

Brugada Sendromunda Tanı, Klinik Seyir ve Tedavi Yaklaşımı

BRUGADA SYNDROME: CLINICAL EVALUATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT MODALITIES: REVIEW

Dr. Ersan TATLI,^a Dr. Çetin GÜL,^a Dr. Hüseyin SÜRÜCÜ,^a Dr. Fatih ÖZÇELİK^a

^aKardiyoloji AD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE

Özet

Tanımlanabilen yapısal kalp hastalığı olmayan ancak elektrokardiyografi (EKG)'de sağ dal bloğu ve V1-V3 derivasyonlarında ST segment yükselmesi gözlenen hastalar ventriküler fibrilasyon gelişme riski taşımaktadır. Brugada Sendromu polimorfik ventriküler aritmi ataklarını takiben ani kardiyak ölüm epizodu veya tekrarlayan senkop ataklarından oluşmaktadır. Genellikle yapısal kalp hastalığı ile birlikteliği yoktur. En sık 4. dekada ve erkek cinsiyette izlenir. Patofizyolojisinde hücre membranında voltaj bağımlı Na⁺ kanalını kodlayan SCN5A gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. Gen mutasyonu Na⁺ kanallarının erken inaktivasyonuna neden olarak miyokard membranının her iki tarafında voltaj farkının oluşmasına sebep olmaktadır. Bu mutasyon aynı zamanda bazı Kalıtsal Aritmojenik Hastalıklara da (Uzun QT Sendromu, Brugada Sendromu, Lenègre Hastalığı, Ani İnfant Ölüm Sendromu) neden olmaktadır. Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1-V3) sağ dal bloğu ile birlikte ST yüksekliğinin olması sendromun tipik EKG bulgusudur. Belirgin olmayanlarda ilaç testi yapılarak ST yüksekliği ortaya çıkarılabilir. Aile hikayesinde ani ölüm olanlar ve senkop geçirenler kardiyak ölüm açısından en riskli bireylerdir. Bu tür hastalara elektrofizyolojik çalışma yapılmalı, çalışma neticesi ventriküler aritmi (VT, VF) gelişenlerin tedavisi derhal planlanmalıdır. İlaç tedavisi olarak kinidin önerilebilir, ancak ICD daha üstün görülmektedir. Amiodaron ve/veya beta blokerler bu hastaları ani ölümden koruyamadığı için implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör tek tedavi seçeneği gibi görülmektedir. Bu makalede Brugada sendromunun tanısı, klinik değerlendirmesi ve tedavi stratejisi tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Brugada sendromu, tanı kriterleri, tedavi yaklaşımı

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:560-564

Abstract

Patients without demonstrable structural heart disease and an ECG pattern of right bundle-branch block with ST-segment elevation in leads V1 through V3 are at risk for ventricular fibrillation. The Brugada syndrome is a symptom complex involving these traits and including recurrent syncopal episodes followed by polymorphic ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. Generally, there is no association with organic heart disease. It is diagnosed mostly in males in the fourth decade. Mutations in the SCN5A gene encoding voltage-linked Na⁺ channels on cell membranes have been postulated as the responsible pathophysiology. These gene mutations result in trans-membranous voltage gradients in myocardium due to early inactivation of Na⁺ channels. Such mutations are also thought to be responsible for certain of the inherited arrhythmogenic diseases (e.g., long QT syndrome, Lenègre disease, and sudden infant death syndrome), of which the Brugada syndrome is one. ST segment elevation might be unmasked with drug challenge in uncertain cases. Subjects at highest risk for cardiac sudden death are those with a familial history of sudden death and syncopal episodes. EPS must be performed on such patients. Patients manifesting ventricular arrhythmias (VT, VF) on EPS must be promptly managed. Amiodarone and/or beta-blockers do not protect against sudden death. Quinine may be used as medical management, but the ICD is the present treatment of choice. In this article, we discuss the diagnosis, clinical evaluation and treatment modalities of the Brugada syndrome.

