

HỘI CHỨNG BRUGADA

PGS.TS Phạm Nguyễn Vinh
Đại học Y khoa Phạm Ngọc
Bệnh viện Tim Tâm Đức
Viện Tim Tp. HCM

Lịch sử

- ◆ 1992: P. Brugada, J Brugada công bố hội chứng mới (bloc nhánh phải, ST chênh lên kéo dài, đột tử)
- ◆ 2002: báo cáo đồng thuận tiêu chuẩn chẩn đoán
- ◆ 2003, 2005: hội thảo đồng thuận (consensus conference)

TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9

Đặc điểm dịch tễ

- ◆ Biểu hiện thường gặp: tuổi 30s, 40s
(41 ± 15)
- ◆ Có thể gặp từ 2-84 tuổi
- ◆ Tần suất
 - Đông Nam Á: $> 5/10.000$
 - Nhật: $12/10.000$ (type I)
 $58/10.000$ (type II, III)

Đặc điểm lâm sàng (1)

- ◆ ST chênh lên/ CĐ ngực phải
- ◆ Đột tử cao
- ◆ Tim “bình thường”
- ◆ Biểu hiện thường ở người lớn, tuổi đột tử # 40
- ◆ Bệnh nhân trẻ nhất 2 tuổi, già nhất 84
- ◆ Chiếm 4-12% nguyên nhân đột tử
- ◆ 20% đột tử có tim cấu trúc bình thường
- ◆ Tần suất 5/10.000 dân
- ◆ ECG thay đổi, có thể ẩn

TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9

Đặc điểm lâm sàng (2)

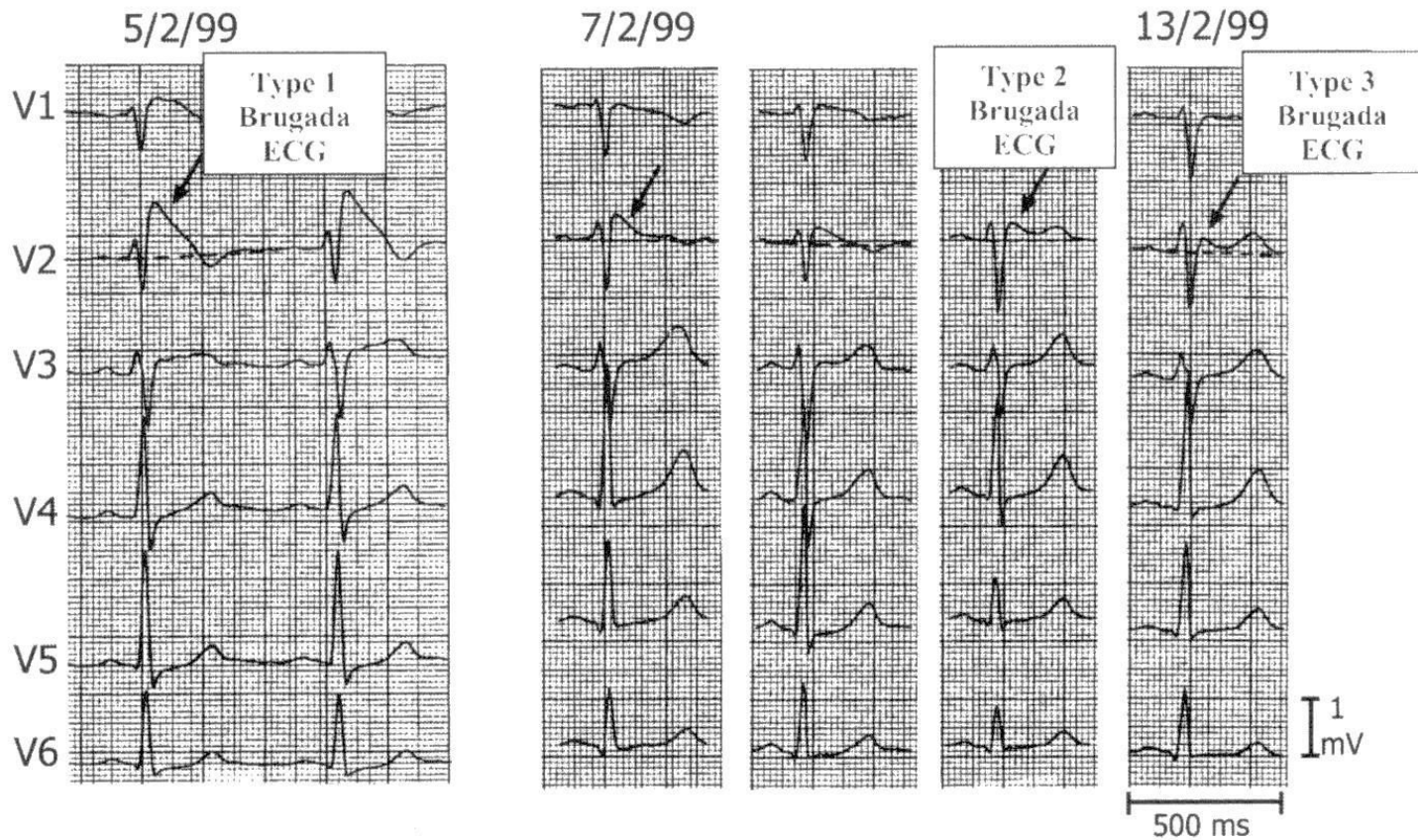
- ◆ Hầu hết: không TC/CN
- ◆ Một ít:
 - Thở kiểu hấp hối về đêm (nocturnal agonal respiration)
 - Ngất
 - Hồi hộp
- ◆ 20% đến 27% có loạn nhịp trên thất (cuồng nhĩ, RN, vào lại nút NT, WPW)
- ◆ Rung nhĩ: cao nhất

