

Paciente masculino de 32 años que presenta episodio sincopal, con sospecha de síndrome de Brugada – 2003

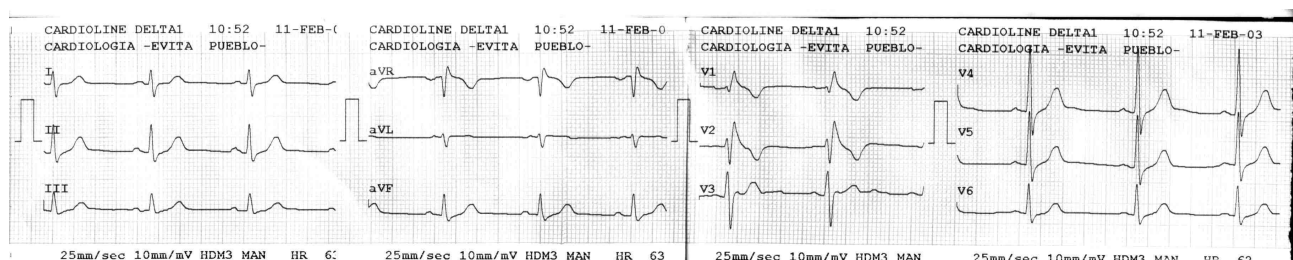
Dr. Néstor Gorini

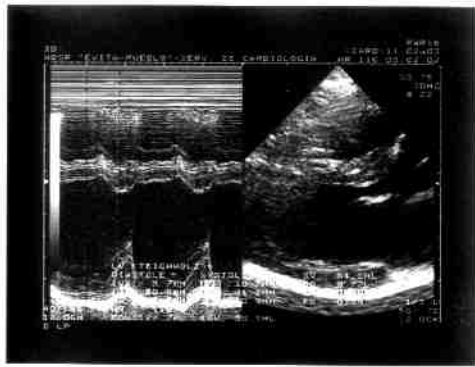
Se trata de un paciente de 32 años, que niega todo tipo de afecciones y síntomas hasta que, hace dos días, presenta un cuadro de síncope mientras se encontraba en reposo (no durmiendo, solo en reposo), y que ocasionó un traumatismo de cráneo con herida en región occipital que mereció cuatro puntos de sutura. Si bien el paciente negaba todo tipo de antecedente nosológico y síntoma, su esposa refirió que, en algunas oportunidades, él le había referido haber presentado palpitaciones. Por otro lado, su madre nos comentó que desde pequeño presentaba un Bloqueo de Rama Derecha. El examen clínico, no arrojó datos positivos. Se realizaron dos ecocardiogramas, ninguno de los cuales arrojó un diagnóstico certero. Uno de ellos, el realizado por alguien de menor experiencia en la técnica respecto a quien realizó el otro estudio, presentó ciertas dudas respecto a la refringencia observada en el ángulo diedro formado por la pared posterior del VD y el septum interventricular, como así también, la impresión de que el Ventrículo derecho presentaba un tamaño ligeramente mayor al normal. El otro estudio ecocardiográfico, realizado en forma dirigida para detectar patología del VD, no formuló tales apreciaciones y, como decía antes, fue realizado por manos más experimentadas. Yo pongo a vuestra disposición, el ECOCG que generó dudas, y en el cual, la imagen de cuatro cámaras muestra el VI en posición contraria a la utilizada habitualmente (vicio técnico).

Sin embargo, el ECG de 12 derivaciones nos dejó alguna duda.... ¿Que opinan Uds. acerca de ese ECG? Por supuesto que también esperamos todos los comentarios que quieran formularnos y que, obviamente, agradeceremos.

Saludos para todos Uds. de todo nuestro Servicio.

Néstor Gorini





OPINIONES DE COLEGAS

Estimados colegas: El ECG cumple varios criterios para pensar en síndrome de Brugada. Qtc normal, QRS que morfológicamente impresiona como bloqueo de rama derecha, pero cuyo ancho no excede los 0,10 segundos, una imagen que impresiona típica de bloqueo de rama derecha en precordiales derechas (valga la redundancia), con punto J elevado y ST descendente.

