

Brugadas syndrom – sällsynt orsak till synkope och plötslig död

CHARLOTTE GLOS LI LEVIN,
ST-läkare, medicinkliniken
charlotte.levin@liv.se
PAYAM KHALILI, specialistläkare

EDIT FLODERER, överläkare;
båda hjärt- och akutmedicinkli-
niken; samtliga Centralsjukhu-
set, Karlstad

Brugadas syndrom är ett tillstånd med EKG-förändringar och ökad risk för synkope och plötslig död till följd av ventrikulära arytmier. Övriga kliniska manifestationer är nattlig agonal andning, palpitationer och induktion av ventrikeltakykardi under elektrofysiologisk undersökning. Syndromet beskrevs så sent som 1992 av bröderna Pedro och Josep Brugada [1].

Då tillståndet beskrevs relativt nyligen och är sällsynt, är kännedomen om det fortfarande relativt låg även bland läkare som regelmässigt bedömer EKG i samband med synkope – det vill säga på akutmottagningen.

Brugadas syndrom är ett autosomt dominant ärftligt arytmogent tillstånd med varierande penetrans. Penetransen är köns- och åldersberoende med genomsnittlig symtomdebut vid 40 års ålder och tillståndet är 8–10 gånger vanligare bland män än kvinnor [2–4].

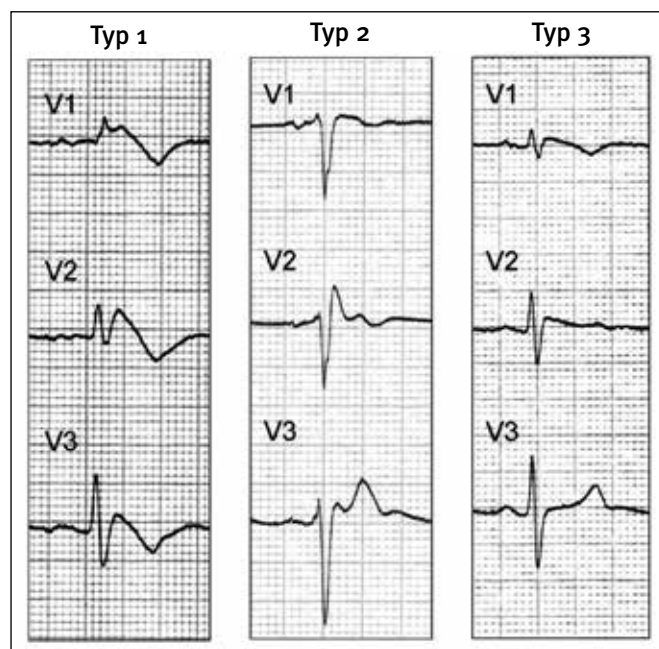
Patofysiologin är ofullständigt känd. Syndromet har länge klassats som en ren jonkanalsjukdom (liksom långt QT-syndrom), och hos 20 procent av patienterna finner man mutationer i SCN5A-genen (även associerad med långt QT-syndrom), vilken kodar för en natriumjonkanal [5]. Under senare år har dock diskreta strukturella avvikelser i höger kammare allt mer betonats [6, 7]. Oavsett den exakta patofysiologiska mekanismen uppstår ett arytmogent substrat med risk för polymorf ventrikeltakykardi och ventrikelflimmer. Plötslig hjärtdöd kan utgöra det första symtomet [2].

Definition och EKG-mönster

Brugadas syndrom kännetecknas av EKG-avvikelser i avledning V1–V2, vilka utgörs av en välvd ST-höjning/hög J-punkt ≥ 2 mm med negativ T-våg, så kallat typ 1-EKG (se Figur 1). EKG hos patienter med Brugadas syndrom kan variera över tid och uppvisa mindre karakteristiska mönster med sadelliknande ST-höjning (se Figur 1, typ 2 och 3) som också kan förekomma hos helt friska personer. Hos individer med symtom och med typ 2- eller 3-EKG rekommenderas farmakologisk provokation med natriumkanalblockerare (t ex flekainid eller ajmalin) för att få ett typ 1-EKG att framträda [3]. Enligt aktuella rekommendationer från bland annat European Heart Rhythm Society kan diagnosen Brugadas syndrom ställas hos individer med eller utan symtom och med typ 1-EKG i en avledning (V1 eller V2), spontant eller efter provokation [4]. Den kliniska bilden och diagnostiken sammanfattas i Fakta 1 och 2.