Biểu hiện ECG

- ◆ Có thể bị che dấu
- ◆ Làm biểu hiện bằng: thuốc ức chế kênh natri, tình trạng sốt, các chất cường phó giao cảm, chuyển điện cực ngực lên LS2 hay LS3

TL: - *Brugada P et al. PACE 2000; 23: 291 – 292*
 - *Antzelevitch C et al. PACE 2002; 25: 1637 - 1639*

Ba kiểu ST chênh lên thường gặp ở H/c Brugada



TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9

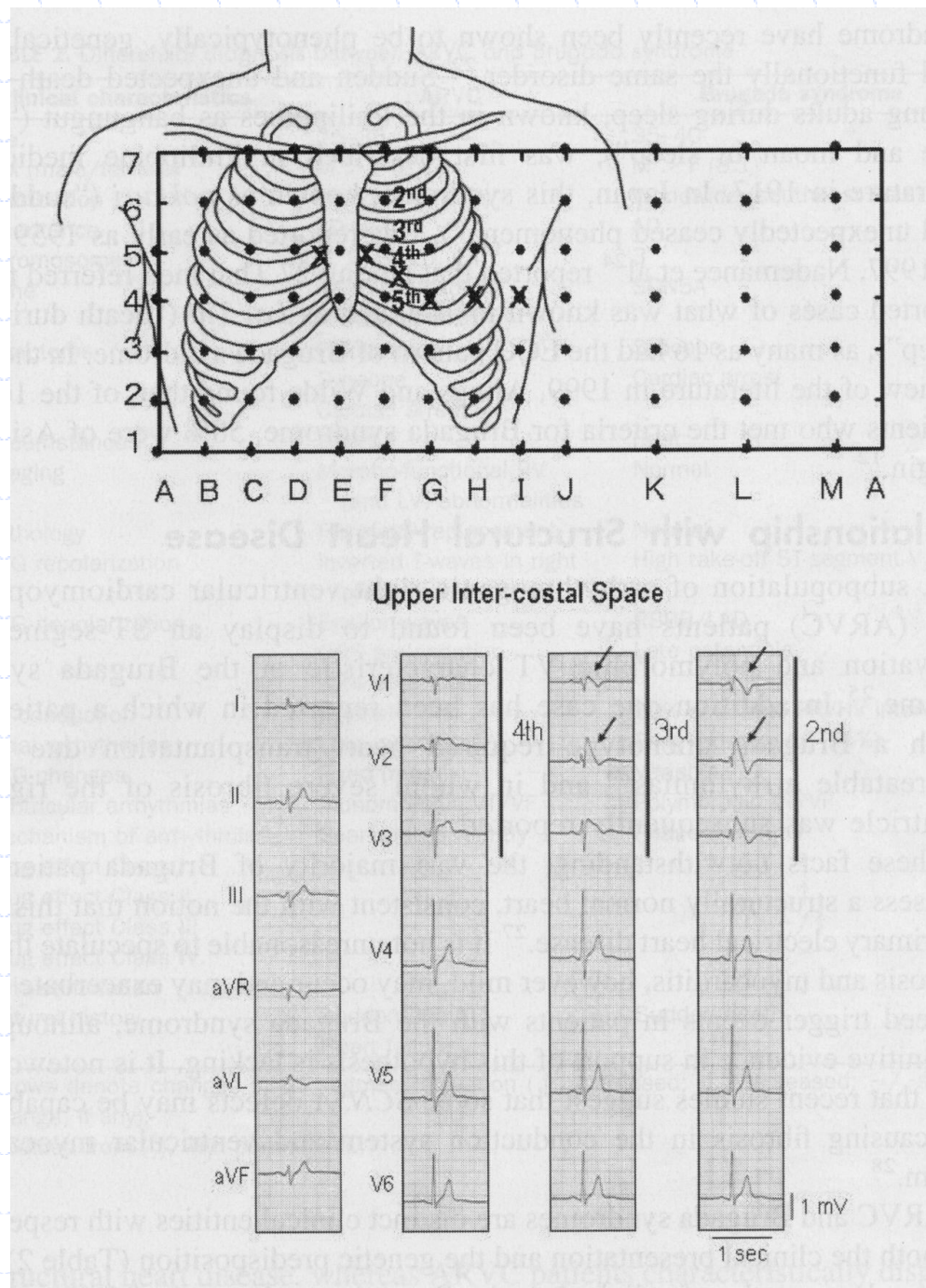
Tiêu chuẩn chẩn đoán H/c Brugada

	Type 1	Type 2	Type 3
J-point	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
T-wave	Negative	Positive or biphasic	Positive
ST-T configuration	Coved type	Saddleback	Saddleback
ST segment (terminal portion)	Gradually descending	Elevated ≥ 1 mm	Elevated < 1 mm

- ◆ Kiểu 1: Hội chứng Brugada
- ◆ Kiểu 2, 3: chưa được coi là hội chứng Brugada

Chuyển điện cực ngực phải lên LS2 và LS3 giúp phát hiện kiểu 1 Brugada

*TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R.
Current Problems in
Cardiology 2005; 30:9*



Một vài đặc điểm khác của H/c Brugada

- ◆ ECG giống Brugada: đôi khi ghi được sau sốc điện quả tim
- ◆ QT dài nhẹ: đôi khi thấy
- ◆ Loạn nhịp ở h/c Brugada: có thể khởi phát sau nhịp tim chậm