Si bien presenta ondas S en precordiales izquierdas y en Di y AVL, no impresionan lentificadas con respecto al resto del trazado. Más bien diría que es un Brugada con rotación horaria en el plano frontal.

Dr. Carlos E. Fullone

Creo-me que se trata de una enfermedad de Brugada.

A.Carvalho,MD

Prezado Dr. Nestor Gorini, tenta responder ao caso apresentado de paciente, 32 años com episódio único de síncope em repouso e palpitações com ECG desde criança com patente de BRD.

O Dr. Carlos Fullone acaba de comentar que o ECG cumpre com os postulados para diagnóstico suspeito de doença de Brugada, com o qual, eu também concordo. Porém, este diagnóstico esbarra com a presença no ecocardiograma, para mim claro, com refringência aumentada em VD e parede posterior de VE. Por definição, a doença de Brugada não pode ter cardiopatia estrutural, trata-se de uma canalopatia que forma parte das assim chamadas doenças elétricas primárias como a Fibrilação ventricular idiopática genuína e as síndromes do QT longo. Portanto, prezado Carlos Fullone, mesmo que o ECG este "disfarçado" ou "mascarado" de Brugada, não é possível este diagnóstico com um ECO que mostra cardiopatia orgânica ou estrutural.

Sugiro ao colega Gorini que faça um ecocardiograma de boa qualidade, se possível, transofágico. Como trata-se de um caso excepcionalmente interessante, acredito que deva fazer todo o esforço para obter um estudo de ressonância nuclear magnética. Eu tenho a clara convicção que estamos perante um caso de displasia arritmogênica do ventrículo direito.

Nesta entidade, o ECG pode apresentar aspectos muitos semelhantes com os de Brugada sendo que o BIRD é observado em 1/5 dos pacientes, por outra parte, a onda T negativa em V1 e V2 é outra característica descrita na displasia arritmogênica. Adicionalmente, a pequena elevação observada no início do segmento ST em V2, me sugere uma onda epsilon. Tanto é assim, que durante muitos anos os autores de Pádua, Itália negavam a existência do Brugada, e postulavam que a doença de Brugada, na realidade seria uma forma menor de displasia arritmogênica do ventrículo direito.

CONCLUSÃO: Como deveríamos proceder com esse paciente ?

1) Coleta de sangue e envio para análise genética ao Dr. Ramón Brugada, no seguinte endereço:
Masonic Medical Research Laboratory 2150 Bleecker Street Utica, N.Y. 13501 (315) 735-2217

Fax: (315) 735-5648

Em caso de tratar-se de uma DAVD, poderíamos encontrar:

- 1) DAVD tipo 1: o locus afetado foi mapeado no cromossomo 14 (14q23-q24) sendo o símbolo do gene ARVD1;
- 2) DAVD tipo 2: o locus afetado foi mapeado no cromossomo 1 (1q42-q43) sendo o símbolo do gene ARVD2. (OMIM 600996) autossômica dominante. Recentemente se ha identificado uma mutação RYR2 em quatro famílias independentes. A proteína RyR2 nas células miocárdica ativadas pelo cálcio iônico Ca^{2+} , induz a liberação do cátion desde o reticulosarcoplasma ao citosol. A proteína RyR2 é o equivalente a proteína receptor de ryanodina do músculo esquelético conhecido como RyR1. O receptor do músculo esquelético ryanodina tiene un papel na hipertermia maligna, e na susceptibilidade na doença central core (central core disease (CCD)) (Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001;10:189-94).
- 3) DAVD tipo 3: que afeta o cromossomo 14 (14q12-q22) sendo o símbolo do gene ARVD3; (McKenna, W. J. e col.; *Br. Heart J.* 71:215-8, 1994).
- 4) DAVD tipo 4: o locus afetado foi mapeado no cromossomo 2 com alterações no braço longo (2q32.1-q32.3) sendo o símbolo do gene ARVD4; (Rampazzo A, Nava A Miorin M, et al. ARVD4 a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 45: 259, 1997)
- 5) DAVD-5: o locus afetado foi mapeado no cromossomo 3 mais localizado num locus diferente do da SB, o 3p23. sendo o símbolo do gene ARVD5; (Ahmad F, Li D, Karibe A, et al: Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 98:2791,1998).
- 6) DAVD-6: o locus afetado foi mapeado no cromossomo 10 (10p12p14); sendo o símbolo do gene ARVD5;
- 7) Finalmente uma variedade não classificada que afeta o cromossomo 17 (17q21) associado a queratoderma palmoplantar não epidermolítica com cabelos lanosos. (Coonar A, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, et al.: Gene for arrhythmogenic right cardiomyopathy with diffuse nonepidermolitic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation*, 1998; 97: 2049-2058)

