

Brugadas syndrom

Even Holt, Sykehuset Asker og Bærum, Vestre Viken HF

I 1992 beskrev for første gang Pedro og Josep Brugada et nytt syndrom som bestod av høyre grenblokk og ST-elevasjon i V1-V3 (1). Disse elektrokardiografiske kjennetegnene var assosiert med fremtidig risiko for både ventrikkeltakykardi (VT) og ventrikkelflimmer (VF). Dette syndromet, senere mer kjent som Brugadas syndrom, har tiltrukket seg betydelig interesse grunnet dets prevalens og assosiasjon med plutselig død. Fra den første beskrivelsen i 1992 fremstår i dag Brugadas syndrom som en arytmogene sykdom karakterisert av EKG med høyre grenblokk og ST-elevasjon i de høyre pre-kordiale avledninger kombinert med økt risiko for plutselig død som et resultat av polymorf ventrikkeltakykardi eller ventrikkelflimmer. Det kliniske bildet ved Brugadas syndrom er relativt heterogent og inkluderer palpitasjoner, svimmelhet, synkope og plutselig hjertestans (2,3). Brugadas syndrom er utbredt i Sørøst-Asia, spesielt i Thailand og Japan. Syndromet er etter hvert også godt beskrevet i store deler av Europa og USA. Arytmogene hendelser opptrer i alle aldre med en topp rundt 40-årene. Prevalensen synes å være relativt lav, og det er antydning av en prevalens på ca. 5-10 per 10 000 personer (4). Nyere estimater av insidens tyder på at Brugadas syndrom er ansvarlig for ca. 4-12 % av alle pasienter med plutselig hjertedød og opptil 20 % hos pasienter med plutselig hjertedød uten strukturell eller koronar hjertesykdom. Gjennomgående er også betydelig høyere prevalens hos den mannlige delen av befolkningen til tross for like hyppig fordeling av de aktuelle mutasjoner hos begge kjønn. Det spekuleres i om dette kan skyldes hormonelle forskjeller. På bakgrunn av epidemiologiske data som her beskrevet, vil man derfor anta at prevalensen i Norge er ca. 2000 personer.

Genetikk

Brugadas syndrom fremviser en autosomal dominant arvegang. Mellom 15 og 20 % av pasienter med Brugadas syndrom har mutasjoner i alfa-enheten av natriumkanalgenet. Mutasjoner i kardiomyocyttenes natriumkanal-gen, SCN5A

på kromosom 3p21-23, ble første gang publisert i *Nature* av Chen og medarbeidere i 1998 (5). Siden denne første publikasjonen er over 100 andre mutasjoner i SCN5A identifisert, og fortsatt publiseres det funn av nye mutasjoner på det aktuelle genet. Videre har det vært påvist relevante assosierte mutasjoner i andre gener assosiert til natriumkanalgenet. Et viktig funn her er f.eks. mutasjon i Nav1.5 som er fenotypisk viktig for binding og stabilisering av natriumkanalen til sarkolemma (6). Pasienter med denne defekten er også direkte assosiert til elektrokardiografiske Brugada-manifestasjoner og typisk klinikk. Videre er mutasjon i glycerol-3-fosfat dehydrogenase-liknende gen (GPD1-L), som sannsynligvis er viktig for transport av natrium gjennom kanalen, påvist (7). Grunnet den utstrakte bruk av avansert genteknologi, har også andre gener enn dem som er direkte assosiert med natriumkanalen, vært identifisert og satt i sammenheng med Brugadas syndrom. Antzelevitch og medarbeidere screenet Brugada-pasienter for andre ionekanalmutasjoner (8). I 7 av 82 pasienter fant man mutasjon i genet som koder for den sarkolemmale L-type kalsiumkanalen. Blant disse 7 fant man også de første tre pasienter med det som går under benevnelsen kort QT-syndrom, men som faktisk også kan rubriseres som en subgruppe til Brugadas syndrom. Disse molekylærbiologiske funn indikerer at ikke bare endret natriumstrøm, men også endringer i andre viktige ionekanaler (kalium/kalsium) kan bidra til utviklingen av Brugadas syndrom. Til tross for dette er det hos et flertall av denne pasientgruppen ikke mulig å identifisere noen mutasjoner.

