skupinu su acetilkolin (IIa), kokain (IIa), intoksikacija alkoholom (IIb). Drugoj skupini pripadaju većinom lijekovi kod kojih je razina dokaza IIb te ih je, s obzirom na djelomično postojanje dokaza da imaju negativan utjecaj na pacijente s Brugadinim sindromom, također preporučeno izbjegavati ako je moguće. Tu spadaju antiaritmici amiodaron, cibenzolin, dizopiramid, lidokain, propranolol i verapamil; psihotropni lijekovi karbamazepin, doksepin, fluoksetin, imipramin, maprotilin, perfenazin, fentoin i tioridazin te mnogi drugi lijekovi (43). Detaljniji popis lijekova dostupan je na web stranici www.brugadadrugs.org. Objavljeni su brojni prikazi slučajeva Brugadinog sindroma induciranog nekim od ovih lijekova, a napravljen je i pregledni prikaz lijekova koji ne djeluju primarno na srce i dobiveni su sljedeći rezultati. U 49% slučajeva Brugadin sindrom bio je induciran psihotropnim lijekovima, u 27% anesteticima, a 24% ostalim lijekovima. Najčešće je prijavljivan intravenski davan propofol, u 20% svih slučajeva. Od oralno davanih lijekova najčešće su prijavljivani litij i amitriptilin. Srednja dob bila je 39 $\pm$ 16 godina, a 77% pacijenata bili su muškarci. U 46 % slučajeva radilo se o predoziranju lijekovima ili interakciji između više lijekova. U 26% pacijenata zabilježene su VF ili VT (44). Ovi rezultati pokazuju da je uloga lijekova u induciranju Brugadinog sindroma značajna, i to u skupini mladih muškaraca koji su i inače najzahvaćenija skupina. Značajno je predoziranje i interakcije između lijekova, a važno je prepoznati da se u velikom broju slučajeva radilo o psihotropnim lijekovima te da njihova upotreba u bolesnika s Brugadinim sindromom treba biti oprezna.

Brugada fenokopije

Brugada fenokopija je termin koji označava pojavu EKG obrasca identičnog onom u Brugadinom sindromu, ali je izazvan različitim kliničkim okolnostima te se ne radi o

kongenitalnom Brugadinom sindromu. Termin „fenokopija“ izabran je jer se njime opisuje promjena izazvana okolišnim čimbenicima koja imitira onu nastalu genetski, dakle radi se o stečenom Brugadinom EKG obrascu (45). Ima nekoliko kriterija koji pomažu razlikovati Brugada fenokopije od kongenitalnog Brugadinog sindroma. Kod fenokopija radi se o nekom reverzibilnom stanju čijim otklanjanjem dolazi do normalizacije EKG-a, a pacijenti imaju nizak rizik za postojanje Brugadinom sindroma – nemaju povijest iznenadnih srčanih smrti u obitelji niti su sami imali kliničke manifestacije poput sinkope ili srčanog aresta. Također, provokacijski test blokatorima natrijevih kanala je negativan (46). Brugada fenokopije mogu se podijeliti u pet skupina: metabolička stanja, mehanička kompresija, ishemija, bolest miokarda ili perikarda i ostalo. U metabolička stanja ubrajaju se poremećaj elektrolita i to hiponatremija, hipokalemija, hiperkalemija, hiperkalcemija i acidoza, zatim hipotermija te adrenalna insuficijencija. U mehaničke kompresije ubrajaju se pectus excavatum, medijastinalni tumor, hematoperikard, masa u prednjem medijastinumu. Kod ishemija razlikujemo one desne i lijeve koronarne arterije pa govorimo o infarktu desne klijetke i inferiornom infarktu te infarktu lijeve klijetke i angini pectoris. Kao bolesti miokarda i perikarda prepoznati su akutni i kronični miokarditis i perikarditis, amiloidoza srca, kardiomiopatija u Chagasovoj bolesti i miotonična distrofija. Sve nabrojano su bolesti i stanja u kojima je prolazno zabilježen BrP te je liječenjem i uklanjanjem primarnog uzroka došlo do normalizacije EKG nalaza (45,46).

