



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Brugada syndrome : clinical and pathophysiological aspects

Meregalli, P.G.

Publication date
2009

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Meregalli, P. G. (2009). *Brugada syndrome : clinical and pathophysiological aspects*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Hoewel er sinds de eerste beschrijving van het Brugada Syndroom grote voortgang is geboekt, blijven vele aspecten van deze intrigerende ziekte onduidelijk en onderwerp van internationale discussie. In dit proefschrift worden verschillende klinische aspecten van het Brugada syndroom belicht, van diagnose tot klinische eigenschappen van verschillende subgroepen, en tenslotte de behandeling. Er wordt gedetailleerd aandacht besteed aan de genetische achtergrond die bestaat uit mutaties in het *SCN5A* gen, dat codeert voor het cardiale natriumkanal.

In **Hoofdstuk 1** worden de demografische en klinische gegevens van het Brugada syndroom beschreven. Er wordt een overzicht gegeven van gebieden waar dit syndroom endemisch is, het typische electrocardiografisch (ECG) patroon (inclusief de differentiaaldiagnose en het effect van verschillende typen medicatie op het ECG), en een gedetailleerde beschrijving van het klinisch fenotype. Het *SCN5A* gen speelt een belangrijke rol in de genetische achtergrond van het Brugada syndroom. Het proteïne waarvoor dit grote gen codeert speelt een cruciale rol in de initiële fase van de cardiale actiepotentiaal. Het natriumkanal geeft met zijn voltagesensor aanleiding tot de depolarisatie die de cardiale myocyten activeert en is verantwoordelijk voor voortgeleiding van het elektrisch signaal in het hart. Recentelijk zijn ook mutaties in andere genen gevonden. Deze genen, zoals *GPD1L*, kunnen, net als mutaties in het *SCN5A* gen, de amplitude van natriumstroom (I_{Na}) beïnvloeden. Daarnaast zijn er mutaties gevonden in genen die coderen voor calciumkanalen (*CACNA1c/CACNB2b*) en kaliumkanalen (*KCNE3*) die actief zijn gedurende de eerste fase van de actiepotentiaal.

223

In **Hoofdstuk 2** wordt de diagnostiek omtrent Brugada patiënten besproken. De waarde en veiligheid van provocatietests om het typische ECG-patroon (type I ECG) uit te lokken wordt bestudeerd. In een populatie van 160 patiënten die een provocatietest met flecainide -een klasse IC antiaritmicum- ondergingen, toonden wij aan dat deze diagnostische test veilig is, vooropgesteld dat de test wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen zoals beschreven in het Eerste Consensus rapport. Dit wil zeggen dat we geen enkele gevaarlijke ventriculaire aritmie konden vaststellen, hoewel in de literatuur enkele gevallen van 'incessant' ventriculaire tachycardie werden beschreven die optraden tijdens infusie van natriumkanal

blokkers. De verklaring voor deze discrepantie kan wellicht worden gevonden in de door ons gebruikte selectiecriteria ten aanzien van patiënten die voor deze test in aanmerking kwamen en de criteria die ons aanleiding gaven de infusie van flecainide te staken. We stelden tevens vast dat de gebruikte flecainide-test een goede diagnostische waarde heeft, met een hoge positief voorspellende waarde (96%) en een sensitiviteit van 77% en 88%, respectievelijk. Deze resultaten werden verkregen in een populatie van 110 patiënten die genotypering hadden ondergaan, waarin we de uitkomst van het genetisch onderzoek als gouden standaard beschouwden. Ten slotte vonden we een hoog percentage positieve tests door ECG onderzoek van de derde intercostaalruimte, een eenvoudig onderzoek dat de sensitiviteit van de flecainide provocatietest kan verbeteren.

In **Hoofdstuk 3** wordt een controversieel onderwerp besproken: het mechanisme dat ECG-veranderingen en aritmieën veroorzaakt in het Brugada syndroom. De twee meest gangbare theorieën die de ST-elevaties pogen te verklaren worden uitvoerig besproken. Beide zijn compatibel met de vermindering van natrium stroom (I_{Na}) die wordt veroorzaakt door *SCN5A* mutaties en gaan uit van re-entry als oorzaak van ventriculaire aritmieën. De eerste theorie stelt dat er in de rechter ventrikel een inhomogene verkorting van de actiepotentiaal (AP) c.q. inzakking van het AP-plateau bestaat die het gevolg is van een onbalans tussen I_{Na} en de transient outward kalium stroom (I_{to}) gedurende fase I van de AP. Er zijn aanwijzingen dat I_{to} expressie in de transmurale lagen van de rechter ventrikel inhomogeen is en dit verklaart waarom alleen de epicardiale cellen een drastische verkorting van de AP vertonen, terwijl in de endocardiale cellen de oorspronkelijke AP-duur blijft gehandhaafd. Dit verschil in AP-morfologie veroorzaakt een spanningsverschil tussen het endocard en het epicard die de karakteristieke ST-afwijkingen veroorzaakt in afleidingen die dicht bij de RVOT zijn gelokaliseerd. De tweede theorie stelt dat ST-elevaties in het Brugada syndroom het gevolg zijn van geleidingsvertraging in de RVOT. Dit betekent dat epicardiale en endocardiale cellen asynchroon worden geactiveerd. Geleidingsvertraging wordt bij patiënten met het Brugada syndroom vaak en in alle hartcompartimenten aangetroffen, voornamelijk in dragers van genmutaties. In experimentele studies vertonen alle *SCN5A* mutaties die in verband worden gebracht met het Brugada syndroom

