

# 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  
( $41 \pm 15$ )
- ◆ 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/ CD 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)

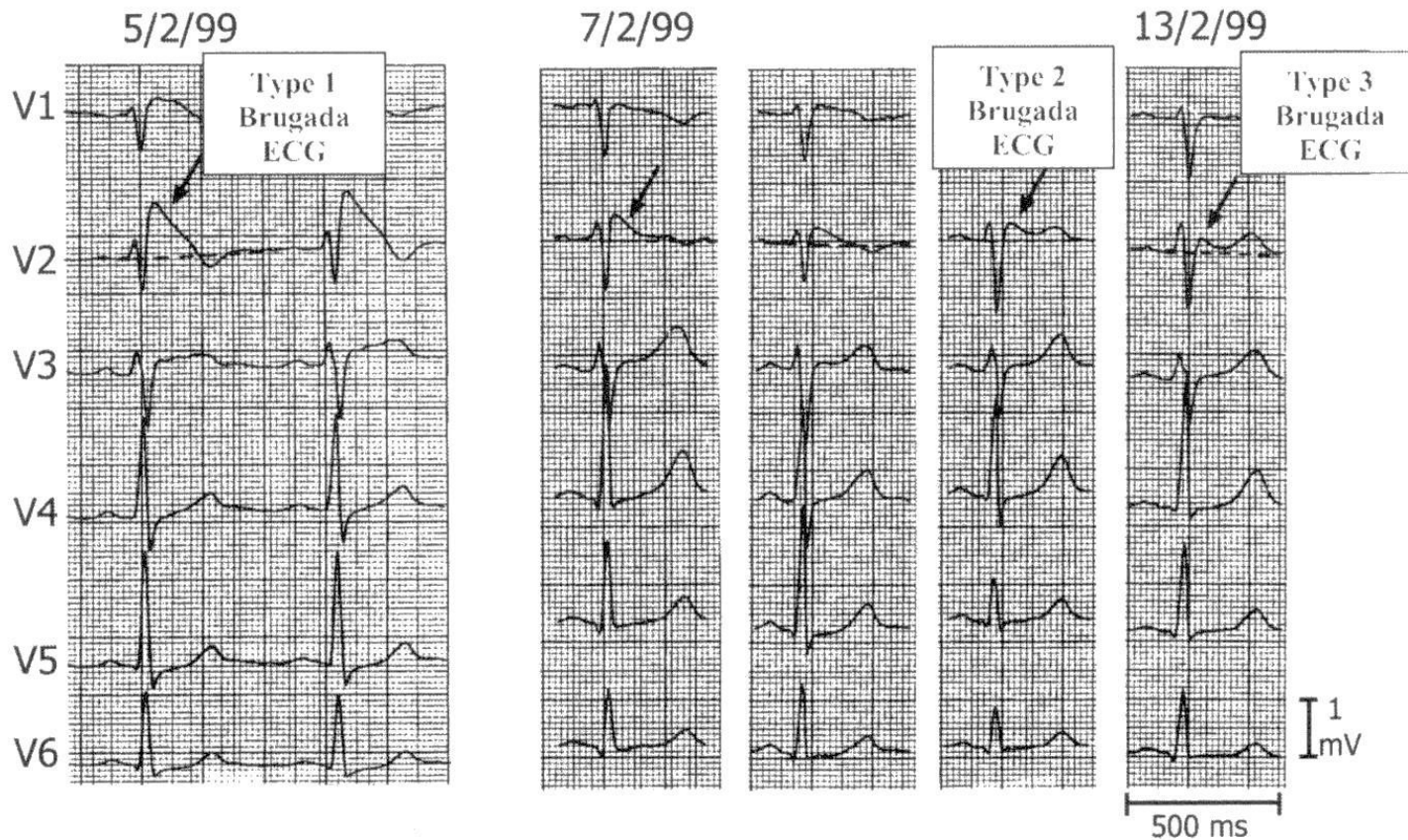
- ◆ Hầu hết: không TC/CN
- ◆ Một ít:
  - Thở kiểu hấp hối về đêm (nocturnal agonal respiration)
  - Ngất
  - Hồi hộp
- ◆ 20% đến 27% có loạn nhịp trên thất (cuồng nhĩ, RN, vào lại nút NT, WPW)
- ◆ Rung nhĩ: cao nhất