DIJAGNOSTIKA

Za postavljanje dijagnoze Brugadinog sindroma, kao što je već bilo rečeno, najvažniji je EKG nalaz. Od ranije opisanih EKG obrazaca, za konačnu dijagnozu na EKG-u se mora prikazati Brugadin obrazac tipa 1. Dakle, elevacija ST segmenta > 2 mm u više od jednog prekordijalnog odvoda (V1 – V3) koja je konkavnog oblika u odnosu na izoelektričnu liniju te je praćena

simetričnim T valom. Obrazac može biti spontani ili izazvan blokatorima natrijevih kanala. Uz BrP tipa 1, kod pacijenta mora postojati jedno od sljedećeg: zabilježena ventrikularna fibrilacija, polimorfna ventrikularna tahikardija, iznenadna srčana smrt osobe mlađe od 45 godina u obiteljskoj anamnezi, BrP tipa 1 kod članova obitelji, mogućnost induciranja VT programiranom električnom stimulacijom, sinkopa ili noćno agonalno disanje (10).

Nove smjernice donijele su novosti pa opisani klinički i anamnestički kriteriji više nisu nužni za postavljanje dijagnoze. Trenutno vrijede sljedeći dijagnostički kriteriji:

- Dijagnoza Brugadinog sindroma postavlja se kad na EKG-u postoji elevacija ST segmenta tipa 1 koja iznosi > 2 mm te je snimljena u barem jednom prekordijalnom odvodu V1 ili V2 postavljenom u drugi, treći ili četvrti međurebreni prostor, a nastala spontano ili nakon provokacijskog testa intravenskom primjenom antiaritmika klase I.
- Dijagnoza Brugadinog sindroma postavlja se kada provokacijski test intravenskom primjenom antiaritmika klase I inducira BrP tipa 1 kod pacijenata kod kojih je prvotno snimljena elevacija ST segmenta tipa 2 ili tipa 3 u barem jednom prekordijalnom odvodu V1 ili V2 postavljenom u drugi, treći ili četvrti međurebreni prostor (39).

Kod asimptomatskih pacijenata sljedeći nalazi pomažu pri postavljanju dijagnoze:

- Slabljenje elevacije ST segmenta za vrijeme vrhunca ergometrijskog testa, a ponovna pojava u fazi oporavka. Treba ipak napomenuti da je kod određenih pacijenata, uglavnom onih pozitivnih na SCN5A mutaciju, tijekom ergometrije elevacija ST segmenta bila izraženija.
- Postojanje AV bloka prvog stupnja i devijacije električne osi ulijevo
- Postojanje atrijske fibrilacije
- Usrednjavanje signala EKG-a („signal averaged ECG“), kasni potencijali

- Fragmentirani QRS kompleks
- Spontani blok lijeve grane, ekstrasistole tijekom produljenog snimanja
- Ventrikularni efektivni refraktorni period < 200 ms snimljen tijekom elektrofiziološkog ispitivanja, HV interval < 60 ms
- Odsutnost strukturnih bolesti srca, uključujući ishemiju miokarda (39).

Diferencijalna dijagnoza uključuje sve bolesti i stanja koja mogu dovesti do pojave Brugadinog EKG obrasca, a to su atipični RBBB, hipertrofija lijeve klijetke, rana repolarizacija, akutni perikarditis, akutna ishemija ili infarkt miokarda, Prinzmetalova angina, disecirajuća aneurizma aorte, razni poremećaji središnjeg i autonomnog živčanog sustava, Duchenneova mišićna distrofija, manjak tiamina, hiperkalemija, hiperkalcemija, aritmogena kardiomiopatija desne klijetke, pectus excavatum, hipotermija, mehanička kompresija srca.