Prevalensen av Brugada typ 1-EKG varierar i undersökningar mellan 0–0,25 procent i Europa och 0,5–1 procent i Asien, där de högsta prevalenssiffrorna ses i delar av sydöstra Asien [2, 4, 8, 9]. Av all plötslig hjärtdöd beräknas Brugadas syndrom vara orsak till 4 procent, och i undergruppen plötslig hjärtdöd utan strukturell hjärtsjukdom utgör Brugadas syndrom orsaken i 20 procent av fallen [3].

Efter symtomdebut är risken för livshotande tillbud hög. I en metaanalys från 2006 sågs under 2,5 års tid synkope, plötslig död eller chock utlöst av ICD (implanterbar defibrillator)



Figur 1. Brugadamönster. Observera att pappershastigheten är 25 mm/s. Källa: Napolitano C, Priori SG. Brugada syndrome. Orphanet J Rare Dis. 200;1:35. doi: 10.1186/1750-1172-1-35.

hos 10 procent av patienterna [10]. Därför är identifiering och adekvat handläggning av dessa patienter ytterst angelägen. Vi beskriver här två patientfall som efter utredning diagnostiserades med Brugadas syndrom.

FALLBESKRIVNING 1

Ambulans larmades en kväll till ett hem där en 57-årig man plötsligt blivit medvetslös. Han hade efter middagen utan förvarning blivit okontaktbar och blåaktig i ansiktet. Middags-sällskapet hade dragit honom ur fåtöljen ner på golvet och påbörjat hjärt-lungräddning, men innan ambulansen kom återfick han spontant medvetandet. Han var yr och lite trött men hade ingen bröstsmärta. Ett prehospitalt EKG skickades för bedömning till primärjour på medicinakuten vid Centralsjukhuset i Karlstad.

Prehospitalt EKG (se Figur 2) visade sinusrytm med vänsterställd elaxel. I avledning V2 sågs ett breddökat QRS-kom-

SAMMANFATTAT

Brugadas syndrom är en sällsynt orsak till synkope och plötslig död. ICD, implanterbar defibrillator, utgör enda beprövade behandlingsmöjligheten.

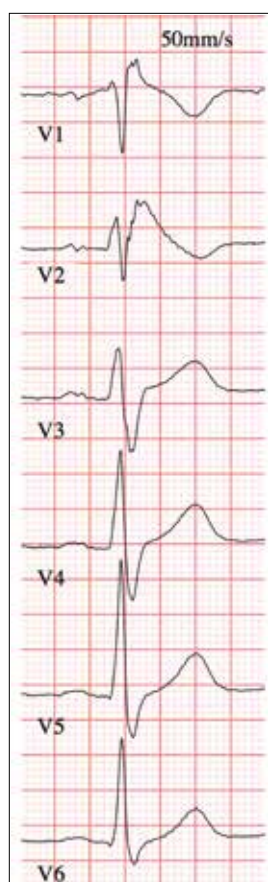
Tillståndet diagnostiseras utifrån EKG-fynd där ett så kallat typ 1-mönster i minst en av avledningarna V1–V2 är diagnostiskt – ett utseende som vid högergrenblock tillsammans med ST-höjning som sluttar nedåt och

avslutas i en negativ T-våg. Typ 2- och 3-mönster är ej diagnostiska men kan föranleda utredning.

Patienter med symtom och som uppvisar EKG med Brugadamönster ska läggas in med rytmövervakning för ställningstagande till fortsatt utredning och insättning av ICD. Vid upptäckt av Brugada-EKG konsulteras kardiolog för bedömning.



