

ALGEMENE INFORMATIE OVER HET BRUGADA SYNDROOM

HET BRUGADA SYNDROOM

Het Brugada syndroom is een erfelijke aandoening die gepaard kan gaan met hartritmestoornissen. De klachten die hierdoor kunnen optreden bestaan uit hartkloppingen, duizeligheid, flauwvallen en soms ook plotse dood. Meestal gebeurt dit in rust, bijvoorbeeld 's nachts. Hoge koorts, alsook de inname van bepaalde medicijnen kunnen het risico op ritmestoornissen verhogen en dienen vermeden te worden. De leeftijd waarop en de mate waarin



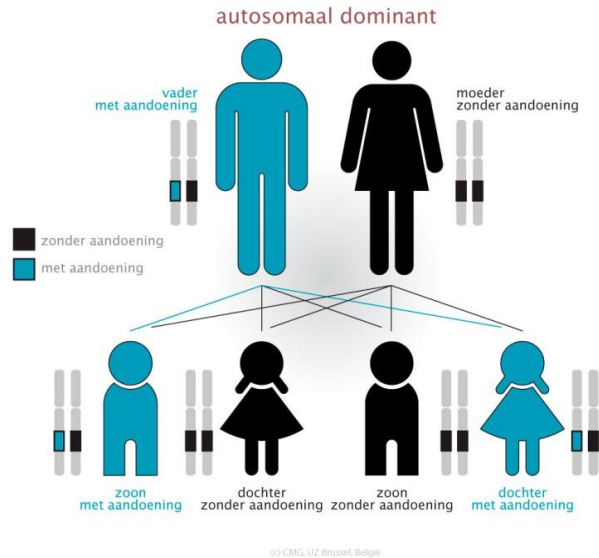
de klachten ontstaan is variabel, ook binnen families. Meestal beginnen de klachten op volwassen leeftijd. Op kinderleeftijd kunnen echter soms ook klachten voorkomen. Ook kan het voorkomen dat een drager van een erfelijke aanleg voor het Brugada syndroom nooit klachten ontwikkelt: we noemen dit verminderde penetrantie.

De oorzaak van dergelijke ritmestoornissen is de verstoring in de geleiding van elektrische signalen door de hartspier. In normale omstandigheden worden elektrische prikkels doorgeleid van hartcel tot hartcel via verschillende kanalen die zich in de celwand (of celmembraan) van de hartspiercellen bevinden. Bij het Brugada syndroom zorgt een gendefect in het DNA voor een stoornis in een van deze kanalen, namelijk het natriumkanal. Draggers van een dergelijk gendefect kunnen hierdoor vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van een hartritmestoornis.

DE ERFELIJKHEID VAN HET BRUGADA SYNDROOM

Het Brugada syndroom erft meestal autosomaal dominant over. Bij deze vorm van overerving heeft elk kind van een persoon met (de aanleg voor) Brugada syndroom een risico van 50% om de aanleg over te erven (Figuur 1). In ongeveer 20–30% van de personen met Brugada syndroom kan een ziekteveroorzakende verandering (mutatie) worden aangetoond in het *SCN5A* gen. In de meeste families is deze aanleg geërfd van één van de ouders. Naar schatting is er bij 1% van de Brugada patiënten sprake van een nieuw ontstane (*de novo*) *SCN5A* mutatie. Ook bij Brugada patiënten waarbij er geen mutatie wordt gevonden in het *SCN5A* gen zijn er meestal meerdere aangedane personen in de familie en wordt een erfelijke oorzaak vermoed. Verder onderzoek

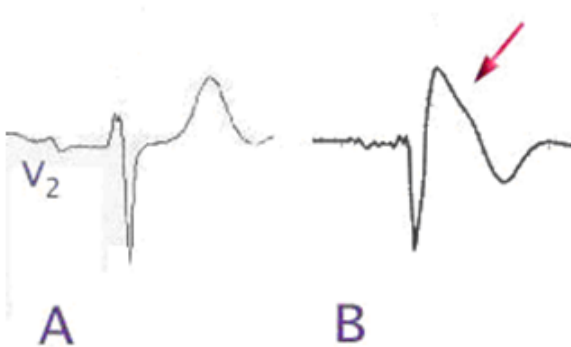
van andere genen is nu mogelijk. Onderzoek naar genetische oorzaken voor het Brugada syndroom wordt uitgevoerd op een bloedstaal.



Figuur 1 Autosomaal dominante overerving

CARDIOLOGISCH ONDERZOEK BIJ HET BRUGADA SYNDROOM

Bij het cardiologisch onderzoek kan de diagnose van het Brugada syndroom soms reeds op het een gewoon hartfilmpje (electrocardiogram, ECG) gezien worden als een typisch 'Brugada-beeld' (haaienvinnen-patroon) (Figuur 2). Wanneer dit niet zo is, dient een ajmalinetest uitgevoerd te worden waarbij een testmedicatie (ajmaline) wordt toegediend via een infuus. Indien men het Brugada syndroom heeft, zal tijdens deze test het typische haaienvinnen-patroon tevoorschijn komen. Indien dit patroon niet optreedt, heeft men het Brugada syndroom niet.