Provokacijski test

S obzirom da u Brugadinom sindromu postoji poremećaj natrijevih voltažnih kanala i posljedično slabija inicijalna depolarizacija s promijenjenim akcijskim potencijalom što na EKG-u vidimo kao klasičan obrazac, otkriveno je da blokatori natrijevih kanala mogu potaknuti pojavu istog. U pacijenata s ranije potvrđenim sindromom, a kod kojih je došlo do normalizacije EKG nalaza, davanjem ajmalina i prokainamida na EKG-u se pojavio patološki obrazac (47). Danas se ti lijekovi rabe u induciranju, tj. razotkrivanju prikrivenih i latentnih BrP. Koriste se ajmalin i prokainamid koji pripadaju antiaritmicima klase Ia te flekainid i pilsikainid koji pripadaju antiaritmicima klase Ic. Doziranje i način primjene prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2: Lijekovi koji se rabe u provokacijskom testu

Lijek	Doziranje i način primjene
Ajmalin	1 mg/kg kroz 5 min, iv.
Prokainamid	10 mg/kg kroz 10 min, iv.
Flekainid	2 mg/kg kroz 10, iv
	400 mg per os
Pilsikainid	1 mg/kg kroz 10 min, iv.

Tijekom testa pacijent treba biti nadziran kontinuiranim EKG snimanjem, a treba ga prekinuti kada se razvije BrP tipa 1 koji je potreban za postavljanje dijagnoze, kada elevacija ST segmenta tipa 2 dosegne $\geq$ 2 mm, kad se razviju ekstrasistole ili druge aritmije ili se QRS kompleks proširi za $\geq$ 130%. Primjena treba biti pažljiva, oprezna i polagana, a prostorija u kojoj se test provodi mora biti opremljena opremom za reanimaciju. Posebni oprez treba postojati kod pacijenata s postojećim smetnjama atrijskog ili ventrikularnog provođenja te kod onih sa širokim QRS kompleksom, širokim P valom ili produženim PR intervalom kako bi se smanjio rizik za induciranje kompletnog AV bloka (10).

Ajmalinski test pokazao se kao vrlo osjetljiv. Na 22 pacijenta s BrP tipa 1 proveden je provokacijski test ajmalinom i flekainidom. Ajmalin je kod sva 22 pacijenta povisio ili inducirao elevaciju ST segmenta do razine koja je dijagnostička (BrP tipa 1). Flekainid je doveo do značajnije elevacije ST segmenta u 15 od 22 pacijenata, a u sedmero nije inducirao pojavu BrP tipa 1 (48). U drugoj studiji koja je proučavala vrijednost provokacijskog testa, dobiveni su slični rezultati. Ajmalinskim testom osjetljivost je bila 100%, a flekainidom 77%. Ajmalin se pokazao efikasnijim u otkrivanju BrP tipa 1 i čini se da je najbolji odabir za provokacijski test (49).

PROCJENA RIZIKA

Vrlo je važno prepoznati pacijente koji imaju povećan rizik od nagle srčane smrti i kojima bi od koristi bila ugradnja implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD), a nasuprot njima asimptomatske pacijente s malim rizikom kako bi ih se poštedjelo od nepotrebne ugradnje ICD-a i potencijalnih komplikacija (50). U studiji FINGER registra kao rizični čimbenici za razvoj aritmija otkriveni su spontani BrP tipa 1 i postojanje simptoma – sinkopa ili srčanog aresta (51). Studija PRELUDE registra također je identificirala spontani BrP tipa 1 te postojanje sinkopa kao rizične čimbenike, a uz njih i fragmentaciju QRS kompleksa i refraktorni period ventrikula < 200 ms (52). Meta-analiza 30 prospektivnih studija pokazala je da pacijenti s EKG-om Brugadinog sindroma imaju 10%-tni rizik od nagle srčane smrti, sinkope ili isporuke šoka ICD-a tijekom dvoipolgodišnjeg praćenja, a kao rizični čimbenici opet se izdvajaju spontani BrP tipa 1 i postojanje sinkopa ili srčanog aresta, a uz njih i muški spol (53). Isti radovi pokazali su da postojanje nagle srčane smrti u obitelji, mutacija *SCN5A* gena i inducibilnost VT/VF tijekom programirane elektrostimulacije nemaju prediktivnu vrijednost te se ne mogu rabiti za procjenu rizika od razvoja aritmija ili nagle srčane smrti (51 – 53).

