

Katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie jako neobvyklá příčina výskytu četných komorových extrasystol ve vyšším věku

Lucie Savková^a, Irena Andršová^{a,b}, Tomáš Novotný^{a,b}, Magda Alexová^c, Ivana Cetlová^a, Petr Kala^{a,b}

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Interní oddělení, Nemocnice Boskovice, Boskovice

SOUHRN

Klíčová slova:

Bidirekční kuplety
Katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie
Polymorfni komorové extrasystoly
Zátěžový test

Komorové extrasystoly (KES) mohou být benigní, nicméně mohou značit i závažné onemocnění. Při vyšetřování příčin četné komorové ektopie se po vyloučení nekardiální příčiny zaměřujeme na vyloučení strukturálního onemocnění srdce, kdy systolická funkce levé komory slouží jako jeden z markerů stratifikace rizika náhlé srdeční smrti. Výskyt četných komorových extrasystol bez organického poškození srdce je považován za benigní. Nicméně je známo, že více než deset tisíc KES za 24 hodin již může vést k arytmiemi navozené kardiomyopatii. Je tedy namístě provést kvantifikaci KES a zhodnotit jejich morfologii. Polymorfni komorové arytmie totiž mohou signalizovat nejen významnou aterosklerotickou nemoc koronárních tepen, ale i výskyt vzácného hereditárního arytmiického onemocnění, např. katecholaminergní polymorfni komorové tachykardie (CPVT), a to i ve vyšším věku. Na následující kazuistice popisujeme primozáchyt CPVT až v sedmém decenniu života.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Bidirectional couplets
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia
Exercise stress test
Polymorphic premature ventricular contractions

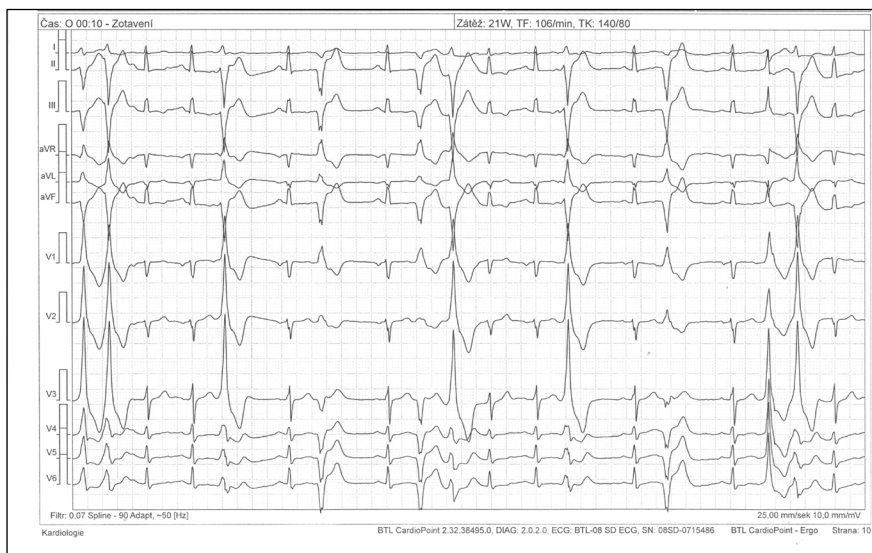
Premature ventricular complexes (PVCs) are often considered benign, nevertheless they can be a sign of serious disease. In the assessment of frequent PVCs the first step is to rule out structural heart disease while left ventricular systolic dysfunction is one of the risk factors for sudden cardiac death. In the absence of a serious structural heart disease, PVCs are considered benign. However, more than 10.000 PVCs in 24 hours can lead to PVC-induced cardiomyopathy. It is therefore important to quantify PVCs and evaluate their morphology. Polymorphic ventricular arrhythmias can point towards coronary artery disease. They can also be a sign of a rare hereditary arrhythmic disease – catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). This case report describes a new diagnosis of CPVT in a patient in the seventh decennium, with emphasis on the importance of exercise stress testing in the diagnostic algorithm of PVCs.

