

ICD-terápia katekolaminerg polimorf kamrai tachycardiában

Clemens Marcell,
Édes István,
Csanádi Zoltán

Debreceni Egyetem,
Klinikai Központ,
Kardiológiai Klinika, Debrecen

Levelzési cím:
Dr. Clemens Marcell
4032 Debrecen,
Móricz Zsigmond krt. 22.
E-mail:
marcellclemens@gmail.com

Kulcsszavak:

katekolaminerg polimorf kamrai tachycardia, implantálható cardioverter defibrillátor, terheléses EKG

Keywords:

catecholaminerg polymorphic ventricular tachycardia, implantable cardioverter defibrillator, ergometry

19 éves nőbetegünk esetében 3 évvel korábban, fizikai terhelés kapcsán jelentkező kamrafiibrillációt követően kétüregű implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) implantáció történt (Biotronik Lexos DR) egy másik centrumban. Klinikánkon első ambuláns kontrollja során az ICD memóriájában 38 polimorf kamrai tachycardia (KT) epizódot találtunk, amelyre az ICD összesen 9 alkalommal adott le sokkterápiát, azonban ezek minden esetben inefektívnek bizonyultak a normáltartományban lévő sokk-impedanciák ellenére. A KT-epizódok színpadi fellépés kapcsán jelentkeztek és a beteg sem a ritmuszavarokat, sem a leadott sokkokat nem érezte meg. Emiatt az ICD-rendszer esetleges hibás működésének kizárására defibrillációs threshold-tesztet végeztünk: a teszt során az ICD a kiváltott kamrafiibrillációt az elsőként leadott sokkkal hatékonyan terminálta, igazolva a beültetett rendszer megtartott integritását. Ezzel párhuzamosan az etiológia tisztázására terheléses EKG-vizsgálatot végeztünk, amelynek során előbb monomorf kamrai ektópia, majd emelkedő terhelési fokon polimorf kamrai extraszisztolék, nem tartós KT-k jelentkeztek, ami alapján katekolaminerg polimorf kamrai tachycardiát (CPVT) diagnosztizáltunk. A CPVT diagnózisa így magyarázatot adott az ICD-sokkok eltérő hatékonyságára a különböző mechanizmusú kamrai ritmuszavarok esetében.

Következtetés: Fiatalkorban fizikai vagy pszichés stressz hatására bekövetkező hirtelen szívhalál vagy malignus kamrai ritmuszavar hátterében gondolni kell CPVT-re. Esetünkben is megfigyelhető volt, hogy CPVT-ben az ICD-sokkterápia hatékonysága nagymértékben függ a ritmuszavar mechanizmusától: a leadott sokkok a triggerelt aktivitáson alapuló ritmuszavarokat (polimorf, bidirekcionális KT) alacsony, azonban a reentry mechanizmusúakat (kamrafiibrilláció) magas sikeraránytal szüntetik meg.

ICD therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

A dual-chamber implantable cardioverter defibrillator ICD (Biotronik Lexos DR) was implanted after ventricular fibrillation in a 19-year-old female patient 3 years before her hospital admission to our Institute. A total of 38 polymorphic ventricular tachycardia (VT) episodes were retrieved from device memory during her first follow-up visit at our Department. Nine shock therapies were delivered by the device, but interestingly, none of the therapies were effective despite normal shock impedance values. VTs started during emotional stress, but neither the arrhythmias, nor the shocks were realized by the patient. To exclude malfunction of the defibrillator system a defibrillation threshold test was performed: during the test the device successfully terminated the induced VF, thereby verifying proper ICD function. To clarify the etiology of the arrhythmias an ergometry was performed: during physical activity first monomorphic premature ventricular beats appeared, followed by polymorphic beats and non-sustained VTs. Based on the results of ergometry the diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) could be established. The diagnosis of CPVT could explain the different effectivity of ICD shocks on ventricular arrhythmias with different mechanism.

Conclusion: Ventricular fibrillation after physical or emotional stress should raise the suspicion for CPVT. The effectivity of ICD shocks in CPVT are highly dependent on the underlying mechanism of the ventricular arrhythmias with low success rates in VTs based on triggered activity (polymorphic VT, bidirectional VT) but with high success rates in reentrant tachycardias (ventricular fibrillation).