# 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



# Tiêu chuẩn chẩn đoán H/c Brugada

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

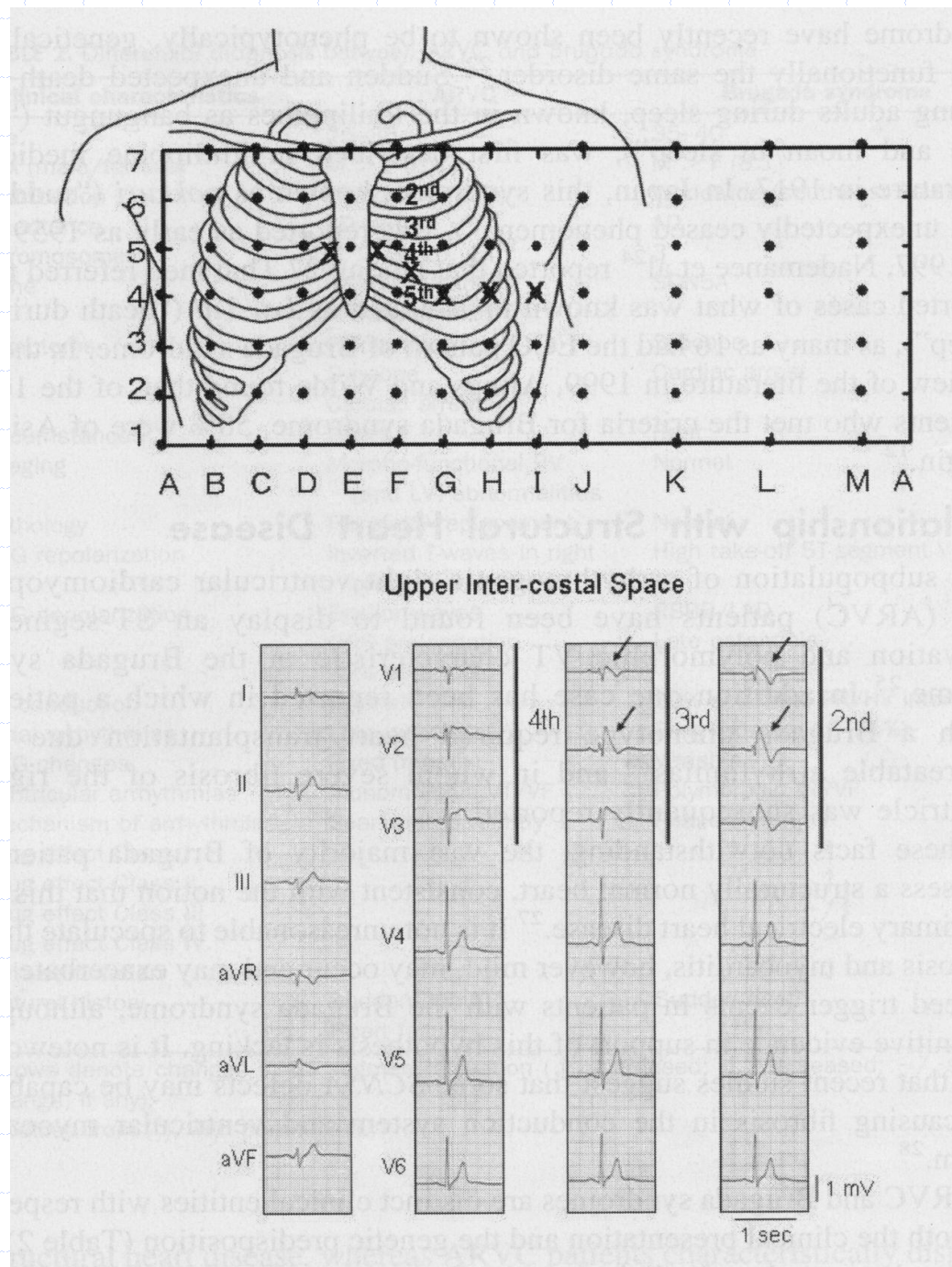
- ◆ Kiểu 1: Hội chứng Brugada
- ◆ Kiểu 2, 3: chưa được coi là hội chứng Brugada

