

## 2012 年 Brugada Syndrome 診斷與治療準則

(台大醫院) 莊志明 醫師

Brugada syndrome (BrS) 是個基因遺傳疾病，雖然此類病人的心臟大部分無構造上的異常，但其心電圖上會呈現獨特變化，也會造成 polymorphic ventricular tachycardia 或 ventricular fibrillation，進而導致 sudden cardiac death。2012 年 Paola Berne 和 Josep Brugada 發表了一篇關於 Brugada Syndrome 的 Review，本文對於此篇做了一些重點式的整理<sup>1</sup>。

### 流行病學

Brugada syndrome 在歐洲的盛行率為 1~5/10,000，在亞洲為 12/10,000。此病在男性較為常見（約 80% 的病人皆為男性），且平均發病年齡為四十到五十歲，好發於睡覺中、休息中、或是吃完大餐後。

### 最新心電圖判讀標準<sup>2</sup>

過去 Brugada type 心電圖分為 type I、II 及 III，而這個判讀標準已在 2012 年更新，新版的認為心電圖只分 type I & II，也就是 coved type 和 saddle back type。新的心電圖判讀標準如表一和表二。

### 表一、BrS 心電圖判讀標準

#### A. ECG diagnostic criteria

Changes in precordial leads.

1. Morphology of QRS-T in V1-V3. ST elevation (sometimes only in V1 and exceptionally also in V3) (BrP)

Type 1. Coved pattern: initial ST elevation  $\geq 2$  mm, slowly descending and concave or rectilinear with respect to the isoelectric baseline, with negative symmetric T wave (see other characteristics in Table 2 and text).

Type 2. Saddle back pattern: The high take-off ( $r'$ ) is  $\geq 2$  mm with respect to the isoelectric line and is followed by ST elevation; convex with respect to the isoelectric baseline with elevation  $\geq 0.05$  mV with positive/flat T wave in V2 and T wave variable in V1. If there is some doubt (ie,  $r' < 2$  mm), it is necessary to record the ECG in 2nd, 3rd ICS. Other characteristics may be seen in Table 2 and text.

2. New ECG criteria:

a. Corrado index (2010): Ratio high take-off of QRS-ST/height of ST at 80 ms later is in V1-V2  $> 1$  because the ST is downsloping. In athletes, the ST especially in V2 is upsloping; and the index is  $< 1$ . The end of QRS (J point) often does not coincide with the high take-off of QRS-ST as was suggested by Corrado.<sup>36</sup> However, using the high take-off of QRS-ST for the application of the Corrado index is valid for discriminating BrP and other conditions mimicking BrP.

b. The  $\beta$  angle formed by ascending S and descending  $r'$  is  $> 58^\circ$  in type 2 BrP (in athletes, it is much lower) (Chevalier et al. 2011) (SE 79% SP:84%).

c. Duration of the base triangle of  $r'$  at 5 mm from the high take-off is more than 3.5 mm in BrP 2 (SE, 81%; SP, 82%).<sup>31</sup>

#### B. Other ECG findings

1. QT generally is normal. May be prolonged in right precordial leads.<sup>43</sup>

2. Conduction disorders: Sometimes, prolonged PR interval (long HV interval). The conduction delay located in RV explains the  $r'$  and longer QRS duration in right precordial leads compared with mid/left precordial leads.

3. Supraventricular arrhythmias. Mostly atrial fibrillation.

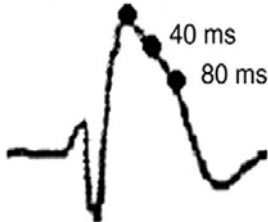
4. Some other ECG findings may be seen: the presence of  $r'$  wave in aVR  $> 3$  mm,<sup>44</sup> early repolarization pattern in inferior leads,<sup>45</sup> fractionated QRS,<sup>46</sup> alternans of T wave after ajmaline injection,<sup>47</sup> etc.