Chẩn đoán phân biệt giữa bệnh cơ tim thất phải gây loạn nhịp (ARVC) với h/c Brugada (1)

Clinical characteristics	ARVC	Brugada syndrome
Age	25–35	35–40
Sex (male/female)	M > F (3:1)	M > F (8:1)
Distribution	Worldwide (Italy)	Worldwide (southeast Asia)
Inheritance	AD (AR)	AD
Chromosomes	1, 2, 3, 10, 14 ¹⁷	3
Gene	hRYR2, plakobin, desmoplakin	SCN5A
Symptoms	Palpitations Syncope Cardiac arrest	Syncope Cardiac arrest
Circumstances	Effort	Rest

ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; AD = autosomic dominance;

AR = autosomic recessive

TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9¹¹

Chẩn đoán phân biệt giữa bệnh cơ tim thất phải gây loạn nhịp (ARVC) với h/c Brugada (2)

Imaging	Morpho-functional RV (and LV) abnormalities	Normal
Pathology	Fibrofatty replacement	Normal
ECG repolarization	Inverted T-waves in right precordial leads	High take-off ST-segment V ₁ -V ₃
ECG depolarization	Epsilon-waves QRS prolongation Late potentials	RBBB/LAD Late potentials
AV conduction	Normal	50% abnormal PR/HV intervals
Atrial arrhythmias	Late (secondary)	Early (primary 10-25%)
ECG changes	Fixed (mostly)	Variable

Chẩn đoán phân biệt giữa bệnh cơ tim thất phải gây loạn nhịp (ARVC) với h/c Brugada (3)

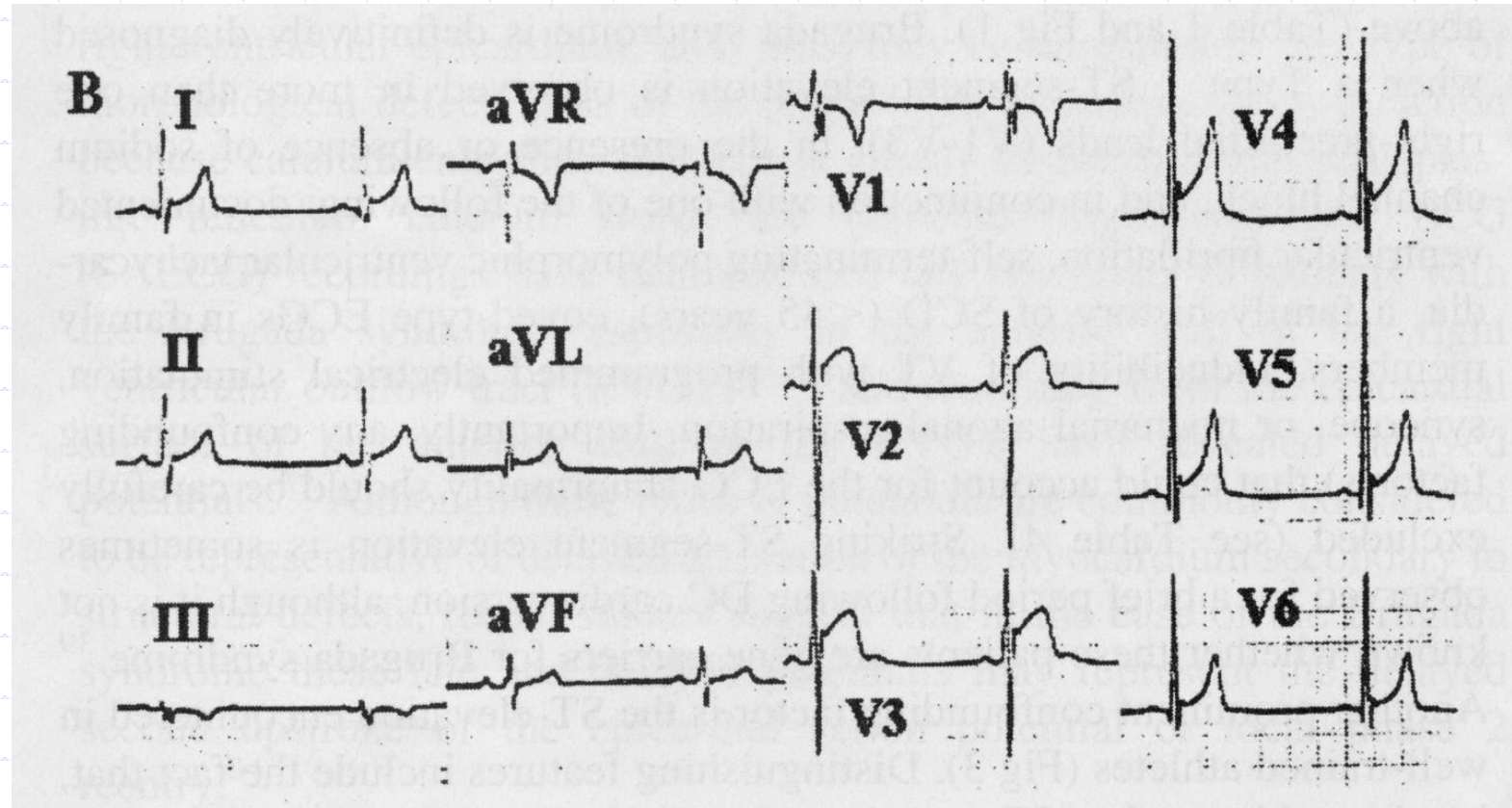
Ventricular arrhythmias	Monomorphic VT/VF	Polymorphic VT/VF
Mechanism of arrhythmias	Scar-related reentry	Phase 2 reentry
Drug effect Class I	↓	↑
Drug effect Class II	↓	↑
Drug effect Class III	↓	- / ↑
Drug effect Class IV	- / ↓	-
Beta-stimulation	↑	↓
Natural history	Sudden death Heart failure	Sudden death

Arrows denote changes in ST segment elevation (↑, increased; ↓, decreased; -/, small change, if any).

