

La síndrome de Brugada

Josep Brugada¹, Ramon Brugada², Pere Brugada³

¹ Secció d'Arrítmies, Institut Clínic de Malalties Cardiovasculars, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

² Departament de Cardiologia, Baylor College of Medicine, Houston (Texas), Estats Units d'Amèrica.

³ Unitat d'Arrítmies, Centre Cardiovascular, Aalst, Bèlgica.

Introducció

La recerca sobre la síndrome del bloqueig de branca dreta, elevació del segment ST i mort sobtada es va iniciar l'any 1986 arran de la identificació del primer malalt amb la síndrome per Pere i Josep. Des d'aleshores, aquesta recerca ha estat conduïda pels tres germans des de diferents òptiques. El Pere i el Josep s'han encarregat de portar el control i la recerca clínica i el Ramon ha portat a terme la recerca fonamental i genètica.

Certament, els lligams familiars entre els tres germans i el fet que els tres siguin cardòlegs han facilitat aquesta recerca que s'ha portat des de llocs tan distants com Barcelona, Aalst (Bèlgica) i Houston (Texas). La descripció original de la síndrome, feta pels germans Brugada, ha encoratjat a continuar la recerca durant tots aquests anys i sobretot a ampliar el camp de recerca a la biologia molecular i la genètica amb l'arribada del Ramon.

En aquest moment el grup s'ha ampliat i s'ha creat un grup de treball internacional amb la presència dels tres germans Brugada (Pere, Josep i Ramon), un biòleg molecular (Jeff Towbin), un electrofisiòleg bàsic (Charles Antzelevitch) i un clínic (We Nademanee). Aquest grup rep informació de malalts d'arreu del món i realitza els estudis genètics i de biologia molecular adients.

Entre el 10% i el 20% dels pacients que moren sobtadament o que són recuperats d'una fibril·lació ventricular no tenen malaltia cardíaca estructural demostrable. Aquests pacients són més joves que els que moren sobtadament a causa d'un infart agut de miocardi, a causa d'arítmies ventriculars malignes relacionades amb un infart antic, cardiopatia congestiva o hipertròfica. Una

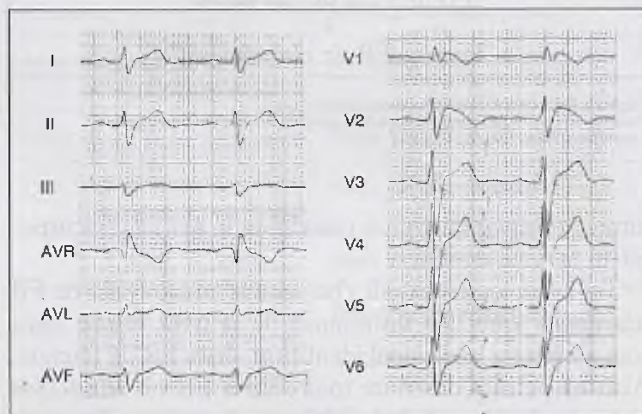


FIGURA 1. Síndrome de Brugada. Electrocardiograma típic de la síndrome de Brugada, amb elevació del segment ST i un patró que sembla un bloqueig de la branca dreta a les derivacions precordials V1 a V3.

de les causes de la mort sobtada que cal considerar en aquests pacients és la síndrome del bloqueig de la branca dreta, elevació del ST de V1 a V3 i mort sobtada (síndrome de Brugada).

Concepte

La síndrome de Brugada és un diagnòstic clínic i electrocardiogràfic que es basa en l'aparició d'episodis de síncope o mort sobtada —recuperada o no— en pacients amb un cor estructuralment normal i amb un patró electrocardiogràfic que mostra una elevació del segment ST a les derivacions precordials V1 a V3, amb una morfologia que sembla un bloqueig de la branca dreta. Els episodis de síncope i de mort sobtada són provocats per crisis de taquicàrdia ventricular polimòrfica ràpida. Aquestes arítmies apareixen de forma inesperada.

