

Brugada sindrom pri otrocih: prikaz primera

Prikaz primera /
Case report

Brugada Syndrome in Children: a Case Report

Barbara Rebernik, Uroš Mazič

Izveček

V članku je predstavljen primer sindroma Brugada pri otroku, ki se je izrazil z značilnimi spremembami v EKG posnetku in sinkopo ob vročinskem stanju. Bolezen je združena s povečanim tveganjem za nastanek prekatne tahiaritmije in nenadne srčne smrti pri mladih odraslih. Pri otrocih je sindrom redek, najpogosteje pa se izrazi ob povišani telesni temperaturi.

Edino učinkovito zdravljenje, ki zmanjšuje tveganje nenadne srčne smrti pri sindromu, je vstavitve kardioverterja – defibrilatorja.

Gljučne besede: Brugada sindrom, prekatne motnje ritma, nenadna srčna smrt, sinkopa, boleznj srca.

Abstract

A child with Brugada syndrome that clinically presented with characteristic electrocardiographic changes and syncope during fever is presented. The syndrome is associated with an increased risk for ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death in young adults. In children, it is rare however the most frequent clinical presentation is syncope and/or sudden cardiac death during fever.

The only effective treatment which reduces the risk of sudden cardiac death in Brugada syndrome is the implantation of a cardioverter defibrillator.

Key words: Brugada syndrome, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, syncope, heart disease.

Uvod

Sindrom Brugada (BrS) je redka genetska bolezen, ki je združena s povečanim tveganjem za nastanek prekatnih tahikardij in nenadno srčno smrtjo. Opredeljena je z značilnim EKG vzorcem v odsotnosti strukturnih sprememb srca, motenj elektrolitov in ishemije.

Zaradi prikrite oblike bolezni ter etničnih in geografskih razlik, je težko natančno oceniti prevalenco bolezni (3). Ocenjena prevalenca v Zahodni Evropi in ZDA je 5 na 10.000, medtem ko je le-ta višja v Jugovzhodni Aziji (20 na 10.000) (2). BrS je vzrok za nenadno srčno smrt v 4 % primerov, pri bolnikih brez strukturnih sprememb na srcu pa kar v 20 %. S tem je pomemben vzrok smrti pri ljudeh, mlajših od 40 let (1).

BrS se pri otrocih redko izrazi. Večina primerov sindroma pri otrocih je odkritih v sklopu družinskega testiranja, lahko pa se klinično izrazi tudi v otroštvu z izgubo zavesti ali nenadno srčno smrtjo, najpogosteje ob stanjih s povišano telesno temperaturo (5).

Bolezen je v odraslem obdobju pogosteje simptomatska pri moških (moški: ženske, 8:1), najverjetneje zaradi vpliva hormonov in različne, na spol vezane, razporeditve ionskih kanalov v srcu (2,6). Študije, opravljene na pediatrični populaciji, pa niso dokazale moške predomance, najverjetneje zaradi nizke koncentracije testosterona pri otrocih obeh spolov (3).

V prispevku predstavljamo primer deklice, ki je bila napotena v kardiološko ambulanto zaradi naključno odkritega srčnega šuma in patoloških sprememb repolarizacije v EKG posnetku.

Prikaz primera

Petletna deklica je bila obravnavana v kardiološki ambulanti zaradi šuma nad srcem in motenj zavesti. Preiskave so pokazale patološki EKG (podalj-

šan P – R interval, širok QRS 125 ms, dvig ST v V1 in V2- brugada vzorec tip 2) in hemodinamsko nepomemben defekt preddvornega pretina, z restriktivnim levo – desnim pretokom ter prolaps mitralne zaklopke z blago regurgitacijo.

Starši so navedli, da je bila deklica ob povišani telesni temperaturi nekaj časa odsotna, brez krčev. Občasno je ob telesnih naporih navajala vrtoglavice, sicer pa drugih težav ni imela. V družini ni bilo podatkov o nenadni srčni smrti ali dednih srčnih obolenjih.

