

Dynamiske ekg-forandringer ved Brugada-syndrom, en overset diagnose?

Læge Jacob Tfelt-Hansen, overlæge Jesper Hastrup Svendsen, cand.scient. Jacob Hofman-Bang, overlæge Ole Amtrup, afdelingslæge Michael Christiansen & professor Stig Haunsø

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Kardiologisk Klinik B, Copenhagen Heart Arrhythmia Research Center (CHARC), og Statens Serum Institut, Markørlaboratoriet, Klinisk Biokemisk Afdeling

Pludselig uventet hjertedød forekommer hos omkring 8.000 danskere pr. år, hyppigst på grund af forudgående hjertesygdom. En mindre hyppig årsag til pludselig død er primær elektrisk hjertesygdom forårsaget af mutationer i et eller flere af de gener, der koder for ionkanalproteiner. Brugada-syndrom er en sådan primær elektrisk sygdom. Brugada-syndrom har en incidens på fem pr. 10.000 indbyggere, dog varierende afhængig af etnicitet [1]. Mænd er i forhold til kvinder i overvægt i forholdet 8:1 [1]. Brugada-syndrom blev beskrevet i 1992 af brøderne *Brugada* hos en serie på otte patienter [2]. Det diagnostiske særkende for Brugada-syndrom er ST-elevationer i de højre prækordiale afledninger (V₁-V₃) i et 12-aflednings-elektrokardiogram (ekg) uden anden årsag. Et af følgende syv positive fund skal være til stede: dokumenteret ventrikelflimren, selvdeterminerende polymorf ventrikeltakykardi, familieanamnese med pludselig hjertedød (under 45 år), familieanamnese med ekg-forandringer af typen *coved*, elektrofysiologisk inducerede ekg-forandringer, besvimelse eller natlig agonal respiration. Der findes tre typer ST-elevationer i V₁-V₃, der er suspekter for Brugada-syndrom, og den enkelte patients ST-elevationer kan veksle mellem disse for-

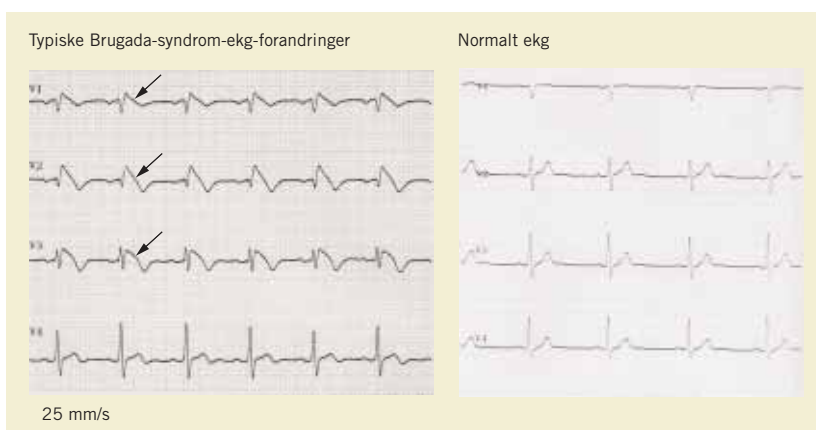
mer. Ved elektrofysiologisk undersøgelse vil et type I C-antiarytmikum ofte demaskere normale eller ikkeklassiske Brugada-syndrom-ekg-forandringer. Et tidligere tilfælde af Brugada-syndrom er blevet beskrevet i Ugeskriftet [3].

Sygehistorier

Vi præsenterer her tre sygehistorier, der illustrerer, hvor bredt et spektrum Brugada-syndromet udgør.

I. En 35-årig mand blev vurderet, da han skulle være knoglemarvsdonor. Et rutine-ekg viste ST-elevationer i V₁-V₂. Ved en elektrofysiologisk undersøgelse under stimulation med klasse I C-antiarytmikum blev polymorf ventrikulær takykardi induceret. Patienten opfyldte således kriterierne for Brugada-syndrom. Forældrene var sunde og raske. Patientens ene bror havde haft generaliserede kramper; mens den anden var nærbesvimet. Ekg hos disse familiemedlemmer var normale. Da patienten havde et strukturelt normalt hjerte og ikke havde andre årsager til ST-elevationerne blev SCN5A-genet screenet for mutationer. Testen var negativ. Da patienten ikke havde haft nærsynkope eller synkope, blev han ikke behandlet med implanterbar kardioverter defibrillator (ICD)-enhed. Han var efterfølgende knoglemarvsdonor og blev fulgt ambulant.

