

Evaluación Electrofisiológica Cardíaca en Pacientes con Sarcoidosis

Jefferson Curimbaba, Silvia Carla Souza Rodrigues, José Marcos Moreira, Lenine Ângelo Alves Silva, Carlos Alberto de Castro Pereira, João Pimenta

Hospital do Servidor Público Estadual - IAMSPE - São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamentos: Sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de origen desconocido que puede causar la muerte súbita.

Objetivos: Evaluación electrofisiológica de los pacientes con sarcoidosis con sospecha de afectación cardíaca.

Métodos: Se estudiaron a 22 pacientes con una media de edad de $55,32 \pm 13,13$ años, con diagnóstico de sarcoidosis y sospecha de afectación cardíaca. Se sometieron a evaluación clínica, exámenes de laboratorio, electrocardiograma, ecocardiograma, Holter de 24 h, centellografía con galio o tecnecio y estudio electrofisiológico. En los casos seleccionados se realizó tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética. Los pacientes fueron seguidos en ambulatorio, en consultas trimestrales.

Resultados: La afectación cardíaca se comprobó en cuatro (18,2%) pacientes. Extrasístoles ventriculares con densidad $> 100/24$ h se documentaron en el Holter de 24 h en 12 (54,5 %) pacientes. Los estudios electrofisiológicos revelaron un aumento del intervalo HV en siete (31,8%) y punto de Wenckebach aumentado en cuatro (18,2%) pacientes. No hubo inducción de fibrilación auricular en siete (31,8%) y de taquicardia ventricular sostenida en uno (4,5%). En los cuatro pacientes con sarcoidosis cardíaca confirmada, extrasístoles ventriculares (EVs), con densidad $> 100/24$ h se documentaron en todos, dos presentaban prolongación del intervalo HV y fibrilación auricular se indujo en dos. La taquicardia ventricular sostenida no fue inducida en cualquiera de estos pacientes. Después de un periodo medio de seguimiento de $20,9 \pm 15,7$ meses, un paciente con sarcoidosis cardíaca tuvo muerte súbita.

Conclusión: Los pacientes con sarcoidosis y sospecha de afectación cardíaca tienen una alta prevalencia de EVs y trastornos del sistema de conducción. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):266-271)

Palabras clave: Sarcoidosis, sistema de conducción cardíaca/anormalidades, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de origen desconocida¹, observada a menudo en individuos entre las décadas segunda y quinta de la vida. Su etiología aún no es completamente entendida; causas infecciosas, ambientales, ocupacionales y genéticas pueden estar implicadas, pero no totalmente comprobadas². Casi todos los sistemas del organismo humano pueden ser afectados, siendo los más comunes el respiratorio (pulmón 90%) y linfático, manifestándose con clásica presencia de granulomas no caseosos³.

La afectación cardíaca se produce en el 20 a 50% de los pacientes pueden tener pronóstico y evolución adversa⁴⁻⁷. Todas las estructuras cardíacas pueden ser afectadas, sin embargo, el miocardio es el local más común⁸. Las tres principales secuelas cardíacas son anormalidades del sistema de conducción, arritmias e insuficiencia cardíaca (IC). La manifestación cardíaca es pleomórfica, que van desde el paciente totalmente

asintomático al paciente con palpitaciones, dolor precordial, síntomas de IC, síncope y muerte súbita (MS)^{9,10}.

La MS es la manifestación cardíaca más temida de la sarcoidosis, y es en general imprevisible, además de poder ocurrir como la primera manifestación de la enfermedad o en cualquier momento, siendo más común en las etapas posteriores, cuando hay un mayor daño al corazón. La incidencia es muy variable, llegando hasta el 67% de casos⁹ y puede ser ocasionada por bloqueo auriculoventricular (AV) total y arritmias ventriculares^{11,12}. De esta manera, la estratificación de riesgo se vuelve importante cuando se establece el diagnóstico de afectación cardíaca. Así, este estudio fue diseñado para evaluar el sistema de conducción AV e intraventricular (IV) y la inducción de arritmias auriculares y ventriculares en pacientes con diagnóstico reciente clínicos y laboratorial de sarcoidosis, con sospecha de afectación cardíaca.