Glede na nepojasnjeno sinkopo ob povišani telesni temperaturi in opisane EKG spremembe, smo pri deklici posumili na BrS in opravili farmakološko testiranje z ajmalinskim testom. Deklica je prejela 1 mg/kg ajmalina v 5 minutah, intravenozno. Po aplikaciji ajmalina se je v drugi minuti pojavil Brugada vzorec tip 1 v V1 – V2 (dvig ST veznice z negativnimi T valovi), v tretji minuti še zgodnja repolarizacija v spodnjestenskih odvodih, predvsem v D II, D III in AVF in širitvijo QRS kompleksa, zaradi česar je bil test prekinjen. Tudi po prekinitvi je pri deklici prišlo do nadaljnega širjenja QRS kompleksa ter prehoda v ventrikularno tahikardijo (VT) s frekvenco 180/min. Prejela je magnezij intravenozno, po katerem je kratkotrajno prišlo do prehoda v sinusni ritem, nato ponovno do preskoka v VT s padcem krvnega tlaka in pojavom krčev. Opravljena je bila elektrokonverzija z 20 J, pri čemer je prišlo do preskoka v sinus ritem. Po drugem odmerku magnezija se je sinusni ritem stabiliziral. Pri deklici smo v nadaljnjih dneh hospitalizacije ob snemanju kontrolnih EKG posnetkov zaznali tudi spontan Brugada vzorec tip 1.

Glede na pojav spontanega Brugada vzorca tip 1, pozitivnega ajmalinskega testa, prisotnost podaljšane PR dobe in sinkope ob povišani telesni temperaturi, smo se pri deklici zaradi velike verjetnosti BrS odločili za zdravljenje z vsadnim kardioverter defibrilatorjem (ICD – *angl.* implantable cardiover-

ter defibrillator) v sklopu preventive nenadne srčne smrti. Po posegu je bila odpuščena v domačo nego. Vključena je bila v sistem telemetrije, ki omogoča dnevni nadzor delovanja ICD oz. morebitnega pojava motenj ritma. Redno je spremljana v kardiološki ambulanti. Do sedaj je imela eno prekatno tahikardijo, ki je bila prekinjena z antitahikardnim spodbujanjem ICD. Pri deklici smo opravili tudi genetsko svetovanje in genetsko testiranje na BrS, s katerim je bila ugotovljena heterozigotna sprememba v genu *SCN5A*, ki je trenutno opredeljena kot genetska sprememba z neznanim pomenom.

Razpravljanje

BrS je kanalčkopatija, ki se sicer najpogosteje izrazi v odrasli dobi. V otroškem obdobju se BrS redko klinično izrazi, ob tem pa obstajajo pomembne razlike v primerjavi z BrS pri odraslih. Danes BrS povezujemo predvsem z mutacijo gena za natrijev kanal, ki povzroči zmanjšanje vtoka natrijevih ionov v celice. Posledica je skrajšanje repolarizacije in refraktarne dobe akcijskega potenciala srčne mišice, kar lahko privede do prekatnih motenj ritma in srčnega zastoja (1,3). Čeprav je sindrom kanalčkopatija, so bile poleg elektrofizioloških sprememb opisane tudi subtilne strukturne spremembe na nivoju preddvorov in iztočnega trakta desnega prekata (1,4).

BrS se klinično izrazi s palpitacijami, sinkopo ali srčnim zastojem zaradi polimorfne VT ali ventrikularne fibrilacije (VF) (9). Pri otrocih pa BrS najpogosteje odkrijemo v sklopu družinskega testiranja (47 %), sprememb v EKG-ju (25 %), sinkop (14 %), aritmij (13 %) in nenadne srčne smrti (1 %) (1,5,9). Najpogostejši sprožilec simptomov pri otrocih je povišana telesna temperatura (1,9). Pojav atrijske fibrilacije pri otrocih lahko predstavlja prvi znak BrS (5,9). Redko se pri otrocih in dojenčkih bolezen izrazi tudi kot monomorfna prekatna tahikardija (1). Incidenca živ-



SLIKA 1. BRUGADA VZOREC TIP 1: OBOKANA ELEVACIJA ST VEZNICE ZA VEČ KOT 2 MM V DESNIH PREKORDIALNIH ODVODIH (V1, V2) Z MODIFICIRANO POSTAVITVIJO.

FIGURE 1. BRUGADA PATTERN TYPE 1: COVERED ST-SEGMENT ELEVATION OF AT LEAST 2 MM OF AMPLITUDE RECORDED IN RIGHT PRECORDIAL LEADS WITH MODIFIED POSITION

ljnje ogrožajočih aritmij pri otrocih z BrS je 10 % (9). Večina bolnikov ostane asimptomatskih celo življenje (2).