Các bất thường dẫn đến ST chênh lên/ ECG ở chuyển đạo ngực phải

Atypical right bundle branch block
Left ventricular hypertrophy
Early repolarization
Acute pericarditis
Acute myocardial ischemia or infarction
Pulmonary embolism
Prinzmetal's angina¹⁰⁹
Dissecting aortic aneurysm¹¹⁰
Various central and autonomic nervous system abnormalities^{111,112}
Duchenne muscular dystrophy¹¹³
Thiamine deficiency¹¹⁴
Hyperkalemia^{110,115,116}
Hypercalcemia^{117,118}
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy^{25,119}
Hypothermia^{120,121}
Mechanical compression of right ventricular outflow tract as with mediastinal tumor¹²²
Hemopericardium¹²³

ECG 12 chuyển đạo trên vận động viên không bị Brugada



TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9

Các thuốc thường dùng giúp biểu lộ hội chứng Brugada

- ◆ Ajmaline: 1mg/kg/5 min, iv
- ◆ Flecainide: 2mg/kg/10 min, iv (400 mg, po)
- ◆ Procainamide: 10mg/kg/10 min, iv
- ◆ Pilsicainide: 1mg/kg, iv/10 min

TL: Antzelevitch C et al. The Brugada Syndrome. From Bench to Bedside. Blackwell Futura. Malden, MA p.1 – 22, 2004

Các thuốc dẫn đến biến đổi ECG giống Brugada (1)

I. Antiarrhythmic drugs

1. Na⁺ channel blockers

Class IC drugs (flecainide,^{37,38,262-264} pilsicainide,^{265,266} and propafenone²⁶⁷)

Class IA drugs (ajmaline,^{37,268} procainamide,^{37,46} disopyramide,^{31,46} and cibenzoline²⁶⁹)

2. Ca²⁺ channel blockers

Verapamil

II. Antianginal drugs

1. Ca²⁺ channel blockers

Nifedipine, diltiazem

2. Nitrate

Isosorbide dinitrate, nitroglycerine²⁷⁰

3. K⁺ channel openers

Nicorandil

III. Psychotropic drugs

1. Tricyclic antidepressants

Amitriptyline,^{271,272} nortriptyline,¹⁷⁷ desipramine,¹⁷⁵ and clomipramine¹⁷⁶

2. Tetracyclic antidepressants

Maprotiline²⁷¹

3. Phenothiazine

Perphenazine,²⁷¹ cyamemazine, and trifluoperazine²⁷²

4. Other antipsychotics

Loxapin²⁷²

5. Selective serotonin reuptake inhibitors

Fluoxetine²⁷²

6. Anticonvulsives

Oxcarbazepine²⁷³

Các thuốc dẫn đến biến đổi ECG giống Brugada (2)

IV. Anesthetic and analgesics

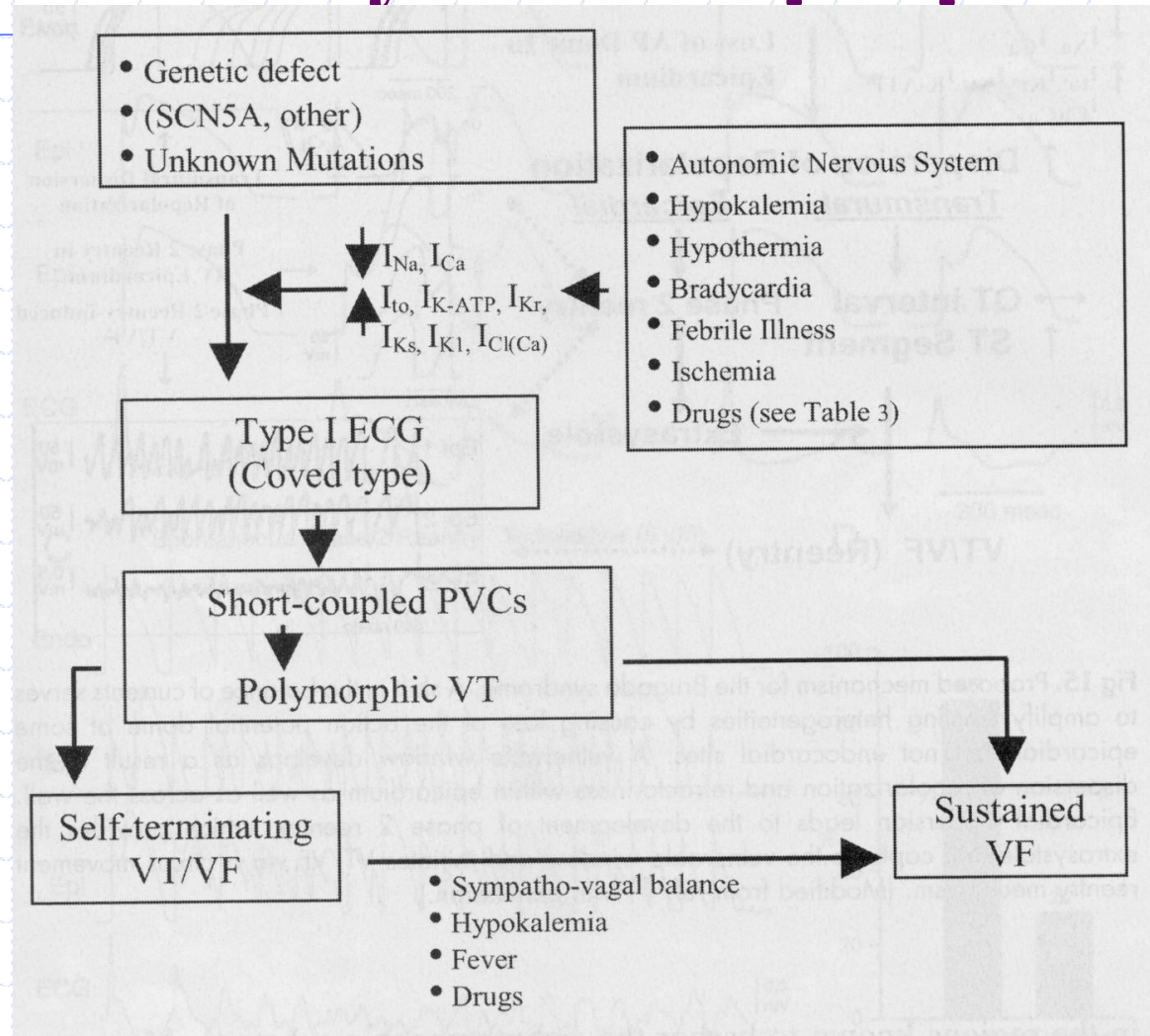
1. Bupivacaine^{274,275}
2. Procaine²⁷⁶
3. Propofol²⁷⁷⁻²⁷⁹