Key Words: Brugada syndrome, diagnosis, therapeutics

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl kardiyak arreste bağlı 300.000'in üzerinde ani ölüm olayı gerçekleşmektedir.¹ Ani kardiyak ölüm sonrası, hastaların %5'inde

saptanabilen yapısal kalp hastalığı veya belirli bir neden yoktur ve bu hastalar idiyopatik ventrikül fibrilasyonu tanısıyla sınıflandırılırlar.

İdiyopatik ventrikül fibrilasyonu olan hastaların bir kısmında, sağ dal bloğu ve V1-V3 derivasyonlarında ST segment yükselmesi olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapısal kalp hastalığı olmayan ve aritmojenik odak saptanamayan, hastane dışında ventriküler fibrilasyon (VF) gelişen %3-9 oranında olgu rapor edilmiştir.² Bu hastalar VF'ine bağlı olarak genellikle uyku sırasında ölü

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 04.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ersan TATLI
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, 22030, EDİRNE
ersantatli@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

bulunmuştur. Bu bulguların bir araya gelmesi “Brugada sendromu” olarak tanımlanmaktadır.³

Orijinal tanımlamayı Pedro ve Josep Brugada, malign aritmilere yatkınlığı olan, elektrokardi-yografi (EKG)’de sağ dal bloğu ve V1-V3 derivasyonlarında kalıcı ST segment elevasyonu bulunan, yapısal kalp hastalığı olmayan ve nedeni anlaşılamayan ilgi çekici bir sendrom olarak sunmuşlardır.³ Bu sendromun geçici formu olarak EKG bulgularının belirli zaman aralıklarında normal olabileceği bildirilmektedir.

Sağ prekordiyal derivasyonlarda idiyopatik ST segment elevasyonunun, repolarizasyon bozukluğunun ve buna bağlı malign re-entran ventriküler aritmilere yatkınlığın altında yatan mekanizmanın; iyon kanallarındaki defekt sonucu sağ ventrikül epikardiyumunun aksiyon potansiyelindeki heterojen bozukluk olduğu düşünülmektedir.⁴ Son genetik veriler bu sendromdaki primer elektriksel bozukluğun iyon kanallarındaki gen mutasyonu (SCN5A) ilişkili olduğunu desteklemektedir.⁵

Brugada Sendromundaki Moleküler-Genetik Temel

İlk kez 1998 yılında bu sendromun genlerle bağlantısı rapor edilmiştir. Chan ve ark. 6 küçük aile ile 2 sporadik Brugada sendromlu olgunun moleküler düzeyde genetik analizini yapmışlar ve 3 ailede kardiyak sodyum iyon kanallarını kodlayan SCN5A geninde defekt saptamışlardır.⁵ Brugada hastalarının yaklaşık %20-25’inde SCN5A mutasyonları bulunduğu gösterilmiştir.⁶ Bu sendromda “splice donor”, “frame shift”, “missense” olmak üzere 3 tip SCN5A mutasyonu bildirilmiştir.⁷ Tüm bu mutasyonlar hızlı sodyum kanal akımında azalmaya neden olmaktadır.

Brugada Sendromunun Fizyolojik Temeli

Normal şartlarda ventrikül epikardında, geçici dışa doğru bir akımın varlığıyla oluşan transmural voltaj gradyenti, aksiyon potansiyel tepe morfolojisini oluşturur. Bu da, EKG’ye J dalgasında yükselme olarak yansımaktadır. Sodyum kanal akımı yoğunluğunda azalma olması epikardiyal aksiyon potansiyel tepesini belirginleştirir. Böylece J dalgasının oluşmasını sağlayan transmural voltaj

gradyentinde şiddetlenme, ST segmentinde yükselmeye yol açar.⁴ Akımların dengesindeki bozulma daha fazla arttığında bazı epikard alanlarında aksiyon potansiyel tepesinde kaybolma gözlenir. Epikardiyal aksiyon potansiyel tepesinin bazı alanlarda kaybolup bazılarında kaybolmaması, bölgesel tekrar uyarılmalara neden olur. Bu da eşlenme aralığı çok kısalan ekstrasistolün gelişmesine yol açarak yeniden giriş kısır döngüsünü başlatabilir.⁸