BrS je opredeljen z tipičnim EKG vzorcem. Za tip 1, ki je edini diagnostičen, je značilen obokan dvig ST veznice ali J točke za več kot 2 mm v vsaj enem od desnih prekordialnih odvodov (V1-V3), ki mu sledi negativen T val (a 1: Brugada vzorec tip 1). V preteklosti so bile opisovane tudi spremembe EKG tipa 2 in 3, ki pa nista diagnostična za BrS (1). Značilen brugada vzorec tip 1 v EKG ima samo 25 % bolnikov (3). Spremembe so prehodne in se lahko spreminjajo dnevno, tudi pri genetsko potrjenih primerih (1). Zaradi tega je pri sumu na sindrom smiselno večkrat posneti EKG z modificirano postavitevjo desnih prekordialnih elektrod (V1, V2 in V3 v 2., 3. in 4. interkostalni prostor) (1). Modificirana postavitev desnih prekordialnih elektrod poveča občutljivost odkrivanja EKG sprememb.

Diagnozo BrS pri simptomatskih bolnikih potrdimo s prisotnostjo Brugada vzorca tip 1 v vsaj enem od standar-

dnih ali modificiranih desnih prekordialnih odvodih EKG-ja, ki je bil posnet spontano ali pa po provokacijskem intravenoznem testiranju z antiaritmičnimi zdravili prve skupine (1).

Pri otrocih s patološkim, nediagnostičnim EKG-jem in simptomi, kot so sinkopa, vročinski krči in družinska obremenitev z BrS, se odločimo za farmakološko testiranje z ajmalinom ali flekainidom. Zavedati pa se moramo, da se pri otrocih BrS običajno pozno izrazi. Tako so kar pri 23 % asimptomatskih otrok z obremenilno družinsko anamnezo ugotovili pozitiven ajmalinski test po puberteti, čeprav je bil le-ta pred puberteto negativen (9). Farmakološko testiranje zato običajno izvajamo po puberteti.

V primeru prisotnosti Brugada tip 1 vzorca v EKG-ju pri asimptomatskem priskovancu govorimo o Brugada vzorcu in ne o BrS. Na morebitni BrS nas pri asimptomatskih preiskovancih lahko opozori prisotnost AV bloka 1. stopnje z levo srčno osjo, preddvorna fibrilacija, pozni potenciali v EKG-ju

povprečenih signalov (angl. signal-averaging ECG), fragmentiran QRS, alterantni ST-T val s spontanimi prezdognjimi prekatnimi utripi z vzorcem levokračnega bloka, prektana refraktarna doba < 200 msec in HV inteval > 60 msec, ugotovljeni z elektrofiziološko študijo ob odsotnosti strukturne bolezni srca in ishemije srčne mišice (1,10). Na BrS je potrebno pomisliti tudi v primeru prekatne fibrilacije, polimorfne prekatne tahikardije, obremenilne družinske anamneze (nenadna srčna smrti pri predhodno zdravi osebi, mlajši od 45 let, značilne spremembe v EKG (tip 1) pri enem od družinskih članov), prožnost VT med elektrostimulacijo, in ob nepojasnjenih sinkopah ter nočnem agonalnem dihanju, ki sta najverjetneje posledici samoomejujoče polimorfne VT ali VF (1,10).

BrS je dedna bolezen, verjetno s kompleksnim poligenim dedovanjem in nepopolno izraženo (1). Do sedaj je znanih več kot 400 mutacij v 24 različnih genih, ki nosijo zapis za natrijeve, kalijeve ali kalcijeve kanalčke

ali različne proteine, ki so povezani s temi kanalčki in bi lahko bili povezani s patofiziologijo sindroma (3). Zaenkrat ostaja *SCN5A* edini gen, ki naj bi bil pomembno povezan z nastankom sindroma (2,3,11). Kljub stalnemu napredku v genetiki, pa ima samo 30–35 % bolnikov z BrS potrjeno genetsko mutacijo (1,11). Sama prisotnost genetske mutacije, značilne za BrS, ne pomeni, da ima nosilec te mutacije že BrS. Po podatkih iz literature je povprečna penetranca BrS med genetsko pozitivnimi družinskimi člani le 16 % (7,11).

Trenutno je genetsko testiranje pri klinično potrjenih primerih BrS priporočeno le za gen *SCN5A*. V primeru Brugada vzorca pa genetske preiskave niso svetovane. Zaradi klinične in genetske heterogenosti sindroma, genetsko testiranje zaenkrat malo prispeva k potrditvi diagnoze, napovedi prognoze in načinu zdravljenja (1). Prisotnost ali odsotnost mutacije gena *SCN5A* ne vpliva na incidenco nenadne srčne smrti pri BrS, prav tako pa prisotnost mutacije ne potrjuje bolezni, odsotnost mutacije pa bolezni tudi ne izključuje (1).