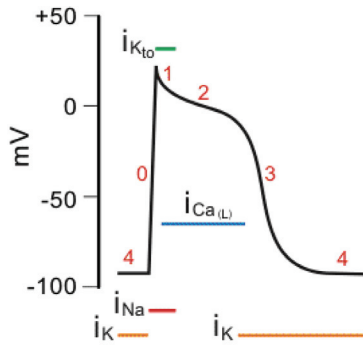
Elektrofysiologiske mekanismer

De cellulære mekanismer som ligger til grunn for Brugadas syndrom synes å være en dreining mot utadrettet strøm av ioner over cellemembranen i fase 1 av aksjonspotensialet i høyre ventrikkel, og da spesielt i de epikardielle kardiomyocytterne (figur 1). En endring av ionestrømmen i den tidlige fasen av aksjonspoten-

sialet kan føre til et "enten eller"-fenomen hva angår repolarisering. Dette innebærer at eventuell mulig netto dempet innadrettet strøm over natriumkanalen (den er nedsatt grunnet mutasjon i natriumkanalen ved Brugadas syndrom) kombinert med en stor utadrettet kaliumstrøm via I_{to} (Transient Outward current) i fase 1, vil medføre en betydelig forkortelse av aksjonspotensialets varighet. En rekke medikamenter og fysiologiske tilstander (f.eks. iskemi) kan mimikere det. Et helt vesentlig poeng ved utvikling av maligne arytmier hos pasienter med Brugadas syndrom er den forskjell i tetthet man ser av I_{to} -kanaler i epikard og endokard. Som nevnt tidligere åpnes I_{to} -kanalen seg ved depolarisering som medfører en utadrettet kaliumstrøm. Denne strømmen motvirker den innadrettede natriumstrømmen utløst ved oppstart av aksjonspotensialet. Tettheten av I_{to} er betydelig større i epikard enn i endokard. Ved mutasjon i natriumkanalen vil således den nå svekkede innadrettede natriumstrømmen ikke medføre en balansert utadgående strøm i epikard, men en netto betydelig større utadrettet strøm. Dette innebærer et svært forkortet aksjonspotensial i epikard. I endokard er ikke dette tilfelle. I dette området av myokard er tettheten av I_{to} vesentlig mindre, noe som medfører en mer balansert innad- og utadrettet strøm i fase 1 av aksjonspotensialet. Av den grunn forblir varigheten av aksjonspotensialet i endokard tilnærmet normalt, til tross for svekket innadrettet strøm av ioner over natriumkanalen. Ved å følge utviklingen av aksjonspotensialet i sann tid i endokard og epikard finner man følgelig en vulnerabel tidsramme der cellene er tilnærmet depolarisert i endokard, mens cellene allerede er repolarisert i epikard. Konsekvensen er en uønsket elektrisk gradient transmuralt, som da blir substrat for oppstart av polymorf VT/VF. Denne dispersjonen av elektrisk gradient som fører til oppstart av VT/VF kjenner vi igjen som et klassisk reentry-fenomen (5). Dette blir underbygget av eksperimentelle studier av epikard som har vært utsatt for farmakologiske kaliumkanalåpnere, natriumkanalblokkere, økt ekstracellulær kalsium, iskemi og metabolsk in-

hibering. Ved alle disse eksperimentelle oppsettene er det observert reentryfenomener (9). En annen viktig mekanisme er at akutt forkortning av APD kan føre til midlertidig kortvarig høy kalsium i fase 3 av aksjonspotensialet. Dette aktiverer den såkalte Na^+Ca^{2+} -ionebytteren. Da denne ionebytteren utveksler tre natriumioner (dvs. tre positive ladninger) med et kalsiumion