Història

El primer pacient amb la síndrome es va identificar l'any 1986. La primera sèrie publicada va aparèixer el 1992. Des d'aquell moment el nombre de pacients identificats arreu del món ha augmentat de manera exponencial. En certs països del Sud-est asiàtic era coneguda una

Correspondència: Dr. Josep Brugada

Hospital Clínic i Provincial

Secció d'Arrítmies

Villarroel, 170

08036 - Barcelona

Tel. 93 227 55 51

Fax 93 451 30 45

Adreça electrònica: jbrugada@medicina.ub.es

Annals de Medicina 2000; 83: 44-46.

alta incidència de mort sobtada entra la població d'homes joves. A Tailàndia aquesta forma de mort era coneguda com Lai Tai (mort durant la son). A les Filipines, com a Bangungut (lament seguit de sobtada durant el son), i com a Pokkuri (mort sobtada inesperada a la nit) al Japó. La incidència d'aquest tipus de mort sobtada es va calcular entre 26 i 38 per 100.000 homes per any. La mort sobtada és la causa més freqüent de mort natural en els homes joves tailandesos. Recentment s'ha reconegut que aquests pacients tenen, de fet, la síndrome de Brugada. La prevalença més gran de la síndrome en algunes àrees geogràfiques es pot explicar per la seva transmissió genètica. Pel seu caràcter hereditari, es pot esperar que en el futur la incidència de la malaltia continuarà creixent.

Etiologia i aspectes genètics

Aquesta síndrome està determinada genèticament. Al voltant del 60% dels pacients tenen una història familiar de mort sobtada, o tenen altres familiars afectats amb la síndrome. El tipus de transmissió és autosòmic dominant. Hi ha una clara major incidència de casos en homes (8:1 en la nostra sèrie), i en algunes àrees com Tailàndia, la malaltia sembla exclusivament d'homes. Els defectes genètics coneguts es localitzen al cromosoma 3 i afecten el canal de sodi cardíac. Fins ara s'han descrit tres mutacions. Una afecta l'exó 28 (error en la lectura); una, l'intró 7 (introducció de dues bases AA), i l'última representa una subtracció d'un nucleòtid A en el gen SCN5A del canal de sodi. Aquestes mutacions són diferents de les trobades en la síndrome de QT llarg i dels locus descrits a la displàsia ventricular dreta.

Incidència

Atès el reconeixement tan recent d'aquesta nova síndrome, és difícil donar dades exactes sobre la seva incidència i la seva distribució en el món. D'acord amb les dades publicades fins ara, la síndrome de Brugada podria ésser la causa més freqüent de mort sobtada en pacients per sota dels 50 anys d'edat sense malaltia cardíaca de base. Fins ara s'han trobat casos en pràcticament totes les àrees del món. Un estudi a la població adulta general japonesa (22.027 individus) va mostrar una incidència del 0,05% d'electrocardiogrames compatibles amb la síndrome (12 casos).

Fisiopatologia

Hi ha encara molts interrogants en el nostre coneixement de la patogènia d'aquesta síndrome. Algunes persones aparentment sanes tenen un electrocardiograma (ECG) característic però no han presentat mai símptomes de síncope, arítmies o mort sobta (pacients asimptomàtics). Aquests poden desenvolupar símptomes de manera brusca, la manera de manifestar la seva malaltia

pot ésser una mort sobtada. Els factors precipitants de les arítmies no són clars. Les arítmies ventriculars són arítmies ràpides, polimòrfiques. Abans de l'episodi els pacients presenten un ritme sinusal normal, sense canvis en la repolarització, o en l'interval QT. Probablement hi ha pacients a qui l'estimulació vagal facilita les arítmies, mentre que en d'altres les arítmies apareixen durant l'estimulació adrenèrgica, i en d'altres sense cap relació amb els canvis en el sistema nerviós autònom. Les arítmies ventriculars s'inicien per diferències en la durada del potencial d'acció entre les cèl·lules epicardíques i endocardíques ventriculars. Un predomini del corrent de potassi transitori a l'epicardi resulta un escurçament de la durada del potencial d'acció per absència de la fase 2. A nivell endocardiàc el potencial d'acció continua essent normal, motiu pel qual es produeix un gradient elèctric en fase 2 que pot resultar en la reexcitació de l'epicardi per l'endocardi en fase 2.