V. Other drugs

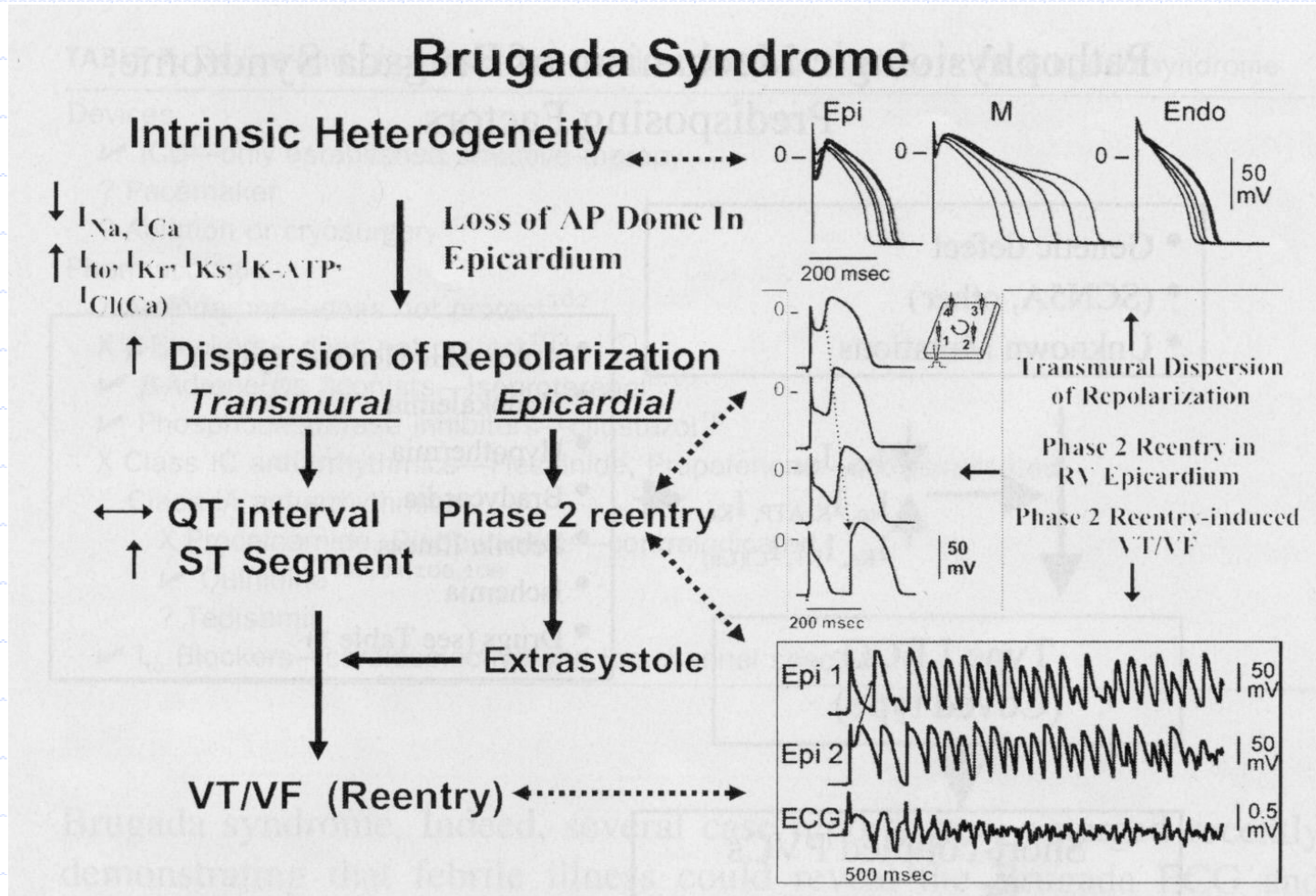
1. Histaminic H1 receptor antagonists
Dimenhydrinate¹⁸¹
2. Cocaine intoxication^{178,280}
3. Alcohol intoxication
4. Cannabis²⁸¹
5. Ergonovine¹⁸²
6. Acetylcholine^{46,182}