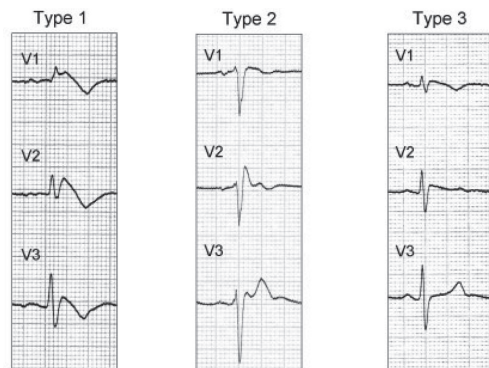
(dvs. to positive ladninger), oppstår en netto innadrettet depolariserende strøm som kan trigge etterdepolarisering (delayed afterdepolarization DAD). Dette fenomenet er velkjent som mekanisme for trigget ventrikkelaktivitet som også kan føre til VT/VF. Den klassiske ST-elevasjonen som man på et makroskopisk nivå observerer i V1-V3 ved Brugadas syndrom, representerer således gradienten mellom epikard og endokard.



Figur 1: Aksjonspotensial

Diagnostiske kriterier

Flere studier har vist at det er hensiktsmessig å dele den elektrokardiografiske signaturen ved Brugadas syndrom inn i tre typer (figur 2). Type 1 er karakterisert ved >2 mm elevasjon ved J-punktet, foruten en krum ST-T-elevasjon og invertert T-bølge i V1 og V2. Type 2 er karakterisert ved >2 mm elevasjon i J-punktet, >1mm ST-elevasjon samt sadelformet ST-T-segment og en positiv eller bifasisk T-bølge. Type 3 er kjennetegnet ved den samme signaturen som ved type 2, bortsett fra at man her har ST-elevasjon <1mm. Det er her svært viktig å merke seg at



Figur 2: Klassifikasjon av Brugadas syndrom og EKG

kun type 1-EKG er diagnostisk ved Brugadas syndrom. Ved tvil om en pasient har type 1-signatur kan elektrode V1 flyttes fra 3. til 2. intercostalrom. Evt. type 1-EKG vil da fremstå mer tydelig. Et annet nyttig tips er å foreta EKG-registrering etter et større måltid. Grunnet endret parasympatisk/sympatisk tonus vil eventuelt type 1-EKG da fremstå mer tydelig.

Diagnosen Brugadas syndrom kan stilles ved opptreden av type 1-EKG samt et av følgende tilleggskriterier:

1. Dokumentert ventrikkelflimmer
2. Dokumentert polymorf ventrikkeltakykardi
3. Anamnestiske opplysninger om plutselig død i nær familie (<45 år)
4. Gjennomgått synkope
5. Induserbar VT/VF ved stimulert programmering i høyre apeks/ høyre ventrikkels utløpstraktus

En relativt vanlig utfordring er pasienter med klinikk/anamnese forenlig med mulig Brugadas syndrom, men der signatur til EKG i avledning V1-V3 ikke gir holdepunkter for et klassisk type 1-mønster (prinsipielt kan dette også bety fravær av type 2- og 3-mønster). Vår kunnskap om Brugadas syndrom vil da tilsi at et fornuftig rasjonale for mer eksakt diagnostikk kan være provokasjon med farmaka som blokkerer natriumkanalen. Aktuelle preparater vil være flekainid, ajmalin, prokainamid og pilisikainid. I Europa foretrekkes ofte flekainid og anbefalt dosering i denne sammenheng er 1mg/kg intravenøst over 5 minutter. Ved intravenøs tilførsel er hemodynamisk og elektrokardiografisk overvåkning påkrevet, samt tilgang til akutt defibrilleringssystem. For pasienter med mulige ledningsforstyrrelser er det fornuftig med implantasjon av temporær pacemaker i forkant av farmakologisk provokasjon.

Differentialdiagnostikk

Symptomatisk Brugadas syndrom er en alvorlig tilstand, og det er av stor betydning med tilfredsstillende differentialdiagnostiske betraktninger før diagnosen stilles. Av åpenbare årsaker er det viktig med nøye gjennomgang av aktuelle synkopepisoder hos den aktuelle pasient. 60-70 % av alle synkoper er av nevrokardiogen type og må derfor først ekskluderes, da denne formen for synkope har en helt annen behandlingsstrategi. Synkopelignende tilstander

på bakgrunn av cerebrale årsaker som for eksempel insulter og epilepsi, kan ofte ekskluderes ved gjennomgang av aktuell klinikk og aktuelle supplerende undersøkelser (CT-caput/EEG osv.). Hvis berettiget mistanke om alvorlig arytmogon årsak til synkope er til stede, bør et minimum av undersøkelser utføres. Ekkokardiografi kan avsløre lidelser som aortastenose, hypertrofisk kardiomyopati, hjertesvikt mm. AEKG kan påvise induksjon av både supraventrikulære og ventrikulære arytmier. Holterregistreringer, eventuelt implantasjon av "loop-recorder", kan også gi nyttig informasjon.