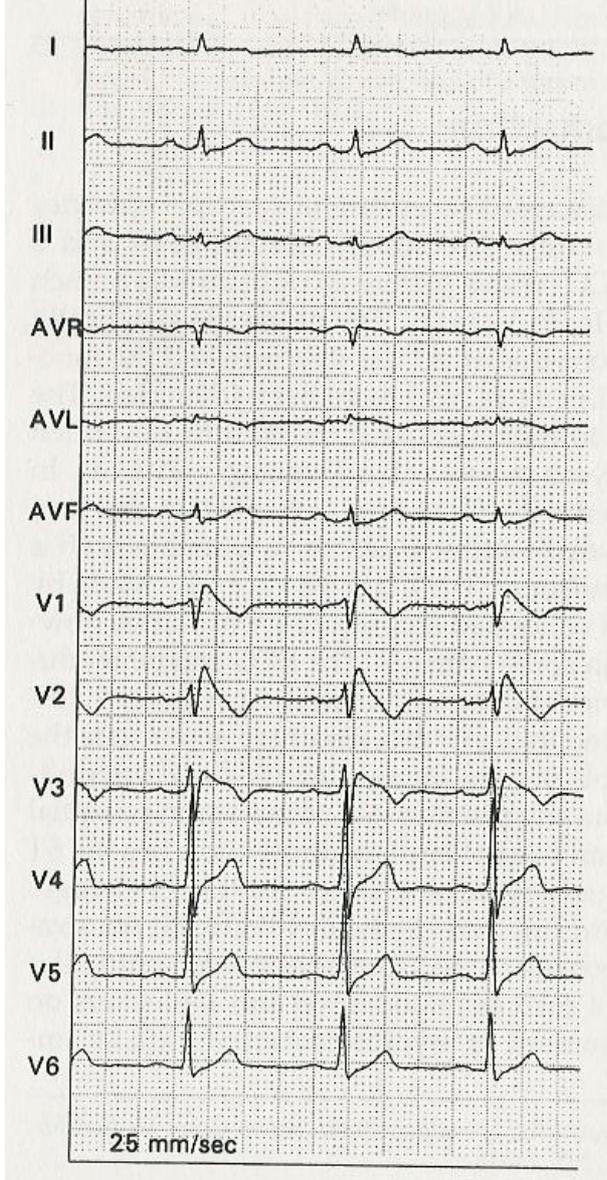
Elektrokardiografik Bulgular

Brugada sendromunun tipik EKG bulguları sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segment yükselmesi olarak kaydedilen erken repolarizasyon veya ileti gecikmesidir. ST segment yükselmesi aşağı doğru eğimlidir ve bunu negatif T dalgası izler.⁹ Sağ prekordiyal derivasyonlardaki ST segment elevasyonuna zıt derivasyonlarda resiprokal ST segment depresyonu eşlik etmez (Şekil 1). Sağ prekordiyal derivasyonlardaki ST segment elevasyonu değişik klinik durumlarda gözlenir ve Brugada sendromu için yüksek spesifiteye sahip değildir (Tablo 1). İskemi, elektrolit bozuklukları, metabolik bozukluklar, pulmoner ve inflamatuvar hastalıklar, santral veya periferik sinir sistemi bozukluklarında da sağ derivasyonlarda ST segment elevasyonu olabilir. İdiyopatik olan bazı olgulara da rastlanmıştır ve bu oran %2.1-2.6 oranında bir sıklıkta rapor edilmiştir.¹⁰

Lateral derivasyonlarda genişlemiş S dalgası genellikle yoktur ve bu gerçek bir sağ dal bloğunun olmadığını gösterir.