Úvod

Komorové extrasystoly (KES) mají svůj původ v ektopickém ložisku v převodním systému pod rozvětvením Hisova svazku, v Purkyňových vlákních nebo svalovině komor.¹ Vyskytují se relativně často i u zdravých jedinců a mohou se manifestovat jako nepříjemně vnímané palpitace.¹ Prevalence KES je vyšší u mužů a stoupá s věkem.² Mezi běžné příčiny četného výskytu KES patří větší příjem kofeinu,

vliv katecholaminů, vysoký stupeň anxiety a elektrolytová dysbalance.³ Jako časté nekardiální příčiny lze jmenovat hypertyreózu, anémii i hypertenzi.⁴ Alkohol, tabák a drogy jsou také asociovány s vyšším výskytem KES, stejně tak i spánková deprivace.⁴ Jakékoliv strukturální onemocnění srdce může alterovat elektrické vedení a způsobit vznik arytmií.⁴ Nález početných KES by měl vést k provedení základního vyšetření zaměřeného k odhalení případného strukturálního onemocnění srdce.⁵ Pomocí echokardio-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Lucie Savková, Kardiologická ambulance – Interní oddělení, Nemocnice Kyjov, p. o., Strážovská 1247, 697 01 Kyjov, e-mail: pudilova.lucie@nemkyj.cz



Obr. 1 – EKG záznam z ergometrie. Adrenergní závislost KES s obrazem bidirekčních kupletů je diagnostickou známkou pro CPVT.

grafie hodnotíme systolickou funkci levé komory, která je považována za jeden z markerů stratifikace rizika náhlé srdeční smrti. Je známo, že více než 10 000 KES za 24 hodin může vést k arytmiemi navozené kardiomyopatii, proto je namísto provést kvantifikaci KES a zhodnotit jejich morfologii, a to zpravidla pomocí 24hodinového holterovského elektrokardiografického (EKG) monitorování.⁶ Polymorfni komorové arytmie totiž mohou signalizovat nejen významnou aterosklerotickou nemoc koronárních tepen, ale i arytmogenní kardiomyopatii. V případě nálezu vícečetných polymorfních KES je zapotřebí nejprve vyloučit ischemickou chorobu srdeční. Předpokládá se, že při absenci strukturálního onemocnění srdce je čtenější výskyt KES benigní.⁷ Existují však i vzácné hereditární syndromy, jako například katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CPVT), na které bychom neměli zapomínat. Tyto vzácné choroby se však ve velké většině případů manifestují již v dětství či mladším věku. Naše kauzistika popisuje primozáchyt tohoto vzácného onemocnění až v pozdějším věku.

