

Léčba arytmiické bouře u pacienta se syndromem Brugadových – kazuistika

Mária Holická, Tomáš Novotný

Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

Klíčová slova:

Antiarytmická terapie
Izoproterenol
Náhlá srdeční smrt
Syndrom Brugadových

SOUHRN

Syndrom Brugadových (BrS) je relativně vzácný hereditární arytmiický syndrom, který je charakterizován typickým elektrokardiografickým obrazem ve svodech z pravého prekordia a rizikem maligních komorových arytmií. Popisujeme případ arytmiické bouře u pacienta s BrS. Cílem kazuistiky je připomenout nutnost volby nezvyklé farmakoterapie izoproterenolem. Jedná se sice o situaci vzácnou, avšak život ohrožující, kdy tato znalost může být pro záchranu pacienta rozhodující.

© 2019, ČKS.

Keywords:

Antiarrhythmic therapy
Isoproterenol
Sudden cardiac death
The Brugada syndrome

ABSTRACT

The Brugada syndrome (BrS) is a relatively rare hereditary arrhythmic syndrome. It is characterized by typical electrocardiographic pattern in the right precordial leads and increased risk of malignant ventricular arrhythmias. We are describing a case of an arrhythmic storm in a patient with BrS. The aim of this report is to stress the necessary choice of uncommon pharmacotherapy with isoproterenol. In this rare, nevertheless life threatening situation, such knowledge could be substantial for patient rescue.

Úvod

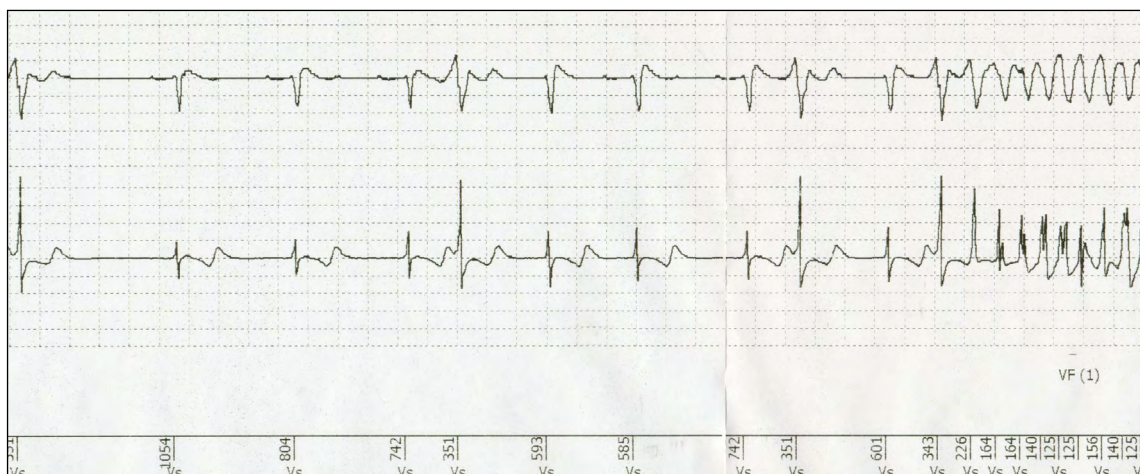
Syndrom Brugadových (BrS) je relativně vzácný hereditární arytmiický syndrom (prevalence 1 na 1 000 až 10 000, vyšší výskyt je popisován v jihovýchodní Asii, osminásobně vyšší je výskyt u mužů než u žen), který je charakterizován typickým elektrokardiografickým (EKG) obrazem ve svodech z pravého prekordia (descendentní elevace úseku ST-T o ≥ 2 mm s navazující negativní vlnou T v jednom nebo více pravých prekordiálních svodech – V_1 a V_2 ve standardní pozici nebo po posunutí o jedno až dvě mezižebří výše, buď spontánně, nebo při provokačním lékovém testu – nejčastěji ajmalin v dávce 1 mg/kg). Typická je dynamika EKG obrazu, kdy se charakteristická morfologie EKG může objevit například při horečce, po excesivním požití alkoholu, po velkém jídle nebo po podání provokačních farmak.^{1–5} Jediníci se spontánní Brugadovým obrazem na EKG mají vyšší riziko náhlé srdeční smrti.^{6–8} Roční incidence arytmiických příhod (setrvalá komorová tachykardie nebo fibrilace komor nebo adekvátní terapie z implantabilního kardioverteru-defibrilátoru [ICD]) je u pacientů s BrS s anamnézou

náhlé srdeční zástavy 13,5 %, s anamnézou synkopy 3,2 %, u asymptomatických pacientů 1 %.⁹ Jedinou terapií, která je schopna snížit riziko náhlé srdeční smrti, je implantace ICD. Ta je doporučována u pacientů s BrS s dokumentovanou komorovou tachykardií nebo fibrilací komor a měla by být zvažována u pacientů s anamnézou synkopy se spontánním brugadovským EKG [5]. V této kazuistice popisujeme případ arytmiické bouře u pacienta s BrS s důrazem na specifickou farmakoterapii.