II. En 53-årig mand med kendt type 2-diabetes mellitus blev indlagt med pneumoni. Som følge af ST-elevationer i V₁-V₃ viderehenvistes han på mistanke om akut, højresidigt myokardieinfarkt til akut perkutan koronarintervention, hvorved der blev påvist normale koronarkar. Ved en elektrofysiologisk undersøgelse blev der induceret *non-sustained* ventrikulær takykardi med besvimelse. Et ekg viste efterfølgende intermitterende normal konfiguration og konfiguration som ved



Figur 1. To ekg'er på patienten fra sygehistorie II. Det første viser klassisk Brugada-syndrom-konfiguration (markeret med pile), og det andet – taget ved en anden lejlighed – viser helt normale forhold.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Brugada-syndrom (**Figur 1**). Patienten opfyldte således kriterierne for Brugada-syndrom. Familieanamnesen var upåfaldende. Screening af mutationer i SCN5A-genet var negativ. Patienten blev efter udskrivelsen fulgt ambulant uden ICD-behandling.

III. En 49-årig mand blev indlagt efter pulsløs besvimelse, og der var mistanke om akut myokardieinfarkt. Et ekg viste ST-elevationer i V₁-V₃. Patienten blev trombolyseret. Ekg, koronararteriografi, magnetisk resonans-skanning og koronarenzymundersøgelser viste alle normale forhold. Ved en elektrofysiologisk undersøgelse fremkom reproducerbar ventrikel-flimmer. Patienten blev derfor behandlet med ICD-enhed. Genetisk testning for mutationer i SCN5A-genet gav negativt resultat.

Diskussion

Det er karakteristisk for Brugada-syndrom, at patientens ekg-forandringer er dynamiske, og det kan derfor være tilfældigt, om sygdommen diagnosticeres hos patienter med syndromet. Patienten i sygehistorie 1 var asymptomatisk, hvilket har en benign prognose. Mens der ved aborteret pludselig død er en risiko for tilbagefald på 69% [4]. Brugada-syndrom er ofte familier med autosomal dominant arvegang og i 10-30% af til-

fældene skyldes sygdommen en funktionelt betydende mutation i SCN5A, en depolariserende natriumkanal [1]. Mutationerne er typisk af typen *loss-of-function*, hvilket vil sige, at kanalen virker dårligere end normalt [1]. De øvrige 70-90% af sygdomstilfældene – som i de beskrevne sygehistorier – kan p.t. ikke forklares genetisk. Vi og andre grupper er ved at teste patienter med Brugada-syndrom for defekter i kandidatgener.

På grund af de dynamiske og ukarakteristiske ST-elevationer illustreret i de tre ovenstående sygehistorier er denne potentielt dødelige sygdom formentlig underdiagnosticeret.

Korrespondance: *Jacob Tfelt-Hansen*, Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Kardiologisk Klinik B, Hjertecentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: tfelt@dadlnet.dk

Antaget: 1. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Antzelevitch C. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:177-85.
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;20:1391-6.
3. Larsen CT, Pehrson SM, Lu F et al. Højresidigt grenblok, ST-segment-elevation og pludselig hjertedød. *Ugeskr Læger* 1999;161:1120-2.
4. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al. 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.

100 år med hormoner: fysiologen Ernest H. Starlings introduktion af hormonbegrebet og den manglende nobelpris

Professor Jens H. Henriksen

H:S Hvidovre Hospital,
Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling 239

»Rapidly cutting off a further piece of jejunum he rubbed its mucous membrane with sand in weak HCl, filtered, and injected it into the jugular vein of the animal. After a few moments the pancreas responded by a much greater secretion than had occurred before. It was a great afternoon«. Sådan erindrer lægen *Sir Charles Martin* fysiologerne *Bayliss* og *Starlings* opdagelse af det første hormon, sekretin, i 1902 [1, 2]. Dette er et af de betydelige gastrointestinale forskningsresultater, for hvilke lægen *Ernest Henry Starling* (1866-1927) erindres i dag. Andre er væsentlige pionerarbejder om hjertets elektriske aktivitet, herunder de første elektrokardiogrammer (EKG'er) fra mennesker, den

transkappillære væskedynamik (mekanismerne ved ødem og lymfedannelse), gastrointestinal motilitet (peristaltik) og *Starlings* hjertelov [2, 3].

Starling introducerede betegnelsen »hormon« og den hormonale regulering i en serie foredrag (*Croonian lectures*) på Royal College of Physicians i London fra den 20. juni 1905. Disse foredrag blev publiceret i *The Lancet* samme år [4]. Fysiologen *William Hardy* havde inviteret *Starling* til middag på Caius College i Cambridge. Her diskuterede de en betegnelse for stoffer frigjort til blodstrømmen med virkning andetsteds i organismen. Ved denne lejlighed henvendte *Starling* og *Hardy* sig til den klassiske filolog *W.T. Vesey*, som foreslog det græske ord for at »excitere og vække« [2, 3, 5]. Ved den første Croonian-forelæsning anvendte *Starling* denne betegnelse: »These chemical messengers, however, or hormones (from ὁρμῶν, I excite or arouse) as we might call them« (**Figur 1**) [4]. Ordet hormon (kemisk meddeler, kemisk korrelat, kemisk refleks) blev såle-