

Denervación simpática bilateral en paciente con taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica y tormenta eléctrica

Ricardo Speranza¹, de Zuloaga Claudio¹, Gustavo Costa¹, Romina Dal Fabbro^{1,2}, Patricia Kazelian², Marcelo Robi¹, Daniel Deluso¹, Mauro Baliño¹, Andrés Bielecky¹, Camila Olivera¹, Osvaldo Pérez Mayo¹, Dr. Claudio Ruiz³.

¹Servicio de Electrofisiología y Marcapasos. Hospital Nacional Prof. A. Posadas.

²Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Nacional Prof. A. Posadas.

³Servicio de Cirugía de Tórax. Hospital Nacional Prof. A. Posadas.

Resumen. La taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (TVPC) es una grave enfermedad, de base genética, que afecta a sujetos jóvenes, siendo la muerte súbita el síntoma inicial en algunos pacientes. La restricción del ejercicio, una terapia con beta-bloqueantes a dosis máximas toleradas, la denervación simpática cardíaca izquierda, y el implante de un cardiodesfibrilador (CDI) en pacientes con síntomas recurrentes, ha dado como resultado un pronóstico favorable. Este es el reporte del caso de una paciente femenina de 18 años de edad, con diagnóstico de TVPC e implante de un CDI en la infancia, que ingresó a nuestro centro por TV polimorfa con múltiples terapias del CDI (Tormenta Eléctrica), refractaria a diversos esquemas de tratamiento antiarrítmico.

Summary. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is a serious genetic disease affecting young subjects, and sudden death could be a first manifestation of the disease in some patients. Restriction of exercise, beta-blocker therapy at maximum tolerated doses, left cardiac sympathetic denervation, and implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD) for patients with recurrent symptoms, has resulted in a favorable prognosis. This is a case report of a 18-year-old female diagnosed as CPVT, who was implanted with an ICD in her childhood, that was admitted at our center with multiple ICD therapies (Electrical Storm), refractory to a variety of anti-arrhythmic schemes.

Introducción

La Taquicardia Ventricular Polimorfa Catecolaminérgica (TVPC) es una canalopatía cardíaca, que afecta generalmente a pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural. El síncope de esfuerzo o provocado ante emociones intensas es el síntoma más frecuente, pudiendo ser la muerte súbita (MS) la primera manifestación de la enfermedad. El pronóstico de esta condición es grave, por lo que un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno pueden incrementar la expectativa de vida. La restricción del ejercicio, la terapia con betabloqueantes y el implante de un CDI en pacientes con síntomas recurrentes, ha dado como resultado un pronóstico favorable.

El sistema nervioso simpático es uno de los mecanismos responsables de desencadenar y perpetuar las arritmias ventriculares, y la cirugía puede reducir la estimulación simpática del corazón. La simpatectomía izquierda o bilateral se recomienda en aquellos pacientes refractarios al tratamiento antiarrítmico con TV recurrente y Tormentas Eléctricas.

Presentamos una paciente, de sexo femenino, de 18 años de edad, con diagnóstico de TVPC e implante de un CDI en la infancia, la cual ingresó a nuestro centro por múltiples terapias del CDI y refractaria a variados esquemas de tratamiento antiarrítmico. En primer lugar, se describirá el caso clínico, y luego una revisión del tema de acuerdo a la literatura especializada.

Caso Clínico.

Paciente de sexo femenino, que a los 5 años es derivada a

Correspondencia: Dr. Ricardo Speranza
Email: ricardo.speranza@yahoo.com

Recibido: 09/09/2019 Aceptado: 10/10/2019

nuestro centro por presentar episodio de pérdida transitoria de la conciencia asociada a relajación de esfínteres, posterior a una situación emocional (angustia por corte de luz), con recuperación luego de 10 minutos según referencia de su familiar; permaneció hipotónica y letárgica (obnubilada), recuperando la conciencia ad integrum al cabo de unas horas. Un mes previo a este episodio, había presentado un evento similar, interpretado como cuadro convulsivo, por lo cual fue medicada con clobazam.

