

## Paciente con síndrome de Brugada con alteración en el gen SCN5A. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Hirám Jaramillo Ramírez,\* Michelle Acosta Moreno,\* Raúl Aguilera Zárate,\*\* Héctor Acosta\*\*\*

### RESUMEN

El síndrome de Brugada es una afección cardiaca con alteración en los canales de sodio que predispone a la muerte súbita. En 30% de los pacientes existe una alteración genética autosómica dominante. Este padecimiento puede detectarse si el electrocardiograma muestra elevación del segmento ST característica de V1 a V3. Aquí se comunica el caso de un paciente de 24 años de edad que acudió al médico por tener cefalea y palpitaciones de dos horas de evolución. A su ingreso se le realizó un electrocardiograma que mostró taquicardia sinusal y elevación del segmento ST con características *saddleback* de 1 mm y punto J en V1 y V2, se le prescribió metoprolol, 100 mg cada 12 horas y se envió a su casa. Veinticuatro horas después acudió a un centro hospitalario porque continuó con los síntomas, se le realizó un nuevo ecocardiograma que demostró elevación del segmento ST tipo *coved* en V1 y V2 con inversión del ST. Se le diagnosticó patrón de Brugada, se le ordenó suspender el metoprolol y se envió a casa. El holter de 24 horas demostró taquicardia sinusal, sin arritmias. El mismo patrón se encontró en el padre, en las derivadas V1 y V2 elevación del segmento ST tipo *coved*. Se estableció que ambos tienen síndrome de Brugada, asintomático hasta el momento. El análisis genético mostró una mutación transicional G995A en el gen SCN5A. En el servicio de psiquiatría establecieron el diagnóstico de trastorno de ansiedad. Los síntomas desaparecieron con benzodiacepinas y antidepresivos ISRS.

**Palabras clave:** síndrome de Brugada, canales de sodio, muerte súbita.

### ABSTRACT

Brugada syndrome is a cardiac entity with alteration in sodium channels, which predispose to a sudden death. It is an autonomic dominant alteration in 30% of cases. An electrocardiogram that shows a ST segment elevation, in V1-V3, can diagnose these patients. Here we report a case of a 24-year-old patient that consults the clinician with cephalgia and palpitations of 2 hours of evolution. In the admission room, an electrocardiogram was performed, which showed sinus tachycardia and elevation of the ST segment with saddleback characteristics of 1 mm and J point in V1 and V2. There were prescribed 100 mg each 12 hours of metoprolol and he was sent to home. 24-hours later, returns to the hospital center, showing the same symptoms, a new electrocardiogram was performed, this one had a ST segment elevation in V1 and V2, coved type with inverted ST segment. It was classified as a Brugada pattern, metoprolol was suspended and patient was discharged. A 24-hours Holter monitoring showed a sinus tachycardia, without arrhythmias. An electrocardiogram was made to his parents and a brother, finding out that him father has ST segment elevation coved type in V1 and V2. It was established that both have Brugada syndrome, asymptomatic until now. The genetic analysis of the patient showed a mutation G995A within the SCN5A gene. Symptoms were not justified by Brugada syndrome; it was valued by the psychiatric service, which established the diagnosis of anxiety disorder. The symptoms disappeared with the use of benzodiacepinas and SSRI antidepressants.

**Keywords:** Brugada syndrome, sodium channels, sudden death.

\* Médico residente de medicina interna.

\*\* Médico residente de medicina interna.

Hospital General de Mexicali, Baja California.

\*\*\* Investigador de la Universidad Autónoma de Baja California.

Correspondencia: Dr. Hiram Jaramillo Ramírez. Hospital General de Mexicali, departamento de enseñanza. Calle del Hospital sin número, Centro Cívico, CP 21000, Mexicali, BC, México.  
Recibido: marzo, 2008. Aceptado: abril, 2008.

Este artículo debe citarse como: Jaramillo RH, Acosta MM, Aguilera ZR, Acosta H. Paciente con síndrome de Brugada con alteración en el gen SCN5A. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2008;24(3):243-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l caso corresponde a un paciente masculino de 24 años de edad sin antecedentes de tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías o familiares de relevancia.

