



## **La denervazione simpatica cardiaca sinistra nel trattamento della sindrome del QT lungo: un'opzione efficace e ben tollerata**

Cinzia Dossena<sup>1</sup>, Elisa Mastantuono<sup>1</sup>, Roberto Insolia<sup>2</sup>, Federica Dagradi<sup>1</sup>,  
Barbara Petracci<sup>1</sup>, Roberto Rordorf<sup>1</sup>, Simone Savastano<sup>1</sup>,  
Alessandro Vicentini<sup>1</sup>, Lia Crotti<sup>2</sup>, Peter J Schwartz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Cardiologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Sezione di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

---

### ***La denervazione simpatica cardiaca sinistra nel trattamento della sindrome del QT lungo: un'opzione efficace e ben tollerata***

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una patologia genetica che espone ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari maligne; ad oggi diversi presidi terapeutici sono applicabili nella prevenzione degli eventi aritmici. La terapia farmacologica, pur riducendo di molto il rischio aritmico, non è totalmente efficace soprattutto nelle forme più severe di patologia. Il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) è efficace nel cardiovertire prontamente le aritmie, ma non ne previene l'insorgenza: inoltre, l'accettazione dell'impianto di un ICD, soprattutto per i bambini, può essere un processo difficile sia per l'impatto psicologico delle potenziali numerose scariche sia per le conseguenze a lungo termine della gestione medica. La denervazione simpatica cardiaca sinistra (LCSD) è un'opzione terapeutica efficace sia nella prevenzione degli eventi aritmici, soprattutto in pazienti sintomatici nonostante la terapia farmacologica massimale, che nel ridurre il numero di scariche dell'ICD. Inoltre, la LCSD presenta il vantaggio della sicurezza e della buona tollerabilità da parte del paziente; perciò va considerata in alternativa o in associazione all'impianto di ICD in pazienti LQTS con alto rischio aritmico.

### ***Left cardiac sympathetic denervation in the long QT syndrome: an effective and well tolerated therapeutic option***

The long QT syndrome (LQTS) is a genetic disease characterized by an increased risk of malignant ventricular arrhythmias. Nowadays effective therapies preventing cardiac events are available. Pharmacological therapy, although may significantly reduce the arrhythmogenic risk, does not show complete efficacy for the most malignant forms. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) may briskly restore sinus rhythm in case of potentially fatal arrhythmias, but does not prevent the occurrence of these events; ICD implantation may be hardly accepted, mainly in children, because of the psychological influence of potential electrical shocks and the long term medical management. Left cardiac sympathetic denervation (LCSD) is an effective therapeutic option both to prevent arrhythmic events, particularly in symptomatic patients despite full-dose pharmacological therapy, and to reduce ICD shocks. Furthermore, LCSD is safe and well tolerated in patients. Accordingly, this therapeutic option should be considered as an alternative or associated with ICD in high risk LQTS patients.

---

## Introduzione

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una patologia genetica caratterizzata da un aumentato rischio di aritmie ventricolari maligne rispetto alla popolazione generale. Alla base del rischio aritmico vi è il prolungamento del tempo di ripolarizzazione ventricolare, apprezzabile all'ECG di superficie come un allungamento dell'intervallo QT [1]. La LQTS presenta nella maggior parte dei casi una trasmissione autosomica dominante (variante di Romano-Ward), ma è documentata anche una forma recessiva (Jervell e Lange-Nielsen) contraddistinta da sordità neurosensoriale congenita e da una maggior severità clinica [2]. La patologia è determinata da mutazioni in geni codificanti alcuni canali ionici cardiaci. Ad oggi, sono noti dodici geni le cui mutazioni sono responsabili della sindrome, tuttavia nel 90% dei casi si riscontrano mutazioni nei geni *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2), *SCN5A* (LQT3); i primi due codificano canali ionici del potassio, il terzo codifica un canale del sodio [1]. Differenti triggers aritmici caratterizzano le tre varianti della malattia: i soggetti LQT1 presentano un maggior rischio di sviluppare eventi aritmici durante lo sforzo fisico ed in particolar modo lo sport agonistico; i soggetti LQT2 in caso di emozioni o rumori improvvisi; i soggetti LQT3 sono invece più a rischio durante il riposo [3]. La terapia nei pazienti affetti da LQTS ha lo scopo di prevenire gli eventi aritmici, alla base delle sincopi e degli arresti cardiaci. Solitamente viene imposta una terapia per gradi, iniziando dall'assunzione di farmaci per via orale; qualora non vi sia una valida risposta alla terapia farmacologica, si valutano opzioni terapeutiche più invasive, quali la denervazione simpatica cardiaca di sinistra (LCSD) e l'impianto di un defibrillatore (ICD). Nel caso in cui la patologia esordisca con un arresto cardiocircolatorio, si preferisce impiantare un defibrillatore già in prima istanza [4]. Nei soggetti affetti da LQTS, il trigger della maggior parte degli eventi aritmici è il brusco incremento dell'attività simpatica, per la maggior parte mediato dal nervo simpatico cardiaco di sinistra, quantitativamente predominante [5]. La terapia farmacologica antiadrenergica beta-bloccante offre perciò un buon grado di protezione. Già nel 1975 Schwartz, studiando una popolazione di 203 soggetti affetti da LQTS, dimostrò una netta riduzione della mortalità nei pazienti trattati con beta-bloccanti rispetto a coloro che non ricevevano alcun trattamento: infatti le percentuali di decessi nei due gruppi furono rispettivamente del 6 e del 73% [5]; tali dati furono confermati nel 1985, su una popolazione più ampia [6]. Più recentemente, Moss et al. [7], riportarono una notevole riduzione degli eventi aritmici in una popolazione di 869 soggetti affetti da LQTS e trattati con beta-bloccanti, con una mortalità del 2%, rispetto alla stima del 20-50% di decessi in assenza di terapia. Tuttavia, nonostante la notevole efficacia della terapia beta-bloccante, circa il 20% dei pazienti rimane sintomatico per eventi cardiaci, pur assumendo una dose massimale di farmaco.