TERAPIJA

Terapijsko djelovanje usmjereno je na prevenciju nagle srčane smrti i prekidanje aritmija. Jedina dokazano djelujuća terapijska strategija je ugradnja implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD). Ostale terapijske opcije su farmakoterapija i radiofrekventna kateterska ablacija (39). Terapijske preporuke su sljedeće:

Svim pacijentima s Brugadinim sindromom **preporuča se**:

- Izbjegavanje lijekova koji mogu dovesti do elevacije ST segmenta ili ju pogoršati

- Izbjegavanje pretjeranog unosa alkohola
- Liječenje svakog febriliteta antipiretskim lijekovima (39)

Ugradnja ICD-a **preporuča se** pacijentima s dijagnozom Brugadinog sindroma koji

- Su preživjeli srčani arest
- Imaju dokumentiranu pojavu spontane VT sa ili bez sinkope (39)

Ugradnja ICD-a **može biti korisna** kod pacijenata sa spontanim BrP tipa 1 koji u povijesti bolesti imaju postojanje sinkopa za koje se može pretpostaviti da su uzrokovane ventrikularnim aritmijama (39).

Kinidin **može biti koristan** kod pacijenata koji

- U povijesti bolesti imaju električne oluje koje se definiraju kao pojava više od dvije VT ili VF u 24 sata
- Su kandidati za ugradnju ICD-a, ali imaju kontraindikaciju za ugradnju ili ju odbijaju
- U povijesti bolesti imaju zabilježenu supraventrikularnu aritmiju koja zahtijeva liječenje (39)

Infuzija izoproterenola **može biti korisna** u suzbijanju električnih oluja.

Ugradnja ICD-a **može se razmotriti** kod pacijenata koji razviju VF tijekom elektrostimulacije.

Kinidin **se može razmotriti** kod asimptomatskim pacijenata sa spontanim BrP tipa 1.

Kateterska ablacija **može se razmotriti** kod pacijenata koji u povijesti bolesti imaju električne oluje ili ponavljajuće neprikladne ICD šokove.

Ugradnja ICD-a **nije indicirana** kod asimptomatskih pacijenata kod kojih je BrP tipa 1 induciran lijekovima te samo na osnovi podatka o naglo srčanoj smrti u obitelji (39).

Kardioverter-defibrilator (ICD)

ICD je uređaj koji se ugrađuje u srce, nadzire srčani ritam i frekvenciju i prepoznaje pojavu maligne aritmije, najčešće VF, te isporučuje šok električne struje čime prekida aritmiju i vraća normalni sinus ritam. Ugradnja ICD-a jedina je do danas dokazana terapijska metoda prevencije nagle srčane smrti u bolesnika s Brugadinim sindromom i treba se provoditi kod svih koji ispunjavaju kriterije. Poznato je, međutim, da postoje i neželjeni učinci i komplikacije. Multicentrična studija u koju je bilo uključeno 378 pacijenata s ICD-om pokazala je da je kod 12% pacijenata došlo do primjerene isporuke šoka, a kod čak 24% pacijenata dogodila se neprimjerena isporuka šoka, a kao uzroci navode se poremećaj elektrode, supraventrikularna tahikardija, sinus tahikardija, preosjetljivost na T val. Ukupna stopa komplikacija iznosila je 36%, a osim navedenih radilo se još o infekcijama i pomacima kućišta ICD-a (54). U drugu studiju bilo je uključeno 176 pacijenata. Primjereni šok isporučen je u 15.9% pacijenata, a neprimjereni šok u 18.7% i to u najvećem broju slučajeva zbog epizode fibrilacije atrija brze frekvencije te sinus tahikardije. Komplikacije povezane s uređajem iskusilo je 15.9% pacijenata (55). U trećoj studiji primjerena isporuka šoka zabilježena je u 20.2%, neprimjerena u 8.7%, a komplikacije u 20.2% pacijenata. Primjereni šok isporučen je u 82.4% slučajeva pacijentima koji su imali sinkopu ili srčani arest u povijesti bolesti (56).

