



# Revista Portuguesa de **Cardiologia**

Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



## RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

### Comment on «The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern»

**The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern.**

Andrea Sarkozy, António Sorgente, Tim Boussy, Ruben Casado, Gaetano Paparella, Lucio Capulzini, Gian-Battista Chierchia, Yoshinao Yazaki, Carlo de Asmundis, Danny Coomans, Josep Brugada, and Pedro Brugada. *European Heart Journal*. 2011;32:2153-60.

**KEYWORDS:** Sudden death; Family history; Brugada syndrome

### Abstract

**Aims:** We sought to investigate the value of a family history of sudden death (SD) in Brugada syndrome (BS).

**Methods and results:** Two hundred and eighty consecutive patients (mean age  $41 \pm 18$  years, 168 males) with diagnostic type I Brugada ECG pattern were included. Sudden death occurred in 69 (43%) of 157 families. One hundred and ten SDs were analyzed. During follow-up VF (ventricular fibrillation) or SD-free survival rate was not different between patients with or without a family history of SD of first-degree relative, between patients with or without a family history of multiple SD of a first-degree relative at any age and between patients with and without a family history of SD in first-degree relative  $\leq 35$  years. One patient had family history of SD of two first-degree relative  $\leq 35$  years with arrhythmic event during follow-up. In univariate analysis male gender ( $P < 0.001$ ), and inducibility during electrophysiological (EP) study ( $P < 0.001$ ) were associated with worse prognosis. The absence of syncope, aborted SD, spontaneous type I ECG, and inducibility during EP study was associated with a significantly better prognosis ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Family history of SD is not predictive for future arrhythmic events even if considering only SD in first-degree relatives or SD in first-degree relatives at a young age. The absence of syncope, aborted SD, spontaneous type I ECG, and inducibility during EP study is associated with a good five-year prognosis.

### Comentário

A síndrome de Brugada (SB), descrita inicialmente em 1992 pelos irmãos Brugada, é uma doença arritmica hereditária responsável por morte súbita (MS) por TV ou FV em doentes com coração morfologicamente normal. É uma síndrome rara, com uma prevalência aproximada na Europa de 5/10 000 habitantes, é encontrada em 4 a 12% dos sobreviventes de MS e representa 20% das MS sem doença cardíaca estrutural. Nos países do sul da Ásia é a principal causa de MS em indivíduos com menos de 50 anos de idade. Em 20 a 30% dos doentes é identificada uma mutação genética no gene SCN5A localizado no cromossoma 3, com transmissão autossómica dominante, que causa disfunção no canal do sódio (é uma canalopatia)<sup>1</sup>. O fluxo de ions através dos canais iónicos é fundamental para a actividade eléctrica e funcionamento da célula cardíaca. O mecanismo electrofisiológico provável das alterações no ECG na síndrome de Brugada (SB) (elevação do ponto J e do segmento ST convexo  $\geq$  a 2 mm associado a onda T invertida nas precordiais direitas) está relacionado com dispersão na repolarização através da parede ventricular. Há alteração no potencial de acção no epicárdio, de forma mais acentuada no ventrículo direito, sendo tais alterações ausentes no endocárdio, o que faz surgir um gradiente eléctrico que se traduz nas alterações de ST observadas nas derivações precordiais direitas<sup>2</sup>.

Calcula-se que mais ou menos 75% das pessoas que recebem o tal gene é que vão ser doentes, e 4 a 12% dos casos de morte súbita serão devidos a (SB). Por uma razão desconhecida tanto o fenótipo ECG como os sintomas na grande maioria dos doentes manifestam-se na fase adulta. Os sintomas geralmente aparecem na idade adulta e os casos de morte aparecem por volta dos 40 anos de idade (o mais jovem doente tinha 6 meses de idade na altura da MS e o mais velho, 74 anos)<sup>3</sup>.

Muitas alterações patológicas (miocardite/pericardite, EAM do VD, distrofias neuromusculares, dissecção da aorta, TEP, *pectus excavatum* e tumores do mediastino), perturbações electrolíticas, fármacos ou intoxicações (álcool, cocaína) podem desenvolver transitoriamente o padrão electrocardiográfico de Brugada na ausência da conhecida base genética (pseudo-Brugada síndrome). Estes casos representam formas extrínsecas adquiridas de (SB), porque a elevação de ST não reaparece após a cessação da situação patológica causal, mesmo com testes farmacológicos.