Figur 2. Fallbeskrivning 1. EKG, 50 mm/s. I avledning V2 noteras utseende som vid högergrenblock samt 6 mm ST-höjning och avslutande negativ T-våg.



Figur 3. Fallbeskrivning 2. EKG, 50 mm/s. I avledning V1 och V2 ses rSR'-komplex (QRS) med utseende som vid högergrenblock, ST-höjning med välvd form som sluttar nedåt och avslutas med negativ T-våg. Dessutom ses fragmentering av rSR'-komplexen (små hack i R'-vågen).

plex (högergrenblocksutseende, rSR'-komplex) med ST-avgång 6 mm över baslinjen och nedåtsluttande ST-sträcka med negativisering av T-vågen. I avledning V3 sågs ST-höjning. Inga reciproka förändringar noterades. Genomgång av patientens journal visade avvikande EKG så långt tillbaka som år 2005, med Brugadamönster som varierade i utseende mellan typ 1 och 2.

Vid ankomst till akutmottagningen hade patienten bortsett från ett lättare obehag i nedre delen av buken inte någon som helst smärta, dyspné eller andra symtom. Medvetandeförlusten hade ej föregåtts av prodromalsymtom. Han hade synkopert vid två tidigare tillfällen i livet, men då med anamnes talande för vasovagal orsak. Det fanns ingen plötslig hjärtdöd i familjeanamnesen. Patienten hade själv vetat om ända sedan mönstringen att han haft ett avvikande EKG men fått beskedet att det inte rörde sig om något farligt.

Somatiskt rutinstatus och översiktlig ekokardiografi på akutmottagningen påvisade inga påtagliga avvikelser. Blodprov inklusive troponiner utföll normala, bortsett från lätt hypokalemi, 3,2 mmol/l.

Patienten lades in på kardiologavdelning på grund av misstanke om Brugadas syndrom med kardiell synkope. Upprepad ekokardiografi visade inga strukturella förändringar eller på-

■ FAKTA 1. Klinisk bild vid Brugadas syndrom

- Plötslig hjärtdöd
- Ventrikelflimmer, polymorf ventrikeltakykardi
- Synkope
- Nattlig agonal andning
- Palpitationer, bröstobehag
- Inducerbara ventrikulära arytmier vid elektrofysiologisk undersökning
- Symtomdebut i medelåldern
- Symtom ofta nattetid, i vila, vid feber eller vagotoni
- Vanligare bland män

■ FAKTA 2. Diagnostiska kriterier vid Brugadas syndrom

- Diagnostiskt är ST-höjning av typ 1 (välvd, nedåtsluttande ST-sträcka och avslutande negativ T-våg) ≥ 2 mm i ≥ 1 av avledningarna V1–V2.
- Typ 1-EKG kan återfinnas spontant eller provoceras fram farmakologiskt med flekainid eller ajmalin.
- Typ 2- och 3-EKG med sadelliknande ST-höjning i V1–V2 är ej diagnostiska men kan föranleda utredning med bland annat farmakologisk provokation.

■ FAKTA 3. Behandling vid Brugadas syndrom

Livsstilsåtgärder

- Feber ska behandlas frikostigt med antipyretika
- Måttligt intag av alkohol
- Undvik läkemedel som riskerar att förstärka EKG-mönstret och utlösa arytmier – olämpliga läkemedel listas på www.brugadadrugs.org

Riktlinjer för ICD

- Klass I (rekommenderas). Typ 1-EKG och hjärtstopp eller dokumenterad ventrikeltakykardi
- Klass IIa (kan vara till nytta). Spontant typ 1-EKG och synkope som sannolikt utlösts av ventrikulär arythmi
- Klass IIb (kan övervägas). Typ 1-EKG och inducerbart ventrikelflimmer vid elektrofysiologisk undersökning
- Klass III (rekommenderas ej). Farmakologiskt provocerat typ 1-EKG utan symtom (med eller utan familjeanamnes på plötslig hjärtdöd)

För ytterligare fördjupning i handläggning av fall där ICD är olämplig, och vid svårkontrollerade arytmier (»elektrisk storm«), hänvisas till [4].

verkad hjärtfunktion. Efter kontakt med universitetssjukhus beslutades om insättning av ICD under vårdtiden.