Popis případu

Devětadvacetiletý muž bílé rasy po úspěšné resuscitaci pro fibrilaci komor s implantovaným kardioverterem-defibrilátorem (ICD), doposud se s ničím neléčil, bez rodinné anamnézy náhlé srdeční smrti, byl referován na naše pracoviště po podezření na BrS. V předchorobí popisoval celkem dva presynkopální stavy (polití horkem, bušení srdce se spontánním ústupem) při běžné pracovní činnosti. Oběhová zástava vznikla vsedě při sledování televize. Specifické

Adresa pro korespondenci: MUDr. Mária Holická, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: maria.holicka@gmail.com

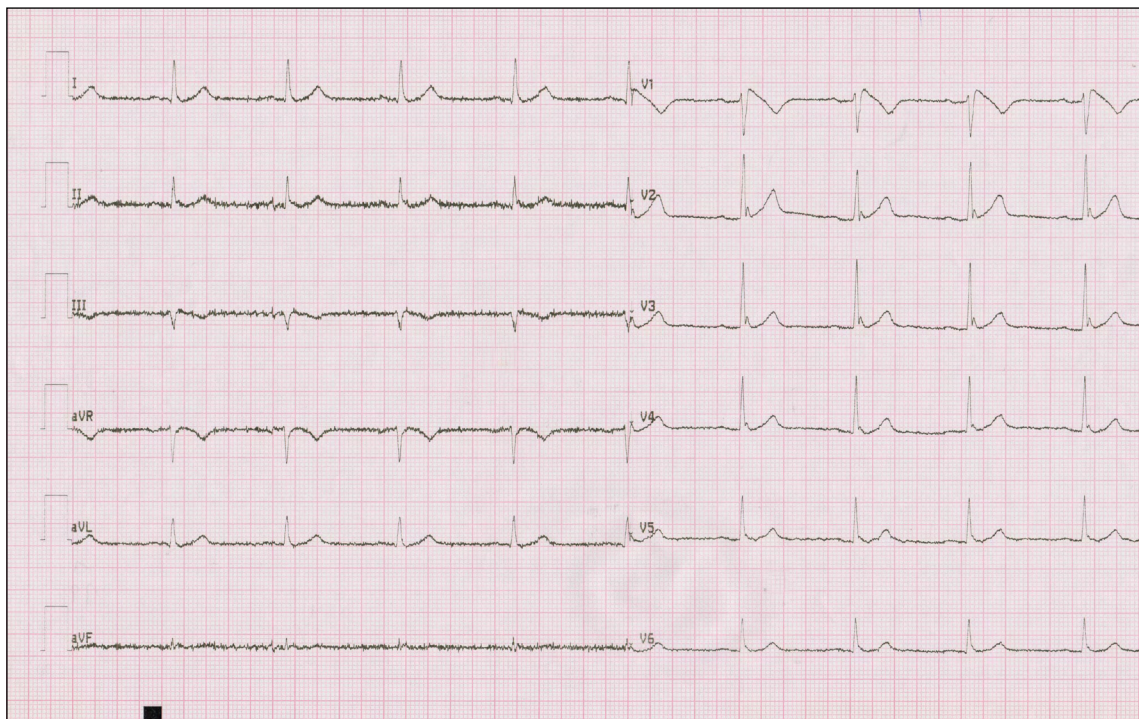


Obr. 1 – Polymorfní komorová tachykardie v paměti ICD. Horní stopa je rekonstrukcí povrchového EKG, dolní stopa intrakardiální EKG.

ká vyvolávající příčina nebyla zřejmá. Od implantace ICD mu pro poreauscitační mírnou dysfunkci levé komory (kronarografie s nálezem hladkostěnných tepen) byla zavedena terapie beta-blokátorem a inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a substituce autoimunitní hypotyreózy.