Hvis EKG har en signatur i V1-V3 som er forenlig med mulig Brugadas syndrom, må likevel andre årsaker ekskluderes. Både atypisk høyre grenblokk, perikarditt, hyperkalemi, hyperkalsemi, arytmogon høyre ventrikkel-kardiomyopati (ARVC), venstre ventrikkel-hypertrofi og iskemi er noen tilstander som til forveksling kan gi en liknende EKG-signatur. Medikamentell endring av EKG-signatur er også viktig å være oppmerksom på. Både kalsiumantagonister, betablokkere, nitrater samt diverse psyko-farmaka kan gi falske elektrokardiografiske holdepunkter for Brugadas syndrom. Det er også påvist at visse intoksikasjoner som f.eks. etanol og kokain kan gi et liknende bilde (10). Verdt å merke seg er også påvisning av Brugada-liknende EKG-mønster som kan opptre flere timer etter elektrokonvertering (11). Det kan være spesielt vanskelig å skille mellom Brugadas syndrom og en subgruppe av ARVC. Begge grupper kan presentere seg med polymorf VT og ST-elevasjoner i V1-V3. Da Brugadas syndrom primært er en "genetisk elektrisk" sykdom vil MR kunne gi informasjon av høyre ventrikkel som sannsynliggjør ARVC. Et annet viktig poeng er at arytmier ved Brugadas syndrom kan bli forsterket ved vagotone manøvrer og betablokkere, mens arytmier ved ARVC ofte kan bli fremprovosert av adrenerg påvirkning som f.eks. trening.

Risikofaktorer ved Brugadas syndrom

Iskemi og EKG-forandringer i V1-V3 som kan minne om Brugadas syndrom, er ofte relatert til områder av høyre ventrikkels utløpstraktus. Denne effekten er sannsynlig assosiert til reduksjon av transsarkolemmal kalsiumstrøm og aktivering av ATP-sensitive kaliumkanaler ved

iskemi og indikerer at pasienter med Brugadas syndrom kan være mer utsatt for iskemirelatert plutselig død (12). En undergruppe som ofte er underkjent, er såkalt skjult Brugadas syndrom. Et klassisk eksempel er pasienter med synkoper ved febrile tilsander. EKG tatt i pasientens habituelle tilstand vil ofte vise et normalt EKG, mens det ved feber kan vise klassisk Brugada-signatur. En viktig hypotese er inaktivering av den muterte natriumkanalen (SCN5A) ved feber, som også er dokumentert i en elegant studie av Dumaine og medarbeidere i 1999 (13). Det er i denne sammenheng verdt å merke seg at i de endemiske områdene med Brugadas syndrom, er prevalensen med plutselig død størst i områder med høy middeltemperatur.

Graverende elektrolyttforstyrrelser i sin alminnelighet er en risikofaktor for utvikling av maligne arytmier. Dette er også tilfelle ved Brugadas syndrom. Spesielt synes hypokalemi å være viktig. Dette kan ha en sammenheng med den utadrettede kaliumstrømmen (I_{to}) i kardiomyocytene, som spiller en viktig rolle ved maligne arytmier hos pasienter med Brugadas syndrom. Ved hypokalemi er denne strømmen aksentuert. Dette rasjonale støttes av epidemiiske data fra områder med høy prevalens med Brugadas syndrom. Det er f.eks. høy forekomst av plutselig død i nordøstlige deler av Thailand, der hypokalemi er utbredt.