C. Other electrocardiological techniques: In some occasions, it is necessary or convenient to find some new diagnostic clues with exercise testing,<sup>48</sup> late potentials,<sup>49</sup> and impaired QT dynamics studied by Holter. Electrophysiological studies remains controversial for diagnosis and for risk stratification<sup>50-52</sup>

表二、BrS 在 V1 和 V2 的表現

Type 1: coved pattern

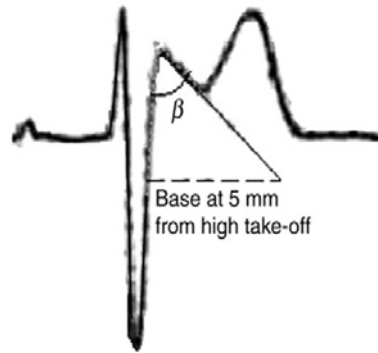
High take-off



This typical coved pattern present in V1-V2 the following:

- At the end of QRS, an ascending and quick slope with a high take-off  $\geq 2\text{mm}$  followed by concave or rectilinear downsloping ST. There are few cases of coved pattern with a high take-off between 1 and 2 mm.
- There is no clear  $r'$  wave.
- The high take-off often does not correspond with the J point (Fig. 4 B).
- At 40 ms of high take-off, the decrease in amplitude of ST is  $\leq 4\text{mm}$ .<sup>28</sup> In RBBB and athletes, it is much higher.
- ST at high take-off  $>$  ST at 40 ms  $>$  ST at 80 ms.
- ST is followed by negative and symmetric T wave
- The duration of QRS is longer than in RBBB, and there is a mismatch between V1 and V6 (see text).

Type 2: saddle-back pattern



This typical saddle-back pattern present in V1-V2 the following:

- High take-off of  $r'$  (that often does not coincide with J point)  $\geq 2\text{mm}$ .
- Descending arm of  $r'$  coincides with beginning of ST (often is not well seen).
- Minimum ST ascent  $\geq 0.5\text{mm}$
- ST is followed by positive T wave in V2 (T peak  $>$  ST minimum  $>$  0) and of variable morphology in V1.
- The characteristics of triangle formed by  $r'$  allow to define different criteria useful for diagnosis (see above and text).
  - $\beta$  angle.<sup>26</sup>
  - Duration of the base of the triangle of  $r'$  at 5 mm from the high take-off greater than  $3.5\text{mm}$ .<sup>31</sup>
- The duration of QRS is longer in BrP type 2 than in other cases with  $r'$  in V1, and there is a mismatch between V1 and V6 (see text).

做心電圖時，若是懷疑是 BrS 但又不能確定時，可以把 V1 和 V2 往上移到第二或第三肋間，以提高 sensitivity 和 specificity (如圖一)。

### Brugada Syndrome 的診斷

當觀察到 BrS Type I ECG (自發的或藥物誘發的)，在排除其他可能會產生類似 BrS 心電圖變化的因素後，且病患符合以下其中一種臨床標準，即可被診斷為 BrS:

#### 1. Family history:

- SCD in a family member younger than 45 years
- ECG type 1 in family members

#### 2. Arrhythmia-related symptoms:

- Syncope
- Seizures
- Nocturnal agonal respiration

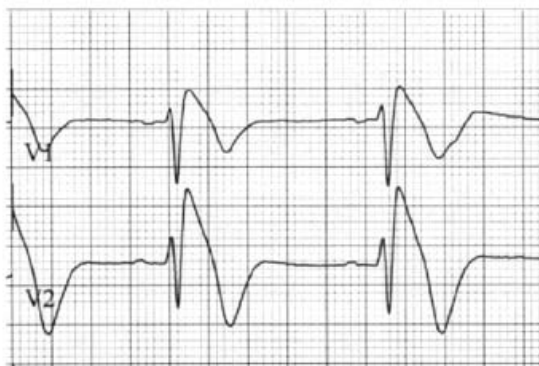
#### 3. Documented ventricular arrhythmias:

- PVT
- VF.