Casuística y metodología

Delineación del estudio

Prospectivo, abierto, que comenzó en abril de 2005 y terminó en abril de 2009, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución.

Correspondencia: Jefferson Curimbaba •

Rua Jacaracanga, 157 - Apto 112 - Vila Formosa - 03358-140 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jcurimbaba@cardiol.br, jeffery@uol.com.br

Artículo recibido el 19/08/10; revisado recibido el 27/11/10;

aceptado el 08/12/10.

Población

Se estudiaron, de forma no consecutiva, a 22 pacientes (7 hombres) de todas las razas, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 31 y 84 años ($55,32 \pm 13,13$), con diagnóstico reciente de sarcoidosis definido por examen de histopatología. Fueron evaluados a pacientes con sospecha de afectación cardíaca, seleccionados por síntomas y alteraciones de exámenes cardiológicos iniciales, todavía sin tratamiento específico estándar, sin estar en uso de cualquier fármaco que pudiera alterar las condiciones electrofisiológicas del sistema de conducción del corazón. Después de la elegibilidad para la admisión en el estudio, los pacientes fueron informados y firmaron el Formulario de Consentimiento Informado.

Métodos

Todos los pacientes fueron sometidos a evaluación clínica, evaluación laboratorial de rutina, electrocardiograma (ECG) y Holter de 24 horas. La afectación cardíaca fue documentada por radiografía de tórax, ecocardiografía bidimensional (ECO) y uno de los siguientes métodos de imagen: centellografía con galio o tecnecio, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética. Tras la concordancia en participar en el estudio, se sometieron al estudio electrofisiológico (EEF) por medio de técnicas ya descritas¹³. El seguimiento clínico se llevó a cabo con consultas clínicas trimestrales o según se hizo necesario.

Se analizaron datos demográficos, clínicos y la etapa pulmonar de la sarcoidosis (clasificación radiológica de Scadding)¹⁴. En el ECG obtenido pelo polígrafo TEB de 12 derivaciones simultáneas y continuas fueron evaluados el ritmo fundamental, el $\hat{A}QRS$, presencia de olas Q anormales, alteraciones de segmento ST, presencia de bloqueos AV e IV, bloqueos divisionales, intervalo QT corregido (QTc) por la fórmula de Bazett y dispersión de intervalo QT. El intervalo QT se midió por el método manual a una velocidad de 100 mm/s. El ritmo de referencia, la presencia de bloqueos AV, IV, las pausas, las arritmias auriculares como extrasístoles supraventriculares y taquicardias, arritmias ventriculares tipo extrasístoles ventriculares (EV) con densidades de $< 100/\text{día}$ y $> 100/\text{día}$ ¹⁵ y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en el dominio del tiempo y frecuencia se analizaron por medio del Holter de 24 h. El dispositivo utilizado fue de la marca DMI Cardios Systems. Todos los estudios fueron revisados por un solo profesional.

Los intervalos AH, H, HV y V fueron evaluados en condiciones basales durante el EEF. El tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS), el TRNS corregido bajo tres ciclos de frecuencia de estimulación (600, 500 y 400 ms), el punto de Wenckebach (PW) y el período refractario efectivo del nodo AV (PRNAV) fueron evaluados bajo estimulación auricular programada. La conducción ventrículo-auricular, el período refractario efectivo y la inducción de taquiarritmias se analizaron mediante la estimulación ventricular programada desde el ápex y el tracto de salida del VD con hasta tres extraestímulos junto a cada frecuencia de 600, 500 y 400 ms. Las mediciones de los parámetros electrofisiológicos se realizaron en la velocidad de registro de 200 mm/s para una mayor precisión.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS para Windows versión 13.0. Para análisis de los datos cualitativos se hicieron las distribuciones de frecuencia en la forma de media \pm desviación estándar.