Modified with permission from Shimizu.⁴⁴

Cơ chế sinh lý bệnh hội chứng Brugada: các yếu tố thuận lợi



Cơ chế loạn nhịp của hội chứng Brugada



Yếu tố di truyền/ h/c Brugada

- ◆ Di truyền: nhiễm sắc thể thường, tính trội
- ◆ Gene xác định: SCN5A (quy định tiểu đơn vị alpha của gene kênh natri)
- ◆ Đột biến gen SCN5A →
 - Hội chứng QT dài kiểu 3
 - Bệnh mô dẫn truyền

Căn bản di truyền/ H/c Brugada (1)

	Locus	Gene	Ion Channel	% Of Probands
BrS1	3p21	SCN5A, $Na_v1.5$	$\downarrow I_{Na}$	11-28%
BrS2	3p24	GPD1-L	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS3	12p13.3	CACNA1C, $Ca_v1.2$	$\downarrow I_{Ca}$	6.6%
BrS4	10p12.33	CACNB2b, $Ca_v\beta2b$	$\downarrow I_{Ca}$	4.8%
BrS5	19q13.1	SCN1B, $Na_v\beta1$	$\downarrow I_{Na}$	1.1%
BrS6	11q13-14	KCNE3, MiRP2	$\uparrow I_{to}$	Rare
BrS7	11q23.3	SCN3B, $Na_v\beta3$	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS8	12p11.23	KCNJ8, Kir6.1	$\uparrow I_{K-ATP}$	2%
BrS9	7q21.11	CACNA2D1, $Ca_v\alpha2\delta$	$\downarrow I_{Ca}$	1.8%
BrS10	1p13.2	KCND3, $K_v4.3$	$\uparrow I_{to}$	Rare
BrS11	17p13.1	RANGRF, MOG1	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS12	3p21.2-p14.3	SLMAP	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS13	12p12.1	ABCC9, SUR2A	$\uparrow I_{K-ATP}$	Rare
BrS14	11q23	SCN2B, $Na_v\beta2$	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS15	12p11	PKP2, Plakophilin-2	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS16	3q28	FGF12, FHF1	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS17	3p22.2	SCN10A, $Na_v1.8$	$\downarrow I_{Na}$	16.7%
BrS18	6q	HEY2 (transcriptional factor)	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS19	7p12.1	SEMA3A, Semaphorin	$\uparrow I_{to}$	Rare

- ◆ Nhiễm sắc thể thường, tính trội
- ◆ Đã xác định được đột biến 19 gens

Căn bản di truyền HC Brugada (2)

- ◆ Các đột biến làm mất chức năng dòng chảy kênh Natri: SCN5A; GPD1-L; SCN1B; SCN3B; SCN2B; SCN10A; HEY2; FGF12; PKP2; RANGRF SLMAP
- ◆ Các đột biến làm mất chức năng dòng chảy kênh calci: CACNA1C; CACNB2B; CACNA2D1
- ◆ Các đột biến tạo lập chức năng dòng chảy kênh kali: KCNE3; KCND3; SCN1B; KCNJ8; ABCC9

Vai trò của khảo sát gene

- ◆ Giúp chẩn đoán lâm sàng
- ◆ Phát hiện sớm các thân nhân có nguy cơ
- ◆ Nghiên cứu và hiểu mối tương quan giữa kiểu gene kiểu hình (genotype phenotype)

Khảo sát nguy cơ (1)

◆ Brugada et al:

- B/n đã đột tử cứu sống, nguy cơ tái phát 69%
- B/n ngất kèm dấu hiệu Brugada trên ECG: tái phát 19%
- 8% biến cố/ b/n không triệu chứng cơ năng
- B/n có ECG Brugada xuất hiện khi kích hoạt bằng thuốc ức chế kênh natri: rất ít hay không nguy cơ loạn nhịp

◆ Nguy cơ cao nhất ở b/n Brugada:

- Nam
- Khởi kích được NNT/ rung thất
- ST chênh lên tự nhiên

TL: Brugada J et al. Circulation 2002; 105: 73 - 78

Khảo sát nguy cơ (2)

N/c Brugada et al/ 547 b/n:

- ◆ ECG type I Brugada ngẫu nhiên: 7,7 lần nguy cơ loạn nhịp so với ECG do khởi kích
- ◆ Nam > nữ/ đột tử Brugada
- ◆ Khởi kích được loạn nhịp thất: 8 lần nguy cơ đột tử so với không khởi kích (EPS)
- ◆ Thê gia đình không nguy hiểm hơn thê ngẫu nhiên

TL: Brugada J et al. Circulation 2003; 108: 3092 - 3096

Khảo sát nguy cơ (3)

Kanda et al, Eckardt et al: không thấy tương quan giữa khởi kích được loạn nhịp thất và nguy cơ NNT/RT/Brugada có hay không triệu chứng

TL: Kanda M et al. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1799 – 1805

Eckardt L et al. PACE 2001; 24: 1423 - 1424

Các yếu tố nguy cơ của H/c Brugada

Commonly Accepted Risk Factors

- Spontaneous Type 1 BrS ECG,
- history of cardiac events or syncope likely due to VT/VF,^{33,36,79,80}
- aborted SCD,
- documented VT/VF,
- nocturnal agonal respiration,
- late potentials (LPs) on epicardial bipolar electrogram (EG) or signal-averaged ECG,⁸¹⁻⁸⁷
- T wave amplitude variability,⁸²
- short ventricular refractory period < 200 ms,⁷⁹
- fragmented QRS,^{79,88}
- prolonged QRS duration,⁸⁹ and
- ER pattern in the inferolateral leads.^{71,72}