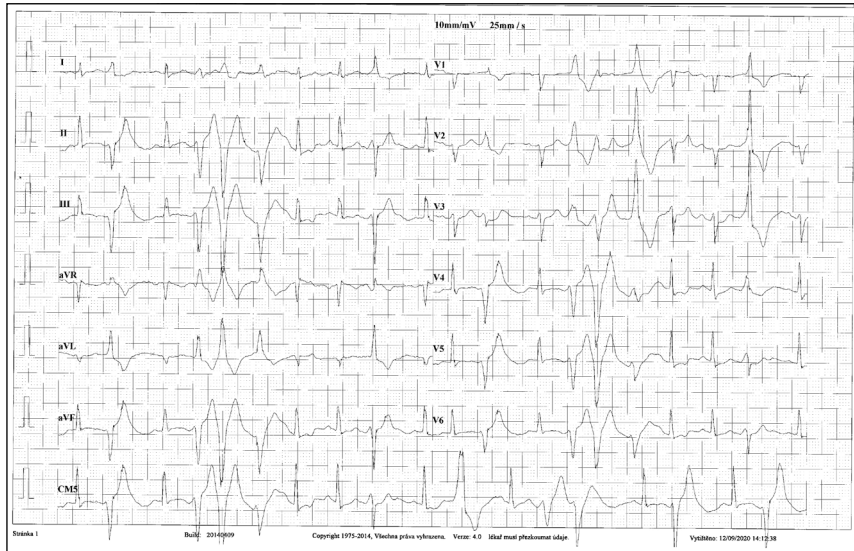
Popis případu

Prezentujeme případ 66leté pacientky, která je ambulantní internistkou vyšetřována pro palpítace. Potíže se stupňují přibližně tři měsíce, pacientka vnímá nepravidelný puls, a to nejvíce v klidu. Na 24hodinovém holterovském EKG monitorování je zachycen větší počet polymorfních KES (celkem 10 176/24 hodin, což odpovídá 11 % všech stahů). U pacientky je tedy indikováno echokardiografické vyšetření, které odhaluje pouze lehce prostornější levou komoru (end-diastolický rozměr levé komory 56 mm), jinak není nalezena další patologie. Pro výskyt polymorfních KES je ambulantní internistkou dále indikováno zátěžové vyšetření pomocí bicyklové ergometrie. Během vyšetření se ozřejmuje adrenergní závislost arytmií s indukcí polytopních KES v bigeminické i trigeminické vazbě, dále četné kuplety a ojediněle

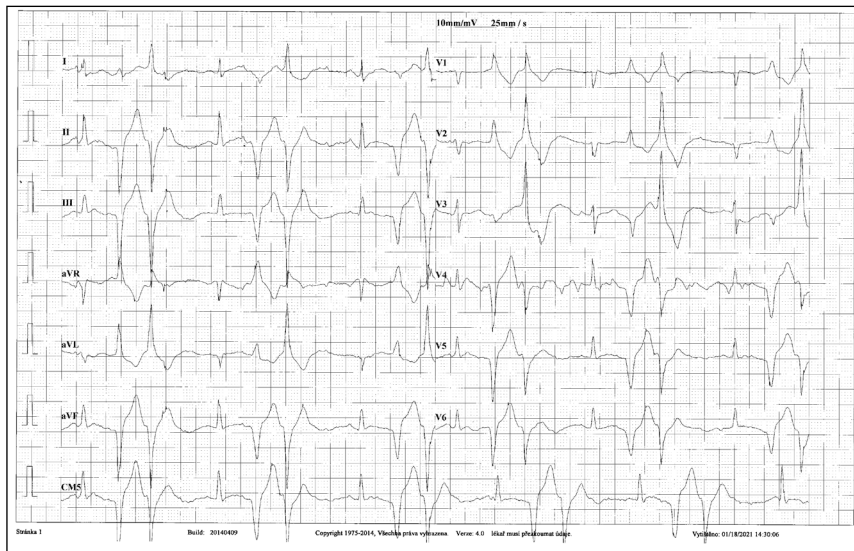
i triplety KES (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445&file=1041>).

Následně je provedena na našem pracovišti selektivní koronarografie (SKG), která neprokazuje ischemickou chorobu srdeční. Pacientka je odeslána do ambulance pro hereditární arytmiické syndromy. Při podrobnější anamnéze zjišťujeme, že již několik měsíců vnímá nepravidelnost srdce, subjektivně také udává zhoršení dušnosti při větší námaze. Na cílené dotazy neguje přítomnost stenokardií, synkop nebo presynkop. Pacientka se léčí pouze s hypertenzí a hyperlipidemií, operace neprodělala žádné, není u ní přítomna tyreopatie. Po pečlivém odebrání rodinné anamnézy zjišťujeme náhlé úmrtí obou rodičů (až po 70. roce života), avšak syn sestry probandky prodělal v minulosti fibrilaci komor a má v sekundární prevenci náhlé srdeční smrti implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Při fyzikálním vyšetření je přítomen prakticky fyziologický nále. Na klidovém EKG také nenacházíme patologii. Pacientka následně podstupuje zátěžové vyšetření pomocí bicyklového ergometru. Je použit protokol s kontinuální stupňovanou zátěží, každý stupeň trvá tři minuty a nárůst zátěže je o 0,5 W/kg. Při tomto vyšetření dosahuje naše pacientka maximální tepové frekvence 123/min, což neodpovídá submaximální aerobní kapacitě. Zátěžový test je ukončen pro únavu a nevykonnost. Extrasystoly se na začátku testu objevují pouze sporadicky. S rostoucí zátěží se jejich výskyt zvyšuje. Bigeminicky vázané monomorfní kuplety se postupně morfologicky mění na bidirekční kuplety. Na vrcholu dosažené zátěže detekujeme triplety s alternující osou QRS (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445&file=1040>).