### ECG V1-2 (4th ICE)



### ECG V1-2 (3rd ICE)



圖一、左圖為 V1 和 V2 放在第四肋間的心電圖，右圖為 V1 和 V2 放在第三肋間的心電圖。

## 影響心電圖變化的調節因素及鑑別診斷

藥物、電解質不平衡、或心肌梗塞等可能會產生類似 BrS 心電圖的變化，所以一定要先排除這些因素。詳細的 BrS 的鑑別診斷及流程圖如圖二。

## Brugada Syndrome 的遺傳基礎

BrS 的遺傳模式為不完全顯性遺傳 (Autosomal dominant with incomplete penetrance)，目前有十種基因跟 BrS 有相關性 (表三)，以後可能還會找出更多的基因缺陷。目前最常見的是 *SCN5A* mutations (約略佔 20%，其他九種基因每個佔不到 1%)，目前已找到 300 種左右 *SCN5A* 的 mutations，它會使心肌細胞上的  $\text{Na}^+$  channel 失去功能。

## Brugada Syndrome 診斷的藥物測試

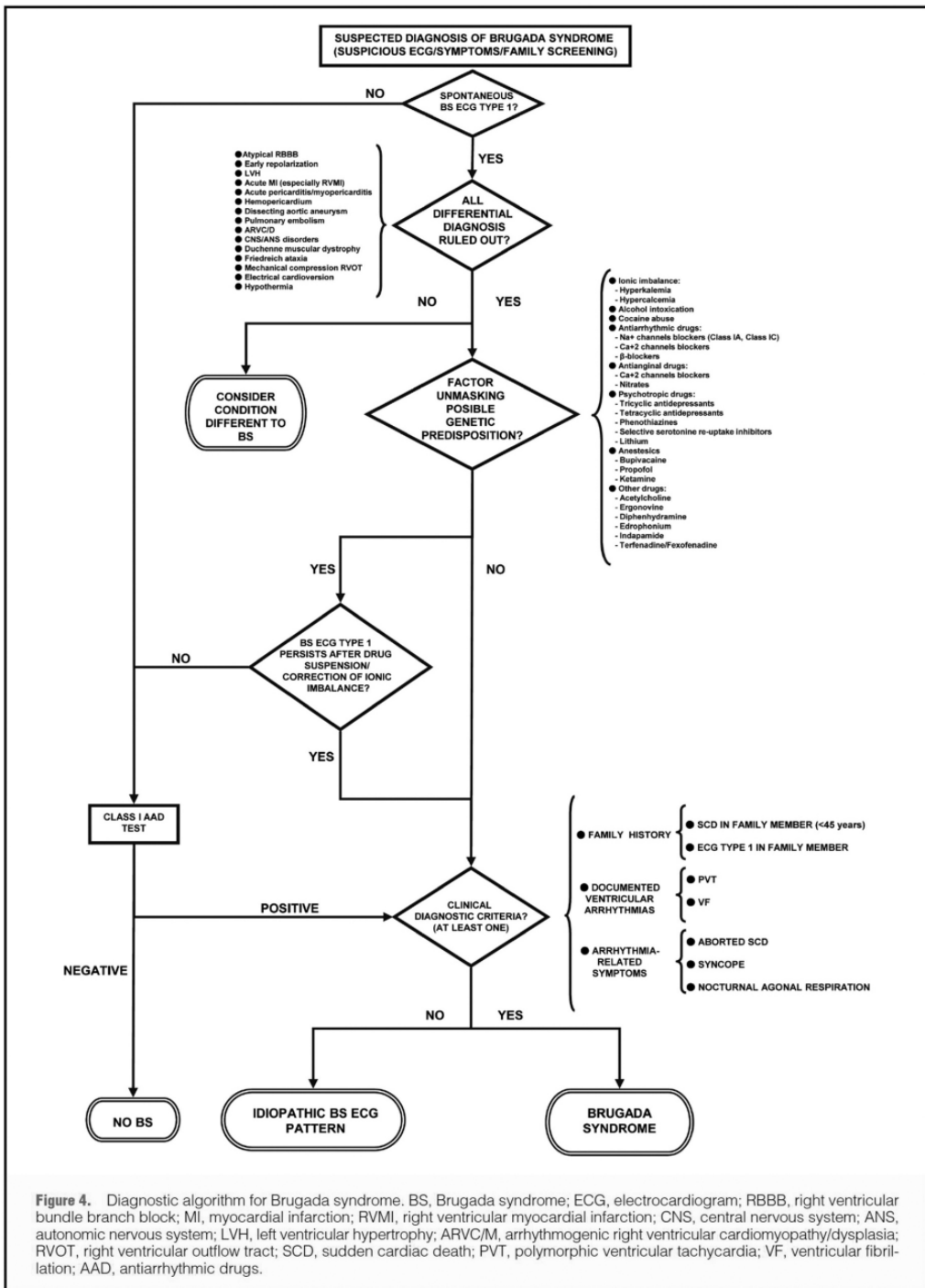
BrS 病患的 Brugada-type ECG 是動態性的，常常一位患者在不同時間可以有不同的