Resultados

Las características de la población y las alteraciones en los principales estudios (ECG, ECO y Holter) están presentadas en la Tabla 1. Ningún paciente presentaba cualquier manifestación de taquicardia paroxística, presíncope o síncope antes del estudio. Todos tenían la sarcoidosis pulmonar en las fases de clasificación radiológica Scadding 0, 1, 2, 3 y 4 (4,5%, 18,2%, 31,8%, 36,4% y 9,1% respectivamente). El diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca se confirmó en 4 (18,2%), por centellografía con galio (Ga-67), tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia nuclear magnética (RNM). La presencia de granulomas no caseosos típicos de la sarcoidosis en biopsia de ganglios linfáticos y la captación anormal en PET en corazón y otros órganos en un paciente con diagnóstico confirmado SC están ilustrados en la Figura 1.

En el Holter los cambios principales fueron la presencia de extrasístole ventricular (EV) y un predominio del tono simpático en la VFC. Todos los cuatro pacientes con sarcoidosis cardíaca mostraron EV con densidad $> 100/24$ h. Hubo un predominio del tono simpático en 3 (75%) pacientes.

Las alteraciones más importantes observadas en el EEF fueron anomalías función del nodo AV y en el intervalo HV, PW, PRNAV y la inducción de la fibrilación auricular en un número significativo de pacientes. Las principales alteraciones encontradas están en la Tabla 2.

Taquicardia ventricular sostenida monomórfica (TVSM), inestable, fue inducida en un paciente único sin un diagnóstico confirmado de la afectación cardíaca. De los cuatro pacientes diagnosticados con sarcoidosis cardíaca, la de número de 2, con 60 años de edad que sufren de HAS y DM, tenía cansancio y palpitaciones. Su electrocardiograma mostró bloqueo completo de rama izquierda, Holter 1.707 EV en 24 h y fracción de eyección del 65%, con disfunción diastólica de VI. Otro paciente (número 6), con 46 años de edad, masculino, también tuvo cansancio y palpitaciones, tenía ECG con $\hat{A}QRS$ para izquierda, ecocardiograma con FE 69% y Holter con 17.781 EV/24 h. El tercer paciente (número 14), también varón, de 54 años, presentaba síntomas de agotamiento físico, ECG normal y ecocardiograma con FE 62%, con hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica y Holter con 27.572 EV/24 h y los períodos de TVNS. Y, por último, el cuarto paciente (número 16), 80 años, portadora de HAS, sufría con síntomas de cansancio, ECG con bloqueo divisional anterosuperior, ecocardiograma con FE del 69% con hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica y Holter con 1.010 EV/24 h y TVNS. Durante seguimiento medio de $20,9 \pm 15,7$ meses un paciente (número 2) (4,5%) portador de SC presentó MS. Este paciente había presentado manifestación de la insuficiencia cardíaca, controlada con medicación habitual. Cuatro pacientes (tres con SC) fueron sometidos a nuevo EEF por presentar empeora de los síntomas de palpitación y aumento de la densidad de EV

Tabla 1 - Características demográficas, clínicas y principales cambios en los exámenes de los pacientes sin sarcoidosis cardíaca (n=18) y con sarcoidosis cardíaca (n = 4)

Características	Sin SC (n = 18)	Con SC (n = 4)
Sexo		
Masculino/femenino	5 (27,8%)/13 (72,2%)	2 (50%)/2 (50%)
Raza		
Blanco/negro	11 (61,1%)/7 (38,9%)	0 (0%)/4 (100%)
Edad, años (x ± DE)	57,72±10,72	60±9,52
Enfermedades		
Diabetes mellitus	3 (16,7%)	1 (25%)
Hipertensión arterial sistémica	9 (50%)	2 (50%)
Síntomas		
Cansancio	18 (100%)	4 (100%)
Palpitaciones	10 (55,5%)	2 (50%)
Tiempo de seguimiento meses (x ± DE)	20,9±15,7	20,9±15,7
Electrocardiograma		
Desviación del ÂQRS hacia izquierda	2 (11,1%)	1 (25%)
Bloqueo divisional anterosuperior	3 (16,7%)	1 (25%)
Bloque incompleto de la rama derecha	4 (18,2%)	0 (0%)
Bloqueo completo de rama izquierda	0 (0%)	1(25%)
Intervalo QTc aumentado	1 (5,55%)	2 (50%)
Holter de 24 h		
Extrasístoles ventriculares (> 100/24 h)	8 (44,4%)	4 (100%)
Taquicardia ventricular no sostenida	1 (5,55%)	2 (50%)
VFC (predominio simpático)	12 (66,7%)	3 (75%)
Ecocardiografía		
Fracción de eyección del VI, % (x ± DE)	66,23 ± 3,98	66,25 ± 2,45
Hipertrofia ventricular izquierda	3 (16,7%)	2 (50%)
Disfunción diastólica	7(38,9%)	3 (75%)