Den medisinskfaglige oppfølgingen av pasienter med Brugadas syndrom bør også inkludere overvåkenhet for mulig supraventrikulære takykardier og atrieflimmer. Flere studier har dokumentert betydelig høyere innsidens av atrieflimmer hos denne pasientkategorien (14). Opptreden av atrieflimmer følger det samme mønsteret som ved VT/VF, med en topp om natten (15). Dette henger sannsynligvis sammen med den økte vagotone tonus i sovende tilstand. Den arytmogene mekanisme ved Brugadas syndrom er relatert til tap av platåfasen av aksjonpotensialet og dermed forkortet varighet av denne. L-type kalsiumstrøm, som bidrar til varigheten av aksjonspotensialet, moduleres av sympatisk aktivitet. Redusert sympatisk aktivitet om natten vil dermed redusere varigheten av aksjonspotensialet i utsatte deler av myokard via reduksjon i L-type kalsiumstrøm, som igjen er med på å aggrave den arytmogene fare ved Brugadas syndrom (16).

Prognose

De første populasjonsdata vedrørende Brugadas syndrom indikerte meget høy letalitet. Rapporter om akkumulert mortalitetsrisiko opp mot 30 % tre år etter diagnose har vært publisert. Nyere data har imidlertid modifisert dette betydelig. Priori og medarbeidere har publisert data som viser 11 % innsidens av hjertestans og 17 % innsidens av synkope hos 200 pasienter med tilgjengelig klinisk sykehistorie fra fødsel til 41 år (17). Tilnærmet like tall har vært publisert av Eckardt i en kohort med 212 pasienter med "coved type EKG" (18). Det er derfor grunn til å tro at majoriteten av pasienter med verifisert Brugadas syndrom tross alt forblir asymptomatisk. Kvalitativt god prognostisk informasjon er av åpenbare årsaker alltid vanskelig med sykdommer av lav prevalens. Derfor er studien til Brugada og medarbeidere fra 2003 av stor betydning (19). Dette er den største populasjonen av pasienter med Brugadas syndrom uten tidligere kjent hjertestans som er fulgt opp over tid. 547 pasienter ble fulgt opp over ca 2 år, og på bakgrunn av dette kunne man trekke ut viktig informasjon om forløpet etter diagnostisering. Av alle pasienter gjennomgikk 8 % minst en episode med hjertestans/død eller verifisert episode med VF. Personer som fremviser type 1-EKG uten noen form for provokasjon, hadde ca. 8 ganger høyere risiko for arytmogene hendelse enn pasienter med type 1-EKG først etter provokasjon. Menn har ca. 5,5 ganger høyere risiko for plutselig død. Utført positiv protokoll med programmert VT-stimulering var assosiert med 8 ganger høyere risiko for maligne arytmier enn de pasienter der arytmi ikke lot seg fremprovosere. Familiehistorie på plutselig død var imidlertid ikke assosiert med høyere mortalitet.

Behandling

Generelle prinsipper

- Pasienter må instrueres om ta kontakt med lege ved palpitasjoner eller synkoper.
- Pasienter må nøye instrueres om bruk av febernedsettende midler ved feber.
- Pasienter må få nøye informasjon om medikamenter som kan forverre muligheten for maligne arytmier.
- Pasienter må informeres om mulig arytmogene fare ved bruk av rusmidler.

- Ved mikstanke om elektrolyttforstyrrelser (diaré, oppkast, dehydrering osv.) bør pasient oppsøke lege.
- Pasient bør informeres om betydning av informasjon til familiemedlemmer om mulig arvelighet.
- Pasient bør unngå fysisk krevende idretter.

Medikamenter

Det foreligger i dag ingen dokumentert effektiv medikamentell behandling av Brugadas syndrom. Kinidin er i dag det eneste medikament som har dokumentert effekt i behandlingen av Brugadas syndrom. Kinidin har en hemmende effekt på I_{to} , som dermed kompenserer for hemmet transsarkolemmal innadrettet natriumstrøm. I 2004 publiserte Belhassen og medarbeidere en studie med 25 pasienter med kjent Brugadas syndrom med induserbar VF ved utføring av invasiv elektrofysiologisk VT-protokoll (20). Etter tilførsel av kinidin var VF ikke mulig å indusere hos 22 av 25 pasienter (88 %). I en annen studie fra 2004 ble det demonstrert at kinidin reduserte elektrofysiologisk fremprovosering av VF hos 76 % av pasienter klassifisert med Brugadas syndrom (21). Interessant ved den samme studien var også en viss dokumentasjon av reduksjon i antall registrerte terapigivende episoder hos pasienter med implantert ICD. I en nylig publisert artikkel har også doser ned til 300-600 mg kinidin peroralt vist forebyggende effekt av VF (22). Nyere publikasjoner har også vist en forebyggende effekt av mexilitin, men tilgjengelig dokumentasjon for dette er fortsatt meget sparsom.