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



# 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 <sup>17</sup>	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



## 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

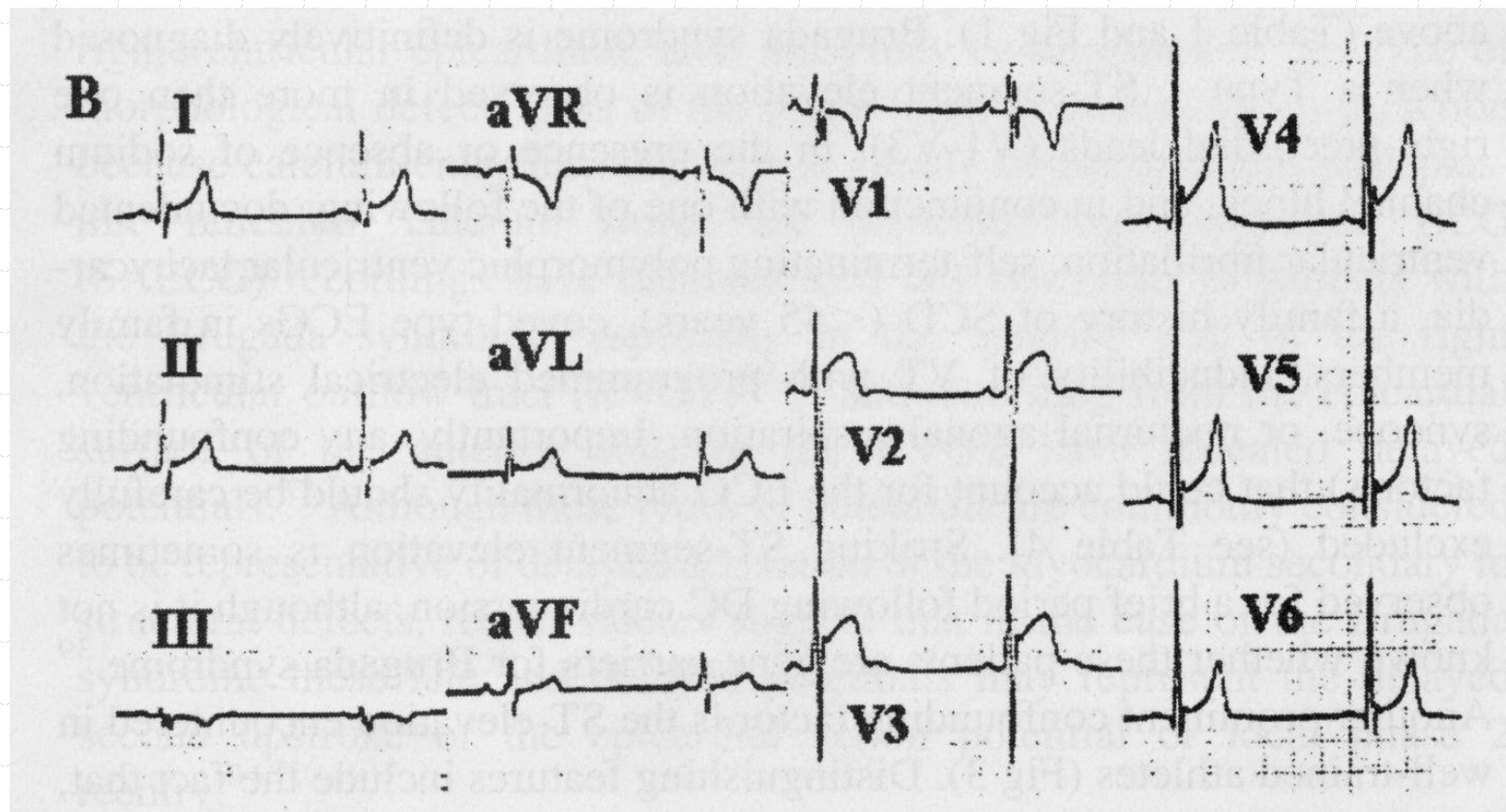
Arrows denote changes in ST segment elevation (↑, increased; ↓, decreased; -/, small change, if any).