x ± DE - media y desviación estándar, VI - ventrículo izquierdo; VN - valor normal, SC - la sarcoidosis cardíaca, la VFC - variabilidad de la frecuencia cardíaca; QTc - intervalo QT corregido.

al Holter. Los EEFs no presentaron alteraciones significativas en comparación con los tratamientos anteriores y sin modificar.

Discusión

El presente estudio tiene la originalidad para dar énfasis a la investigación electrofisiológica de pacientes con diagnóstico de sarcoidosis y sospecha de compromiso cardíaco, sin recibir tratamiento estándar todavía. Hubo una alta incidencia de alteraciones en las propiedades electrofisiológicas (el 68,2% de los pacientes), como compromiso de la función del nodo AV, aumento del intervalo HV e inestabilidad eléctrica auricular a estimulación cardíaca, independientemente de la confirmación de la afectación cardíaca por la sarcoidosis. Teniendo en cuenta que el diagnóstico de la afectación cardíaca es muy difícil debido a la limitada sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico, por lo general lleva a un diagnóstico de exclusión, en particular por la

ausencia de un marcador biológico específico. La biopsia endomiocárdica, considerada el "patrón oro", también tiene una sensibilidad baja para ser una enfermedad granulomatosa que fundamentalmente consiste en la región basal y la punta del ventrículo izquierdo.

La estratificación del riesgo para MS es un tema importante en pacientes con sarcoidosis, debido a su naturaleza catastrófica, e imprevisible. Hay una multitud de métodos, tales como Holter 24 h, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el ECG de alta resolución, la dispersión del intervalo QT, la microalternancia de la onda T, EEF, que tratan de predecir la ocurrencia de MS, sin embargo, el valor de estos métodos sigue siendo todavía muy cuestionado en los pacientes con sarcoidosis. La presencia de EV en el Holter con 100/día (12.017,7 ± 10.540,56) ocurrió en 4 pacientes con afectación cardíaca documentada, de acuerdo con las observaciones de Suzuki et al¹⁵. Este autor en un estudio que