Acudió al médico por cefalea global intensa y palpitaciones de dos horas de evolución. A su ingreso se le realizó un electrocardiograma que mostró taquicardia sinusal y elevación del segmento ST con características *saddleback* de 1 mm y punto J en V1 y V2, se le prescribió metoprolol: 100 mg cada 12 horas y se envió a su casa.

Veinticuatro horas después acudió a un centro hospitalario porque continuó con los síntomas. Se le realizó otro

ecocardiograma que demostró elevación del segmento ST tipo *coved* en V1 y V2 con inversión del ST que se clasificó como patrón de Brugada, se le pidió suspender el metoprolol y se egresó para su tratamiento y seguimiento en la consulta externa. Se solicitó un monitoreo Holter durante 24 horas que demostró taquicardia sinusal sin arritmias durante este periodo. El ecocardiograma transtorácico fue normal.

Se le realizaron electrocardiogramas a sus padres y dos hermanos y se encontró el mismo patrón en el padre, en las derivadas V1 y V2 elevación del segmento ST tipo *coved*. Se estableció que ambos tenían síndrome de Brugada, asintomático hasta el momento.

Al paciente se le tomó una muestra de sangre venosa y de paquete de glóbulos blancos, se aisló el ADN, se amplificaron los exones por medio de la reacción en cadena de la polimerasa para posteriormente clonarlos usando el virus M13 y la cepa de *E.coli* BW313 que contienen el plásmido pUC118 y las cadenas sencillas de ADN, que mostraron diferencia en su migración en gel de poliacrilamida y se mandaron a secuenciar. El análisis genético mostró una mutación transicional G995A en el gen SC5NA.

Se envió al servicio de psiquiatría, donde se le diagnosticó trastorno de ansiedad, que justificaba el cuadro clínico inicial. Los síntomas desaparecieron con benzodiacepinas y antidepresivos ISRS.

La incidencia real del síndrome de Brugada no se ha establecido con certeza. Una de las razones es que su descripción es muy reciente (1992) y otra es que los clínicos desconocen la enfermedad. En ocasiones los pacientes fallecen sin que se les haya realizado un electrocardiograma. Además, el patrón electrocardiográfico a veces está oculto y sólo se hace evidente bajo ciertas condiciones o con la administración de fármacos.<sup>1,2,3</sup>

Se ha estimado que este síndrome es la causa de 4% de todas las muertes súbitas y de 20% de las muertes súbitas con corazón estructuralmente normal. La prevalencia se ha calculado en 5 por cada 10,000 habitantes. Este síndrome es más prevalente en ciertos grupos étnicos, como en los varones tailandeses de 20 a 49 años de edad. El padecimiento aumenta el riesgo de muerte súbita, que se manifiesta generalmente entre las 22:00 y las 08:00 horas.<sup>4</sup> Este patrón circadiano puede justificarse por un desequilibrio simpático-vagal.<sup>5,6</sup>

Existen tres patrones electrocardiográficos, que pueden encontrarse en un mismo paciente según distintas circuns-

tancias. El patrón tipo 1 se diagnostica como síndrome de Brugada, pero el paciente puede tener un patrón 2 o 3 que, bajo ciertas condiciones, puede cambiar a tipo 1. En un estudio se observó que el patrón tipo 1 afectaba a 12 de cada 10,000 habitantes y los tipos 2 y 3 a 58 de cada 10,000.<sup>7,8</sup> Estos pacientes tienen un corazón estructuralmente normal o con leves anomalías en el conducto de salida del ventrículo derecho.<sup>9</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

En este síndrome existe menor expresión de los canales de sodio Nav1.5 del miocardio. Estos canales son proteínas heteromultiméricas de membrana integral que pertenecen a la superfamilia de los canales iónicos, y son puertas que cambian el potencial de acción de la membrana, conformados por una subunidad  $\alpha$  con una o dos unidades  $\beta$ .<sup>10</sup> Las células afectadas en este síndrome son las del epicardio y quizás las M.<sup>11,12,13</sup>

Se ha propuesto que la alteración en la repolarización del músculo ventricular ocurre durante las fases 0 y 1, en las que los canales de sodio intervienen predominantemente. Con ello el tiempo de despolarización es menor y puede existir un mecanismo por reentrada durante la fase 2. La falta de oposición en la fase 1 del potencial de acción monofásico de la corriente de sodio a la corriente Ito (corriente transitoria de potasio hacia el exterior) ocasiona el acortamiento del potencial de acción en el epicardio.