Esetismertetés

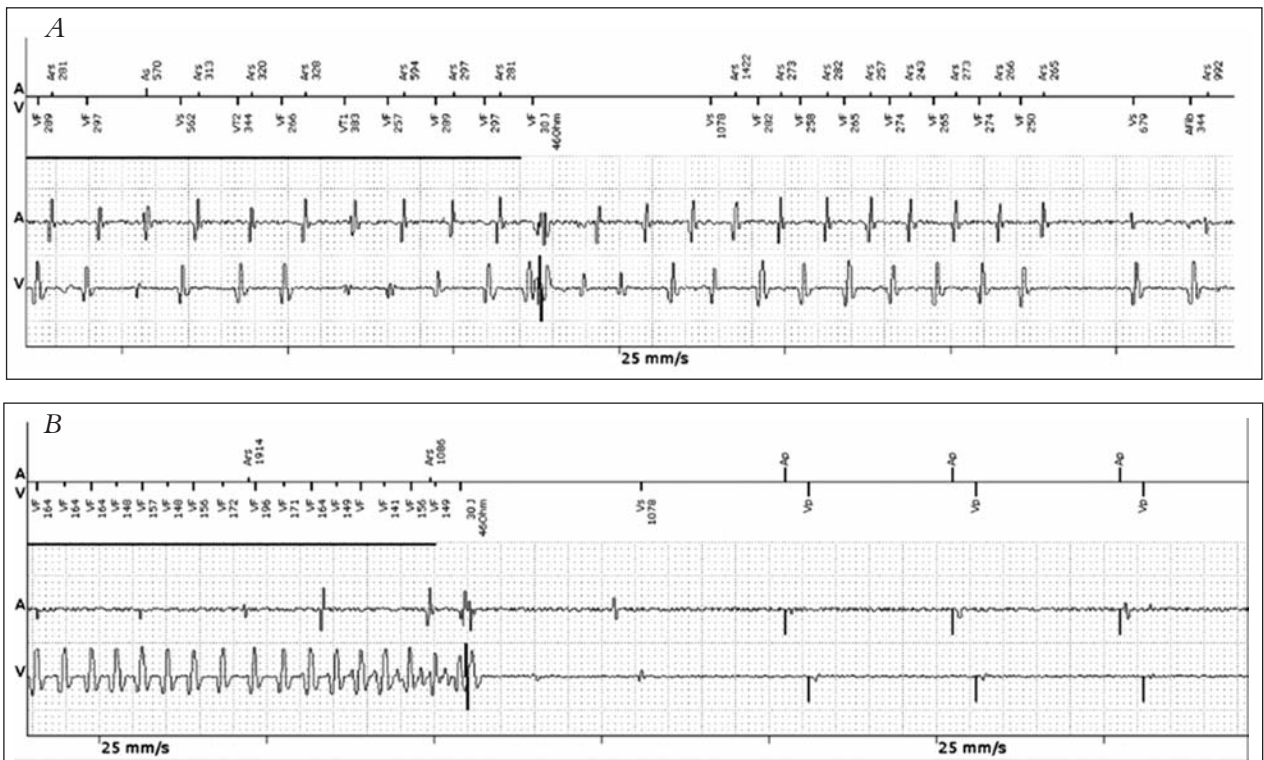
19 éves nőbetegünk esetében 4 évvel korábban színpadi próba során bevezető tünetek nélküli eszméletvesztés jelentkezett, az ezt követő kivizsgálás során érdemi eltérést nem találtak. Egy évvel később testnevelésórán, fizikai terhelés kapcsán kamrafibrilláció lépett fel, sikeres reanimáció történt. A kardiológiai kivizsgálás során normál 12 elvezetéses EKG-t rögzítettek, az elvégzett echokardiográfia és szív MR-vizsgálat strukturálisan ép szívet igazoltak. Ezt követően szekunder prevenció célzattal kétüregű ICD-implantáció történt (Biotronik Lexos DR). Lakhelyváltoztatás miatt 2013 novemberében jelentkezett klinikánkon először a beteg rutin ambuláns kontrollra, amelynek során teljesen panaszmentes volt. Gyógyszeresen kis dózisú béta-blokkolót (1×25 mg metoprolol-szukcinát) szedett, amelyet az ICD-implantációt követően indítottak. Az eszköz ellenőrzése során normáltartományban lévő elektróda-impedanciákat, megfelelő érzékelési és ingerlési paramétereket mérünk. Az ICD memóriájában 38 polimorf kamrai tachycardia (KT) epizódot találtunk, amelyek döntő többsége spontán terminálódott, de a beteg egy rövid időintervallumban tartós ritmuszavarokra összesen 9 alkalommal ICD-sokkot is kapott, amelyek azonban minden esetben inefektívnek bizonyultak, a sokk leadása kapcsán is normáltartományban lévő sokk-impedanciák ellenére (1. A ábra). A beteget kikérdezve az epizódok színpadi fellépés kapcsán jelentkeztek és érdekes módon a beteg sem a ritmuszavarokat, sem a leadott sokkokat nem érezte meg. Ezek alapján