Em 65% dos casos são esporádicos e no terço restante familiares. Em algumas regiões da Itália observa-se com elevada incidência: 0,4% .

2) Realizar ECO transofágico

Pode mostrar alterações na cinética e diâmetro ventricular direito:

- a) dilatação de AD e VD nas formas difusas.
- b) aumento do diâmetro diastólico e sistólico final.
- c) discinesia apical ou ínfero-basal.
- d) aneurisma lateral do VD próximo da válvula tricúspide.

Não existe consenso quanto a capacidade do método para diagnosticar quadros incipientes. Assim, alguns autores referem que apenas possui valor em quadros mais expressivos, ao passo que outros, referem a possibilidade diagnóstica mesmo nos assintomáticos (Scognamiglio, R. e col.; Eur. Heart J. 10(supplD):27-8, 1989). A abordagem trasesofágica tem sido proposta com sucesso (Monducci I, Tomasi C, Bacchi M, Menolzzi C. Usefulness of Biplanar Transesophageal Echocardiography in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: Clinical Experience with Seven Cases. Echocardiography. 1996 13):1-8).

3) Realizar ressonância:

Método sofisticado de elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico (Blake, L. M. e col.; A. J. R. 162:809, 1994).

Trata-se da melhor técnica de imagem para demonstrar as alterações anatômicas e funcionais do VD.

Apresenta os seguintes critérios diagnósticos: (Midiri, M. e col.; Eur. Radiol. 7:307-12, 1997).

- a) brilho intenso na parede ventricular direita pela substituição das células miocárdicas (áreas de alta densidade) por tecido fibroadiposo no triângulo da displasia: infundíbulo, região apical e póstero-diafragmática.
- b) dilatação ventricular direita e crescimento atrial direito.
- c) ectasia na via de saída do ventrículo direito.
- d) imagens discinéticas do ventrículo direito.
- e) possibilidade de detectar os casos com acometimento do ventrículo esquerdo.

4) Realizar Holter;

Útil para estudar as características da TV, das extra-sístoles ventriculares e as eventuais taquicardias supraventriculares. Estas últimas, presentes em 24% dos casos (Tonet, J. L. Am. J. Cardiol. 67:1153, 1991).

5) Realizar ECG de alta resolução;

ECG de alta resolução (ECGAR): quase sempre alterado, porém, pode ser normal nos casos localizados mesmo em pacientes com TV.

A sensibilidade do método seria da ordem de 85% (Leclercq, J. F. e col.; Ann. Cardiol. Angeiol. 39:281-5, 1990).

Observou-se melhora da sensibilidade com manutenção da especificidade combinando a análise pelo domínio do tempo e da frequência (Kinoshita, O.; e col; (Circulation, 91:715-21,1995).

Os elementos típicos do método estão caracterizados por potenciais tardios que significam área de condução lenta e heterogênea.

Pode revelar potenciais tardios de baixa amplitude e alta frequência filtrado no final do QRS.

São critérios de positividade do ECGAR:

- 1) Raiz quadrada da voltagem média dos 40ms. finais do QRS filtrado inferior a 20uV. (normal superior a 20uV.). É o que os angloaxones denominam RMS (Root Mean Square).
- 2) Duração total dos sinais elétricos de baixa amplitude superiores a 40uV no final do QRS filtrado. Conhecido como LAS: Low Amplitude Signal. (Normal inferior a 40uV).
- 3) Duração total do complexo QRS filtrado (QRSF) superior a 114ms. Normal inferior a 114ms.).