V den ambulantního vyšetření v Poradně pro hereditární arytmiické syndromy naší kliniky udával čtyři výboje, za posledních 24 hodin. Kontrolou přístroje byly potvrzeny čtyři epizody fibrilace komor terminované výbojem z ICD (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=96&pid=1146&file=686>). Na klidové 12svodové EKG křivce byl patrný typický obraz

ve svodech V_1 , V_2 (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=96&pid=1146&file=687>). Pacient byl přijat na jednotku intenzivní péče a byla zahájena obvyklá léčba arytmiické bouře: vnučená stimulace komor 100/min, parenterální substituce kaliuma i magnezia (vstupní koncentrace kaliuma byla 4,3, norma 3,5–5,1 mmol/l, vstupní koncentrace magnezia 0,76, norma 0,66–1,07 mmol/l), tlumení pacienta nízkou kontinuální intravenózní dávkou propofolu. Došlo k recidivě polymorfni komorové tachykardie (KT), do medikace byl zaveden esmocard v kontinuální infuzi. Komorové tachykardie recidivovaly i při terapii esmocardem. Přechodně byla blokována defibrilační funkce ICD magnetem. Na-



Obr. 2 – Typ 1 brugadovského EKG: alespoň 2mm elevace bodu J ve svodu V_1 s navazujícím descendentním úsekem ST přecházejícím do negativní vlny T

vzdory zavedené medikaci maligní arytmie přetrvávaly s nutností dalších defibrilací (z ICD i externích – celkem pětkrát). Vzhledem k dosud marné léčbě a EKG obrazu svědčícímu pro BrS bylo rozhodnuto o nasazení kontinuální infuze s izoprenalinem (navzdory jeho známému proarytmickému potenciálu), Maligní arytmie prakticky okamžitě vymizely a ani již nedošlo k žádné recidivě. Léčba byla postupně v následujících 48 hodinách vysazena a pacient byl ve stabilním stavu propuštěn do domácího ošetření pouze se substitucí levotyroxinem a suplementací kalemie (vzhledem k dobré systolické funkci levé komory, byl ACEI i beta-blokátor vysazen). Pacient je dále sledován v arytmiologické ambulanci mimo naše pracoviště. V případě recidiv arytmiických příhod bylo doporučeno k jejich redukci nasazení chinidinu. Mutační analýza genu *SCN5A* neodhalila žádnou příčinnou mutaci.

Diskuse

Patofyziologické mechanismy BrS nejsou dosud přesně objasněny, existuje hypotéza depolarizační a repolarizační.¹⁰⁻¹² Podrobná diskuse mechanismů přesahuje možnosti tohoto textu. V každém případě u BrS ztrácí akční potenciál (AP) svou typickou konfiguraci (výrazný překmit na začátku následovaný fází plateau – „spike and dome morphology“). Dochází ke ztrátě „dome“ a výraznému zkrácení trvání AP, především v epimyokardiální vrstvě myokardu. To je dáno nerovnoměrným zastoupením jednotlivých iontových kanálů v různých vrstvách myokardu, v případě BrS je tento fakt důležitý pro kanály nesoucí proud Ito (transient outward – přechodný proud z buňky). Výsledkem je výrazná transmurní disperze repolarizace a refrakterit, především v oblasti pravé komory. V takovém případě propagace „dómu“ z endomyokardiální vrstvy (kde zůstává zachován) do epimyokardiální (kdy byl ztracen) vede ke vzniku tzv. reentry fáze 2 (tedy reentry ve fázi 2 AP). Při uchvácení větší masy myokardu pak vznikají typické polymorfní KT.^{13,14}

Standardní léčba arytmiické bouře spočívá v intenzivní antiarytmické terapii, úpravě iontogramu (hodnoty kalia a magnezia k horní hranici), dále ve nucení vyšší stimulované frekvence a v tranquilizaci k snížení sympatikotonu. U BrS s arytmiickou bouří je amiodaron neúčinný, flecainid a propafenon mohou situaci ještě zhoršit (používají se naopak jako léky provokující EKG obraz BrS). Zcela proti „základním instinktům“ kardiologa je indikováno podání β -sympatomimetika – izoprenalinu (isoproterenol v anglosaské literatuře). Mechanismus jeho účinku spočívá v zvýšení vápníkového proudu I_{CaL}, což přispívá k normalizaci tvaru AP. Další možností je blokáda proudu Ito (který je u BrS zesílený). Jeho specifický kardioselektivní blokátor ale neexistuje a jediným lékem vykazujícím signifikantní blokádu Ito je chinidin. Jeho účinnost u BrS byla opakovaně dokumentována.¹⁵⁻¹⁷ Lék není v České republice registrován. Nicméně je možný individuální dovoz (na našem pracovišti jsme u jiného pacienta použili Serecor 300 mg Sanofi).

