

Asemptomatik, tip 1 EKG bulguları olan ve ani kalp durması gelişen Brugada sendromlu bir olgu: Elektrofizyolojik çalışmanın prognoz belirleme üzerine etkisinin irdelenmesi

A case of asymptomatic Brugada syndrome with type 1 ECG pattern and cardiac arrest: an evaluation of the prognostic value of electrophysiologic study

Dr. Mustafa Çetin, Dr. Alper Canbay, Dr. Zehra Güven Çetin, Dr. Erdem Diker

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Brugada sendromu, yapısal kalp hastalığı olmadan elektrokardiyografide (EKG) V1-3 derivasyonlarında ST-segment yükselmesinin görüldüğü bir durumdur. Yirmi altı yaşında erkek hasta, kalp durması nedeniyle acil servisimize getirildi. Uygulanan kardiyopulmoner canlandırmaya yanıt veren, ancak bilinci açılmayan hasta reanimasyon ünitesine sevk edildi. Asemptomatik olan hastaya bir yıl önce bir başka merkezde, EKG'de tip 1 özellik görülmesi üzerine Brugada sendromu tanısı kondu; asemptomatik olması ve ailede ani ölüm öyküsü bulunmaması nedeniyle elektrofizyolojik çalışma (EFS) yapılmadığı öğrenildi. Ayrıca, aile taramasında hastanın asemptomatik olan iki erkek kardeşinde de tip 1 EKG bulguları saptanması üzerine, birine aynı merkezde sadece takip önerildi. Diğer kardeşe ise başka bir merkezde yapılan EFS'de ventrikül fibrilasyonu oluşturulması üzerine intrakardiyak defibrilatör (ICD) önerilmiş, ancak hasta bu girişimi kabul etmemişti. Hastanın kurumumuzda yapılan daha ayrıntılı aile taramasında, babasında ve bir erkek kuzeninde tip 2 EKG bulguları görüldü. Kalıcı beyin hasarı gelişen hastanın yaşam beklentisi bir yıldan az olduğundan ICD tedavisi düşünülmeydi. Asemptomatik, ailede ani ölüm öyküsü bulunmayan, tip 1 Brugada sendromu olan hastalarda EFS'nin prognozu belirlemede etkisi olup olmadığı konusunda henüz görüş birliği bulunmamaktadır.

Anahtar sözcükler: Ani ölüm; elektrokardiyografi; elektrofizyoloji; kalp durması/etioloji; sendrom.

Brugada syndrome is characterized by ST-segment elevation in the leads V1-3 of electrocardiography (ECG) in the absence of a structural heart disease. A 26-year old male patient was admitted with sudden cardiac arrest. Cardiopulmonary resuscitation was successful and he was referred to the reanimation unit due to unconsciousness. A year before, he was diagnosed as having Brugada syndrome with type 1 ECG pattern at another center, at which time an electrophysiologic study (EPS) was not performed due to the lack of symptoms and a family history of sudden cardiac death. In addition, family screening revealed two asymptomatic brothers having Brugada syndrome with type 1 ECG pattern. Medical follow-up was recommended to one of them. The other sibling underwent EPS at a different center where ventricular fibrillation was induced. An implantable cardioverter defibrillator (ICD) was recommended, but the patient refused. A further analysis of the family made at our center showed type 2 ECG changes in the father and in one of the cousins. Due to the development of persistent brain injury and an expected survival of less than a year, an ICD was not considered in the patient. The prognostic value of EPS is still controversial in asymptomatic patients with type 1 Brugada syndrome, without a family history of sudden cardiac death.

Key words: Death, sudden, cardiac; electrocardiography; electrophysiology; heart arrest/etiology; syndrome.