Pri asimptomatskih preiskovancih z Brugada vzorcem v EKG, ki je bil ugotovljen ob farmakološkem testiranju, se priporoča le obdobje spremljanje z EKG brez dodatnega zdravljenja. Pri otrocih priporočamo vsaj letne kontrole (8).

Otroci z BrS pa potrebujejo zdravljenje podobno kot odrasli, vendar za otroke z BrS nimamo modela, ki bi omogočal oceno tveganja nastanka nenadne srčne smrti. Trenutno velja, da so najbolj ogroženi otroci s klinično o sinkope in Brugada tip 1 vzorcem v EKG. Pri teh otrocih je potrebno oceniti potrebo po vstavitvi ICD (5, 9,10,11).

Vstavev ICD je edini način zdravljenja, ki učinkovito zmanjša tveganje za nenadno srčno smrt. ICD vstavimo pri bolnikih z BrS, ki so preživeli srčni zastoj ali imajo dokumentirano spontano obstojno VT ali so pred kratkim

preživeli sinkopo, ki je bila verjetno povzročena s prekatnimi motnjami ritma (8). Pri bolnikih, ki imajo pogoste ICD šoke zaradi polimorfne VT, je priporočeno dodatno zdravljenje z kinidinom ali katetreska ablacija (6,8,11). Za prekinjanje obstojnih prekatnih tahikardij uporabljamo izoprenalin intravenozno (6,8). Kronična zaščita s kinidinom in/ali elektroablacija pa prihajata v poštev tudi pri bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje za ICD, vendar zavračajo zdravljenje z ICD oz. le to ni mogoče (6). Pri asimptomatskih bolnikih s spontanim Brugada EKG vzorcem tip 1 lahko za oceno tveganja opravimo tudi programirano elektrofiziološko študijo (8,11).

Pri vseh bolnikih z BrS pa (6,8,9,11):

1. odsvetujemo jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na ST elevacije v desnih prekordialnih odvodih (zdravila so navedena na internetni strani <https://www.brugadadrugs.org/>),
2. odsvetujemo uživanje prekomernih količin alkohola,
3. priporočamo takojšno zniževanje telesne temperature ob febrilnih stanjih z antipiretiki.

Zaključek

BrS je pri otrocih redek. Za razliko od odraslih se v otroštvu pojavlja pri obeh spolih enakomerno. Bolezen se v otroštvu klinično izrazi najpogosteje v mirovanju ob stanjih s povišano telesno temperaturo. Diagnozo BrS postavimo na podlagi tipičnih sprememb v EKG povezavi s klinično sliko, pri čemer pa negativni provokacijski testi z ajmalinom pred puberteto ne morejo izključiti bolezni. Genetsko testiranje zaradi klinične in genetske heterogenosti sindroma zaenkrat bolj malo prispeva k potrditvi diagnoze, napovedi prognoze in načinu zdravljenja. Edini učinkovit način zdravljenja, ki zmanjša tveganje za nenadno srčno smrt, je vstavev ICD.

Literatura:

1. Vohra J, Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of Brugada syndrome. *Heart, Lung and Circulation* 2015; 24(12): 1141–8
2. Gourraud J, Barc J, Thollet A, Le Scouarnec S, Le Marec H, Schott J et al. The Brugada syndrome: A rare arrhythmia disorder with complex inheritance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2016. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00009>
3. Fernandez-Falgueras A, Campuzano O, Iglesias A, Brugada R. Genetics of Brugada syndrome. *Cardiac Arrhythmia* 2016. Dosegljivo na: <http://www.avidscience.com/wp-content/uploads/2016/07/CARDA-16-02.pdf>
4. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1130–59.
5. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspect and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007 17; 115(15): 2042–8.
6. Priori S, Blomstro C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 2015; 36: 2793–2867.
7. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102(20): 2509–15.
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Gillis AM, Bryant WJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272-e391.
9. Behere SP, Weindling SN. Brugada syndrome in children - Stepping into uncharted territory. *Ann Pediatr Cardiol* 2017; 10(3): 248–58.
10. Argenziano M, Antzelevitch C. Recent advances in the treatment of Brugada syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16(6): 387–404.
11. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(9): 1046–59.

Barbara Rebernik dr. med.

Zdravstveni dom Velenje, Velenje, Slovenija

mag. Uroš Mazič dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Kirurška klinika, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 12. 7. 2019

sprejeto / accepted: 9. 10. 2019