Diagnóza BrS je založena na klinickém obrazu, genetické vyšetření má doplňkový charakter, záchyt příčinné mutace v tzv. hlavním genu *SCN5A* nepřesahuje 20 %.^{18,19} Mutační analýza rozsáhlých panelů vedlejších genů se

dnes spíše nedoporučuje, neboť produkuje výsledky, jejichž interpretace je obtížná, či spíše nemožná. Takové výsledky nejsou žádným přínosem, naopak jsou zdrojem frustrace jak pro pacienta, tak pro lékaře, hovoří se dokonce o „genetickém očištění“,²⁰ navíc výsledky genetického vyšetření v současné době neovlivňují terapeutickou či prognostickou rozvahu.²

Závěr

Cílem kazuistiky bylo připomenout nutnost volby nezvyklé farmakoterapie arytmiické bouře u BrS. Jedná se sice o situaci vzácnou, avšak život ohrožující, kdy tato znalost může být pro záchranu pacienta rozhodující.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Rukopis dosud nebyl publikován v tištěné nebo elektronické podobě a není posuzován k publikování v jiném tištěném nebo elektronickém médiu. Všichni autoři přečetli a schválili konečnou verzi článku.

Popisovaná práce byla provedena v souladu s etickým kodexem Světové lékařské asociace (World Medical Association) (Helsinská deklarace).

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že se požadavky na informovaný souhlas nevztahují na tento rukopis.

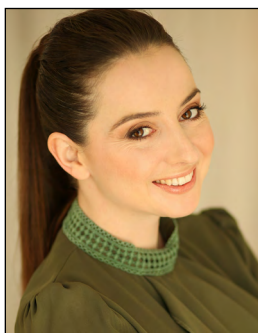
Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=96&pid=1146>

Literatura

1. J. Brugada, P. Brugada, R. Brugada, The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V₁ to V₃ and sudden death – the Brugada syndrome, *Europace* 1 (1999) 156–166.
2. S.G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti, et al., 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal* 41 (2015) 2793–2867.
3. S. Fowler, S. Priori, Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG, *Current Opinion in Cardiology* 24 (2009) 74–81.
4. A. Gehi, T. Duong, L. Metz, et al., Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 17 (2006) 577–583.
5. S. Priori, C. Napolitano, M. Gasparini, et al., Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management, *Circulation* 105 (2002)1342–1347.
6. C. Antzelevitch, P. Brugada, M. Borggrefe, et al., Brugada syndrome: report of the second consensus conference,

- Circulation 111 (2005) 659–670, [Erratum: Circulation 112 (2005) e74].
7. <https://www.brugada.org/en>.
 8. S.G. Priori, M. Gasparini, C. Napolitano, et al., Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimUlation preDICTive valuE) Registry, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2012) 37–45.
 9. L. Fauchier, M. A. Isorni, N. Clementy, et al., Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data, *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 3027–3029.
 10. R. Coronel, S. Casini, T.T. Koopmann, et al., Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study, *Circulation* 112 (2005) 2769–2777.
 11. A.A. Wilde, P.G. Postema, J.M. Di Diego, et al., The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 49 (2010) 543–553.
 12. M.J. Ackerman, S.G. Priori, S. Willems, et al., HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), *Heart Rhythm* 8 (2011) 1308–1339.
 13. C. Antzelevitch, B. Patocskaï, Brugada syndrome: Clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects, *Current Problems in Cardiology* 41 (2016) 7–57.
 14. C. Antzelevitch, Late potentials and the Brugada syndrome, *Journal of the American College of Cardiology* 39 (2002) 1996–1999.
 15. O. Bolek, D. Marek, M. Táborský, What is new in Brugada syndrome?, *Cor et Vasa* 55 (2013) e525–e532.
 16. M. Derevjanik, L. Šedivá, Brugada syndrome – Case report, risk stratification and treatment, *Cor et Vasa* 58 (2016) e491–e496.
 17. M.F. Marquez, A. Bonny, E. Hernandez-Castillo, et al., Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review, *Heart Rhythm* 9 (2013) 1995–2000.
 18. R. Brugada, O. Campuzano, P. Brugada, et al., Brugada Syndrome. *GeneReviews™ Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2005 Mar 31 [updated 2012 Aug 16]. PMID: 20301690 Overview of Brugada Syndrome Genetic Testing.* www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=brugada
 19. C. Antzelevitch, Genetic basis of Brugada syndrome, *Heart Rhythm* 4 (2007) 756–757.
 20. M.J. Ackerman, Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: exposing the variants of uncertain/unknown significance issue, *Heart Rhythm* 12 (2015) 2325–2331.



CURRICULUM VITAE

Po absolvování Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v roce 2011 nastoupila **MUDr. Mária Holická** na Interní kardiologickou kliniku FN Brno, kde působí doposud. Věnuje se neinvazivní kardiologii a v současnosti se připravuje na atestaci z kardiologie.