Brugada sendromu, yapısal kalp hastalığı olmayan kişilerde elektrokardiyografide (EKG) V1-3 derivasyonlarında ST-segment yüksekliğinin görüldüğü bir durumdur.^[1-3] Ailesel geçiş gösterebilen bu sendrom ilk kez 1992 yılında, Brugada kardeşler tarafından, ani

ölüm riski yüksek bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır.^[1] Patofizyolojisinden, kalpteki sodyum kanallarının alfa subünitini kodlayan SCN5A genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.^[4] Bu gen mutasyonunun hastaların sadece %20-25'inde saptanması, başka

Geliş tarihi: 05.12.2008 Kabul tarihi: 07.09.2009

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Çetin, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Samanpazarı, Ankara. Tel: 0312 - 508 47 76 e-posta: mdmustafacetin@yahoo.com

genetik defektlerin bulunabileceğini ve sendromun genetik olarak heterojen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.^[5] Hızlı polimorfik ventrikül taşikardisi (VT) veya ventrikül fibrilasyonu (VF) ataklarına bağlı gelişen ani ölüm çoğunlukla hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Ailesel geçiş gösterebildiğinden, tanı konan hastanın tüm aile bireyleri ayrıntılı olarak incelenmelidir. EKG bulguları dinamik olduğundan, bazı olgularda dönem dönem bu bulgular belirgin olmayabilir veya tamamen normale dönebilir. Bu hastalarda sodyum kanal blokerleri (ajmalin, flekainid, propafenon, vb.) tipik EKG bulgularını ortaya çıkarmak amacıyla kullanılabilir.^[6]

Bu yazıda, tip 1 EKG bulguları olan Brugada sendromlu bir olgu, aile öyküsüyle birlikte sunuldu ve bu hastalarda elektrofizyolojik çalışmanın (EFS) prognoz üzerine etkisi gözden geçirildi.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında erkek hasta, kalp durması nedeniyle acil servisimize getirildi. Uygulanan kardiyopulmoner canlandırmaya yanıt veren, ancak bilinci açılmayan hasta reanimasyon ünitesine sevk edildi. Öyküsünden, asemptomatik olan hastaya bir yıl önce rutin kontroller sırasında bir başka merkezde Brugada sendromu tanısı konduğu öğrenildi. EKG'si tip 1 Brugada sendromu (Şekil 1) ile uyumlu olan hastaya, başvurduğu merkezde asemptomatik olması ve ailede ani ölüm öyküsü bulunmaması nedeniyle EFS yapılmamıştı. Aynı dönemde yapılan aile taramasında, iki erkek kardeşinde de tip 1 EKG bulguları olan Brugada sendromu saptanmıştı (Şekil 2). Asemptomatik olan bu iki kardeşten birine aynı merkezde sadece takip önerilmişti. Diğer kardeşe ise başka bir merkezde EFS yapıldığı, EFS'de VF oluşturulması üzerine hastaya intrakardiyak defibrilatör (ICD) önerildiği, ancak hastanın cihaz takılmasını kabul etmediği öğrenildi.



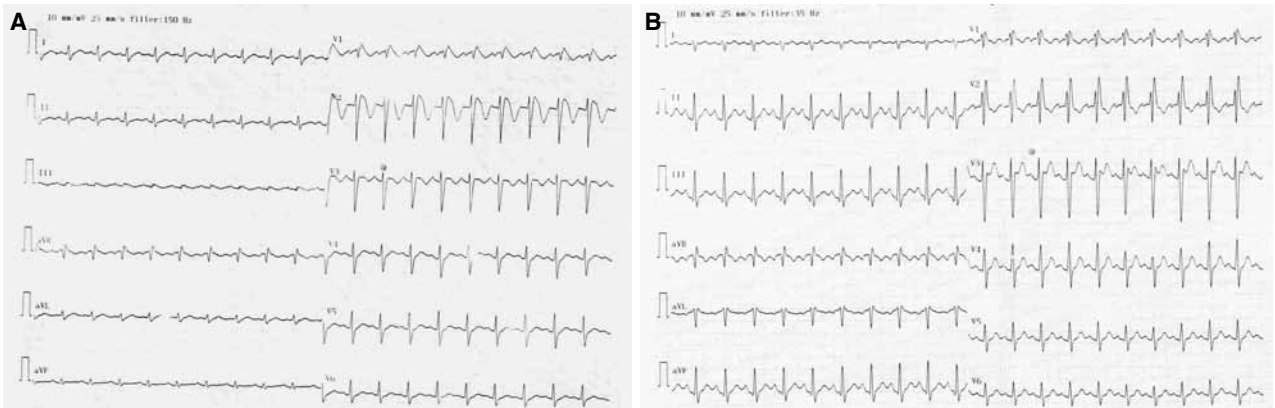
Şekil 1. Hastanın bir yıl önce, asemptomatik olduğu zaman çekilen elektrokardiyogramı.