ECG 表現，而有些病患也許要借助一些特殊情況 (如發燒、vagotonic agents、Class I AAD) 才會呈現出典型的 Brugada-type ECG。藥物誘發試驗最新的藥物及其劑量、給予途徑、使用時間等建議請參考表四，範例如圖三。若 baseline 的 ECG 在給藥之後能呈現出 BrS type I ECG，則判定藥物誘發試驗為陽性。

## Brugada Syndrome 的病理機轉

當今主要有兩種理論解釋 BrS 的病理機轉：repolarization 和 depolarization。Repolarization 的理論已在動物及人體實驗被支持，認為 inward positive current 下降或 outward positive current 增加都會造成 action potential notch 變明顯，心電圖 ST segment 因而上升。Epicardium 和 transmural repolarization 的 dispersion，加上 phase 2 reentry，則會造成致命心律不整。

而支持 depolarization 理論的人則宣稱



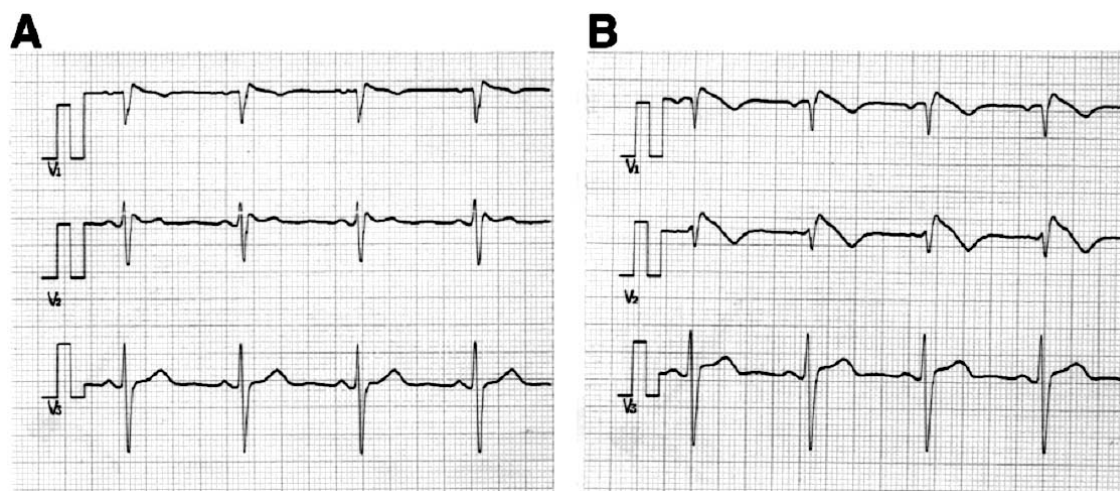
圖二、診斷 BrS 的流程圖

表三、已被證實跟 BrS 有相關連的基因

Variant	Gene	Ionic current	Functional effect	Inheritance	% of carriers among BS patients
BS1	SCN5A	I <sub>Na</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	11–18%
BS2	GPD1-L	I <sub>Na</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	<1%
BS3	CACNA1c	I <sub>Ca</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	<1%
BS4	CACNB2	I <sub>Ca</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	<1%
BS5	SCN1B	I <sub>Na</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	<1%
BS6	KCNE3	I <sub>to</sub>	Gain of function	Autosomal dominant	<1%
BS7	SCN3B	I <sub>Na</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	<1%
BS8	MOG1	I <sub>Na</sub>	Loss of function	Autosomal dominant	<1%
BS9	KCNE5	I <sub>to</sub>	Gain of function	Autosomal dominant	<1%
BS10	KCND3	I <sub>to</sub>	Gain of function	Autosomal dominant	<1%