Tento nále společně s předchozím vyloučením strukturálního onemocnění srdce splňuje kritéria pro klinickou diagnózu CPVT. Pacientka podstupuje po podepsání informovaného souhlasu genetické vyšetření, které nenalezá kauzální mutaci ve známých genech asociovaných s CPVT. Tento nále však nevylučuje klinickou diagnózu



Obr. 2 – EKG záznam z ergometrie. Na záznamu jsou na vrcholu zátěže patrné komplexní formy komorové arytmie – triplet KES s alternující osou komplexů QRS.



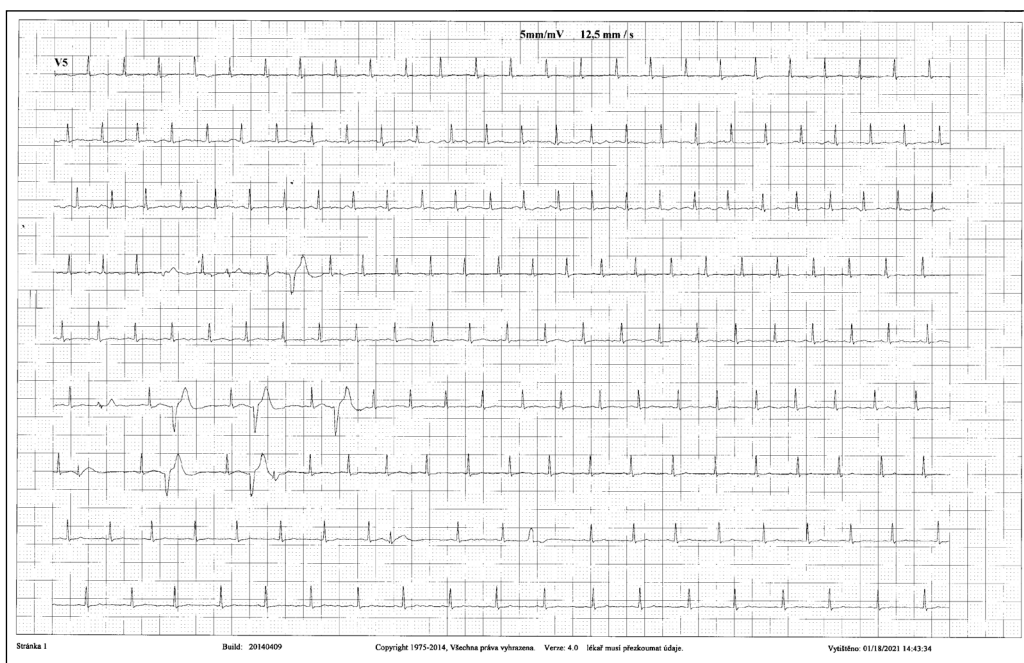
Obr. 3 – EKG záznam z kontrolní ergometrie. Při terapii maximální tolerovanou dávkou carvedilolu přetrvávají na vrcholu zátěže bidirekční kuplety KES, efekt léčby je nedostatečný.

CPVT, proto u pacientky zavádíme režimová opatření a je zahájena terapie neselektivním beta-blokátorem (BB) carvedilolem s postupnou titrací do maximálně tolerované dávky. Na kontrolním ergometrickém vyšetření i přes maximální dávku carvedilolu 25 mg 2× denně přetrvávají komplexní formy komorových arytmií – bidirekční bigeminicky vázané kuplety KES (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445&file=1042>).

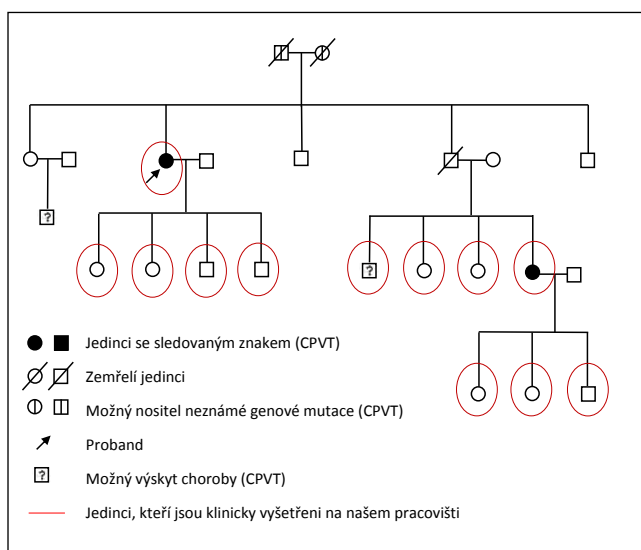
U pacientky je tedy dle doporučení carvedilol zaměněn po schválení revizním lékařem za přípravek nadolol, jenž ještě v České republice nebyl registrovaný.⁸ Při následujících kontrolních ergometrických vyšetřeních je potvrzena jeho účinnost, dochází k regresi výskytu komorových arytmií během zátěže, objevují se jen nečetné KES izolované nebo v bigeminické vazbě (obr. 4 <http://www.cksonline>.

[cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445&file=1039](http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445&file=1039)).

S ohledem na známý hereditární výskyt onemocnění jsou vyzváni k vyšetření žijící přími prvostupňoví a druhostupňoví příbuzní pacientky. Četnější komorová ektopie se při zátěžovém testu objevuje u dvou vyšetřovaných jedinců – dcery a syna bratra probandky (tedy neteře a synovce probandky). U neteře, doposud klinicky asymptomatické, jsou na vrcholu zátěže při ergometrickém vyšetření indukovány komplexní formy komorových arytmií, tedy je klinicky potvrzena diagnóza CPVT. U synovce jsou při ergometrickém vyšetření také přítomny četné KES, ale pouze monomorfní a v izolované formě. Nález tedy nesplňuje kritéria pro CPVT a u asymptomatického pacienta není indikována terapie BB a nadále dochází na pravidelné kontroly ke kardiologovi. I přes opakované



Obr. 4 – Záznam z kontrolní ergometrie, maximální dosažená zátěž – svod V₅. Kontrolní ergometrické vyšetření po roce léčby nadololem prokazuje jen minimální výskyt izolovaných KES, maximálně v bigeminické vazbě.



Obr. 5 – Genealogický strom. Schéma ukazuje průnik choroby v rodině.

výzvy se doposud k vyšetření nedostavili zbylí sourozenci probandky (dva bratři a sestra) a jejich děti (obr. 5 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445&file=1038>).

Diskuse

CPVT je geneticky podmíněné onemocnění, které se projevuje život ohrožujícími polymorfními komorovými tachykardiemi a fibrilací komor.⁸ Doposud je CPVT považována za vzácné onemocnění s výskytem 1 : 10 000.⁹ U jedinců s CPVT nebylo prokázáno strukturální postiže-

ní srdce, předpokládá se postižení na molekulární úrovni.⁹ Manifestuje se typicky výskytem zátěžově a emočně provokovaných synkop na podkladě komorové arytmie.¹⁰ Nejčastěji se projevují už v dětském věku, manifestace v dospělosti je vzácnější. Až 30 % nemocných umírá náhle do 30 let věku.¹⁰ U naší pacientky se CPVT manifestuje netypicky až v sedmém decenniu a první manifestací není synkopa na podkladě komorové arytmie, nýbrž palpitace při četné komorové ektopii.

U 60 % nemocných nacházíme mutaci v genu pro tzv. ryanodinový receptor (*RyR2*),¹¹ ve sporadických případech pak mutaci v genu pro srdeční calsequestrin (*CASQ2*), jejich postižení může vést k přetížení cytoplazmy větším množstvím vápníkových iontů (Ca^{2+}), indukci pozdních následných repolarizací („delayed afterdepolarizations“) v různých místech komor (proto polymorfní KES) a následně k maligní komorové arytmii.⁸ Nepřítomnost mutace v genech *RyR2* a *CASQ2* nevyklučuje klinickou diagnózu CPVT. Diagnostickým kritériem pro CPVT je přítomnost zátěží nebo emocí vyvolané bidirekční nebo polymorfní komorové tachykardie při absenci strukturálního postižení srdce a patologického EKG.⁹ Bidirekční tachykardie je definovaná jako komorová arytmie s alterující osou komplexů QRS o 180 stupňů. Právě bidirekční kuplety vedly u naší pacientky k podezření na onemocnění CPVT, které se následně potvrdilo.