As manifestações clínicas têm um largo espectro, indo de indivíduos assintomáticos até aos que morrem subitamente. O padrão electrocardiográfico tem flutuações, podendo ser normal ou apresentar o padrão típico. Existem indivíduos assintomáticos em que é detectado o ECG típico num exame de rotina. Em outros doentes o ECG característico é registado no rastreio após a morte súbita de um familiar. Por outro lado, há um grupo de doentes sintomáticos diagnosticados de episódios sincopais vaso-vagais ou de causa desconhecida, ou diagnosticados de fibrilhação ventricular idiopática. Alguns destes doentes são diagnosticados no *follow-up* por alterações espontâneas no ECG ou após administração de antiarrítmicos<sup>4</sup>.

O padrão típico do ECG com ou sem sintomas, espontaneamente revelado ou após administração de fármacos, é um marcador de MS. Mais de 40% dos indivíduos desenvolverão um novo episódio de taquicardia ventricular polimórfica ou MS nos próximos 2-3 anos de seguimento.

Os portadores com suficiente expressão da doença hereditária a merecer diagnóstico também tendem a ser sintomáticos. Doença menos penetrante que não causa sintomas, mas mesmo assim causa mortes súbitas, pode estar presente em alguns dos 47% de famílias não diagnosticadas, cujos membros permanecem em risco potencial. Assim um aumento do diagnóstico é extraordinariamente importante<sup>5</sup>.

Embora este importante estudo, que é o primeiro na doença genética a analisar a importância da história familiar de MS, considerando a idade, relação e número de vítimas de MS, tenha concluído que a história familiar de MS não é preditiva de futuros eventos arrítmicos, e que tenha ainda mostrado que a ausência de síncope, MS abortada, padrão de ECG tipo I espontâneo, e inducibilidade durante o estudo EP estava associado com um bom prognóstico a 5 anos, considero que a história familiar de MS continua a ser muito importante no rastreio de portadores de síndrome de Brugada e depois no seu seguimento apertado. É de notar que o estudo mostrou que a presença de história familiar de múltiplos casos de MS em familiares do 1.º grau com menos de 35 anos de idade teve implicações prognósticas, embora fosse uma situação rara. O *follow-up* foi de apenas de 5 anos, a taxa de eventos foi baixa e por esse motivo não foi feita uma análise multivariada.

Doentes com SB e paragem cardíaca documentada devem receber um CDI. Nos restantes ainda há controvérsia, e embora haja muitos dados sugerindo um risco significativo de morte nos doentes com síncope, particularmente se têm um padrão de ECG tipo I, a controvérsia é maior nos doentes com taquiarritmias ventriculares indutíveis. No entanto, na população restante de indivíduos assintomáticos o risco de MS é baixo mas não negligenciável.

Um estudo recente de Hariharan Raju et al publicado no JACC já este ano conclui que os *low risk* assintomáticos do grupo de síndrome de Brugada incluíram a maioria dos doentes com MS e que portanto a actual estratificação de risco parece ser inadequada, e que são necessários novos marcadores de risco<sup>6</sup>.

O balanço do risco-benefício de implantar CDI continua difícil, especialmente em indivíduos assintomáticos, pois os doentes portadores de CDI têm experiências físicas, sociais e psicológicas adversas e uma taxa elevada de descargas e morbilidades associadas.

A morte súbita em jovens, ocorrendo por vezes como manifestação inicial, é uma situação catastrófica, que só pode ser prevenida com o diagnóstico, estratificação de risco e tratamento adequados.

## Conflicts of interest

The authors declare they have no conflicts of interest.

## References

1. Richter S, Sarkosy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1567–73.
2. Christian V, Schimpf R, Echternach C, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J*. 2006;27:2544–52.
3. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008;29:1670–80.
4. Richter S, Sarkosy A, Paparella G, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revisited. *Eur Heart J*. 2010;31:1357–64.
5. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Wilde-Long Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome: Results From the FINGER Brugada syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635–43.
6. Hariharan R, Papadakis M, Govindan M, et al. Low Prevalence of Risk Markers in Cases of Sudden Death Due to Brugada Syndrome. *JACC*. 2011;57:23.

António Jara

Member of the Editorial Board of the *Revista Portuguesa de Cardiologia*

E-mail address: [ajpaiva1917@gmail.com](mailto:ajpaiva1917@gmail.com)