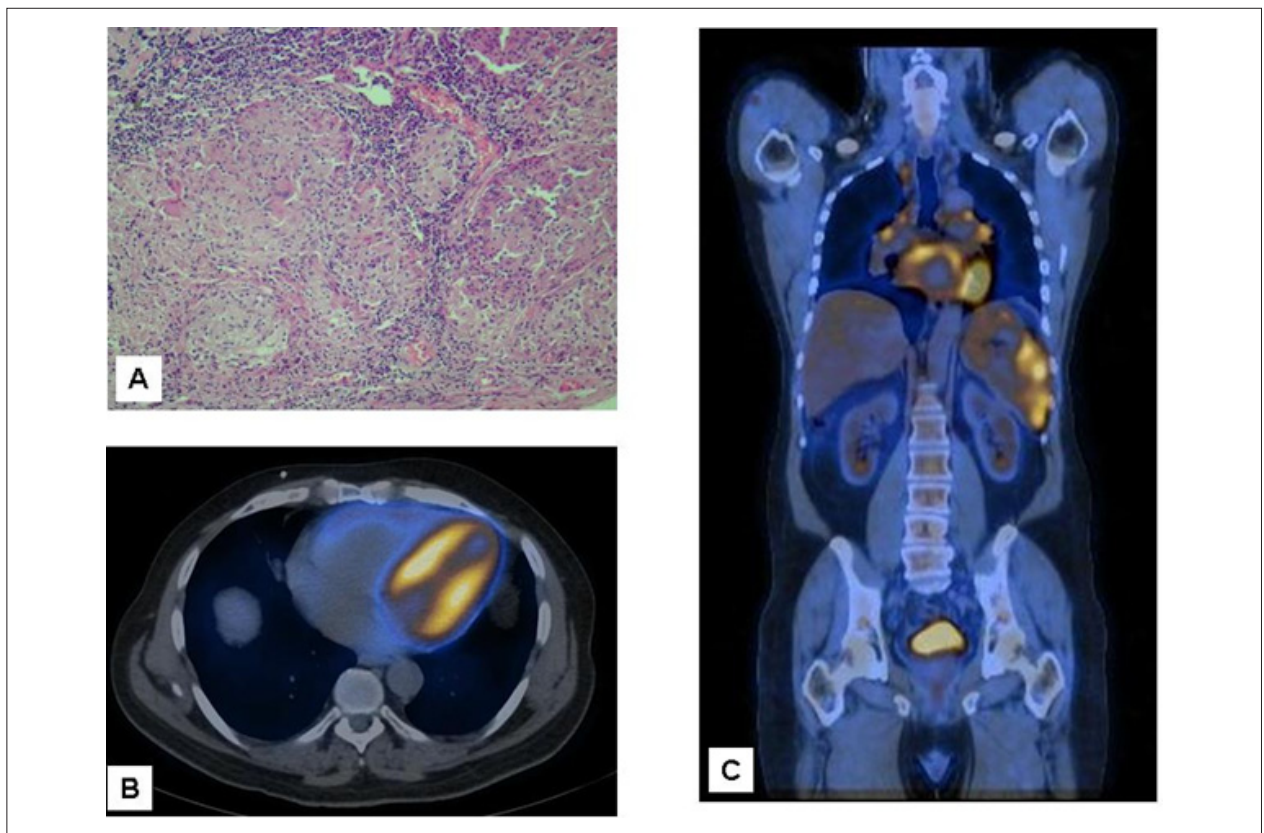


Fig. 1 - Paciente con SC confirmada. A - Biopsia de linfonodos inguinales con hematoxilina-eosina, lo que demuestra granulomas no caseosos de células epitelioideas. B - PET scanning con 18F-fluorodeoxyglucose del miocardio demostrando áreas de aumento del metabolismo (inflamación) en el ventrículo izquierdo. C - Mapeo de todo el cuerpo, que muestra la absorción de otros órganos como el bazo y los linfonodos del mediastino.

Tabla 2 - Principales cambios electrofisiológicos encontrados en los pacientes con (n = 4) y sin (n = 18) sarcoidosis cardíaca

Características	Sin SC (n = 18)	Con SC (n = 4)
El estudio electrofisiológico		
Intervalo AH aumentado (VN 55 a 120 ms)	4 (22,2%)	0 (0%)
Intervalo HV aumentado (VN 35 a 55 ms)	5 (27,8%)	2 (50%)
Estimulación auricular programada		
Punto de Wenckebach aumentado (VN < 460 ms)	4 (22,2%)	0 (0%)
Periodo refractario efectivo del nodo AV aumentado (VN < 320 ms)	5 (27,7%)	0 (0%)
Arritmia auricular		
Fibrilación auricular no sostenida	1 (5,55%)	1 (25%)
Fibrilación auricular no sostenida	4 (22,2%)	1 (25%)
Taquicardia auricular no sostenida	1 (4,5%)	0 (0%)
Estimulación ventricular programada		
Taquicardia ventricular no sostenida	1 (4,5%)	0 (0%)

VN - valor normal; SC - sarcoidosis cardíaca.

implica a 38 pacientes sugirió que la presencia de EV con densidad > 100/día sería un factor predictor de afectación cardíaca por la sarcoidosis con una sensibilidad del 67% y especificidad del 80%.