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

# 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 angina<sup>109</sup>
- Dissecting aortic aneurysm<sup>110</sup>
- Various central and autonomic nervous system abnormalities<sup>111,112</sup>
- Duchenne muscular dystrophy<sup>113</sup>
- Thiamine deficiency<sup>114</sup>
- Hyperkalemia<sup>110,115,116</sup>
- Hypercalcemia<sup>117,118</sup>
- Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy<sup>25,119</sup>
- Hypothermia<sup>120,121</sup>
- Mechanical compression of right ventricular outflow tract as with mediastinal tumor<sup>122</sup>
- Hemopericardium<sup>123</sup>

# 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<sup>+</sup> channel blockers

Class IC drugs (flecainide,<sup>37,38,262-264</sup> pilsicainide,<sup>265,266</sup> and propafenone<sup>267</sup>)

Class IA drugs (ajmaline,<sup>37,268</sup> procainamide,<sup>37,46</sup> disopyramide,<sup>31,46</sup> and cibenzoline<sup>269</sup>)

### 2. Ca<sup>2+</sup> channel blockers

Verapamil

## II. Antianginal drugs

### 1. Ca<sup>2+</sup> channel blockers

Nifedipine, diltiazem

### 2. Nitrate

Isosorbide dinitrate, nitroglycerine<sup>270</sup>

### 3. K<sup>+</sup> channel openers

Nicorandil

## III. Psychotropic drugs

### 1. Tricyclic antidepressants

Amitriptyline,<sup>271,272</sup> nortriptyline,<sup>177</sup> desipramine,<sup>175</sup> and clomipramine<sup>176</sup>