I motsetning til mange andre pasientgrupper med risiko for VT/VF har amiodaron og betablokker ingen sentral plass i behandling hos denne pasientkategorien (14). Da betablokkere kan medføre korte aksjonspotensialer gjennom sin virking på innadrettet kalsiumstrøm, kan det faktisk reises spørsmål om betablokkere faktisk er en relativ kontraindikasjon hos denne pasientpopulasjonen. Dette resonnementet forsterkes ved den gunstige effekten isoprenalin-infusjon kan ha hos Brugadapasierter med "elektrisk storm". Et annet indirekte holdepunkt for dette synspunktet er rapporter om fremprovosering av type 1-signatur på EKG etter tilførsel av betablokker hos pasienter med skjult Brugadas syndrom. Epidemiologiske data viser høyest innsidens av plutselig død om natten, da

puls er lav og adrenerg påvirkning minst. Dette er også et indirekte indisium for sterk tilbakeholdenhet med bruk av betablokkere.

Elektrisk terapi

ICD-implantasjon er den eneste godt dokumenterte behandling av Brugada pasienter. Hos pasienter som har overlevd hjertestans har ICD-implantasjon etter amerikanske/europeiske retningslinjer type 1C-indikasjon (23). Den store utfordringen for den enkelte kardiolog er å definere hvilke pasienter som bør få implantert ICD som primærprofylakse. Tilgjengelig litteratur indikerer at pasienter med spontan type 1-signatur på EKG kombinert med sykehistorie med synkope utgjør den største risikogruppen som bør vunders for primærprofylaktisk implantasjon (17). For denne pasientgruppen synes det rimelig å tilby implantasjon av ICD (24). Ved tvil om grunnlaget for implantasjon av ICD har det vært reist spørsmål om nytteverdien av elektrofysiologisk utredning (VT-protokoll). Tilgjengelig informasjon gir til dels sprikende konklusjoner, men nyere publikasjoner indikerer mindre gevinst av denne undersøkelsen. Dette synet understøttes av en meget solid fransk-japansk multisenterstudie (25). I denne studien ble det vist at kun 4 % av asymptomatiske pasienter med Brugadas syndrom og type 1-signatur og induserbar ventrikulære arytmier opplevde tilsiktet støt fra ICD opp til 31 måneder etter implantasjon. Disse observasjoner er nå inkorporert i de nye amerikanske/europeiske retningslinjer som gir elektrofysiologisk utredning type IIb-indikasjon. Før implantasjon av ICD bør også risiko for utilsiktede støt tas med i den samlede vurdering, da denne er høyere grunnet høyere innsidens av atrieflimmer/supra-ventrikulære arytmier (25).

Kasuistikk

For å illustrere klinikk, deteksjon, funn og behandling av pasienter med Brugadas syndrom kan følgende kasuistikk ved mitt eget sykehus være et godt eksempel:

En etnisk norsk 40 år gammel pasient oppsøkte legevakt i Bærum for ca. et år siden grunnet synkope og feber. Han var tidligere frisk, og det var ingen opphopning av hjertekarsykdom i nær familie, spesielt ingen anamnese på plutselig død i familien. Ved legevakt ble det påvist ST-elevasjoner prekordialt og han ble videreført til akuttmedisinsk sykehuset under mistanke om hjerteinfarkt. I mottagelse beskrev

pasienten et tilfelle med synkope på vei til toalett fra seng samme dag. Pasienten gjennomgikk en kort prodromalfase med svimmelhet uten palpitasjoner. Ektefellen fortalte at pasienten ikke hadde vært kontaktbar i ca. et minutt. Det var ingen opplysninger om kramper. Pasienten presiserte at han ikke hadde hatt brystmerter. Videre anga pasienten influensaliknende symptomer siste uke før innleggelse, temperatur i mottagelsen var 38 °C.