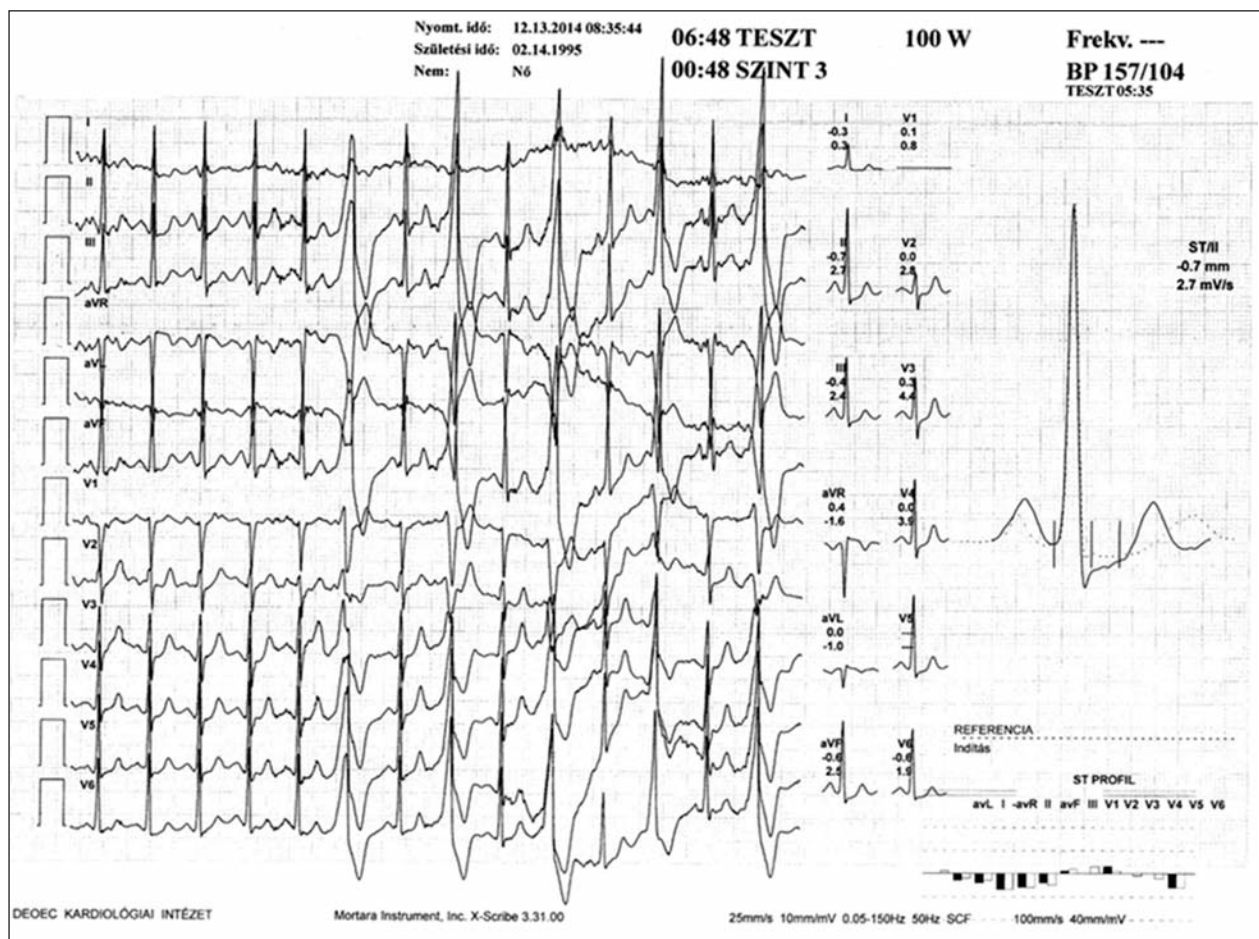
elsőként az ICD-rendszer hibás működése, leginkább a sokk-elektroda minor külső szigetelési hibája, vagy belső rövidzárlat lehetősége merült fel. Ennek kizárása céljából a beteget hospitalizáltuk, defibrillációs threshold-tesztet végeztünk: a teszt során rövid altatásban a T-hullámra leadott 1J-os sokkal kamrafibrillációt váltottunk ki, amit az ICD megfelelően detektált és az elsőként leadott 30J-os sokk hatékonyan terminált, helyreállítva a sinusritmust, egyúttal igazolva a beültetett ICD-rendszer megtartott integritását (1. B ábra). Ezzel párhuzamosan az anamnesztikus adatokat is figyelembe véve az etiológia tisztázására terheléses EKG-vizsgálatot végeztünk: a terhelés kezdetén monomorf kamrai ektópia, majd emelkedő terhelési fokozaton polimorf kamrai extrasystolék, nem tartós KT-k jelentkeztek, ami alapján katekolaminerg polimorf kamrai tachycardiát (CPVT) diagnosztizáltunk (2. ábra). A diagnózis felállítását követően a korábban is szedett béta-blokkoló dózisért megemeltük (1×50 mg-ra), illetve genetikai vizsgálatot végeztünk, amelynek eredménye még folyamatban van. Az egyéves utánkövetési időszak alatt a beteg teljesen panaszmentes volt: sem palpitáció vagy syncope sem ICD-működés nem jelentkezett.