Zátěžový test (např. bicyklová ergometrie) je doporučován k diagnostice, ale i ke zhodnocení odpovědi na terapii, hodnotí se inducibilita arytmie.⁹ Na základě současných doporučených postupů je u CPVT indikována terapie neselektivním BB. V našich podmínkách je jediným dostupným neselektivním BB carvedilol. Vzhledem k neúčinnosti byl carvedilol zaměněn za nadolol (v České republice není registrován, je však dostupný formou individuálního dovozu). Při této léčbě došlo k výraznému snížení počtu

KES a při zátěži se již neobjevují komplexní formy komorových arytmií. V případě, že by přetrvávala inducibilita arytmiie při zátěžovém testu, je dalším krokem kombinovaná léčba neselektivním BB a antiarytmikem flecainid (rovněž není u nás registrován). Tato terapie, jak ukazují poslední data, výrazně redukuje výskyt komorových arytmií, a tím i riziko náhlé srdeční smrti.⁹ U pacientů po srdeční zástavě je indikována implantace ICD, stejně jako u pacientů, u kterých přetrvává inducibilita arytmiie i při kombinované terapii. Důležité je optimálně naprogramovat ICD, aby se minimalizovaly neadekvátní výboje z přístroje. Bolestivý výboj vede ke zvýšení aktivity sympatiky, který spouští další arytmiie, což vede k bludnému kruhu a dalším výbojům z přístroje.^{3,9} Doporučuje se prodloužit zónu detekce jako prevenci spuštění terapií z ICD při nesetrválých tachykardiích.¹² U případů nereagujících na standardní terapii je doporučena levostranná srdeční sympatická denervace.¹³

Vzhledem k již známému hereditárnímu výskytu onemocnění je velmi důležité myslet na vyšetření přímých prvostupňových, ale i druhostupňových příbuzných. V našem případě bylo genetické vyšetření u probandky negativní, tudíž není ani indikováno u příbuzných. Zátěžová ergometrie u příbuzných odhaluje další případ CPVT u neteře pacientky. Jak ukazuje naše kazuistika, je důležité vyšetřit klinicky přímé příbuzné, aby tímto způsobem mohli být identifikováni další jedinci se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti.

Závěr

Naše kazuistika ukazuje raritní příčinu četných komorových extrasystol. Po vyloučení ischemické choroby srdeční je v tomto případě třeba myslet i na hereditární arytmiické syndromy a pacienty odesílat k ergometrickému vyšetření. Vždy je nutné klinicky vyšetřit přímé příbuzné, a odhalit tak další nemocné, kteří mají zvýšené riziko náhlé srdeční smrti. U těchto pacientů s klinicky potvrzenou diagnózou CPVT je třeba nastavit adekvátní terapii a pravidelně kontrolovat její efekt zátěžovým testem – ergometrií.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři práce nemají žádný střet zájmů.

Financování

Práce nebyla podpořena žádným grantem.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla zpracována podle etických standardů.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=141&pid=1445>

Literatura

1. Vojáček J, Kettner J, et al., *Klinická kardiologie*, 4. vydání. Praha: Maxdorf, 2019.
2. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, tenth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
3. Frigy A, Csiki E, Caraşca C, et al. Autonomic influences related to frequent ventricular premature beats in patients without structural heart disease. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11489.
4. Farzam K, Richards JR. Premature Ventricular Contraction (PVC) [Updated 2020 Aug 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532991/>
5. Tábořský M, Kautzner J, Linhart A, et al. *Kardiologie II*, druhé přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta a.s., 2018.
6. 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272–e391.
7. Ahn MS. Current Concepts of Premature Ventricular Contractions. *J Lifestyle Med* 2013;3:26–33.
8. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachykardie. *Circulation* 2002;106:69–74.
9. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;41:2793–2867.
10. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512–1519.
11. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circ Res* 2011;108:871–883.
12. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014;11:58–66.
13. Olde Nordkamp LR, Driessen AH, Odeur A, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J* 2014;22:160–166.

CURRICULUM VITAE

MUDr. Lucie Savková v roce 2014 absolvovala obor všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně, nastoupila na Interní oddělení Nemocnice Kyjov, kde působí dodnes. V letech 2017 až 2020 absolvovala kardiologickou stáž na Interní kardiologické klinice ve Fakultní nemocnici Brno. Věnuje se neinvazivní kardiologii. Pracuje ve všeobecné kardiologické ambulanci a v echolaboratoři. V současné době se připravuje na atestaci z kardiologie.