Hastanın tarafımızca yapılan daha ayrıntılı aile taramasında, babasında ve bir erkek kuzeninde tip 2 EKG bulguları olan Brugada sendromu saptandı (Şekil 3). Asemptomatik olan bu hastalara propafenon ile yapılan provakasyon testi negatif bulundu. Hipoksik ensefalopati gelişen hastanın yaşam beklentisi bir yıldan az olduğundan ICD tedavisi düşünülmedi. Tip 1 EKG bulguları olan Brugada sendromlu kardeşlerden daha önce EFS'de VF oluşturulan kardeşe ICD tedavisi, diğerine ise EFS yapılması önerildi.

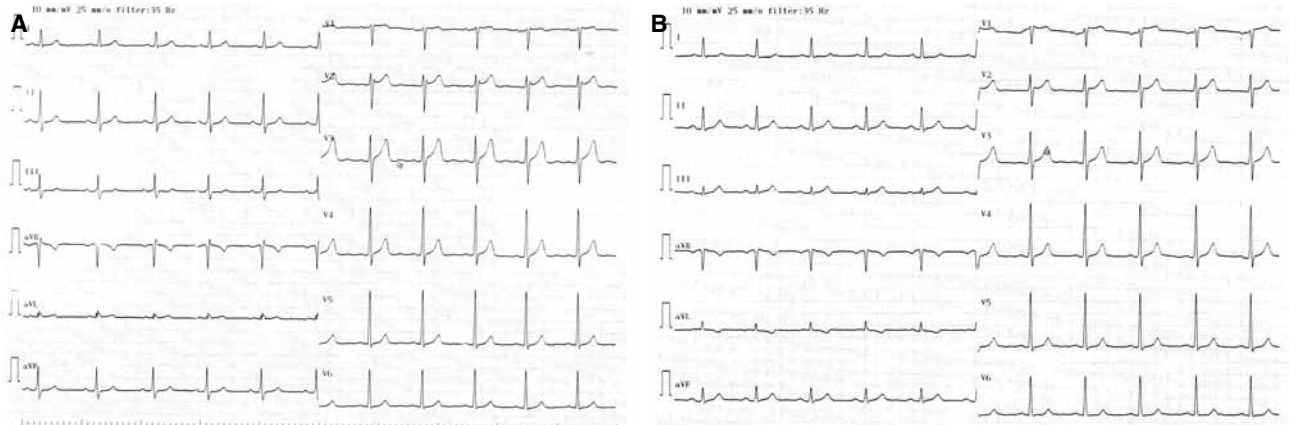
TARTIŞMA

Brugada sendromunun ani ölümlerin %4-12'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[6] Bu oran yapısal kalp hastalığı olmayanlarda %20'lere kadar çıkmaktadır. Ani ölüm riski yüksek olan bu sendromda ICD, etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir.

Brugada sendromunda ani ölüm riskinin belirlenmesi tedavideki en önemli basamağı oluşturmaktadır. Brugada ve ark.nın^[7] yaptıkları bir çalışmada, hastaların 33±39 aylık takiplerindeki ani ölüm riskleri,



Şekil 2. (A, B) Hastanın iki erkek kardeşinin elektrokardiyogramları.



Şekil 3. Hastanın (A) babasının ve (B) erkek kuzeninin elektrokardiyogramları.

ani ölümden yaşama döndürülmüş hastalarda %62, senkop öyküsü olan hastalarda %19, asemptomatik hastalarda ise %8 olarak bildirilmiştir. Ani ölümden yaşama döndürülen hastaların %83'ünde, senkop öyküsü olan hastaların %68'inde, asemptomatik hastaların ise %33'ünde EFS'de VT/VF oluşturulmuştur. Aynı çalışmada, ani ölüm için yüksek risk göstergeleri, ani ölümden yaşama döndürülen ya da senkop öyküsü olan hastalarda EFS'de VT/VF oluşturulması iken, asemptomatik hastalarda erkek cinsiyet, ST-segment yükselmesi veya EFS'de VT/VF oluşturulması olarak belirtilmiştir. Brugada ve ark.nın^[8] bir diğer çalışmasında, kalp durması öyküsü olmayan Brugada sendromlu hastaların 24±32 aylık takiplerinde kardiyak olay sıklığı ortalaması %8.2 olarak bildirilmiş; EFS'de VT/VF oluşturulması ve senkop öyküsü kardiyak olay gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Kardiyak olay sıklığı, EFS'de VT/VF oluşturulan hastalarda oluşmayanlara göre altı kat, senkop öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre 2.5 kat daha fazla bulunmuştur. Brugada ve ark.nın^[7,8] bu çalışmaları, EFS'de VT/VF oluşturulmasının prognozu belirlemede önemli olduğunu göstermiştir.