Antecedentes familiares. Hermano fallecido a los 9 años por muerte súbita, mientras se encontraba realizando actividad física habitual en el colegio. Inicialmente presentó un episodio de convulsión tónico-clónica con recuperación transitoria (camina unos segundos), y posteriormente paro cardiorrespiratorio, seguido de muerte. Se encontraba medicado con anticonvulsivantes por síndrome convulsivo desde los 6 años (había presentado 8-9 episodios en total). Tenía una evaluación cardiológica básica previa normal (sin ergometría) y seguimiento en centro de alta complejidad (Tabla 1).

Primera evaluación cardiológica (2007).

ECG basal: ritmo sinusal, Fc 75 lpm, intervalo PR 110ms, QRS 60 ms, QTc 390 ms, onda U visible.

La figura 1 muestra ECG realizado a las 72 hs del inicio de atenolol, con Ritmo sinusal, FC 60 lpm, intervalo PR 110ms, QRS 60 ms, QTc 420 ms, onda U visible.

Ecocardiograma Doppler color: Diámetros cavitarios dentro de límites normales, FSVI conservada.

Cardiorresonancia: sin alteración cardíaca estructural.

Holter: ritmo sinusal, episodios de taquicardia sinusal, extrasistolia ventricular muy frecuente polimorfa con episodios de duplas y TV no sostenida de hasta 9 latidos (Figura 2a y 2b).

Ergometría: inducción de TV polimorfa catecolaminérgica

Antecedentes Familiares.

- Padre y madre vivos, sin cardiopatía.
 Tía abuela materna con diagnóstico de epilepsia, tratada con anticonvulsivantes
 4 hermanos (no se realizó estudio genético por falta de disponibilidad)
- Masculino: fallecido por muerte súbita a los 9 años, previamente diagnosticado como epiléptico
 - Masculino 11 años con diagnóstico de TPVC, tratamiento: CDI + tratamiento con atenolol 50 mg y flecainida 150 mg diarios.
 - Femenino 5 años con EV frecuentes y duplas en Holter, tratamiento: atenolol 2mg/kg
 - Femenino 19 años sin arritmia (¿sana?)

Tabla 1. Antecedentes familiares directos de la paciente.

(no hay registro en HC)

Potenciales ventriculares tardíos: normales

Originalmente se inició tratamiento betabloqueante con atenolol, luego esquema combinado de atenolol + verapamilo, y posteriormente con nadolol a dosis máxima. En todos los casos se chequeó respuesta al tratamiento antiarrítmico con ergometría y Holter, evidenciando escasa respuesta al mismo.

El 10/04/2008 debido a que continuaba con episodios documentados de TV en holter de 24 hs, se decide implante de CDI unicameral, continuando el tratamiento con betabloqueantes. Un año después se interna en UTI por Tormenta Eléctrica, por TV- FV. Previo al alta se agregó flecainida

como tratamiento de mantenimiento, presentando posteriormente efectos colaterales de esta droga, por lo que se rota a metoprolol y amiodarona, logrando una adecuada respuesta inicial. En la tabla 2 se describen los diversos esquemas de tratamiento antiarrítmicos utilizados.

A fines de 2012 se evidencia fractura del catéter, realizándose extracción de catéter y nuevo implante de CDI.

En el año 2015 presentó episodio sincopal durante festejo de su cumpleaños, con recuperación espontánea, continuando su actividad de manera normal. Al interrogar el CDI se evidenció episodio de TV-FV de 3 minutos de duración con 8 choques que no logran revertir el episodio, finalmente con reversión espontánea. La paciente manifiesta que esa noche no había tomado la dosis de metoprolol (el cual toma de forma irregular sin respetar horarios y saltando tomas). Se realiza test de choque con paciente sedada constatándose adecuado funcionamiento del dispositivo.

Fármacos.

- Atenolol
- Atenolol + verapamilo
- Nadolol
- Atenolol (a dosis más altas que las previas)
- Propanolol
- Flecainida (presentó alucinaciones visuales)
- Metoprolol + verapamilo
- Metoprolol + amiodarona

Tabla 2. Diversos esquemas de tratamiento antiarrítmicos utilizados en la paciente.