No se han demostrado alteraciones morfológicas en el corazón de estos pacientes por medio de estudios no invasivos, aunque en un estudio en el que se realizó biopsia de endocardio a 18 pacientes con síndrome de Brugada se demostró que todos tenían alteraciones estructurales histológicas, predominantemente en el ventrículo derecho.<sup>9</sup>

## ELECTROCARDIOGRAMA

La alteración en los canales de sodio produce disminución o pérdida del potencial de acción en el epicardio ventricular,<sup>11,12</sup> que se refleja con alteraciones del segmento ST en V1 a V3 (elevación) y un patrón de bloqueo de la rama derecha.<sup>14</sup>

Para diagnosticar el síndrome de Brugada es requisito indispensable que en el electrocardiograma se observe un patrón electrocardiográfico tipo 1.

El patrón electrocardiográfico de Brugada puede ser de tres formas. El tipo 1 muestra una elevación del segmento ST mayor o igual a 2 mm (0.2 mV), que posteriormente desciende y forma una convexidad superior con onda T invertida. A esto se le llama patrón de Brugada tipo *coved*. Los patrones tipos 2 y 3 tienen la elevación del ST con un patrón *saddleback* en los que la elevación de ST desciende al mismo nivel que el segmento PR con ondas T bifásicas. En el tipo 2 la elevación de la porción terminal del segmento ST es de 1 mm. Y en el tipo 3 la elevación es de menos de 1 mm.

Todos estos hallazgos se observan en las derivaciones V1 a V3 que representan el ventrículo derecho y el septo interventricular. Esta variación en el electrocardiograma puede confundirse con un infarto agudo de miocardio.<sup>15</sup>

En ocasiones las alteraciones electrocardiográficas se hacen evidentes al elevar la posición de los electrodos uno o dos espacios intercostales con o sin el uso de bloqueadores de los canales de sodio.<sup>16</sup>

Existen diversas situaciones que pueden desenmascarar el patrón electrocardiográfico de Brugada, entre las que están la fiebre, el clima templado, la hipopotasemia,<sup>17,18</sup> los bloqueadores de los canales de sodio, los agonistas adrenérgicos, los betabloqueadores, los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, la hipercalcemia y el consumo de alcohol y cocaína.<sup>1,19,20-23</sup>

## GENÉTICA

Se han encontrado alteraciones genéticas en 18 a 30% de las personas con el síndrome de Brugada con herencia autosómica dominante,<sup>24,25</sup> una mutación en el SCN5A que codifica la subunidad  $\alpha$  de los canales de sodio. El locus se encuentra en 3p21-24. Esta alteración genética también se ha relacionado con otras anormalidades electrofisiológicas, como el síndrome de QT largo tipo 3, el síndrome del seno enfermo congénito y la cardiomiopatía familiar dilatada y la fibrilación auricular.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos para el síndrome de Brugada son: elevación del segmento ST tipo 1 *coved* en una o más de las derivaciones precordiales de la derecha V1 a V3 con o sin bloqueadores de los canales de sodio y al menos una de las siguientes condiciones: fibrilación ventricular

comprobada, taquicardia ventricular polimorfa que cede espontáneamente, antecedentes familiares de muerte súbita antes de los 45 años de edad, electrocardiograma con elevación del ST tipo *coved* en un familiar, inducibilidad electrofisiológica con bloqueadores de los canales de sodio parenterales (flecainida, procainamida, ajmalina, propafenona)<sup>25</sup> y también se ha reportado la propafenona por vía oral de forma incidental,<sup>26</sup> síncope o respiración agónica nocturna. Debe descartarse otra afección que justifique la anormalidad electrocardiográfica.<sup>24</sup>