FALLBESKRIVNING 2

En tidigare väsentligen frisk 29-årig man ankom med ambulans till Centralsjukhuset i Karlstad efter en 10 minuter lång episod med centralt tryck i bröstet och svimningskänsla, vilken uppträtt i vila efter lättare fysisk aktivitet.

Vid ankomst till akuten var patienten helt opåverkad och rutinstatus var helt utan anmärkning. Anamnestiskt fanns inga tidigare episoder av synkope eller plötslig hjärtdöd i familjen. EKG visade sinusrytm och normal elaxel, med Brugada typ 1-mönster i avledning V1–V2 (se Figur 3). Det fanns inga tidigare EKG att jämföra med. Patienten lades in med telemetriövervakning och troponinserie, vilka inte påvisade något avvikande.

Kontakt togs med universitetssjukhus, men patientens presynkope bedömdes ej säkert bero på Brugadas syndrom. Patienten skrevs ut i väntan på att kallas till universitetssjukhuset för bedömning. Han återkom dock inom två veckor till Centralsjukhuset i Karlstad med nya episoder av tryckkänsla i bröstet och kraftlöshet, och lades åter in på kardiologavdelningen. Under vårdtiden var han symptomfri och telemetri på-

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

visade ånyo inget avvikande. Patienten genomgick därefter utredning inläggande med arbetsprov utan provocerade arytmier, samt översiktlig ekokardiografi och magnetisk resonanstomografi av hjärtat för att utesluta arytmogen högerkammarmarkardiomypati. Resonanstomografin påvisade inga tecken till arytmogen högerkammarmarkardiomypati men ett lätt avvikande kontraktionsmönster i höger kammare sågs; ett fynd som ofta föreligger vid Brugadas syndrom [6].

Då undersökningarna såg bra ut för övrigt diagnostiserades patienten med Brugadas syndrom och fick en ICD inopererad före utskrivning.

Handläggning

Vid misstanke om Brugadas syndrom bör man utesluta andra orsaker till Brugadamönster på EKG (ischemi, uttalad elektrolyttrubbning, läkemedel, annan hjärtsjukdom) och därefter fokusera på familjeanamnes (plötslig död, kända Brugadamönster) samt ovan nämnda kliniska manifestationer.

Handläggning ska därefter ske i samråd med kardiolog. För en översikt av aktuella behandlingsrekommendationer se Fakta 3. Efter överlevt hjärtstopp eller ventrikeltakykardi i kombination med typ 1-EKG utgör ICD-insättning en klass I-rekommendation. Vid synkope där ventrikulär arytm bedöms vara orsaken kan ICD vara indicerad (klass IIa). NNT (number needed to treat) för att med hjälp av ICD rädda ett liv vid spontant typ 1-EKG med synkope har beräknats till 6,8 [11]. Kinidin och radiofrekvensablation används i vissa fall, till exempel om patienten inte önskar ICD, men utgör mindre beprövade behandlingsalternativ [10-14].

Vid spontant typ 1-EKG hos patient utan symtom har elektrofysiologisk undersökning, med försök till induktion av ventrikulär arytm, använts för att välja ut patienter med sämre prognos som kan ha nytta av ICD, men studier har gett motstridiga resultat vad gäller det prediktiva värdet av inducerbarhet [10-14]. För närvarande utgör ICD hos denna patientgrupp en klass IIb-rekommendation.

Såsom vid andra ärftliga arytmisjukdomar rekommenderar Socialstyrelsen i Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015 att förstegradsläktingar (syskon, barn och eventuellt föräldrar) till patienter med Brugadas syndrom erbjuds genetisk eller klinisk screeningundersökning. Eftersom positivt utfall vid genetisk utredning av Brugadapatienter – en förutsättning för anlagsbärartest av anhöriga – endast ses hos 20 procent är farmakologisk EKG-provokation ofta ett bättre och smidigare alternativ [5, 13-15].