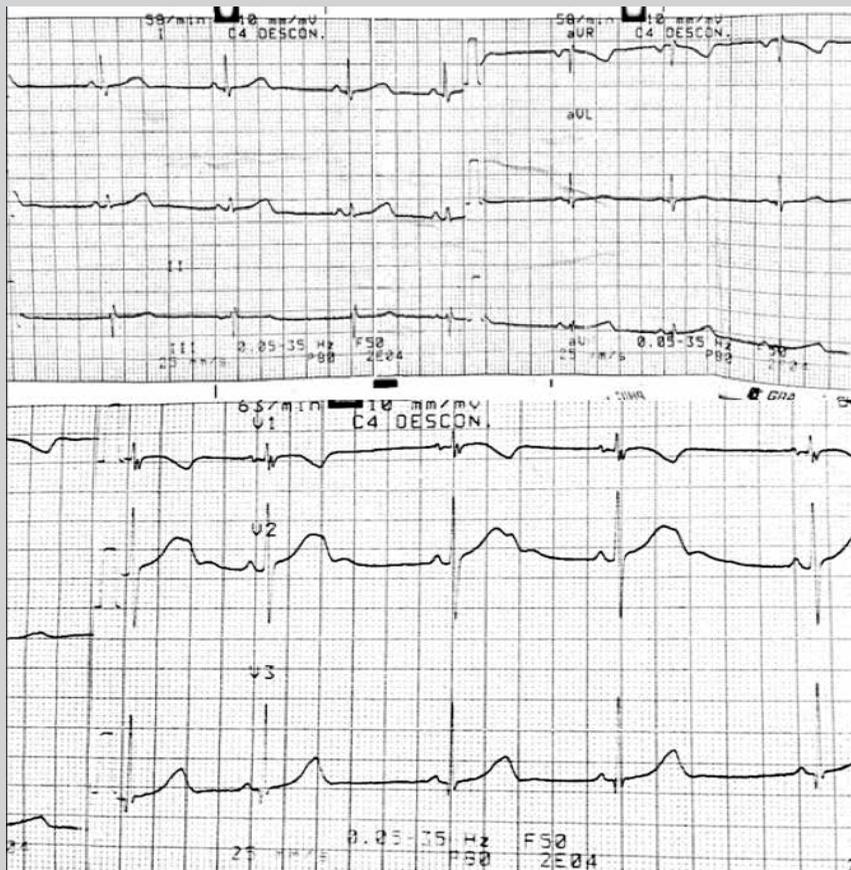


Figura 1. ECG. Ritmo sinusal, FC 60 lpm, intervalo PR 110ms, QRS 60 ms, QTc 420 ms, onda U visible.