Điều trị h/c Brugada 2005

Devices

- ✓ ICD—only established effective therapy
- ? Pacemaker
- ? Ablation or cryosurgery

Pharmacologic

- X Amiodarone—does not protect¹⁰²
- X β -Blockers—does not protect¹⁰²
- ✓ β -Adrenergic agonists—Isoproterenol^{8,10}
- ✓ Phosphodiesterase inhibitors—cilostazol⁷⁰
- X Class IC antiarrhythmics—Flecainide, Propafenone—contraindicated
- Class IA antiarrhythmics
 - X Procainamide, Disopyramide—contraindicated
 - ✓ Quinidine^{72,104,105,108}
 - ? Tedisamil
- ✓ I_{to} Blockers—cardioselective and ion channel specific

Điều trị bằng dụng cụ và thuốc 2016 (1)

Devices and ablation

ICD¹⁹⁹

Radiofrequency ablation^{83,208-212}

? Pacemaker²⁰⁴⁻²⁰⁶

Pharmacologic approach to therapy

Ineffective or proarrhythmic

Amiodarone²⁸²

β Blockers²⁸²

Class IC antiarrhythmics

Flecainide³⁸

Propafenone²⁶⁷

? Disopyramide²¹⁴

Class IA antiarrhythmics

Procainamide³⁷

Effective for treatment of electrical storms

β Adrenergic agonists—isoproterenol,^{46,51} denopamine,²³⁰ and oriprenaline^{226,236}

Phosphodiesterase III inhibitors—cilostazol²³⁵

Điều trị bằng dụng cụ và thuốc 2016 (2)

Effective general therapy

Quinidine^{168,218-220,231-233}

Bepridil— I_{to} inhibition and I_{Na} augmentation²⁵⁸

Cilostazol combined with bepridil²⁵¹

Experimental therapy

I_{to} blockers—cardioselective and ion channel specific

Quinidine¹⁶⁸

4-aminopyridine¹⁶⁸

Tedisamil²⁸³

AVE0118²⁸⁴

PDE-3-inhibitors

Cilostazol—increase in I_{Ca} and inhibition of I_{to} ^{253,285}

Milrinone— I_{Ca} augmentation^{253,285}

Traditional Chinese medicine

Dimethyl lithospermate B—increase in I_{Na} due to slowed inactivation

Wenxin Keli—combined I_{to} -block and tyramine-like effect²¹⁶

Điều trị bằng dụng cụ

◆ ICD:

- Class I: Brugada type I, đột tử được cứu sống hoặc có NNT/RT
- Class IIa: Brugada type I có ngất, có khả năng do NNT/RT
- Class IIb: Brugada có TC/CN do kích thích điện
- Class III: Brugada đơn độc, không TC/CN

◆ Máy tạo nhịp: báo cáo vài case

◆ Triệt phá bằng sóng tần số radio: class IIb (HRS/EH RA consensus guideline). Vùng thượng mạc tim b/n có LPs, vùng RVOT

LPs = Late Potentials

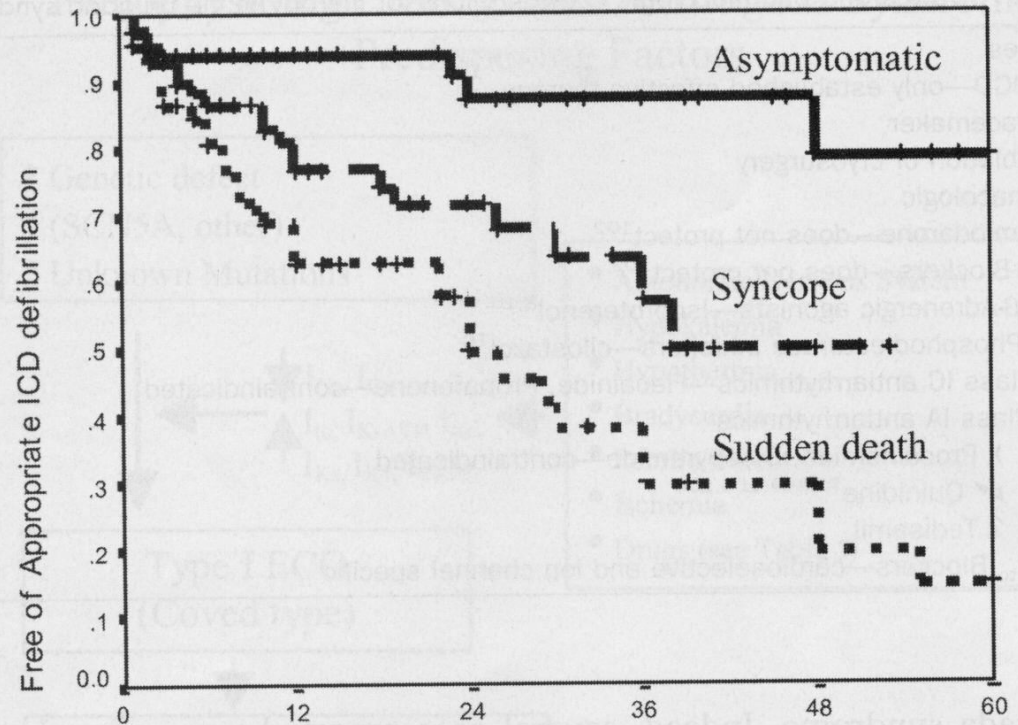
Điều trị bằng thuốc

- ◆ Quinidine 600 mg – 900mg/ngày
- ◆ Class IIa:
 - Bệnh nhân không đặt được ICD
 - Bệnh nhân có ICD kèm bão điện (electrical storms)
 - Class IIb: Brugada type I, không TC/CN
- ◆ Isoproterenol:
 - Class IIa: Brugada kèm cơn bão điện (HRS/EH RA guideline)
- ◆ Cilostazol (Phosphodiesterase III inhibitors): hứa hẹn tốt