A presença de duas ou mais variáveis alteradas considera-se o ECGAR positivo.

Podem existir arritmias por reentrada.

5) Realizar estudo invasivo eletrofisiológico

Pela estimulação ventricular programada pode-se induzir ou terminar a TV procedente do ventrículo direito (com morfologia de BRE).

Identificação no endocardio dos de potenciais tardios de alta frequência e baixa amplitude (<1Mv).

6) Biopsia endomiocárdica

Permite determinara a substituição do tecido miocárdico pelo fibrogorduroso.

Pode ser:

- a) per-operatória.
- b) post-mortem.
- c) por cateter: dificultada porque as alterações predominam na parede livre e não no septo, local habitual da biópsia por esta técnica.

Descrevem-se duas variedades anatomopatológicas: (#): Basso, C. e col.; Circulation 94:983-91,1996

Formas histopatológicas da displasia do ventrículo direito (#)

A) Forma fibrogordurosa: acomete septo, VE, a espessura septal é menor (2,9 +- 1) aneurisma do VD quase em 80% dos casos e miocardite focal em 100%.

B) Forma gordurosa: não acomete o septo nem o VE, a espessura septal é maior (4,2+- 1,2) raramente há aneurisma do VD (8%) e a miocardite focal é rara (17%).

Concluindo ao meu ver, existe elevada possibilidade de ser tratar de uma DAVD.

Recentemente Mc Kenna, W. J. e col.; postulam os chamados critérios maiores e menores, úteis para o diagnóstico.

A presença de:

- a) dois critérios maiores e um menor;
- b) um maior e dois menores ou;
- c) quatro menores.

fazem o diagnóstico da doença (Mc Kenna, W. J. e col.; Br. Heart J. 71:215-8, 1994).

Critérios maiores

- 1) significativa dilatação segmentar do VD;
- 2) o sinal anterior associado a redução da FE do VD com VE indene ou apenas discretamente comprometido;
- 3) acinesia ou discinesia aneurismática do VD;
- 4) substituição do miocárdio por tecido fibroadiposo à biópsia;
- 5) presença de ondas épsilon. (Metzger, J. T. Am. J. Cardiol. 72:964, 1993 no fim do QRS e início do ST (ponto J,) ostensíveis de V1 a V3 e nas derivações do plano frontal e que traduzem a ativação retardada do VD (Fontaine, G. e col. Jp. Circ. J. 48: 515-38, 1984)
- 6) QRS prolongado (maior do que 110ms) de V1 a V3.
- 7) existência de displasia na família confirmado pela cirurgia ou necropsia.

Critérios menores

- 1) discreta dilatação difusa do VD e/ou redução da FE do VD com VE normal;
- 2) discreta dilatação segmentar do VD;
- 3) onda T negativa de V1 a V4 em menor de 12 anos na ausência de bloqueio de ramo direito;
- 4) presença de potenciais tardios no ECG de alta resolução (ECGAR).
- 5) TV-S ou TV-NS com morfologia de BCRE;

6) mais de 1000 extra-sístoles ventriculares no Holter de 24h;

7) história familiar de morte súbita antes dos 35 anos devido a displasia de VD suspeita e diagnóstico clínico baseado nesses critérios.

G Grato.

Andrés R- Pérez Riera

Estimado Dr. Andrés R. Perez Riera:

En primer lugar, muchas gracias por vuestros comentarios e informaciones.

Procederé a responder a algunos de ellos:

a) Holter: No se registró ni una sola Extrasístole Ventricular ni alteraciones u oscilaciones en el segmento ST-T. El BRD se mantuvo fijo e invariable.

Sólo se registraron Extrasístoles Supraventriculares Aisladas (220 en 24 horas). Tampoco ocurrieron trastornos de conducción AV.