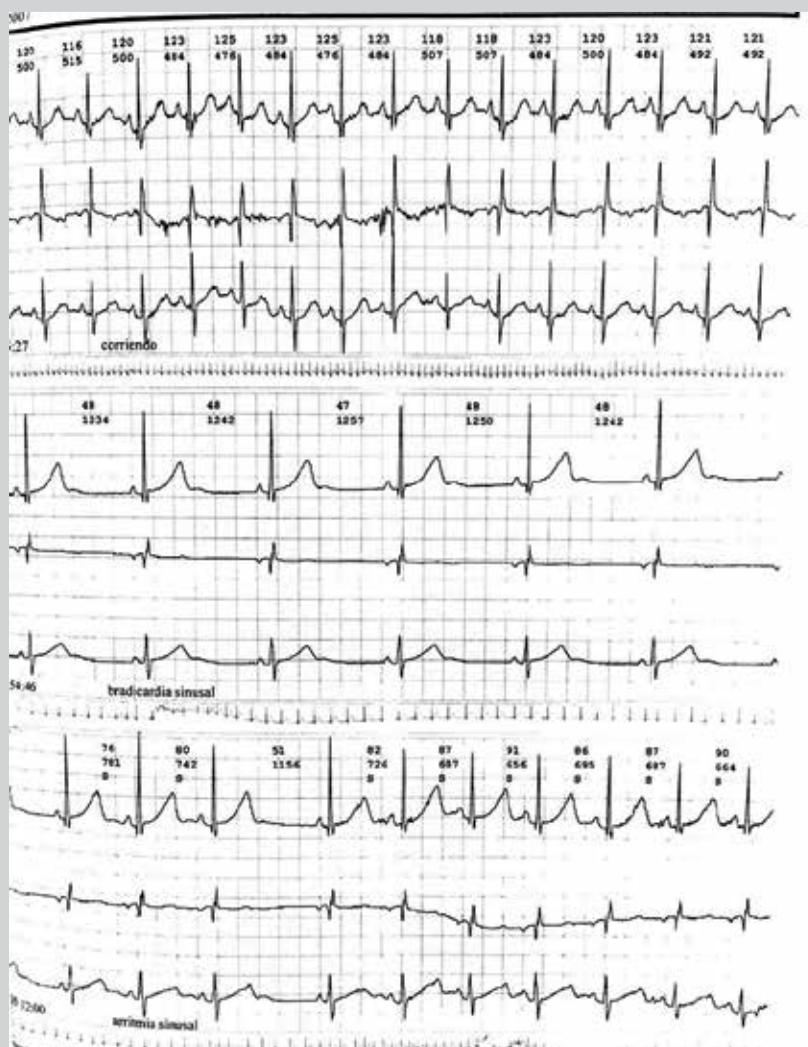


Figura 2a. Registro holter. Ritmo sinusal, arritmia sinusal respiratoria. Además se observa variaciones de la frecuencia sinusal durante el ritmo circadiano (taquicardia sinusal en actividad y bradicardia sinusal durante el descanso).

En julio de 2017 la paciente ingresa a urgencias por taquicardia ventricular recurrente (Figura 3), con múltiples descargas de CDI (Tormenta Eléctrica). Durante el interrogatorio del dispositivo se observa múltiples descargas apropiadas por TV-FV, las cuales se reiniciaban en forma ininterrumpida, para finalmente lograr la reversión de estos episodios con lidocaína IV más midazolam. Ante la falta de respuesta a los variados esquemas de drogas antiarrítmicas, se decidió realizar denervación simpática en conjunto con servicio de cirugía del tórax.

Se realiza simpatectomía bilateral por toracoscopia, sin complicaciones intraoperatorias (Figura 4). En el posoperatorio, estando en tratamiento con b-bloqueantes, presenta 2 episodios de TV con descargas eléctricas apropiadas. Debido a que su arritmia era sensible a la administración de lidocaína IV (grupo Ib), y ante la falta de disponibilidad de mexiletina en nuestro país, se decide iniciar tratamiento antiarrítmico empírico con difenilhidantoína (DFH), monitoreando la dosis con determinaciones seriadas de la concentración plasmática de la misma, logrando, en ese momento, el control completo de su arritmia.

Durante el seguimiento la paciente estuvo 1 año asinto-

mática hasta que presenta una descarga eléctrica luego de suspender 48 hs la DFH. Se restauró medicación evolucionando, sin evento arrítmico hasta la fecha (12 meses de seguimiento)

Discusión

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es un trastorno genético, caracterizada por alteración en la regulación del calcio intracelular, que promueve el desarrollo de arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita (MS), en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural.¹⁻³

Genéticamente se han descrito mutaciones en los genes que codifican los receptores cardiacos tipo 2 de la Ryanodina (RyR2), que es la más frecuente y de la Calsequestrina (CASQ2). Más recientemente se ha añadido el test genético como prueba diagnóstica, identificándose mutaciones hasta en 5 genes, a los ya mencionados receptores de rianodina (RyR2), y calsequestrina cardiaca (CASQ2), se añaden la triadina de la unión estrecha, calmodulina y KCNJ.^{4,5}