Funn ved innleggelsen:

Blodtrykket var 115/65, puls 70, regelmessig, temperatur 38 °C. Det var normale auskultasjonsfunn over hjerte og lunger.

EKG i mottagelse var beskrevet av assistentlege som sinusrytme med inkomplett høyre grenblokkmønster samt 3 mm ST-elevasjon i V1 og V2 (figur 3). Pasienten var i mottagelse sirkulatorisk stabil, og hadde ingen brystmerter eller dyspné. Orienterende



Figur 3: Pasient med feber og type I-signatur



Figur 4: Samme pasient som i figur 3, afebril.

blodprøver ved innkomst viste negativ troponin T, hemoglobin 13,8 g/dl, natrium 136 mmol/l, kalium 4,1 mmol/l, kreatinin 80 µmol/l, CRP 13 mg/l og leukocytter $6,0 \times 10^9/l$. Arteriell blodgass ved innkomst var upåfallende.

Grunnet assistentleges observasjon av ST-elevasjon prekordialt, men uten tilhørende brystmerter, ble det utført orienterende ekkokardiografi etter kort tid. Denne viste normaldimensjonert venstre ventrikkel med EF >60 %. Det var symmetriske gode kontraksjoner uten tegn til regional hypokinesi. Det ble i tillegg påvist en liten ubetydelig mitralinsuffisiens. Høyre hjertehalvdel var upåfallende. Røntgen thorax samme dag viste normalt stort hjerte og klare stuvningsfrie lunger. Det var ingen pleuravæske.

Av B-gren-lege ble pasientens tilstand oppfattet som mulig peri-myokarditt, og samme kveld, på bakgrunn av tilgjengelig informasjon, beskrives det i journals form muligheten for Brugada's syndrom (type 1). Pasient ble videre innlagt med telemetri. Repetitive troponinsett var negative.

Dagen etter innkomst var pasienten afebril, han følte seg klinisk kjekk og EKG viste nå ikke tegn til klassisk type I-signatur på EKG (figur 4). Telemetri under det videre opphold viste ingen tegn til arytmier.

Under aktuelt opphold ble pasienten belastet med AEKG. Denne dokumenterte god arbeidskapasitet opp til 220 W. Det fremkom ingen tegn til iskemi eller arytmier ved belastning. Videre ble det utført senpotensialundersøkelse (SAEKG) som ble tolket som negativ (RMS (40 ms) 94 mikrovolt, LAS 32 ms og HF-varighet 116 ms).

Da pasient ikke fremviste elektrokardiografiske holddepunkter for type I-signatur i afebril tilstand, ble det også gjort provokasjonstest med flekainid 200 mg intravenøst over 10 minutter. Denne testen viste tydelig tilbakevending av type I-signatur på EKG.

På bakgrunn av dette følte man seg rimelig sikker på diagnose, og pasient ble fortalt om at denne settes til Brugada's syndrom.

Etter at diagnosen ble satt lokalt ble det diskutert med elektrofysiologisk seksjon ved Rikshospitalet vedrørende videre strategi.

Man ble enig om overføring av pasienten med henblikk på klargjørende elektrofysiologisk undersøkelse (VT-protokoll). Denne ble utført og dokumenterte utløsning av polymorf VT/VF ved to ekstrastimuli i apeks.

Under opphold ved Rikshospitalet ble det også utført koronar angiografi som viste normale forhold, men med lette veggforandringer i LAD og RCA. På bakgrunn av dette får pasient kort tid etter implantert énkammer-ICD med én sone (VF >220 med 31 Joule x 6).

Pasienten har senere vært fulgt opp ved lokalsykehus. Han har ikke hatt nye episoder med synkoper, og ved interogering av aktuell ICD ca. et år senere er det fortsatt ikke registrert arytmgene episoder. Pasient står for tiden på ingen faste medikamenter. Det er senere utført gentest av pasient med henblikk på Brugadas syndrom. Det ble foretatt DNA-sekvensering av de translatiserte eksoner med intronsekvenser i SCN5A-genet. Disse undersøkelsene avdekket ikke noen mutasjon som kunne være årsak til pasientens diagnose.