Megbeszélés

A CPVT ritka, de malignus betegség, amelynek előfordulási gyakoriságát 1:10 000-re becsülik, de ez régióként eltérést mutathat. Hirtelen szívhalál a betegek 25-50%-ában a 30 éves kor elérése előtt jelentkezik. Klini-

1. ábra. A: Az implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) memóriájában rögzített polimorf kamrai tachycardia epizód, ami a leadott sokkterápiára nem szűnik. B: ICD-teszt során az indukált kamrafibrillációt a készülék az elsőként leadott 30 J-os sokkal hatékonyan terminálja





2. ábra. Terheléses EKG során 100 W terhelési szinten kamrai bigeminia jelentkezik. Később nem tartós polimorf tachycardiák is kialakultak, majd a pihenési szakban a kamrai ritmuszavarok teljesen eltűntek

kialakul a nyugalmi EKG-n, echokardiográfián jellemzően érdemi eltérés nem látható, de adrenerg stimuláció hatására (fizikai terhelés, vagy pszichés stressz esetén) kamrai extrasystolék jelentkeznek, majd a terhelés fokozódásával polimorf vagy bidirekcionális kamrai tachycardia alakul ki (1). Ezek a ritmuszavarok gyakran spontán is megszűnnek, de kamrafibrillációba is degenerálódhatnak hirtelen szívhalált okozva. Fiatal betegeken fizikai vagy emocionális stressz kapcsán jelentkező eszméletvesztés, abortált szívhalál esetén a hosszú QT-szindróma mellett a CPVT lehetőségére is gondolni kell. A diagnosztikus vizsgálatok sorából ilyen esetekben nem maradhat ki a terheléses EKG.

Háttérben leggyakrabban a ryanodin-receptor génmutációja (RYR2) áll, ami autoszomális domináns öröklésmentet mutat, ritkábban az autoszomális recesszív módon öröklődő calsequestrin gén (CASQ2) mutációja okozza (1). Mindkét gén a szarkoplazmatikus retikulumból történő kalciumfelszabadulást szabályozza, aminek megváltozása áll a CPVT-re jellemző kamrai ritmuszavarok háttérben: a szarkoplazmatikus retikulumból kóros kalciumfelszabadulás miatt késői

utódepolarizáció alakul ki, ami triggerelt aktivitáson alapuló aritmiák (polimorf KT és bidirekcionális KT) kialakulásához vezet. Ezek a ritmuszavarok azonban kamrafibrillációba degenerálódhatnak, ami az előbbi ritmuszavaroktól eltérően reentry mechanizmusú.