ICD se može ugraditi kao jednokomorni, dvokomorni ili potkožni. U 60 – 70% pacijenata ugrađen je jednokomorni ICD (55,56).

ICD je dobra terapijska metoda za prevenciju nagle srčane smrti kod visokorizičnih pacijenata. Komplikacije i neprimjerene isporuke šoka su česte, a najčešće nastaju kao posljedica krivo prepoznate supraventrikularne tahikardije (fibrilacije atrija ili sinus tahikardije) uslijed loše programiranog uređaja. Dokazano je da programiranje uređaja na VF > 200 otkucaja/min s duljim vremenom detekcije smanjuje isporuku neprimjerenih šokova te se preporuča rabiti ovaj

protokol (56, 57). Važno je svakom pacijentu procijeniti rizik od nagle srčane smrti te u skladu sa smjernicama ugraditi ICD onima koji su preživjeli srčani arest ili imaju dokumentiranu VT kako bi se takve ponovne epizode prevenirale.

Lijekovi

S obzirom da u Brugadinom sindromu postoji poremećaj u ionskom protoku kroz voltažne kanale, lijekovi koji djeluju na njih su istraživani kao potencijalna terapijska rješenja.

Kinidin smanjuje Ito struju i time može normalizirati EKG nalaz, smanjiti indukciju VF te se može koristiti u kontroli električnih oluja.

Izoproterenol djeluje na L-tip kalcijevih kanala i povećava ICa struju te se također može koristiti u kontroli električnih oluja.

Amiodaron i β blokatori nisu se pokazali učinkovitima.

Kinidin i izoproterenol trebaju se rabiti kako nalažu smjernice, u kontroli električne oluje i kod asimptomatskih pacijenata. (10,39, 58).

Radiofrekventna kateterska ablacija

VF mogu biti potaknute izbijanjem u promijenjenim epikardijalnim stanicama desnog ventrikula pa se kao nova terapijska opcija pojavila radiofrekventna kateterska ablacija. U studiji u kojoj je sudjelovalo 9 pacijenata, napravljena je ablacija suspektnog epikarda desnog ventrikula. Došlo je do normalizacije EKG nalaza i više nije bilo epizoda spontanih VF koje bi zahtijevale isporuku šoka ICD-a. Ovi podatci su ohrabrujući, no potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdila stvarna vrijednost ove terapijske metode (39,59).

ZAKLJUČAK

Brugadin sindrom jedan je od rjeđih uzroka srčanog aresta i nagle srčane smrti. To je genetska kanalopatija koja se nasljeđuje autosomno dominantno, a najčešće se prezentira kod mladih muškaraca koji nemaju strukturnu bolest srca. Otkriveni su brojni geni čije mutacije se povezuju s razvojem sindroma, a najčešća je mutacija *SCN5A* gena koji kodira za natrijeve voltažne kanale. Dolazi do promjene u funkciji kanala što uzrokuje poremećaje u prolasku iona i provođenju struje, a akcijski potencijal srca je promijenjen što dovodi do tipičnih promjena vidljivih na EKG-u. Postoji blok desne grane i elevacija ST segmenta konkavnog (BrP tipa 1), odnosno sedlastog oblika (BrP tipa 2). Kliničke manifestacije su osim već navedenog srčanog aresta i nagle srčane smrti, palpitacije, sinkopa te ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija. Za postavljanje dijagnoze najvažniji je EKG nalaz na kojem se mora pokazati BrP tipa 1, spontano ili nakon indukcije blokatorima natrijevih kanala. Važno je znati da postoje brojna stanja koja mogu inducirati pojavu BrP, poput febriliteta, raznih lijekova i različitih kliničkih stanja te ih treba znati razlikovati. U nekim slučajevima može se raditi o latentnom obliku Brugadinog sindroma, a u nekima o prolaznom nalazu. Stoga je najvažnije dosljedno slijediti dijagnostičke kriterije. Po postavljanju dijagnoze svakome pacijentu treba se procijeniti rizik od razvoja malignih ventrikularnih aritmija i nagle srčane smrti. Visokorizičnim bolesnicima treba ugraditi ICD uređaj koji je jedina dokazano djelotvorna metoda i tim bolesnicima spašava život. Daljnje znanstveno djelovanje potrebno je kako bi se u potpunosti razumjela genetska i patogenetska podloga te dodatno poboljšao dijagnostički i terapijski pristup.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Martini Lovrić Benčić na pomoći, strpljenju i razumijevanju. Zahvaljujem se svojoj obitelji, prijateljima i svima ostalima koji su mi bili podrška.