### 2. Tetracyclic antidepressants

Maprotiline<sup>271</sup>

### 3. Phenothiazine

Perphenazine,<sup>271</sup> cyamemazine, and trifluoperazine<sup>272</sup>

### 4. Other antipsychotics

Loxapin<sup>272</sup>

### 5. Selective serotonin reuptake inhibitors

Fluoxetine<sup>272</sup>

### 6. Anticonvulsives

Oxcarbazepine<sup>273</sup>



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

## IV. Anesthetic and analgesics

1. Bupivacaine<sup>274,275</sup>
2. Procaine<sup>276</sup>
3. Propofol<sup>277-279</sup>

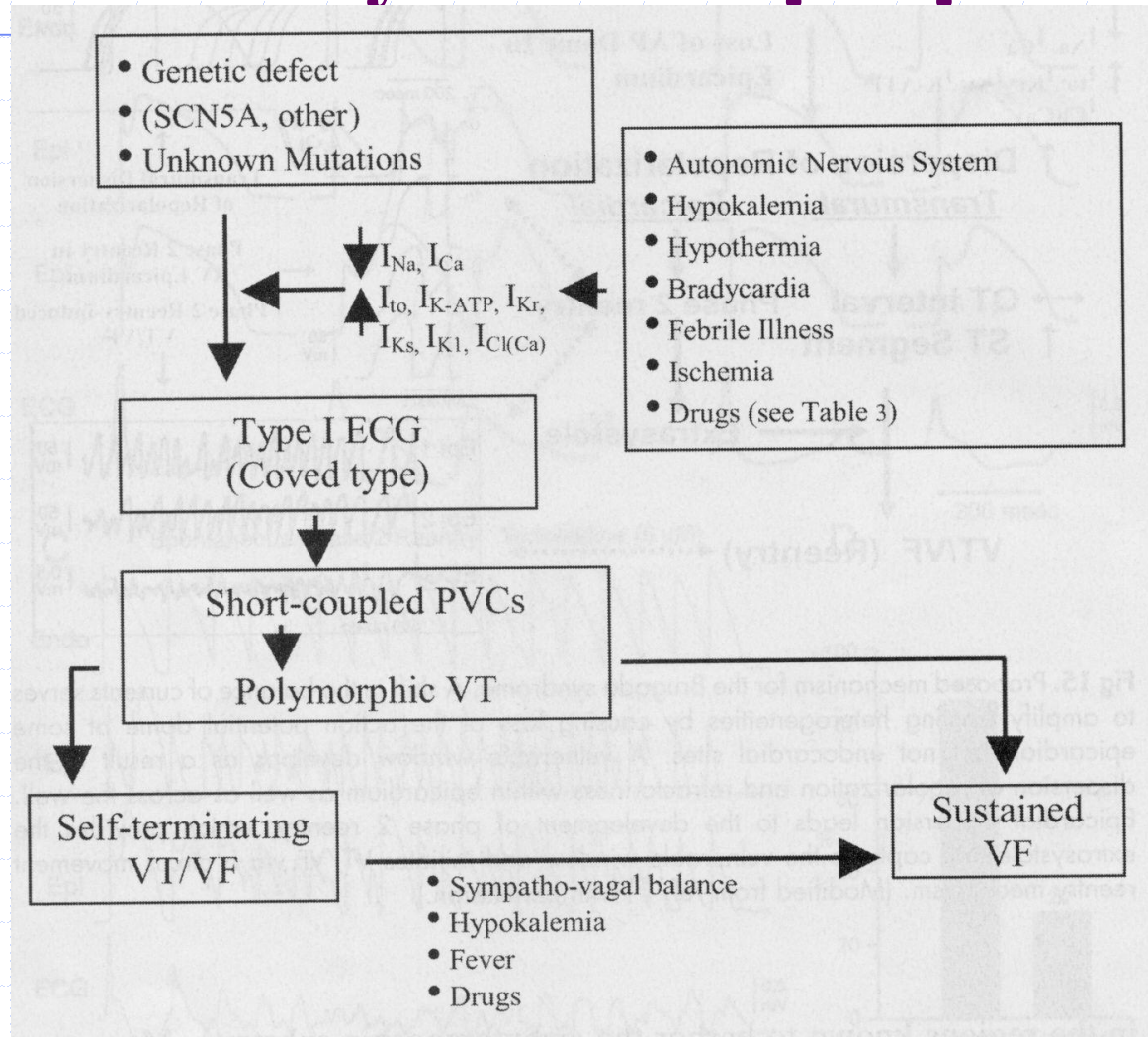
## V. Other drugs

1. Histaminic H1 receptor antagonists  
Dimenhydrinate<sup>181</sup>
2. Cocaine intoxication<sup>178,280</sup>
3. Alcohol intoxication
4. Cannabis<sup>281</sup>
5. Ergonovine<sup>182</sup>
6. Acetylcholine<sup>46,182</sup>