Si existe la alteración electrocardiográfica con imagen típica sin alguno de los puntos anteriores se considera que hay patrón de Brugada idiopático, sin llegar a ser síndrome.<sup>14</sup> Si el electrocardiograma muestra una elevación con patrón tipo 2 o 3 en más de una derivación precordial derecha, en condiciones basales, con una conversión a tipo 1 después de la administración del bloqueador de los canales de sodio (flecainida, ajmalina, procainamida) se considera un patrón de Brugada tipo 1 y puede ser síndrome si hay uno o más criterios diagnósticos. Es poco probable que los pacientes con patrones tipos 2 y 3 sin elevación del segmento ST y la prueba farmacológica tengan el síndrome, y en los que la elevación es menor de 2 mm el diagnóstico no es concluyente.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO

Dependerá de si hubo síntomas y del patrón electrocardiográfico. A los pacientes sintomáticos que se recuperaron de muerte súbita cardiaca debe colocárseles desfibrilador implantable. Si algún paciente tuvo convulsiones, síncope o respiración agónica nocturna, debe descartarse que se debieran a trastornos extracardiacos, y luego colocarse desfibrilador implantable. Los asintomáticos con antecedente familiar de muerte súbita y sospecha de síndrome de Brugada deben someterse a pruebas electrofisiológicas y, de ser positivas, colocar el desfibrilador implantable; si las pruebas son negativas se da seguimiento. En los asintomáticos sin antecedente familiar de muerte súbita o síndrome de Brugada pueden realizarse las pruebas electrofisiológicas, de ser positivas se coloca el desfibrilador implantable y, si no, sólo se da seguimiento. Aún existe controversia respecto a este tratamiento.

Hoy está en estudio la prescripción de fármacos, como la quinidina por vía oral, pero no ha logrado establecerse su eficacia e inocuidad.<sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

Este caso ilustra lo complejo de las decisiones terapéuticas en los casos en que síntomas de palpitaciones que llevan al paciente a urgencias no se deben al síndrome de Brugada, aquí fue sólo un hallazgo electrocardiográfico.

El pronóstico de este paciente y el de su padre de 50 años con síndrome de Brugada, asintomático hasta el momento, es bueno.

La colocación de un desfibrilador implantable tendría mayores riesgos que beneficios.

## REFERENCIAS

1. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, et al. Brugada syndrome: a decade of progress. *Circ Res* 2002;91:1114-8.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, et al. Brugada syndrome: 1992-2002 a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1665-71.
3. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000;102:1178-85.
4. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowuakul V, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-2600.
5. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277-85.
6. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:667-73.
7. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:771-4.
8. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.
9. Frustaci A, Priori S, Pieroni M, Cimenti C, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005;112(24):3680-7.
10. George AL Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest* 2005;115:1990-9.
11. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-6.
12. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin J, et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:5-15.
13. Alings M, Wilde A. Brugada syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73.
14. Brugada P, Brugada J. 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* 1992;20:1391-6.
15. Wang K, Asinger RW, Marriott H. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128-35.
16. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisoosk S, et al. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 2001;22:2290-6.
17. Kum LC, Fung JW, Sanderson JE. Brugada syndrome unmasked by febrile illness. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1660-1.
18. González Rebollo JM, Hernández Madrid A, García A, García de Castro A y col. Fibrilación ventricular recurrente durante un proceso febril en un paciente con síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:755-7.
19. Corrado D, Nava A, Buja G, Martini B, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996;2:443-8.
20. Babalarios VC, Hurst JW. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. *Clin Cardiol* 2002;25:395-8.
21. Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, et al. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2003;67:312-6.
22. Skinner JR, Chung S, Nel C, Shelling AN, et al. Brugada syndrome masquerading as febrile seizures. *Pediatrics* 2007;119: e1206-e1211.
23. Bebartha VS, Phillips S, Eberhardt A, Calihan KJ, et al. Incidence of Brugada electrocardiographic pattern and outcomes of these patients after intentional tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Cardiol* 2007;100:656-60.
24. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreve M, Brugada J, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the heart rhythm society and the european heart rhythm association. *Circulation* 2005;111:659.
25. Guevara Valdivia ME, Iturralde Torres P, de Micheli A, Huarte Hernández Y y col. Desenmascaramiento del síndrome de Brugada con propafenona endovenosa. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:45-48.
26. Matana A, Goldner V, Stanic K, Mavric Z, et al. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:416-8.