LITERATURA

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(6):1391-1396
2. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P Brugada syndrome Rev Esp Cardiol. 2009;62(11):1297-315
3. Gervacio-Domingo G, Isidro J, Tirona J, Gabriel E, David G, Lourdes Amarillo M et al. The Brugada type 1 electrocardiographic pattern is common among Filipinos. J Clin Epidemiol. 2008;61(10):1067-1072
4. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. J Am Coll Cardiol. 2001;38(3):771-774
5. Jimmy Juang JM, Phan WL, Chen PC, Lai LP, Tsai MH, Lin JW et al. Brugada-type electrocardiogram in the Taiwanese population-Is it a risk factor for sudden death? J Formos Med Assoc. 2011;110(4):230-238
6. Pecini R, Cedergreen P, Theilade S, Haunsø S, Theilade J, Jensen GB. The prevalence and relevance of the Brugada-type electrocardiogram in the Danish general population: Data from the Copenhagen City Heart Study. Europace. 2010;12(7):982-986
7. Junttila MJ, Raatikainen MJP, Karjalainen J, Kauma H, Kesäniemi YA, Huikuri HV. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. Eur Heart J. 2004;25(10):874-878
8. Sinner MF, Pfeufer A, Perz S, Schulze-Bahr E, Mönnig G, Eckardt L et al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: Results from the KORA study. Europace. 2009;11(10):1338-1344

9. Patel SS, Anees SS, Ferrick KJ. Prevalence of a brugada pattern electrocardiogram in an Urban population in the United States. PACE - Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32(6):704-708
10. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D et al. Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference. Circulation. 2005;111(5):659-670
11. Shi S, Barajas-Martinez H, Liu T, Sun Y, Yang B, Huang C et al. Prevalence of spontaneous Brugada ECG pattern recorded at standard intercostal leads: A meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;254:151-156
12. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: Clinical and genetic findings. Genet Med. 2016;18(1):3-12.
13. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature [Internet]. 1998;392(6673):293–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521325
14. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Hear Rhythm. 2010;7(1):33–46
15. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada Syndrome. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2014;10(1):25–8
16. Juang JMJ, Horie M. Genetics of Brugada syndrome. J Arrhythmia. 2016;32(5):418–25
17. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, et al. A mutation in the β3 subunit of the cardiac sodium channel associated with brugada ECG phenotype. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(3):270–8.

18. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):66–79.
19. Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L, Mugione A, Nesterenko V V., et al. Transient outward current (Ito) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. Hear Rhythm. 2011;8(7):1024–32.
20. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1(3):209–18.
21. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, et al. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2011;4(3):352–61.
22. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac KATPchannel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. Hear Rhythm. 2010;7(10):1466–71.
23. Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. Hear Rhythm. 2012;9(4):548–55.
24. Hu D, Barajas-Martínez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E, et al. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. Int J Cardiol. 2014;171(3):431–42.
25. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, 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. 2007;115(4):442–9.

26. Kattygnarath D, Maugenre S, Neyroud N, Balse E, Ichai C, Denjoy I, et al. MOG1: A new susceptibility gene for Brugada syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(3):261–8.
27. Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, et al. A novel disease gene for Brugada syndrome: Sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2012;5(6):1098–107.
28. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol. 1999;33(1):5–15.
29. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation 1999; 100:1660.
30. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. Eur Heart J. 1999;20(6):465–70.
31. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schäfers K, Schulze-Bahr E, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. Circulation. 2002;105(6):702–6.
32. Paul M, Meyborg M, Boknik P, Gergs U, Schmitz W, Breithardt G, et al. Autonomic Dysfunction in Patients with Brugada Syndrome: Further Biochemical Evidence of Altered Signaling Pathways. Pacing Clin Electrophysiol. 2011;34(9):1147–53.
33. Shinohara T, Kondo H, Otsubo T, Fukui A, Yufu K, Nakagawa M, et al. Exaggerated Reactivity of Parasympathetic Nerves Is Involved in Ventricular Fibrillation in J-Wave Syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28(3):321-326. doi: 10.1111/jce.13135.

34. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2016;41(1):7–57. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.06.002
35. Rodríguez-Mañero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, De Asmundis C, et al. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with brugada syndrome. Am J Cardiol. 2013;111(3):362–7.
36. Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right Bundle Branch Block , Right Precordial ST-Segment. Circulation. 2001;103:710–7.
37. Macedo PG, Brugada J, Leinveber P, Benito B, Molina I, Sert-Kuniyoshi F, et al. Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. Am J Cardiol. 2011;107(5):709–13.
38. Bayés De Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: A consensus report. J Electrocardiol. 2012;45(5):433–42.
39. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Hear Rhythm [Internet]. 2013;10(12):1932–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014
40. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko D V., Nesterenko V V., et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Circ Res. 1999;85(9):803–9.

41. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: How common is it and what does it mean? Hear Rhythm [Internet]. 2013;10(9):1375–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.030
42. Rattanawong P, Vutthikraivit W, Charoensri A, Jongraksak T, Prombandankul A, Kanjanahattakij N, et al. Fever-Induced Brugada Syndrome Is More Common Than Previously Suspected: A Cross-Sectional Study from an Endemic Area. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016;21(2):136–41.
43. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). Hear Rhythm [Internet]. 2009;6(9):1335–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.002
44. Konigstein M, Rosso R, Topaz G, Postema PG, Friedensohn L, Heller K, et al. Drug-induced Brugada syndrome: Clinical characteristics and risk factors. Hear Rhythm. 2016;13(5):1083–7.
45. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, et al. Brugada phenocopy: New terminology and proposed classification. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2012;17(4):299–314.
46. Anselm DD, Evans JM, Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. World J Cardiol. 2014;6(3):81–6.
47. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 1997;8(3):325–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9083883

48. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. Hear Rhythm. 2005;2(3):254–60.

49. Therasse D, Sacher F, Babuty D, Mabo P, Mansourati J, Kyndt F, et al. Value of the sodium-channel blocker challenge in Brugada syndrome. Int J Cardiol [Internet]. 2017;245:178–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.099

50. Steinfurt J, Biermann J, Bode C, Odening KE. The Diagnosis , Risk Stratification , and Treatment of Brugada Syndrome. Dtsch Arztebl. 2015;112(5):394–401.

51. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with brugada syndrome: Results from the finger brugada syndrome registry. Circulation. 2010;121(5):635–43.

52. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in brugada syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012;59(1):37–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.064

53. 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(6):577–83.

54. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: A multicenter study-part 2. Circulation. 2013;128(16):1739–47.

55. Conte G, Sieira J, Ciconte G, De Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: A 20-year single-center experience. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2015;65(9):879–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.031

56. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borras R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, et al. Patients With Brugada Syndrome and Implanted Cardioverter-Defibrillators: Long-Term Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2017;70(16):1991–2002.
57. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. N Engl J Med [Internet]. 2012;367(24):2275–83. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1211107
58. Vohra J, Rajagopalan S. Update on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. Hear Lung Circ [Internet]. 2015;24(12):1141–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2015.07.020
59. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation. 2011;123(12):1270–9.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19. ožujka 1994. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i XV. gimnaziju. 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2013. godine završila sam Srednju glazbenu školu Pavla Markovca u Zagrebu, smjer glazbenik – oboist. Od srpnja 2017. godine radim kao transplantacijski koordinator Ministarstva zdravstva. Govorim engleski i njemački jezik. Od medicinskih struka voljela bih se baviti internom ili obiteljskom medicinom.