El papel del EEF en la evaluación de pacientes con sarcoidosis, aunque no está bien definida, estaría en la evaluación del sistema de conducción, dada la alta prevalencia de la infiltración granulomatosa en este tejido, con tasas de MS por bloqueo AV total de hasta un 40%⁸. En nuestra casuística, se encontraron alteraciones en el sistema de conducción en dos (50%) de los cuatro pacientes con afectación cardíaca. Por otra parte, los cambios electrofisiológicos se encontraron también en un porcentaje significativo de pacientes sin afectación cardíaca, que puede reforzar la idea de que pueda haber fibrosis miocárdica latente antes del diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca¹⁶⁻¹⁸.

La inducción de TV monomórfica se ha establecido como un predictor de riesgo de MS en pacientes con cardiopatía isquémica, pero su valor es discutible en pacientes con cardiopatías no isquémicas. Yasaki et al¹⁹ observaron que la clase funcional de NYHA, el diámetro diastólico del VI y la presencia de TVS fueron importantes factores independientes de mortalidad en pacientes con sarcoidosis cardíaca. En nuestra población, sólo un paciente

Artículo Original

sin un diagnóstico definitivo de la afectación cardíaca tuvo TVS inducida. Presentaba una buena función ventricular (ECO = 67%) y siguió con síntomas leves y palpitaciones hasta el cierre de este trabajo, recibiendo solamente corticoide como terapéutica medicamentosa. La evolución de los pacientes diagnosticados con sarcoidosis cardíaca fue buena, sin diferir de los demás, a excepción de una dosis mayor de corticoide, y/u el uso de otras drogas. Sin embargo, un paciente con SC tuvo MS, aunque se haya sometido a un segundo EEF sin evidenciar la inducción de taquiarritmias o cambios expresivos en el sistema de conducción, lo que sugiere que la evaluación electrofisiológica no tuvo rol algún importante como predicción de riesgo para MS.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de este estudio fueron la pequeña casuística y las dificultades encontradas en la investigación diagnóstica completa de todos los pacientes. La literatura mundial defiende el uso de pruebas como la RNM y

PET cuando hay duda en el diagnóstico, lo que no fue posible llevar a cabo en todos los pacientes. El corto seguimiento no nos ha permitido evaluar adecuadamente los factores de riesgo para MS y la presencia de HAS y DM pueden haber ocasionado asimismo dificultades en la interpretación de los cambios observados en los pacientes estudiados.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Jefferson Curimbaba, por el *Hospital do Servidor Público Estadual - IAMSPE - São Paulo*.

Referencias

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153-65.
2. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361(9363):1111-8.
3. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135 (3):747-60.
4. Bernstein M, Konzelmann FW, Sidlick DM. Boeck's sarcoid: report of a case with visceral involvement. *Arch Intern Med*. 1929;44:721-34.
5. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis: based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1952;31(1):1-132.
6. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulckley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58(6):1204-11.
7. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest*. 1993; 103(1):253-8.
8. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart: a clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med*. 1977;63(1):86-108.
9. Corrado D, Thiene G. Cardiac sarcoidosis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: the renaissance of endomyocardial biopsy? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(5):477-9.
10. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997;14(2):154-8.
11. Abeler V. Sarcoidosis of the cardiac conducting system. *Am Heart J*. 1979;97(6):701-7.
12. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, Kasai H, Washizuka T, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol*. 2004;27(4):217-22.
13. Pimenta J, Miranda M, Pereira CB. Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J*. 1983;106(2):374-80.
14. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *Br Med J*. 1961;2(5261):1165-72.
15. Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement of sarcoidosis. *Chest*. 1994;106(4):1021-4.
16. Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, Malcolm I, Marin JM, Tardif C, et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest*. 1991;100(1):44-50.
17. Uslu N, Akyol A, Gorgulu S, Eren M, Ocakli B, Celik S, et al. Heart rate variability in patients with systemic sarcoidosis. *Ann Noninvas Electrocardiol*. 2006;11(1):38-42.
18. Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Kobayashi Y, Katoh T, et al. Non-invasive detection of latent cardiac conduction abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis. *Circ Jap*. 2007;71(4):540-5.
19. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):1006-10.