Hastaların %40’ında EKG bulguları geçici olarak normalleşir ve sendromun tanınmasını zorlaştırır.¹¹ Normal EKG’ye sahip Brugada sendromlu hastalarda prokainamid, ajmalin flekainid gibi güçlü Na⁺ kanal blokleri ajanların kullanılması V1-V3’te ST segment elevasyonu ve sağ dal bloğu benzeri bulguları ortaya çıkararak tanının konulmasını sağlar.¹²

Ülkemizde de Akdemir ve ark.nın akut miyokard infarktüsüyle karıştırılan ve sonrasında farmakolojik ajanla EKG bulguları provake olan



Şekil 1. Brugada sendromunda EKG paterni.

bir Brugada sendromu olgusu ve 1. derece akrabası olan 4 olgu bildirmişlerdir.¹³

İçerisinde kolinerjik ve adrenerjik nörohormon içeren ajanlar da bu hastalarda kademe kademe ST segment elevasyonu yapar. Beta adrenerjik blokaj, alfa adrenerjik stimülasyon Na⁺ kanal blokajı ve muskarinik stimülasyon ST segment elevasyonunu artırır.¹⁴

Tam

Detaylı bir aile öyküsü almak son derece önemlidir. Açıklanamayan senkop veya presenkopla

beraber palpasyon durumunda uyanık olunmalıdır. Olguların %50'si ailesel olduğu için EKG tanı koydurucu olabilir, çünkü prekordiyal derivasyonlarda klasik RSR paterni ve ST segment yükselmesi görülebilir. Ancak olguların %50'si gizli olduğu için dinlenme sırasındaki EKG tanı koydurucu olmayabilir.

Klasik Brugada sendromunun en tipik özellikleri:

- 1) Aile öyküsünde ani ölüm,
- 2) Polimorfik ventriküler taşikardi,
- 3) Tipik sağ ventrikül ileti gecikmesi ve V1-V3'te ST segment yükselmesi,
- 4) Kardiyak kateterizasyon, ekokardiyografi, magnetik rezonans görüntüleme veya miyokard biyopsisi ile yapısal bir kalp hastalığının belirlenmemiş olması,
- 5) Sınıf IA ve IC ilaçlarla ST segment yükselmesinin artması,
- 6) Kromozom 3 üzerinde bulunan SCN5A'da mutasyona bağlı genetik defektlerin saptanmasıdır.

Brugada sendromu hastaları belirgin ya da geçici EKG bozuklukları olan semptomatik hastaları, anormal ya da tetiklenmiş EKG bulguları olan asemptomatik hastaları ve asemptomatik aile üyelerini kapsayabilir. Ayırıcı tanısında; aritmojenik sağ ventrikül displazisi, idiyopatik ventrikül fibrilasyonu, kalıtsal ya da edinsel uzun QT

Tablo 1. Sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segment elevasyonu yapan durumlar.

Sağ veya sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi
Akut miyokard iskemisi veya infarktüsü
Akut miyokardit
Dissekan aort anevrizması
Akut pulmoner tromboemboli
Otonom ve santral sinir sisteminde değişken anormallikler
Aşırı doz heterosiklik antidepresan kullanımı
Duchene musküler distrofi
Tiamin eksikliği
Hiperkalsemi, hiperkalemi
Kokain intoksikasyonu
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi
Erken repolarizasyon sendromu
Uzun QT sendromu (tip 3)

sendromuna bağlı polimorfik ventriküler taşikardi, erken repolarizasyon ve elektrolit anormallikleri gibi ST segmentini yükselten sebepler yer alır.