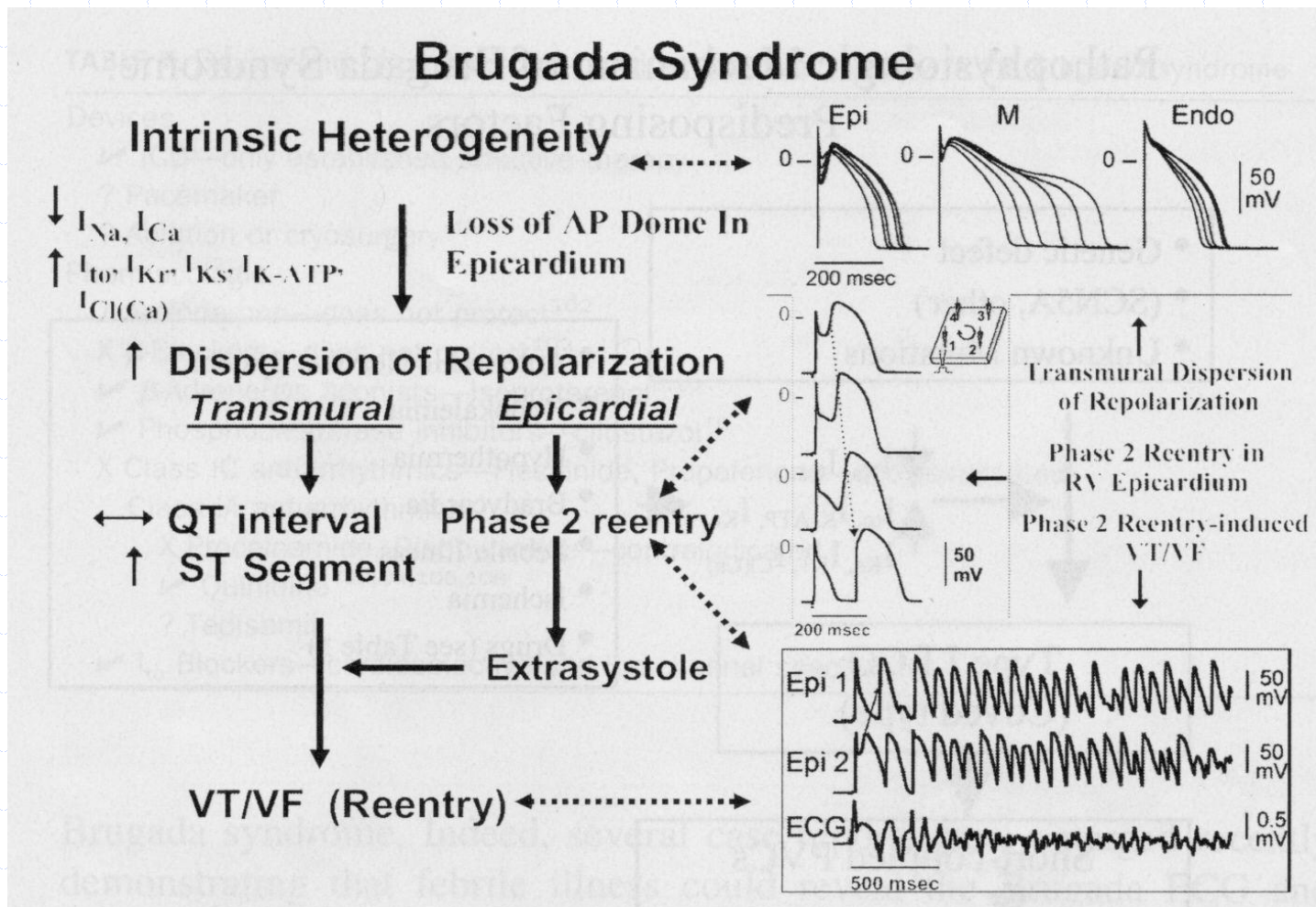
---

Modified with permission from Shimizu.<sup>44</sup>

# 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)

	<b>Locus</b>	<b>Gene</b>	<b>Ion Channel</b>	<b>% Of Probands</b>
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 ngắt 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,<sup>33,36,79,80</sup>
- aborted SCD,
- documented VT/VF,
- nocturnal agonal respiration,
- late potentials (LPs) on epicardial bipolar electrogram (EG) or signal-averaged ECG,<sup>81-87</sup>
- T wave amplitude variability,<sup>82</sup>
- short ventricular refractory period < 200 ms,<sup>79</sup>
- fragmented QRS,<sup>79,88</sup>
- prolonged QRS duration,<sup>89</sup> and
- ER pattern in the inferolateral leads.<sup>71,72</sup>

# Điều trị h/c Brugada 2005

## Devices

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

## Pharmacologic

- X Amiodarone—does not protect<sup>102</sup>
- X  $\beta$ -Blockers—does not protect<sup>102</sup>
- ✓  $\beta$ -Adrenergic agonists—Isoproterenol<sup>8,10</sup>
- ✓ Phosphodiesterase inhibitors—cilostazol<sup>70</sup>
- X Class IC antiarrhythmics—Flecainide, Propafenone—contraindicated
- Class IA antiarrhythmics
  - X Procainamide, Disopyramide—contraindicated
  - ✓ Quinidine<sup>72,104,105,108</sup>
  - ? Tedisamil
- ✓ I<sub>to</sub> Blockers—cardioselective and ion channel specific