Electrical storm = 3 cơn VT/24 giờ

Đường Kaplan – Meier về hiệu quả của ICD/ 258 b/n Brugada

TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9



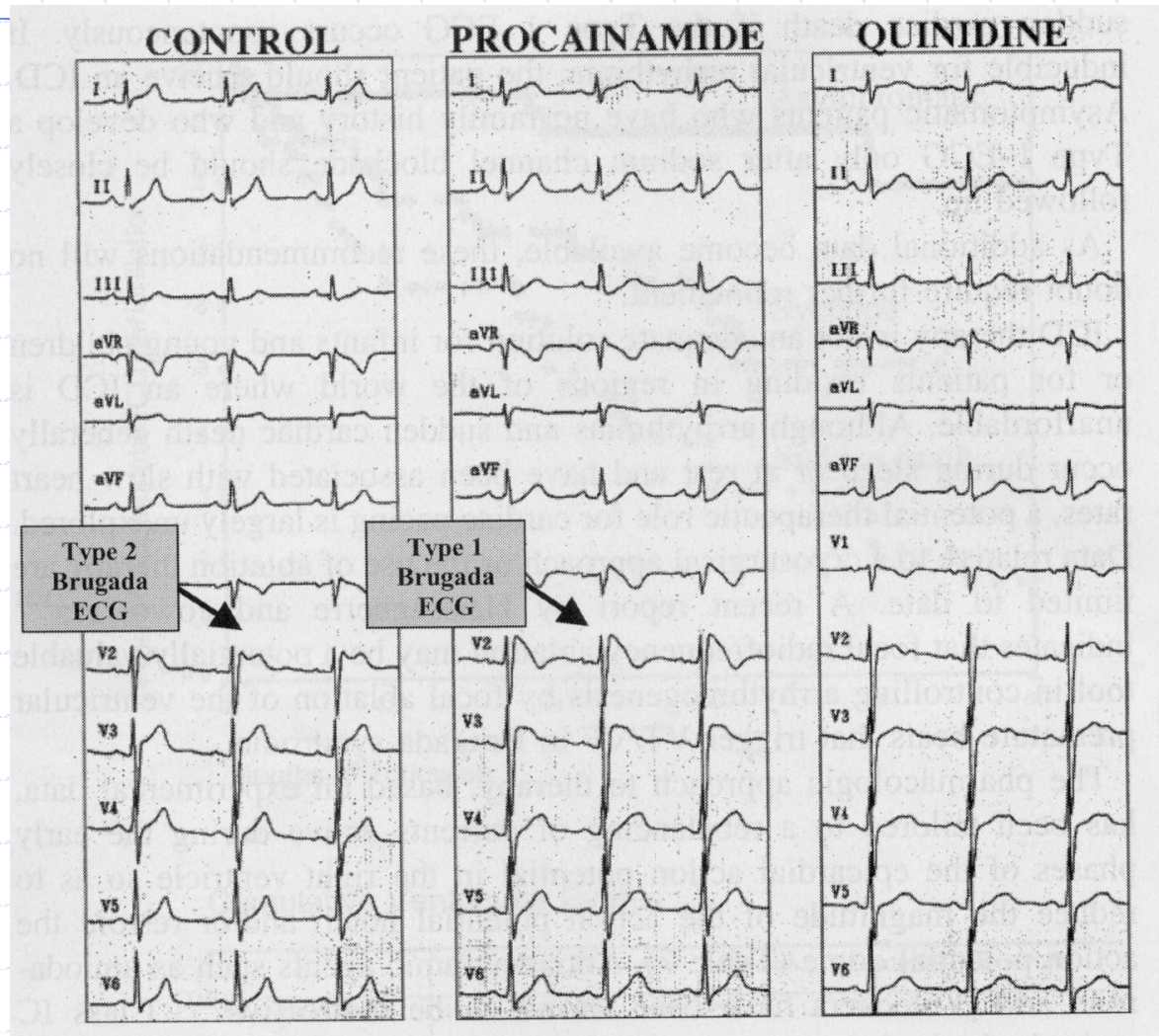
Months of follow-up

Cumulative Ventricular Events

	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months
Asymptomatic	4%	6%	9%	17%	37%
Syncope	18%	23%	30%	36%	51%
Resuscitated SAD	45%	56%	76%	84%	88%

ICD: Implantable cardioverter defibrillator. SAD: sudden arrhythmic death.

Hiệu quả của Quinidine/ b/n Brugada



TL: Belhassen B et al. PACE 2002; 25: 1634 - 1640

Kết luận

- ◆ Mô tả đầu tiên: 1992
- ◆ Bác sĩ lâm sàng giúp phát hiện tầm quan trọng của ECG Brugada
- ◆ Sự hiểu biết về di truyền và sinh lý bệnh: sau lâm sàng
- ◆ ICD: hiệu quả nhất (class I)
- ◆ Thuốc: Quinidine (class IIa); Cilostazol: còn nghiên cứu