Figuur 2 **A** Normaal ECG. **B** ECG met haaienvinnenpatroon, passend bij Brugada syndroom (Bron: Wikipedia)

CARDIOLOGISCHE OPVOLGING VAN PATIËNTEN MET HET BRUGADA SYNDROOM

Bij patiënten met het Brugada Syndroom die klachtenvrij zijn, wordt een aanvullend elektrofysiologisch onderzoek aangeraden. Dit is een onderzoek van het prikkelvormend- en prikkelgeleidend weefsel van het hart. Via een ader in de lies brengt men een katheter naar het hart. De cardioloog onderzoekt vervolgens of de hartspier vatbaar is voor het ontwikkelen van levensbedreigende ritmestoornissen. Hiertoe tracht hij deze op te wekken door de hartspier via de katheter met elektrische prikkels te stimuleren. Indien dergelijke ritmestoornissen worden uitgelokt, is het noodzakelijk om een inwendige defibrillator (ICD) te plaatsen. Dit is een soort pacemaker die een elektrische shock kan afvuren om een gevaarlijke ritmestoornis te stoppen en het normale hartritme te herstellen (en aldus levensreddend werkt).

Patiënten met het Brugada syndroom die klachtenvrij zijn en waarbij geen ritmestoornissen kunnen uitgelokt worden, beschouwt men als dragers van het syndroom (zonder risico op plotse dood) en behoeven geen defibrillator.

Bij patiënten die plots flauwvallen, een reanimatie hebben overleefd of waarbij een potentiëel gevaarlijke ritmestoornis werd geregistreerd, wordt, na bevestiging van de diagnose Brugada syndroom door middel van de ajmaline test en het electrofysiologisch onderzoek, eveneens een inwendige defibrillator (ICD) geplaatst.

Heden is echter nog geen definitieve behandeling voor het Brugada syndroom gevonden. Patiënten kunnen dus enkel preventief tegen plotse dood beschermd worden.

1-2 jaarlijkse opvolging door een cardioloog wordt geadviseerd. Indien een ICD wordt geïmplanteerd, gebeurt deze opvolging frequenter, namelijk elke 6 maanden. In geval van klachten dient men natuurlijk sneller de cardioloog te contacteren.

Vroegtijdig cardiologisch onderzoek bij eerstegraads familieleden, ook als er geen klachten zijn, maakt behandeling en het voorkomen van ernstige/fatale hartritmestoornissen mogelijk. Hiertoe is het belangrijk dat deze familieleden met een cardioloog contact opnemen voor het uitvoeren van een ECG en/of ajmaline test.

Kinderen van patiënten met het Brugada syndroom worden vanaf jonge leeftijd cardiologisch opgevolgd via de kindercardiologie door middel van een jaarlijks ECG. Het uitvoeren van een ajmaline test is mogelijk vanaf het zesde jaar. Indien deze test normaal is, kan een herhaling ervan in de puberteit plaatsvinden om zeker te zijn van de normale uitslag. Genetische analyse via bloedafname kan reeds vanaf jonge leeftijd plaatsvinden.

MEDICATIEGEBRUIK :

Bij patiënten en dragers van de erfelijke aanleg voor het Brugada syndroom wordt het gebruik van bepaalde (genees)middelen afgeraden.

Te vermijden middelen:

Anti-aritmica: Ajmaline, Flecaïnide, Pilsicaïnide, Procaïnamide, Propafenone.

Psychotropica: Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Lithium, Loxapine, Nortriptyline, Oxcarbazepine, Trifluoperazine.

Anesthetica: Bupivacaine, Propofol, Procaine.

Andere: Acetylcholine, alcohol (toxiciteit), Cocaine, Ergonovine.

Voor anti-malaria behandeling adviseren we het gebruik van Malarone.

Bij voorkeur te vermijden:

Anti-aritmica: Amiodarone, Cibenzoline, Disopyramide, Lidocaïne*, Propranolol, Verapamil, Vernakalant

Psychotropica: Carbamazepine, Clotiapine, Cyamemazine, Dosulepine, Doxepin, Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Lamotrigine, Maprotiline, Paroxetine, Perphenazine, Phenytoin, Thioridazine

Anesthetica: Ketamine, Tramadol

Andere: Demenhydrinate, Edrophonium, Indapamide, Metoclopramide, Terfenadine/ Fexofenadine.

Lidocaïne voor lokale anesthesie (vb. bij tandarts) lijkt evenwel veilig te zijn als de dosis aangepast is en een combinatiepreparaat is met adrenaline, wat een lokaal effect teweegbrengt. Ook moet worden geprobeerd om hoge koorts te vermijden door tijdig paracetamol in te nemen (volwassenen: tot 4x 1 g per dag).

BRUGADA SYNDROOM EN KINDERWENS

Wanneer een erfelijke aanleg binnen de familie is aangetoond, zijn er enkele mogelijkheden omtrent kinderwens.