# Điều trị bằng dụng cụ và thuốc 2016 (1)

## *Devices and ablation*

ICD<sup>199</sup>

Radiofrequency ablation<sup>83,208-212</sup>

? Pacemaker<sup>204-206</sup>

## *Pharmacologic approach to therapy*

### Ineffective or proarrhythmic

Amiodarone<sup>282</sup>

β Blockers<sup>282</sup>

### Class IC antiarrhythmics

Flecainide<sup>38</sup>

Propafenone<sup>267</sup>

? Disopyramide<sup>214</sup>

### Class IA antiarrhythmics

Procainamide<sup>37</sup>

### Effective for treatment of electrical storms

β Adrenergic agonists—isoproterenol,<sup>46,51</sup> denopamine,<sup>230</sup> and orciprenaline<sup>226,236</sup>

Phosphodiesterase III inhibitors—cilostazol<sup>235</sup>

# Điều trị bằng dụng cụ và thuốc 2016 (2)

## Effective general therapy

Quinidine<sup>168,218-220,231-233</sup>

Bepridil— $I_{to}$  inhibition and  $I_{Na}$  augmentation<sup>258</sup>

Cilostazol combined with bepridil<sup>251</sup>

## Experimental therapy

$I_{to}$  blockers—cardioselective and ion channel specific

Quinidine<sup>168</sup>

4-aminopyridine<sup>168</sup>

Tedisamil<sup>283</sup>

AVE0118<sup>284</sup>

## PDE-3-inhibitors

Cilostazol—increase in  $I_{Ca}$  and inhibition of  $I_{to}$ <sup>253,285</sup>

Milrinone— $I_{Ca}$  augmentation<sup>253,285</sup>

## Traditional Chinese medicine

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

Wenxin Keli—combined  $I_{to}$ -block and tyramine-like effect<sup>216</sup>

# 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 ngắt, 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

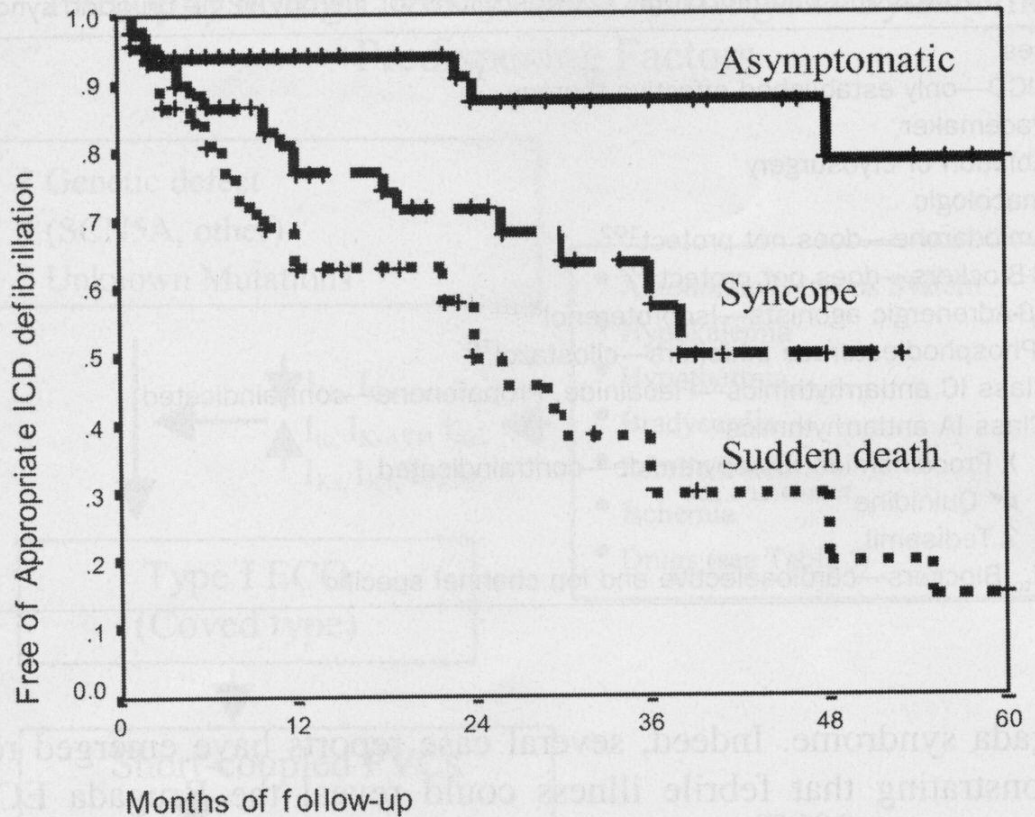


# Điều trị bằng thuốc

- ◆ 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



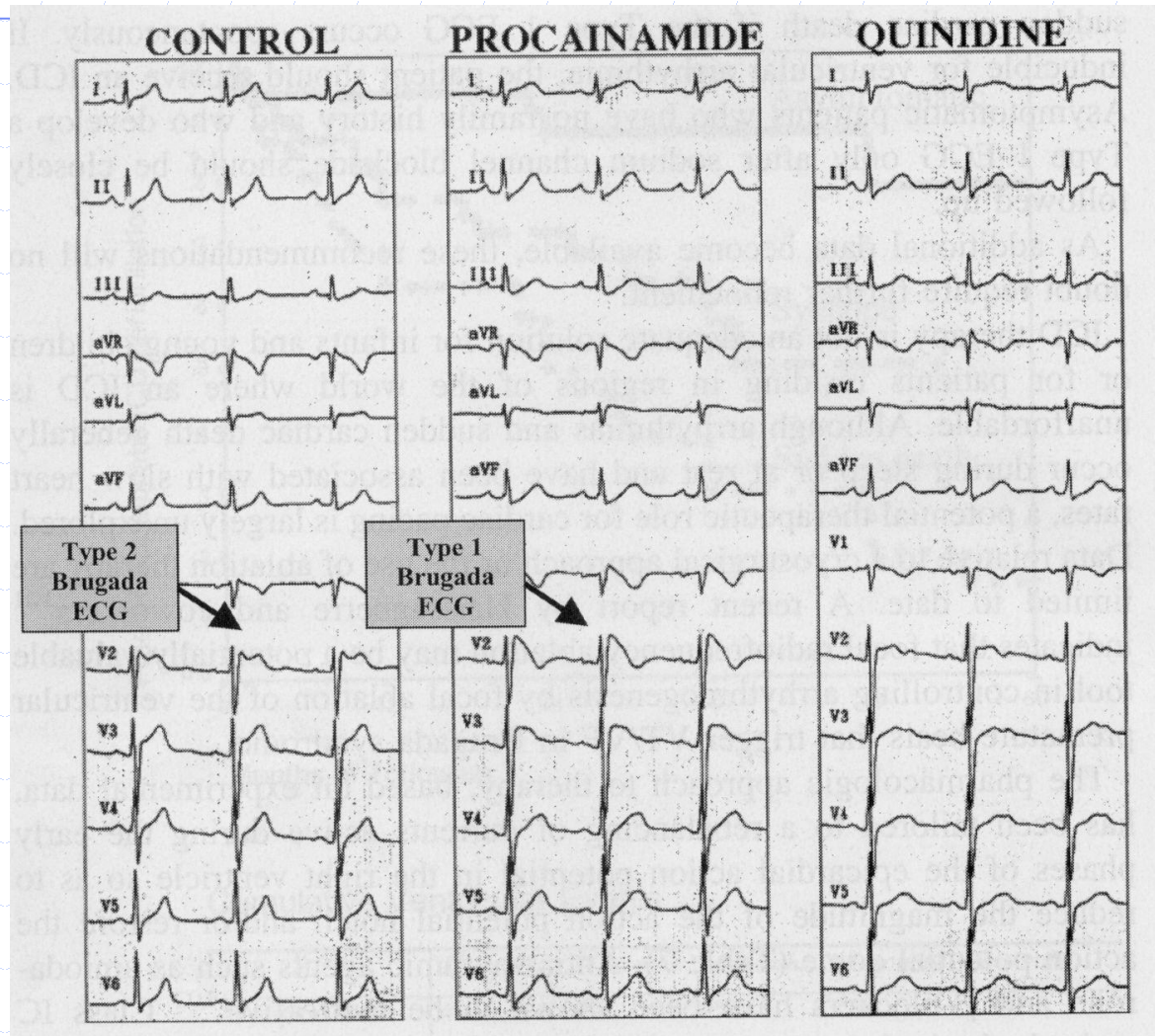
Cumulative Ventricular Events

	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%

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

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