Una pregunta: ¿No sería extraño que una Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho no produzca ni una sola Extrasístole Ventricular en todo un día?

b) Ecocardiograma: Se realizó un nuevo estudio, esta vez, por un tercer operador. (Quiero destacar que, en ninguno de los tres casos, el operador tiene una experiencia menor a los 1000 ecocardiogramas)

¿que ocurrió con esta tercer opinión? Dijo que el VD no está dilatado y que la motilidad parietal es normal. No obstante, coincidió en la existencia de una zona hiperrefringente en la región posterobasal, próximo a válvula tricúspide.

c) Como "curiosidad", se le realizaron precordiales derechas altas, observándose una "exageración" de las alteraciones del segmento ST, principalmente, en V3.

En breve estarán en la página los nuevos registros de ECG y EcoCG.

Bueno...

La semana próxima está planificada la realización de: Ecocardiograma Transesofágico. No obstante, como creemos que las dudas respecto a las imágenes pueden persistir, se le solicitó un RMN.

Asimismo, también se intentará una ECG de señal promediada. En nuestro servicio se descartó, y el Dr. Perez Riera tampoco lo comentó, la necesidad de realizar ECG con ajmalina o flecainide, ni ninguna otra prueba farmacológica o de otro tipo.

En cuanto estos estudios estén realizados, sus resultados le serán de inmediato puestos en conocimiento.

Intentaré ponerme en contacto con el Dr. Brugada, a través de las direcciones de email que me ha facilitado, para remitirle muestras de material genético.

Esta debate entre DAVD y Sd. Brugada, es el mismo que se ha dado en nuestro Servicio

Reitero mi agradecimiento por vuestros comentarios e información, al igual que a las opiniones de los Dr. Fullone y Carvalho.

Mis más sinceros saludos:

Néstor Gorini

Prezado Dr Néstor Gorini:

Passo a responder a suas perguntas:

Holter: ausência de arritmias ventriculares por longos períodos pode acontecer, por tanto não seria estranho. Estudos de Holter prolongado (48h) realizados pelo grupo de Padua (Corrado e col.) verificaram ausência de arritmias ventriculares significativas em 12% dos casos.

Quanto ao fato de encontrar arritmias supraventriculares raras tem sido descrito em ambas entidades tanto no Brugada quanto na DAVD.

A presença de zona hiperrefringente na região póstero-basal é algo de extrema importância mesmo na ausência de discinecia. A DAVD está caracterizada pela substituição segmentar do miocárdio ventricular direito por tecido fibroadiposo no chamado triângulo da displasia: infundíbulo, região apical e póstero-diafragmática, que em certos casos pode acometer até o ventrículo esquerdo. Existem formas menores ou "canceled forms" que não mostram discinecia. Sem dúvida o transesofágico e a RNM tirarão esta dúvida em forma definitiva.

Outra coisa importantíssima: o paciente que origem tem? é branco, amarelo ou de outra raça. Na Argentina a imensa maioria é caucasiana e muitos deles Italianos. O que importa neste caso é saber se o paciente é de ascendência Italiana em especial se procede do Nordeste da Itália, da região de Vêneto. Nesta área, a DAVD é endêmica, tanto é assim que atletas italianos tem como causa primeira de morte súbita a DAVD e não a MH como no resto do mundo. Na Argentina em Berasategui acredito que tenha muita gente com procedência da bota. Por tanto gostaria que me diga se os ancestrais do paciente são da Itália, e se positivo se próximos de Vêneto. Caso assim seja a possibilidade de DAVD é extremamente elevada. Veja este artigo dos autores Italianos de Padua que confirma meu comentário:

Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998 Aug 6;339(6):364-9 Department of Cardiology, University of Padua, Italy.