een vermindering van de piek I_{Na^+} die wordt veroorzaakt door verlaging van de hoeveelheid natriumkanalen in de celmembraan of veranderingen in het aktivatie/inaktivatie proces van het kanaal. Wij postuleren dat het type *SCN5A* mutatie een significant effect heeft op het klinisch fenotype.

In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten van een internationale retrospectieve studie besproken, waarin de associatie tussen het type mutatie, een truncatie mutatie enerzijds dan wel een missense mutatie anderzijds, en de klinische toestand van 147 mutatiedragers wordt bestudeerd. Wij vonden dat dragers van een truncatie mutatie een hoger risico hebben om symptomatisch te worden, een ernstiger fenotype vertonen, en een drastische vermindering van geleidingsreserve laten zien die gelijk op gaat met de hoeveelheid ST-elevatie. Het lijkt daarom alsof de mate van geleidingsvertraging niet alleen een bijrol vervult, maar ook gevolgen heeft voor de prognose van Brugada syndrom patiënten. Deze bevinding kan van cruciaal belang zijn, met name bij patiënten met minder uitgesproken ST-elevatie, zoals bijvoorbeeld vrouwen.

In **Hoofdstuk 5** worden gegevens bijeengevoegd van drie klinische studies en een case report die de belangrijkste karakteristieken van het Brugada syndroom beschrijven in verschillende patiëntengroepen.

Ten eerste werd onderzocht of het Brugada syndroom voorkomt in kinderen, een patiëntengroep waarin het voorkomen van ECG-veranderingen en/of ventriculaire ritmestoornissen mogelijk wordt onderschat vanwege het feit dat routine ECG's minder vaak worden gemaakt bij kinderen jonger dan 16 jaar. We verzamelden gegevens van 30 aangedane kinderen uit 13 tertiaire ziekenhuizen in Nederland, Frankrijk en Duitsland, en stelden vast dat -net als bij volwassen mannen- het vertonen van een spontaan type I ECG geassocieerd is met een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen. Ook komen bij kinderen koortsende ziekten vaker voor, hetgeen leidt tot een verhoogd risico op aritmieën. Daarom is het van eminent belang dat ouders van aangedane kinderen geïnformeerd zijn over de noodzaak van het direct behandelen van koorts. In het geval van bewustzijnsverlies moeten kinderartsen denken aan hemodynamische instabiliteit als gevolg van ventriculaire ritmestoornissen en niet alleen aan vaker voorkomende, meer benigne ziektebeelden zoals koortsstuipen. Wat betreft sexeverschillen in het Brugada

syndroom kunnen we vaststellen dat die zich niet voordoen op kinderleeftijd. Op latere leeftijd, als hormoonverschillen zijn opgetreden, ontwikkelen mannen en vrouwen met het syndroom van Brugada specifieke klinische verschijnselen. In het algemeen gaat men ervan uit dat aangedane vrouwen minder symptomatisch worden dan mannen. Uit de resultaten van de studie die wordt beschreven in hoofdstuk 5.2, waarin uitgesproken symptomatische vrouwen worden bestudeerd, concluderen wij dat vrouwen inderdaad een lager risico op aritmieën vertonen dan mannen. Echter, de incidentie van het Brugada syndroom in vrouwen kan ook juist worden onderschat vanwege hun verschillende presentatie, zowel klinisch als electrocardiografisch. Het 'coved-type' type I ECG komt minder vaak voor bij vrouwen, en de mate van ST-elevatie is meestal minder, in vergelijking met mannen. Zelfs voorafgaand aan een ritmestoornis lijkt de ST-elevatie niet toe te nemen of van vorm te veranderen, zoals wel beschreven is bij mannen. Een merkwaardige eigenschap van het Brugada syndroom is dat de ernst van het fenotype in sterke mate wordt beïnvloed door lichaamstemperatuur. In hoofdstuk 5.3.1 wordt het voorkomen van koorts-geïnduceerde symptomen beschreven in de populatie met het Brugada syndroom die in ons instituut wordt gezien. Vergelijkbaar met wat we eerder bij kinderen beschreven, laten we zien dat koorts een belangrijke rol speelt in het uitlokken van ritmestoornissen. Dit lijkt meer samen te hangen met temperatuur-geïnduceerde veranderingen in de biofysische eigenschappen van natriumkanalen dan met het optreden van tachycardie bij koorts. Tenslotte wordt in dit hoofdstuk een unieke ziektegeschiedenis vermeldt van een jongeman die 's nachts werd gereanimeerd en bij wie therapeutische hypothermie het electrocardiografische kenmerk van het Brugada syndroom maskeerde.