Kezelésében alapvető a béta-blokkolók adása, ami minden CPVT-s beteg esetében I. osztályú indikáció (2). Fokozatos titrálás mellett kell elérni az effektív dózist, aminek a hatékonyságát gyógyszer mellett végzett ismételt terheléses vizsgálattal lehet ellenőrizni. Fontos kiemelni a rendszeres és pontos gyógyszereszedés jelentőségét, már egyszeri dózis kihagyása is malignus ritmuszavarokat provokálhat. Gyógyszeresen kedvező adatok állnak még rendelkezésünkre a béta-blokkolók mellett alkalmazott flecainid adásával kapcsolatban, ami a ryanodin-receptor mediálta kalciumfelszabadulást gátolja. Kisebb vizsgálatok támogatják még a kalciumcsatorna-gátlók (verapamil) alkalmazását, de ezek kedvező hatásait hosszabb távon még nem igazolták. Az ICD-implantáció I. osztályú ajánlás hirtelen szívhalál túlélőinél és II.a osztályú ajánlás a béta-blokkolók mellett jelentkező syncope vagy tartós kamrai tachy-

cardia esetén (2). Az ICD-k alkalmazásával kapcsolatban megemlítendő, hogy az ICD-sokk okozta fájdalom és erőteljes szimpatikotonia újabb kamrai ritmuszavarokat és ezáltal elektromos vihart provokálhat. Halmozott kamrai ritmuszavarok esetén a bal ganglion stellatum blokádjával kapcsolatban számoltak be kedvező eredményekről (3).

A családtagok szűrését illetően fontos az elsőfokú rokonok vizsgálata nyugalmi EKG-val, echokardiográfiával és terheléses EKG-vizsgálattal. Amennyiben a proband genetikai vizsgálata során sikerül azonosítani a betegségért felelős génmutációt a tünetmentes családtagok genetikai vizsgálatát is indokolt elvégezni. Újabb vizsgálatok alapján a tünetmentes mutáció hordozók béta-blokkoló kezelése is javasolható (4).

A közelmúltban két tanulmány is megjelent, amelyek az ICD-sokk hatékonyságát vizsgálták CPVT-s betegek körében a ritmuszavar mechanizmusának függvényében. *Roses-Noguer és munkatársai* 13 CPVT-s, ICD-implantáción átesett beteg kórtörténetét tekintették át retrospektív tanulmányukban (5). Az átlagosan 4 éves utánkövetési idő alatt 10 beteg esetében történt ICD-sokk leadás, összesen 96 alkalommal. Az elektrogramokat áttekintve a triggerelt aktivitáson alapuló aritmiák esetében a sokkterápia hatékonysága 3% (1/40), míg a kamrafibrillációra leadott sokkok esetében ez az arány 83% (19/23) volt. A betegkohorszban az utánkövetési időszak alatt haláleset nem történt. Ehhez nagyon hasonló eredményeket közöltek *Miyake és munkatársai*, akik 24 CPVT-s, ICD-beültetésen át-

esett beteg 3,3 éves utánkövetési eredményeiről számoltak be (6). A vizsgált időszakban 14 beteg esetében történt sokkleadás, indokoltan összesen 75 alkalommal. A sokkok 43 esetben kamrafibrilláció miatt kerültek leadásra, amelyek minden esetben hatékonyan állították helyre a sinusritmust. Ezzel szemben triggerelt aktivitáson alapuló aritmiák esetén 32 esetben történt sokkleadás, amelyek azonban egyetlen esetben sem szüntették a ritmuszavart.

ICD-s betegeken egy sokk leadása a beteg számára rendkívül fájdalmas, áramütésszerű érzéssel jár. Esetünk további érdekessége, hogy szokatlan módon a beteg ezeket nem érezte meg, annak ellenére, hogy a sokkokat éber állapotban, színpadi szereplés közben kapta. Erre egyértelmű magyarázatot nem találtunk, az irodalomban sem szerepel hasonló közlés. Lehetséges magyarázatként a színpadi szereplés okozta jelentősen felfokozott érzelmi állapot merül fel.

Következtetések

Fiatalkorban fizikai vagy pszichés stressz hatására bekövetkező hirtelen szívhalál vagy malignus kamrai ritmuszavar hátterében gondolni kell CPVT-re. Esetünkben is megfigyelhető volt, hogy CPVT-ben az ICD-sokkterápia hatékonysága nagymértékben függ a ritmuszavar mechanizmusától: a leadott sokkok a triggerelt aktivitáson alapuló ritmuszavarokat (polimorf KT, bidirekcionális KT) alacsony, azonban a reentry mechanizmusúakat (kamrafibrilláció) magas sikerarányal szüntetik meg.

Irodalom

1. Pflaumer A, Davis AM. Guidelines for the diagnosis and management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart, Lung and Circulation* 2012; 21: 96–100.
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(10): e385–484.
3. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *New Engl J Med* 2008; 358: 2024–9.
4. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 2426–34.
5. Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, et al. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014; 11: 58–66.
6. Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 579–587.