Anamnezinde; senkop geçiren veya ani ölümlerle kaybedilen Brugada sendromlu hastaların hemen hemen tamamında programlanmış elektrikli uyarıyla VT veya VF atakları oluşturulur. Özellikle sağ dal bloğu ve ST segment elevasyonu bulunan olgularda sinyal ortalamalı EKG'de (+) geç potansiyeller sık gözlenen bir bulgudur. Bu sendromda çoğunlukla EKG bulguları geçicidir, o nedenle ajmaline, prokainamid ve flekainidle maskelenmiş olan EKG bulguları ortaya çıkarılabilir.¹⁵ Sonuçta hastalık familial olduğundan tüm aile fertlerinin taranması oldukça önemlidir.

2001 yılında Gussak ve ark. Brugada sendromunun tanısı için majör ve minör olmak üzere tanı kriterlerini tanımladı.¹⁶ Bu kriterlerden bir majör ve bir minör kriterin varlığı koydurucu olarak kabul edildi. Brugada sendromu için tanımlanan majör ve minör tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Klinik Seyir ve Tedavi Stratejisi

Genellikle 30'lu yaşların son dönemindeki bireyleri etkilemekle beraber 40-70 yaş arasında da gözlenir. Brugada sendromunda klinik, hayatı tehdit eden aritmilerden komplikasyonlara kadar geniş bir yelpaze gösterebilir. Korkunç olanı, tek kardiyak olayla hayatın kaybedilmesidir. Hedef, tanının erkenden konulması, hayatı tehdit eden

Tablo 2. Brugada sendromu için tanısal kriterler.

Majör kriterler

1. Yapısal kalp hastalığı olmayıp, Brugada sendromuyla uyumlu EKG bulgularına sahip olmak,
2. Sodyum kanal blokerlerinin uygulanımından sonra Brugada sendromuyla uyumlu EKG bulgularının ortaya çıkması.

Minör kriterler

1. Ailede ani ölüm hikayesi,
2. Sebebi açıklanamayan senkop,
3. Dökümanite edilmiş ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon atakları,
4. Programlanmış elektrikli uyarıyla ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon atakları,
5. İyon kanallarının genetik mutasyonu.

aritmilerin ve komplikasyonların önceden önlenmesidir.

Semptomatik hastalarda mortalite yılda ortalama %10 kadardır. Beta bloker ve amiodaron gibi antiaritmik ilaçların sağ kalım süresini uzatmadaki etkisi çok azdır. Asemptomatik hastaların prognozu semptomatik hastalardan daha iyidir ve agresif tedavi edilmeleri gerekmez.¹⁶

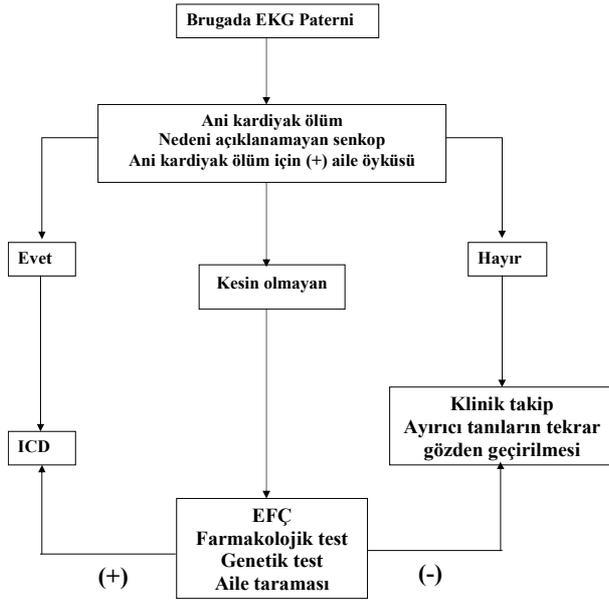
Atarashi ve ark. 3 yıllık izlem sonunda kardiyak olay görülme oranını semptomatik hastalarda %68, asemptomatik hastalarda ise %93 olarak bildirmiştir.¹⁷ Spontan EKG bozuklukları olan asemptomatik hastaların izlem süresince semptom geliştirme olasılığı ilaca bağlı değişiklikleri olan asemptomatik hastalardan daha fazladır.¹⁶ Hastaların çoğunda malign aritmiler gece istirahat halinde iken oluşur. Bazı hastalarda alkol ve mental stres atakları provoke edebilir.¹⁸