La prevalencia de la TVPC en Europa es de 1/10.000. La

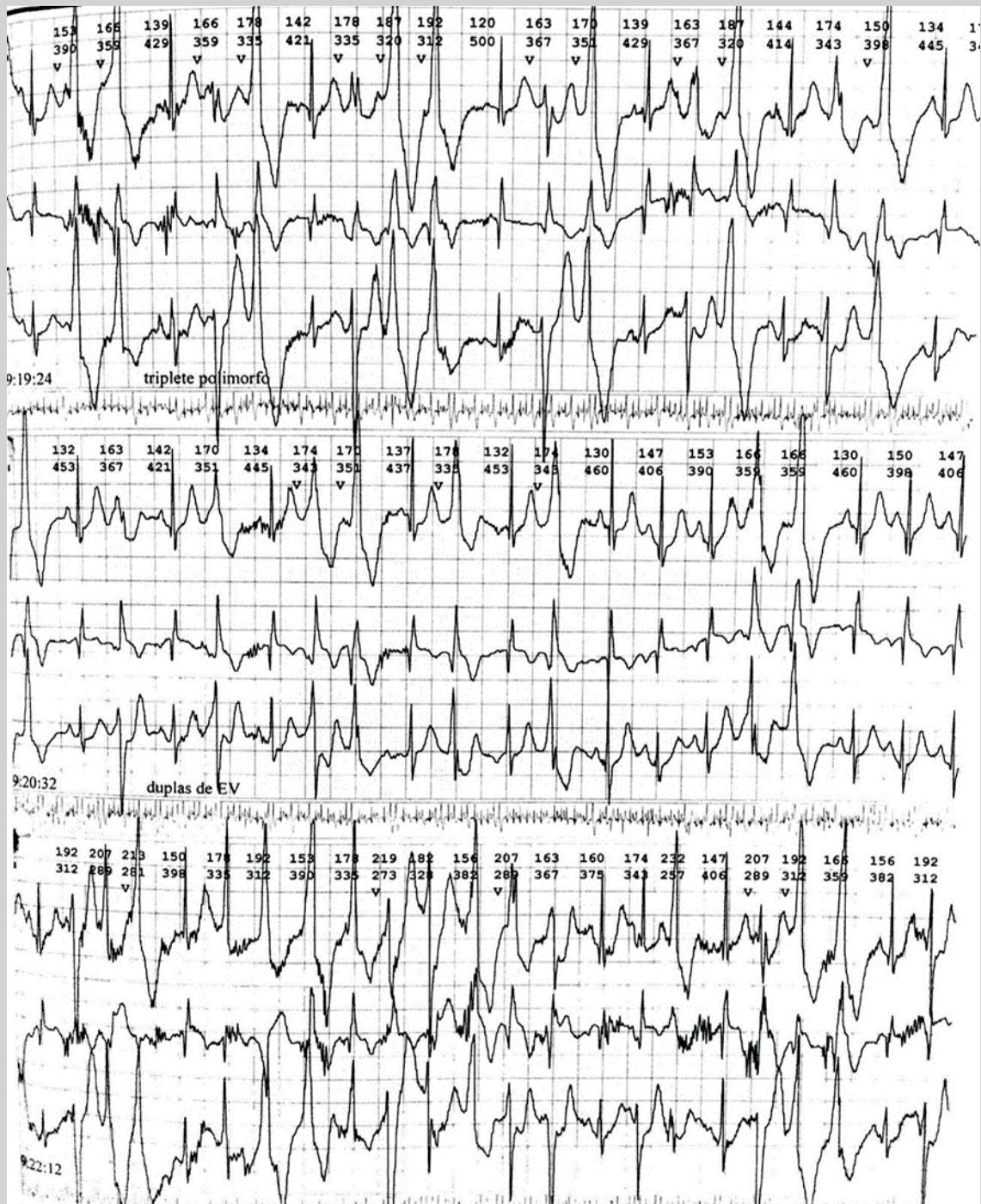


Figura 2b. Registro holter. Se observan EV frecuentes, duplas bidireccionales, episodio de taquicardia ventricular polimorfa no sostenida.

edad típica de aparición de la TVPC es entre los 7 y 9 años de edad sin distinción de sexo. La gravedad de esta entidad se explica por una tasa de mortalidad del 30 al 50% al llegar a los 35 años de edad, presencia de antecedentes familiares de MS en individuos jóvenes, y hasta un 60% de familias en las que existen mutaciones genéticas en los receptores RyR2^{5,6}.

Clínicamente se manifiesta con cuadros sincopales, provocados por el ejercicio o una emoción intensa. En un 10-20% de los pacientes la MS es la primera manifestación de esta canalopatía. La arritmia más frecuentemente asociada es

la taquicardia ventricular bidireccional, siendo menos frecuente episodios de taquicardia paroxística supraventricular y fibrilación auricular⁶⁻⁸.

El ECG suele ser normal, pero en un paciente con síncope de esfuerzo y/o ante stress emocional, o antecedentes de historia familiar de TVPC, la ergometría de 12 derivaciones y el Holter 24 hs son los estudios que conforman la sospecha diagnóstica de esta afección. El ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca no demuestran cardiopatía estructural⁹.

