

A História da Síndrome de Brugada – Um Continuum da Cardiomiopatia Arritmogênica ou uma Doença Isolada?

Stefan Peters. *The history of Brugada syndrome – Continuum with arrhythmogenic cardiomyopathy or lone disease?* *Int J Cardiol.* 2016 May 15;211:84-5.

Marcos Aurélio Lima Barros

Serviço de pós-graduação – Universidade Federal do Piauí – Unidade Parnaíba, PI - Brasil

A associação de bloqueio de ramo direito e elevação do segmento ST convexa em pacientes com taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular foi descrita inicialmente por Bortolo Martini e Andrea Nava em 1989, Figura 1.¹ Na atualidade é conhecida por síndrome de Brugada sendo publicada por Pedro e Josep Brugada em 1992.² Nos anos seguintes, Andrea Nava descreveu, juntamente com Bortolo Martini ou individualmente, múltiplos casos de Síndrome de Brugada (SB) havendo associação muito próxima com a cardiomiopatia arritmogênica ou displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD).³⁻⁵

Pedro Brugada juntamente com seus irmãos Josep e mais tarde Ramon Brugada publicaram casos dessa síndrome de aproximadamente 1000 pacientes com exclusão de doença estrutural do coração por ecocardiografia.⁷ Angiografia do ventrículo direito ou Ressonância nuclear magnética foram usadas em raros casos para exclusão de doença cardíaca estrutural.^{8,9} Eles descreveram em quase todos os casos a doença como sendo relacionada a desordens primárias de repolarização ventricular, baseados na dispersão transmural de repolarização do ventrículo direito, mais especificamente na via de saída do ventrículo direito (VSVD).¹⁰

Poucos anos depois cientistas holandeses como Arthur Wilde consideraram a desordem de despolarização como uma relação particular de potenciais fracionados e tardios, como a maior causa de síndrome de Brugada.¹¹ Uma publicação recente onde foram analisados os corações dos pacientes com Síndrome de Brugada que evoluíram ao óbito, com interesse especial na VSVD. Alterações incluindo fibrose, redução de “gap junctions” e anormalidades de condução foram descritas, sendo esses achados muito semelhantes àqueles encontrados em pacientes portadores de DAVD sugerindo possível associação dessas patologias.¹²

Existe demonstração de presença de infiltração gordurosa, sem fibrose mencionado por autores italianos e outros demonstrando imagens histológicas que demonstram substituição fibrogordurosa do miocárdio do ventrículo direito.^{1,3,13} Recentemente, um continuum entre cardiomiopatia

arritmogênica e SB foi descrito.¹⁴

O mesmo grupo de trabalho descreveu a plakophilina-2 como um gene codificante isolado em 2,5% dos casos de SB.¹⁵ PKP-2 é o gene mais frequente causador de cardiomiopatia arritmogênica, novamente sugerindo associação dessas entidades.¹⁵ Alguns outros genes descritos na SB e em DAVD são a desmogleína-2, em cerca de 5%, e recentemente, desmoplakina, em cerca de 17% dos casos.^{17,18}

O chamado connexome é uma associação entre as “gap junctions”, genes desmossomais e de canais de sódio e poderiam estar associados no continuum entre estas duas doenças.¹⁴