Slutligen bör alla patienter med Brugadas syndrom informeras om att feber ska behandlas liberalt med antipyretika samt att försiktighet ska iaktas gällande intag av alkohol och vissa läkemedel (t ex tricykliska antidepressiva) då dessa faktorer kan förstärka repolarisationsstörningen och öka risken för arytmier. Olämpliga läkemedel finns sammanställda på www.brugadadrugs.org [3, 16].

DISKUSSION

Patienten i fallbeskrivning 1 uppvisar i flera avseenden klassiska tecken på Brugadas syndrom – typiska EKG-mönster som skiftar över tid, avsaknad av uppenbara strukturella förändringar på ekokardiografin samt debut i medelåldern med sannolik kardiell synkope. Det är sedan tidigare noterat att symtom kan uppträda vid vagotoni, som vid vila, sömn eller efter större måltid [7, 8]. Mer uttalade Brugadamönster har även rapporterats uppträda vid hypokalemi; patienten i fall 1 hade lindrig hypokalemi vid inskrivning [3]. Anamnes och klinik ansågs tala för Brugadas syndrom varför beslut om ICD-insättning togs.

I fallbeskrivning 2 är den kliniska presentationen inte lika dramatisk, men EKG-bilden är mer uttalad än i fall 1. Även hos denna patient sågs varierande EKG-mönster över tid. Ekokardiografin visade inga signifikanta tecken på kardiomyopati. Patientens symtom var inte säkerställt arytmislösta, men efter avvägning av risk mot nytta beslutades om ICD-insättning. Fragmentering av rSR'-komplexen (QRS-komplexen, se Figur 3, avledning V1-V2), som är korrelerad till ökad risk för synkope och plötslig död vid Brugadas syndrom, gav ytterligare stöd för beslutet [11, 17]. Magnetisk resonanstomografi av hjärtat och arbetsprov ter sig i efterhand som överflödiga, och krävs normalt inte.

Genetisk utredning av bägge patienterna påvisade inga sjukdomsorsakande mutationer i Brugadaassocierade gener.

Sammanfattningsvis anser vi att Brugadas syndrom, även om det är sällsynt, bör övervägas vid granskning av EKG i samband med synkope- och arytmikutredning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- 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.
- Boussy T, Sarkozy A, Chierchia GB, et al. The Brugada syndrome: facts and controversies. *Herz.* 2007;32:192-200.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005;111:659-70.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPIC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10:1932-63.
- Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1410-8.
- Catalano O, Antonaci S, Moro G, et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur Heart J.* 2009;30:2241-8.
- Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, et al. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:283-90.
- Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:74-81.
- Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:606-16.
- Gehi AK, Duong TD, Metz LD, et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:577-83.
- Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PREDLUDE (PProgrammed ELEctrical stimUlation preDICTive value) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:37-45.
- Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 2002;105:73-8.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FIN-GER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010;121:635-43.
- Okamura H, Kamakura T, Morita H, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J.* 2015;79:310-7.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-10-4, p. 34.
- Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm.* 2009;6:1335-41.
- Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation.* 2008;118:1697-704.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

SUMMARY

Brugada syndrome is a rare hereditary condition comprising electrocardiographic findings and an increased risk of sudden death due to ventricular fibrillation. The transmission is autosomal dominant with incomplete penetrance, mainly affecting males. The clinical manifestations include syncope, sudden cardiac death, nocturnal agonal breathing, documented ventricular tachycardia/fibrillation, and inducibility of arrhythmias during electrophysiological study. The ECG should typically have an appearance of a right bundle branch block with a coved ST-segment elevation ≥ 2 mm, followed by a negative T-wave, in at least one right-sided lead (V₁-V₂). Two cases of Brugada syndrome are hereby presented, both of whom received the definitive treatment – ICD.