En pacientes en que hay fuerte sospecha diagnóstica con



Figura 3. ECG ingreso a unidad coronario. Se observan episodios de TV no sostenida polimorfa con una FC 150 lpm, recurrentes.

negatividad de los test cardiológicos convencionales, la realización de tests genéticos puede ser de gran utilidad en estos casos ayudándonos a establecer el diagnóstico y realizar un tratamiento adecuado, y en ocasiones, incluso guiado por la mutación hallada.⁴⁻⁷

El tratamiento de primera línea lo constituyen los betabloqueantes (preferiblemente nadolol o propranolol). Según las recomendaciones actuales los B-bloqueantes constituyen una indicación clase I⁰, proponiéndose el nadolol, aunque la evidencia es sobre resultados de ensayos pequeños, como de mayor efectividad que otros b-bloqueante, debiendo administrarse la dosis máxima tolerada para el control de las arritmias¹¹.

También se ha demostrado una buena respuesta con la combinación de flecainida más b-bloqueantes, alcanzando la supresión de ectopias ventriculares hasta en un 76% en pacientes con TVPC, ya sea durante las pruebas de esfuerzo, como durante el seguimiento clínico.

Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) están indicados en pacientes con TVPC que han sido reanimados de un paro cardiorrespiratorio o en aquellos con síncope recurrentes y/o arritmias ventriculares refractarias al tra-

tamiento médico combinado¹⁰. La simpatectomía izquierda o bilateral se recomienda para pacientes refractarios al tratamiento antiarrítmico y en aquellos con TV recurrente y Tormentas Eléctricas¹⁰⁻¹⁷

En el sistema nervioso simpático, particularmente el postganglionar, las fibras simpáticas de los ganglios torácicos estrellados y de T2 a T4, controlan la función cardíaca y desempeñan un papel destacado en el inicio y mantenimiento de arritmias ventriculares. El proceso de interrupción efectiva del suministro de noradrenalina al tejido cardíaco, y de este modo, el bloqueo simpático es la base subyacente del procedimiento de simpatectomía cardíaca¹⁸.

El mecanismo de acción de la simpatectomía en corazones estructuralmente normales con mayor susceptibilidad arrítmica (como los de pacientes con canalopatías) no solo se limita al antagonismo de la liberación aguda de catecolaminas en el corazón, sino también a una fuerte acción anti-fibrilatoria, demostrada hace más de 40 años y proporciona la razón para su uso en casi cualquier afección cardíaca con mayor riesgo de fibrilación ventricular¹⁷.

La denervación simpática cardíaca izquierda es un método quirúrgico antiadrenérgico eficaz, que puede lograr una denervación cardíaca adecuada mediante la extracción de los primeros cuatro a cinco ganglios torácicos y la mitad inferior del ganglio estrellado izquierdo, pudiendo reducir entre un 32% -75% de los eventos.^{18,19}

El procedimiento aunque es mínimamente invasivo, ya que es realizado por videotoroscopia, reporta complicaciones menores hasta en un 70% de los pacientes, entre las que se mencionan neumotórax, síndrome de Horner, rubor facial unilateral, temperaturas diferenciales de las manos, sensación de parestesia del brazo izquierdo, entre otras^{10,20}. A pesar de la morbilidad reportada de este procedimiento los pacientes con Síndrome de QT Prolongado Congénito y TVPC tienen altos niveles de satisfacción posterior al procedimiento²⁰.

En el caso descrito, sin haber realizado un estudio genético por falta de disponibilidad, se realizó durante la infancia un diagnóstico clínico y electrocardiográfico de TVPC, en paciente con antecedentes familiares de muerte súbita.

En pacientes con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y con TV clínica o síncope de esfuerzo, el asesoramiento genético y las pruebas genéticas son razo-



Figura 4. Exéresis de ganglio simpático vía toracoscópica.

nables.¹⁰ En caso de accesibilidad se recomienda un test genético a los miembros de la familia. En todos los pacientes con TVPC está indicado un cribado de la mutación RYR2 y eventualmente del CASQ2.