A mais recente publicação de autores holandeses sugere mostrar que técnicas de mapeamento com ECG de baixa amplitude e fragmentação do QRS no endocárdio e no epicárdio após a administração ajmalina em conjunto com a elevação convexa do segmento ST nas derivações precordiais direitas conseguiram demonstrar anormalidades no miocárdio sugerindo a suspeita de associação entre SB e DAVD nesses casos.¹⁹ O mesmo fenômeno poderia ser demonstrado em gravações no ECG de superfície (Stefan Peters, ainda não publicado), contribuindo para a teoria de um continuum entre Síndrome de Brugada e DAVD. As anormalidades clínicas e eletrocardiográficas características de SB podem ser causadas por fármacos (agentes anti-psicóticos, propofol, etc.), febre, isquemia, hipercalemia, anormalidades torácicas ou outras doenças neurológicas, causando alterações de corrente e produzindo a elevação do segmento ST. A proporção de pacientes com uma alteração de corrente ainda não é conhecida. Em pacientes com “falsa síndrome de Brugada”, que não preenchem os critérios publicados por Bayes de Luna, apresentando ECG de baixa amplitude e fragmentação de QRS em conjunto com elevação convexa do segmento ST tem diagnóstico mais provável a DAVD.²⁰⁻²² Nos casos com elevação do segmento ST tipo Brugada provocado, sem achados no ECG de baixa amplitude e fragmentação do QRS sugere-se que haja uma associação entre DAVD e SB caracterizando o chamado *continuum*.

Artigo Comentado

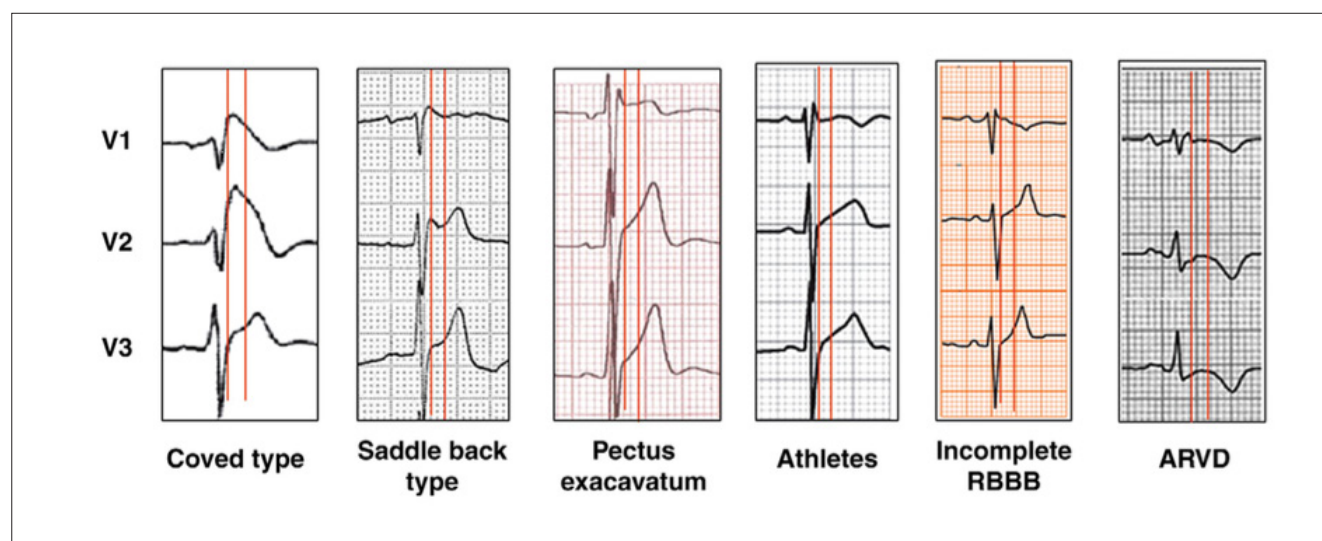


Figura 1 - Padrão eletrocardiográfico na Síndrome de Brugada 1 e 2, pectus excavatum, atletas, distúrbio de condução pelo ramo direito e displasia arritmogênica de ventrículo direito.⁶