Clínica

La síndrome completa es caracteritza per l'aparició d'episodis de taquicàrdia ventricular polimòrfica ràpida en pacients amb un patró de bloqueig de la branca dreta del segment ST a V1-V3 (Figura 1). Les taquicàrdies polimòrfiques ràpides provoquen episodis de síncope si acaben espontàniament, i la mort sobtada arítmica quan persisteixen.

Hi ha, però, diferents formes de presentació clínica. Hi ha pacients asimptomàtics a qui l'ECG típic de la síndrome es troba per casualitat. En d'altres pacients l'ECG típic es descobreix durant l'estudi d'un familiar amb la síndrome. Hi ha també pacients simptomàtics a qui inicialment s'ha fet el diagnòstic de síncope de causa desconeguda o síncope vasovagal o un diagnòstic de fibril·lació ventricular idiopàtica, a qui la síndrome es reconeix després d'un llarg seguiment quan l'ECG canvia a clarament anormal. El mateix passa en d'altres pacients a qui l'administració de drogues antiarítmiques desemmascara la síndrome. Al final el resultat és el mateix: l'ECG és un marcador de mort sobtada.

Diagnòstic

El diagnòstic de la síndrome és relativament fàcil quan s'enregistra un ECG típic en un pacient recuperat de mort sobtada. L'elevació del segment ST a les derivacions V1 a V3 amb el patró de bloqueig de branca dreta és característic. El patró és diferent de l'observat en la isquèmia aguda del septe, en la pericarditis, en el cas de la formació d'un aneurisma ventricular, i fins i tot en el cas de les anomenades variants normals com la repolarització precoç. Existeixen, però, ECG menys característics que sols són reconeguts pel metge que busca la síndrome. També hi ha pacients amb la síndrome amb un ECG normal en qui es reconeix a posteriori, quan

l'ECG es torna anormal espontàniament o després de l'administració de drogues antiarítmiques.

Pronòstic i tractament

La síndrome de Brugada és una malaltia maligna. En pacients que pateixen de síncope i en pacients recuperats de mort sobtada, la incidència d'un nou episodi de fibril·lació ventricular és molt elevada: una tercera part dels pacients presenta una recurrència dins dels dos primers anys. El pronòstic dels pacients asimptomàtics és el mateix. Malgrat que no han presentat cap símptoma, una tercera part dels pacients a qui es va descobrir l'ECG de la síndrome per casualitat, desenvolupa un episodi de fibril·lació ventricular dins dels dos anys següents al diagnòstic. El pronòstic, però, és excel·lent si els pacients reben un desfibril·lador implantable. El desfibril·lador reconeix i acaba efectivament els episodis de fibril·lació ventricular.

Des del punt de vista pronòstic sembla que existeixen quatre grups de pacients: 1) pacients simptomàtics a qui s'ha d'implantar un desfibril·lador; 2) pacients asimptomàtics amb una història familiar de mort sobtada a qui s'ha d'implantar un desfibril·lador; 3) pacients asimptomàtics sense història familiar, induïbles durant l'estudi electrofisiològic, també candidats al desfibril·lador; i 4) pacients asimptomàtics sense història familiar,

no induïbles, en qui probablement no és necessari cap tractament. Aquestes estratègies poden, però, canviar el futur en funció dels resultats de les recerques que s'estan portant a terme.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 513-516.
2. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
3. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3: A marker for sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-460.
4. Bjerregaard P, Gussak I, Antzelevitch C. The enigmatic ECG manifestation of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 109-110.
5. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
6. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070.
7. Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595-2600.