En nuestro paciente la escasa respuesta terapéutica a las múltiples combinaciones de drogas antiarrítmicas, y la presentación de taquicardia ventricular recurrente con múltiples descargas del CDI, motivaron la indicación de la simpatectomía cardíaca bilateral. La evolución en el posoperatorio con 2 nuevos episodios de TV con choques apropiados, instó el inicio de un tratamiento empírico con difenilhidantoína (DFH). La elección de esta droga antiarrítmica clase Ib, utilizada hace varias décadas para el tratamiento de las arritmias ventriculares asociadas a la intoxicación digitalica, fue considerada al percibir una respuesta favorable de supresión de los eventos arrítmicos con lidocaína IV, además de la falta de disponibilidad de mexiletina en nuestro país. No existen reportes de utilización de DFH para tratamiento de la TVPC; sólo hay una comunicación de la utilización de dicho fármaco para la supresión de una TV polimorfa en un paciente con QT prolongado.²¹

Conclusiones

La TVPC es una enfermedad grave y a menudo mortal, sólo el diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado pueden incrementar la esperanza de vida. En pacientes sintomáticos y con TV recurrente a pesar del tratamiento óptimo con betabloqueantes, puede intentarse la intensificación del tratamiento con una combinación de terapia antiarrítmica (ej B-Bloqueantes y flecainida), la denervación simpática cardíaca izquierda o bilateral y / o el implante de un CDI.

En nuestra paciente, la presencia de TVPC refractaria al tratamiento antiarrítmico, y múltiples descargas del CDI, nos llevaron a considerar la indicación de la simpatectomía bilateral. En este caso la adición de un antiarrítmico del grupo IB como coadyuvante, permitió un control efectivo de las arritmias.

Bibliografía

- Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J*. 1978; 40(suppl):28-37.
- Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995; 91:1512-1519
- Leenhardt, I. Denjoy, P. Guicheney. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5; 1044-1052
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (HRYR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001; 103(2):196-200.
- M. Nyegaard, M.T. Overgaard, M.T. Sondergaard, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J*

Hum Genet. 2012; 91:703-712

- Ackerman MJ, Marcou CA, Tester DJ. Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/canalopatías hereditarias. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:298-307.
- N. Liu, Y. Ruan, S.G. Priori. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008; 51:23-30
- Krahn A, Healey J, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009; 120:278-285.
- Manuel López-Pérez, Juan Jiménez-Jáimez, Teresa Gil Jiménez, y col. Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: una entidad de diagnóstico difícil. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67,3:229-231.
- Sumitomo, N., Harada, K., Nagashima, M. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*. 2003; 89: 66-70
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e73-e189.
- Leren, I.S., Saberniak, J., Majid, E., et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with beta1-selective beta-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2016; 13: 433-440
- Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm*. 2016; 32(5):344-351.
- Hong JC, Crawford T, Tandri H, et al. What Is the Role of Cardiac Sympathetic Denervation for Recurrent Ventricular Tachycardia? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Feb; 19(2):11.
- De Ferrari G.M., Dusi V., Spazzolini C. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation*. 2015; 131:2185-2193
- Travis Richardson, Ricardo Lugo, Pablo Saavedra, et al. Cardiac sympathectomy for the management of ventricular arrhythmias refractory to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 56-62
- Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, et al. Cardiac Sympathetic Denervation for Refractory Ventricular Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(25):3070-3080
- Dusi V, De Ferrari GM, Pugliese L, et al. Cardiac Sympathetic Denervation in Channelopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Mar 26; 6:27
- Kopecky K, Afzal A, Felius J, et al. Bilateral sympathectomy for treatment of refractory ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018; 41(1):93-95.
- Turley AJ, Thambyrajah J, Harcombe AA. Bilateral thoracoscopic cervical sympathectomy for the treatment of recurrent polymorphic ventricular tachycardia. *Heart*. 2005; 91:15-17
- Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8:1151-8.
- Neil Yager, Katherine Wang, Najiba Keshwani, et al. Phenytoin as an effective treatment for polymorphic ventricular tachycardia due to QT prolongation in a patient with multiple drug intolerances. *BMJ Case Rep*. 2015 Jun 12; 2015.

Agradecimiento

Agradecemos a los Técnicos en Prácticas Cardiológicas: Ana María Caro, Natalia Paradisi, Erika Paradisi, y Víctor Salto, y al plantel del Servicio de Electrofisiología: Lic. Susana Ledesma, Lic. Analía Bravo, y Gabriela Cervetto por su colaboración y dedicación incondicional.