表四、BrS 藥物誘發試驗

Drug	Dosage	Route of administration	Duration of administration
Ajmaline	1 mg/kg	Intravenous	10 min
Flecainide	2 mg/kg	Intravenous	10 min
	400 mg	Oral	Single dose
Procainamide	10 mg/kg	Intravenous	10 min
Pilsicaine	1 mg/kg	Intravenous	10 min



圖三、A 圖為給 Flecainide 之前的 ECG，B 圖為給藥之後的 BrS type 1 ECG

conduction delay 是 BrS 最重要的病生理機轉，此理論可在 ECG (long PR interval, complete bundle branch block 等) 和臨床 EPS study (prolonged H-V intervals)、body surface, endocardial, epicardial mapping 及 late potential 等被證實。雖然這個理論在動物實驗尚未被證實，但愈來愈多的臨床證據支持這個說法。Nademanee 等人做 endo/epi mapping，發現在 RVOT epicardium 處有異常的 low voltage，late potential 有 prolonged duration 及 fractionation 的情形，在此處做電燒，可以使 89% 的 BrS 病人的心電圖恢復正常，及減少之後心律不整的復發。

在某些人的觀念裡，這兩種理論並不完全抵觸，也有證據同時支持這兩種理論的存在，所以未來還需要更多的研究來闡明此議題。

### 預後及風險分級

曾經歷過 SCD 或 syncope 都是發生 ventricular arrhythmia 的高危險指標 (曾經歷 SCD 的 BrS 病患的 ventricular arrhythmia 再發生率為 17-62%；曾經歷 syncope 的 BrS 病患的 ventricular arrhythmia 再發生率為 6-19%)，所以這些患者必須裝上 ICD 以當做 SCD 次級預防 (Class I indication)。

無論是否有症狀，經歷過 ventricular tachycardia 但無 SCD 的 BrS 病患也是建議裝置 ICD (Class IIa indication)。

根據各個研究，無症狀的 BrS 患者得到

致命或險將致命的心律不整的機率不同，約 1~8%。

EPS 是否能夠用來做為評估 BrS 心律不整危險分級工具，至今都還是個頗受爭議的話題。Brugada et al 發表的文章指出，在 EPS 時誘發出的 sustained ventricular arrhythmia 為 cardiac event 的獨立預測因子，但其他的研究卻無法證實。

如何將無症狀 BrS 患者的心律不整風險做分級至今還未有定論。無症狀的 BrS 患者若有自發性的 type 1 ECG，現今的指引建議做 EPS 將風險分級 (class IIb indication)。

有 SCD 家族史至今尚未被認為是個 BrS 患者高風險的可靠指標。

有些研究指出，在帶有 SCN5A truncation mutations 和 missense mutations 且造成 Na channels 失去功能的 BrS 病人，比帶有 SCN5A missense mutations 但卻造成較少 Na current 改變的 BrS 病人，發生 syncope 的機率較高。

### 針對 Brugada syndrome 病人的治療及建議

#### • ICD

在 BrS 病患中，裝置 ICD 是唯一被證實可以有效地預防 SCD。

#### • 藥物治療

Isoproterenol (增加  $I_{CaL}$  電流) 被證實可以治療 BrS 的 electrical storm (Class IIa indication)。Quinidine 是 Class Ia AAD (阻滯  $I_{to}$  和

I-Kr)，也被證實可以治療 BrS 的 electrical storm (Class IIb indication)。Dysopiramide 和 orciprenaline 對治療 electrical storm 也有相當療效。其他藥物像 tedisamil (阻滯 Ito)、phosphodiesterase III inhibitors (如 cilostazol)、dimethyl lithospermate B 等目前仍再等評估。

- Additional Management Recommendations

發燒可能會在 BrS 患者身上導致 type 1 ECG 模式且觸發 PVT/VT，所以當這些患者發燒時，密切的 ECG 監測和退燒是相當重要的。所有的患者必須定期追蹤，

BrS 病患一等親內的篩檢是強力建議的，基因篩檢也是建議的（以支持臨床診斷、早期發現其他可能罹病的親屬）。

### Reference

1. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J* 2012; **76**: 1563-71.
2. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012; **45**: 433-42.