Referências

1. B. Martini, A. Nava, G. Thiene, et al., Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases, *Am. Heart J.* 118 (1989) 1203–1209.
2. P. Brugada, J. Brugada, Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report, *J. Am. Coll. Cardiol.* 20 (1992) 1361–1366.
3. D. Corrado, C. Basso, G. Buja, A. Nava, L. Rossi, G. Thiene, Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people, *J. Am. Coll. Cardiol.* 27 (1996) 443–448.
4. B. Martini, A. Nava, 1988–2003. Fifteen years after the first Italian description by Nava-Martini-Thiene and colleagues of a new syndrome (different from the Brugada syndrome?) in the *Giornale Italiano di Cardiologia*: do we really know everything in this entity? *Ital. Heart J.* 5 (2004) 52–60.
5. B. Martini, A. Nava, Unexplained syncope, Brugada-like ECG and minimal structural right ventricular abnormalities: which is the right diagnosis? *J. Cardiovasc. Med.* 10 (2009) 819.
6. A. Bayés de Luna et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of Electrocardiology*, 45 (2012) 433–442.
7. J. Brugada, P. Brugada, Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 8 (1997) 325–331.
8. B. Pinamonti, F. Brun, L. Mestroni, G. Sinagra, Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: from genetics to diagnostic and therapeutic challenges, *World J. Cardiol.* 6 (2014) 1234–1244.
9. W. De Wilde, L. Boersma, P. Pollet, B. Scholzel, E. Wever, Y. Vandekerckhove, Symptomatic arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A two-centre retrospective study of 15 symptomatic ARVD/C cases and focus on the diagnostic value of MRI in symptomatic ARVD/C patients, *Acta Cardiol.* 63 (2008) 181–189.
10. C.X. Yan, C. Antzelevitch, Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation, *Circulation* 100 (1999) 1660–1666.
11. P.G. Meregalli, A.A. Wilde, H.L. Tan, Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc. Res.* 15 (2005) 367–378.
12. Asimaki, A.G. Kleber, J.E. Saffitz, Pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy, *Can. J. Cardiol.* 31 (2015) 1313–1321.
13. K. Nademanee, H. Raju, S.V. de Noronha, M. Papadakis, L. Robinson, S. Rothery, et al., Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 1976–1986.
14. M. Cerrone, M. Delmar, Desmosomes and the sodium channel complex: implications for arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome, *Trends Cardiovasc. Med.* 24 (2014) 184–190.
15. M. Cerrone, X. Lin, M. Zhang, E. Agullo-Pascual, A. Pfenniger, H. Chkourko-Gusky, et al., Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype, *Circulation* 129 (2014) 1092–1103.
16. B. Gerull, A. Heuser, T. Wichter, M. Paul, C.T. Basson, D.A. McDermott, et al., Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *Nat. Genet.* 36 (2004) 1162–1164.

17. C. DiResta, A. Pietrelli, S. Sala, P. Della Bella, G. DeBellis, M. Ferrari, et al., Highthroughput characterization of a cohort of Brugada syndrome patients, *Hum. Mol. Genet.* 24 (2015) 5828–5835.
18. Q. Zhao, Y. Chen, L. Peng, R. Gao, N. Liu, R. Jiang, et al., Identification of rare variants of DSP gene in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the southern Chinese Han population, *Int. J. Legal Med.* 130 (2016) 317–322.
19. J.N. Ten Sande, R. Coronel, C.E. Conrath, A.H. Driessen, J.R. de Groot, H.L. Tan, et al., ST-segment elevation and fractionated electrograms in Brugada syndrome patients arise from the same structurally abnormal subepicardial RVOT area but have a different mechanism, *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 8 (2015) 1382–1392.
20. S. Peters, Is early sudden death in the course of arrhythmogenic cardiomyopathy due to initial Brugada syndrome? *Int. J. Cardiol.* 182 (2015) 107–108.
21. Bayes de Luna, J. Garcia-Niebla, A. Baranchuk, New electrocardiographic features in Brugada syndrome, *Curr. Cardiol. Rev.* 10 (2014) 175–180.
22. J. Zhang, F. Sacher, K. Hoffmayer, T. O'Hara, M. Strom, P. Cuculich, et al., Cardiac electrophysiologic substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients, *Circulation* 131 (2015) 1950–1959.