Kommentar

Denne pasienthistorien viser nytten av nøye gjennomgang av pasienter med synkope. Det må her også legges vekt på betydningen av rimelig gode EKG-ferdigheter. Pasientens febrile tilstand bidro til å avdekke type 1-signatur på EKG. Hvis ikke dette hadde vært registrert, ville kanskje ikke Brugadas syndrom blitt erkjent. Man kan videre sette spørsmålsteget ved indikasjonen for koronar angiografi, da sannsynligheten for koronar lidelse på dette tidspunkt var lite sannsynlig. Verdien av senpotensialet er betydelig ved infarktrelaterte episoder med VT, da den negative prediktive verdien er stor. Imidlertid er verdien av senpotensialer ved utredning av denne pasientgruppen uavklart. Indikasjonen for utførelse av VT-protokoll kan også være gjensstand for diskusjon, og i litteraturen fremholdes det som nevnt tidligere at dette ofte anses unødvendig hos pasienter med gjennomgått synkope og type 1-signatur på EKG. For vår pasient ble det derfor utført VT-protokoll med IIb-indikasjon. Videre er det IIa-indikasjon for ICD-implantasjon med en slik sykehistorie. Pasient ble ikke satt på noen form for antiarytmika, hvilket etter tilgjengelig retningslinjer synes fornuftig. Det er her viktig å påpeke (som nevnt tidligere) at disse pasientene ikke skal ha betablokker. Hvis introduksjon av antiarytmika likevel skulle bli aktuelt ved et senere tidspunkt, vil kinidin være et naturlig førstevalg. Grunnet økt prevalens av både atrieflimmer og andre supraventrikulære arytmier hos denne pasientkategorien anbefales det også betydelig årvåkenhet og lid med programmering av taky-soner for å unngå mulige utilsiktede støt.

Konklusjon

Brugadas syndrom er i dag en viktig differensialdiagnose hos pasienter med synkope uten kjent forklaring. Betydning av diagnose er vik-

tig grunnet dens forholdsvis alvorlige prognose, spesielle type behandling og mulighet for familieoppsporing. Ut fra konservative estimater basert på internasjonale prevalensundersøkelser av pasienter med Brugadas syndrom, er det grunn til å tro at denne i Norge vil være ca. 2000 personer. Man har ingen god oversikt av denne risikoutsatte gruppen i Norge, men det er rimelig å tro at et fåtall av disse er fanget opp av det norske helsevesen. For at helsevesenet skal bli flinkere til dette, vil god informasjon fra kardiologer til norske indremedisinske avdelinger om klinikk og signatur på EKG være en billig start!

Referanser

- 1 Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
- 2 Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators, I. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1916-20.
- 3 Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000;86:91-4.
- 4 Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73.
- 5 Chen PS, Priori SG. The Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;105:1176-80.
- 6 Mohler PJ, Rivolta I, Napolitano C, LeMaillet G, Lambert S, Priori SG, Bennett V. Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:17533-8.
- 7 London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC, Jr. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; 116:2260-8.

- 8 Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerschicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP, Jr., Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haissaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. 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; 30:442-9.
- 9 Antzelevitch C, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2000;33 Suppl:33-9.
- 10 Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after massive cocaine ingestion. *J Electrocardiol* 2001;34:345-9.
- 11 Kok LC, Mitchell MA, Haines DE, Mounsey JP, DiMarco JP. Transient ST elevation after thoracic cardioversion in patients with hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 2000;85:878-81.
- 12 Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1841-7.
- 13 Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803-9.
- 14 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.
- 15 Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1169-75.
- 16 Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-6.
- 17 Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della BP, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
- 18 Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Bocker D, Wilde AA. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-63.
- 19 Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092-6.
- 20 Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;110:1731-7.
- 21 Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1853-60.
- 22 Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Hiraoka M. Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome: low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:359-64.
- 23 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2006;114:e385-484.
- 24 Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, Geelen P, Wellens F, Spreeuwenberg MD, Brugada P. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007;28:334-44.
- 25 Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haissaguerre M, Mansourati J, Clementy J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-24.