Priori ve ark.^[9] ise EFS'de VT/VF oluşturulması ile prognoz arasında ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmada, asemptomatik, ailede ani ölüm öyküsü olmayan hastaların 34±44 aylık takiplerinde kalp durması EFS'de VT/VF oluşan ve oluşmayan hastalarda sırasıyla %8 ve %7 oranında görülmüştür. Benzer şekilde, Kanda ve ark.^[10] da EFS'de VF oluşması ile prognoz arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ani kalp durması veya senkop öyküsü olan hastaların ortalama 38 aylık takibinde, EFS'de VF görülen ve görülmeyen hastalar arasında tekrarlayan kardiyak olay sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Eckardt ve

ark.^[11] da EFS'de VT/VF oluşma oranlarını, ani ölüm veya senkop öyküsü olan hastalar ve asemptomatik hastalarda benzer bulmuşlardır.

On beş çalışmadaki toplam 1217 hastanın alındığı bir meta-analizde EFS yapılan 1036 hastanın %53'ünde VT/VF oluşturulmuştur.^[12] Ani kalp durması veya senkop öyküsü olan hastalarda, asemptomatik hastalara göre, hem EFS'de VT/VF oluşma oranı hem de takiplerde ventriküler taşiaritmi görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Ancak, hastaların 34±40 aylık takiplerinde ventriküler taşiaritmi görülme sıklığı ile EFS'de VT/VF oluşması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Brugada sendromu ile ilgili açıklanan son uzlaşma raporunda, asemptomatik tip 1 EKG bulguları olan Brugada sendromlu hastalardan, ailelerinde ani ölüm öyküsü olanlara EFS yapılması, EFS'de VT/VF oluşması durumunda ICD takılması önerilmiş; ailelerinde ani ölüm öyküsü olmayanlarda ise görüş birliğine varılamamıştır.^[13] Olgumuza da başvurduğu merkezde, bu uzlaşma raporunun önerdiği şekilde, asemptomatik olması ve ailede ani ölüm öyküsü olmaması nedeniyle EFS yapılmamıştır.

Tanı konusunda asemptomatik olan ve ailesinde ani ölüm öyküsü bulunmayan olgumuzda, EFS yapılmadan takip edilirken bir yıl sonra gelişen kalp durması, bu hastalara EFS yapılarak riskin belirlenmesinin gerekli olduğunu savunan Brugada ve ark.nın görüşünü desteklemektedir. Ancak, bu hastaya EFS yapılmamış olması, daha fazla yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Öte yandan, yapılan EFS'de VF görülen erkek kardeşin ICD koruması olmadan ve kardiyak olaysız yaşamını en az bir yıldır sürdürüyor olması ise, EFS sonucunun bu hastalarda prognoz üzerine etkisi olmadığını savunanları destekler görünmekte-

dir. Ancak, Brugada sendromlu sadece bir ailenin bir yıl gibi kısa sayılabilecek izlemi kesin yorum yapabilmek için yeterli değildir.

Bu yazımızda, ailede ani ölüm öyküsü olmayan, asemptomatik tip 1 EKG bulguları olan Brugada sendromlu olgularda EFS'nin riski belirlemedeki rolünü tartışmaya çalıştık. Ancak, hastalarımız da bize bu konuda yeterli veri sağlamamaktadır. Hastalığın dinamik bir süreç olması, yaşla birlikte doğasının değişmesi, aynı klinik bulgular olmasına rağmen farklı aritmik risklerin olması nedeniyle standart bir risk belirleme aracımız yoktur. Elektrofizyolojik çalışmanın da risk belirlemedeki rolü hala tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

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. 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.
3. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
4. Towbin JA. Molecular genetic basis of sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:283-95.
5. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80:805-11.
6. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1665-71.
7. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. 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.
8. 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.
9. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
10. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1799-805.
11. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002;23:1394-401.
12. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28:2126-33.
13. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, 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.