BACKGROUND: For more than 20 years in Italy, young athletes have been screened before participating in competitive sports. We assessed whether this strategy results in the prevention of sudden death from hypertrophic cardiomyopathy, a common cardiovascular cause of death in young athletes. **METHODS:** We prospectively studied sudden deaths among athletes and nonathletes (35 years of age or less) in the Veneto region of Italy from 1979 to 1996. The causes of sudden death in both populations were compared, and the pathological findings in the athletes were related to their clinical histories and electrocardiograms. Cardiovascular reasons for disqualification from participation in sports were investigated and follow-up was performed in a consecutive series of 33,735 young athletes who underwent preparticipation screening in Padua during the same period. **RESULTS:** Of 269 sudden deaths in young people, 49 occurred in competitive athletes (44 male and 5 female athletes; mean age, 23+/-7 years). The most common causes of sudden death in athletes were arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (22.4 percent), coronary atherosclerosis (18.4 percent), and anomalous origin of a coronary artery (12.2 percent). Hypertrophic cardiomyopathy caused only 1 sudden death among the athletes (2.0 percent) but caused 16 sudden deaths in the nonathletes (7.3 percent). Hypertrophic cardiomyopathy was detected in 22 athletes (0.07 percent) at preparticipation screening and accounted for 3.5 percent of the cardiovascular reasons for disqualification. None of the disqualified athletes with hypertrophic cardiomyopathy died during a mean follow-up period of 8.2+/-5 years. **CONCLUSIONS:** The results show that hypertrophic cardiomyopathy was an uncommon cause of death in these young competitive athletes and suggest that the identification and disqualification of affected athletes at screening before participation in competitive sports may have prevented sudden death.

PMID: 9691102 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Contrariamente se voce me refere que o paciente é da raça amarela e que seus ancestrais são Tailandeses, Japoneses ou Filipinos isto é um fato de grande peso para pensar em Brugada disease. Na Tailândia a doença de Brugada é a principal causa de morte súbita entre homens jovens!!!.

Recentemente nos publicamos uma extensa revisão sobre o assunto que recomendo que os colegas do foro da República Argentina porque fora publicada na Revista Argentina de Cardiologia acedam

Pérez Riera AR, Fortunato de Cano S, Fleury de Padua Neto LA, Schapachnik E. Síndrome de Brugada: Nuevos conceptos y expectativas futuras. Rev Argent Cardiol 2001;69:652-662

Nesta extensa revisão fazemos uma comparação entre ambas entidades.

Outro procedimento a meu juízo decisivo é o estudo eletrofisiológico. Na DAVD a indução é significativa TV direita com morfologia de BRE habitualmente apresenta ÂQRS desviado a direita ou normal indicando seu origem na via de saída do VD. os raros casos com ÂQRS a esquerda origina-se na via de entrada do VD, ápice ou parede inferior do VD. Pachón Mateos, J. C.; destaca em comentários recentes (J. Socesp, Ano I -N0 3 pg 1 -Novembro de 1997) que durante a TV da displasia, as ondas r de V1 e V2 são menores ou ausentes que as verificadas durante o ritmo sinusal na ausência de área eletricamente inativa septal. Esta observação opõe-se ao critério de Brugada, segundo o qual, a redução ou ausência do r em V1 e V2 numa taquicardia com QRS largo tipo BCRE indica origem supraventricular com aberrância. Conclui Pachón que a TV da displasia arritmogênica do VD constitui uma importante exceção a regra de Brugada (Circulation 83:1649-59, 1991).

Todos os indivíduos positivos deveriam submeter-se a estimulação ventricular programada para avaliar a inducibilidade das arritmias ventriculares e para medir os intervalos de condução (o intervalo H-V é frequentemente prolongado no Brugada). A estimulação ventricular programada deveria incluir pelo menos, 2 longitudes diferentes de ciclo de marcapaseo desde o apex do VD e pelo menos 2 batimentos prematuros.

O Isoproterenol anula a inductibilidade no Brugada e a precipita na DAVD!!

Quanto a curiosidade de que as precordiais direitas altas exacerbaram os aspectos ECG tem sido repetidamente assinalado este fato no Brugada e também na DAVD: Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, et al. Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. Clin Cardiol 2001; 24:776-81 Veerakul G, ChTWAhawe L, Nademanee K. Usefulness of positioning ECG leads at V1-3 at higher intercostal spaces to detect Brugada syndrome. Circulation 2000;102:677

A realização de teste farmacológicos apenas tem sentido em aqueles casos onde o ECG não mostra o padrão clássico isto é, nas formas latentes, para induzir ao aparecimento do padrão Brugada, Em seu caso não é necessário.

Grato

Andres R. Pérez Riera