- Prenataal onderzoek tussen de 11 - 13-de zwangerschapsweek via een vlokcentest waarbij het testresultaat na een tweetal weken is gekend. Dit type onderzoek is enkel mogelijk als de oorzakelijke mutatie gekend is.
- Pre-implantatie Genetische Diagnose of PGD waarbij via In Vitro Fertilisatie (IVF) embryo's worden verkregen die op dag 3 getest worden voor het Brugada syndroom (Figuur 3). Embryo's die geen drager zijn van de ziekteveroorzakende mutatie kunnen teruggeplaatst worden bij de vrouw met een kans van 25 à 30% op zwangerschap. Ook deze optie is enkel mogelijk als de oorzakelijke mutatie werd geïdentificeerd.
- Opteren voor een spontane zwangerschap waarbij geen prenatale diagnostiek gebeurt. Neonataal is een nazicht door de kindercardioloog aanbevolen. Genetisch onderzoek kan gebeuren als de oorzakelijke mutatie is gekend.



***Figuur 3 PGD** Een cel van het embryo wordt weggenomen om te testen op het Brugada syndroom. Alleen embryo's die geen drager zijn van het Brugada syndroom worden teruggeplaatst in de baarmoeder van de moeder.*

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

In het UZ Brussel vindt wetenschappelijk onderzoek plaats naar het Brugada syndroom. Dit is een samenwerkingsverband met het 'Centrum Medische Genetica' en het 'Heart Rhythm Management Centre' van het 'Centrum voor Hart en Vaatziekten.'. Wanneer in de bekende genen die betrokken zijn bij het Brugada syndroom geen afwijkingen worden aangetoond, kan met behulp van een genomwijde analyse (exoom of RNAome sequencing) gezocht worden naar nieuwe genen of andere genetische determinanten voor het Brugada syndroom. Voor dit onderzoek wordt specifiek toestemming gevraagd aan de betrokken patiënten (informed consent).

CONTACT

Familieleden van patiënten met het Brugada syndroom kunnen voor meer informatie over het uitvoeren van een ECG en/of een ajmaline test contact opnemen met mevrouw Gudrun Pappaert, coördinerend verpleegkundige via telefoonnummer 02/476.36.36 of e-mail Gudrun.Pappaert@uzbrussel.be.

Wanneer u door uw arts wordt geadviseerd om een afspraak te maken voor deze cardiologische onderzoeken, kunt u contact opnemen via telefoonnummer 02/476.35.65.

Wanneer u een afspraak wilt maken op de dienst Medische Genetica vanwege het voorkomen van het Brugada syndroom bij uzelf of in de familie, kunt u contact opnemen met het secretariaat Medische Genetica via telefoonnummer 02/474.99.30 of e-mail (contactpersoon Els Borremans, Els.Borremans@uzbrussel.be).

MEER INFORMATIE OVER HET BRUGADA SYNDROOM

Meer informatie over het Brugada syndroom vindt u op de volgende websites:

- www.brusselsgenetics.be/cardiogenetica_Brugada_syndroom
- www.hartstichting.nl/hartziekten/hartritmestoornissen/brugada-syndroom
- www.brussels-chvz.be/default.aspx?url=HRMC

HET UZ BRUSSEL BRUGADA TEAM

CARDIOLOGIE: HEART RHYTHM MANAGEMENT CENTRE

- Prof. Dr. Pedro Brugada, cardioloog
- Dr. Carlo De Asmundis, cardioloog
- Mevr. Gudrun Pappaert, research verpleegkundige

CENTRUM MEDISCHE GENETICA

- Prof. Dr. Maryse Bonduelle, klinisch geneticus
- Dr. Martine Biervliet, klinisch geneticus

LABO CENTRUM MEDISCHE GENETICA

- Dr. Sonia van Dooren, labo-coördinator en lab supervisor moleculaire genetica

RESEARCH

- Dorien Daneels, promovendus
- Uschi Peeters, promovendus
- Andrea Gazzo, promovendus
- Dr. Sophie van Malderen, cardioloog, promovendus

SAMENWERKINGEN

- Prof. Dr. Ramon Brugada van het 'Cardiovascular Genetics Center, Institute Investigacio Biomedica de Girona (IDIBGI) in Spanje: expert in functionele studies van erfelijke aritmieën
- BRussels Interuniversity Genomics High Throughput core, BRIGHTcore, (www.brightcore.be), een interuniversitair platform dat genomische analyses uitvoert voor VUB en ULB universiteiten en hun respectievelijke universitaire ziekenhuizen UZ Brussel, Hôpital Erasme & Hôpital Huderf. In dit platform worden zware – en dure – genomics apparatuur gecentraliseerd en IT infrastructuur ter beschikking gesteld om analyses van grote genomische datasets toe te laten.
- IB2 'Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels' (<http://ibsquare.be/>): een nieuw interdisciplinair research initiatief ondersteund door VUB en ULB gespecialiseerd in bioinformatica analyses voor grote genomische datasets..
- Werkgroep "Sudden Cardiac Death' binnen het Centrum voor (bio-)Medische Innovatie – CMI vzw (<http://www.cmi-vzw.be/>): een samenwerking tussen de Vlaamse universiteiten, universitaire ziekenhuizen, de farma- en biotechindustrie en de Vlaamse Regering.