Seçilecek tedavi, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) uygulamasıdır. ICD kullanılması; hiç tedavi verilmemesine, beta-bloker kullanımına ve amiodaron tedavisine kıyasla ani kardiyak ölümü daha fazla önlemektedir.¹⁹ Bu yüzden günümüzde Brugada sendromlu hastalarda ani ölümü önleyecek spesifik bir farmakolojik ajan yoktur ve ani ölümü önlemek için en etkin yöntem ICD implantasyonudur.

Brugada sendromlu hastaların tedavisinde elektrofizyolojik çalışma (EFÇ)'nin rolü tartışmalıdır. Yetmiş altı hastanın incelendiği bir çalışmada, 50 hastada programlı elektrik uyarısı ile VF oluşturulduğu gözlenmiştir. Programlı elektrik uyarısının ani ölüm riski bulunan hastaları belirlemedeki pozitif prediktif değeri %50 ve negatif prediktif değeri %46 olarak bulunmuştur.²⁰

Sürekli VT/VF oluşturulamayan hastalardaki riskin düşük olması nedeniyle ICD implantasyonunun profilaktik rolü tartışmalıdır. Hastalığı taşıyan kişiler için ne yapılacağı konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Çünkü asemptomatik bireylerin sayısı, klinik olarak etkilenmiş gen taşıyıcılarının sayısından fazladır.²¹

Aritmojenik komplikasyonu olmayan, EKG'de Brugada sendromu kriterlerini taşıyan



Şekil 2. Brugada sendromuyla uyumlu EKG paterni olan olgulara tanı ve tedavi yaklaşımı.

hastalara ani ölüm riskini değerlendirmek için EFÇ yapılmalıdır. EFÇ ile VT/VF atağı oluşturuluyorsa ICD implantasyonu gerekmektedir. Brugada sendromu düşünülen hastalara tanı ve tedavi yaklaşımı Şekil 2’de gösterilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Structure, function and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85:2-10.
2. Viskin S, Lesh MD, Eldar M, et al. Mode of onset of malignant ventricular arrhythmias in idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1115-20.
3. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
4. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372-9.
5. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.
6. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-11.

7. Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: Clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001;110:573-81.
8. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-6.
9. Aihara N, Ohe T, Shimomura K. Time-domain and frequency-domain analyses of the signal-averaged EGG in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and nonischemic heart diseases. *J Electrocardiol* 1994;27 Suppl:194-201.
10. Sumita S, Yoshida K, Ishikawa T, et al. ST level in healthy subjects with right bundle branch block in relation to Brugada syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1996;60:364-70.
11. Nakazawa K, Matsumoto N, Takenobu H, Akagi T, Murayama M. Characteristics of idiopathic ventricular fibrillation; with reference to electrocardiographic morphology of RBBB and ST elevation. *Heart* 1994;26:26-31.
12. Antzelevitch C, Nesterenko VY, Yan GX. Ionic processes underlying the action potential. *Electrocardiology* 1996;6: 219-29.
13. Akdemir İ, Davutoğlu V, Dinçkal H, Aksoy M. Akut miyokard infarktüsü tanısı ile karıştırılan bir Brugada sendromu olgusu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:713-6.
14. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
15. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:513-6.
16. Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1635-8.
17. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Three year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1916-20.
18. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
19. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
20. Alings M, Wilde A. Brugada syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73.
21. Priori SG. Long QT and Brugada syndromes: From genetics to clinical management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1174-8.