L'ICD, pur non avendo alcun ruolo nel prevenire le aritmie maligne, ha la funzione di evitare la morte cardiaca improvvisa, riconoscendo e cardiovertendo prontamente le aritmie potenzialmente fatali. La scarica elettrica prodotta dall'ICD è chiaramente un evento di non facile gestione per il paziente: negli adolescenti si sono verificati tentativi di suicidio e nei bambini la situazione è indicata da un ampio gruppo di cardiologi pediatri come devastante [8]. A volte, la scarica dell'ICD può creare un circolo vizioso, denominato electrical storm: la prima scarica dell'ICD ripristina il ritmo sinusale, tuttavia provoca nel paziente spavento e dolore, con conseguente rilascio di catecolamine, che inducono una nuova aritmia, riconosciuta dall'ICD che perciò effettua un'ulteriore scarica; in alcuni casi, questa serie di scariche può portare all'esaurimento della batteria del device, con conseguente morte del paziente [9]. Inoltre, l'impianto di un defibrillatore in un paziente giovane è inevitabilmente gravato dalle conseguenze a lungo termine dei ripetuti interventi di sostituzione della batteria e del catetere ventricolare [10]. La denervazione simpatica cardiaca di sinistra (LCSD) è un intervento utile nei pazienti che continuano ad essere sintomatici, nonostante la terapia beta-bloccante. Si può inoltre

attuare in pazienti portatori di ICD, al fine di ridurne le scariche e migliorare la qualità di vita [11-12]. Il razionale della LCSD nella sindrome del QT lungo risiede nel fatto che il nervo simpatico cardiaco di sinistra è responsabile di buona parte della stimolazione adrenergica miocardica. La gangliectomia di tale nervo riduce quindi il rilascio di noradrenalina a livello ventricolare e previene o sopprime i meccanismi di rientro e le postdepolarizzazioni precoci [13]. Conseguentemente, la LCSD modifica due parametri elettrofisiologici rilevanti nella genesi delle aritmie: prolunga la refrattarietà ventricolare, riducendo così l'eccitabilità, ed aumenta la soglia di fibrillazione ventricolare [14].

L'utilità dell'intervento di LCSD è nota già da decenni in differenti ambiti patologici, tuttavia l'utilizzo di tale pratica in pazienti affetti da sindrome del QT lungo ha avuto inizio negli anni 70. Il primo intervento di resezione del ganglio stellato di sinistra avvenne nel 1896 a Bucarest ad opera di Thomas Jonnesco, allo scopo di trattare una forma di epilessia [15]. L'efficacia della LCSD in ambito cardiologico fu teorizzata nel 1899 da Francois-Frank [16], il quale ne ipotizzò l'utilità in pazienti affetti da angina pectoris. Nel 1916 Jonnesco [17] effettuò per la prima volta la resezione del ganglio stellato di sinistra in un paziente affetto da angina associata ad aritmie cardiache; in seguito all'operazione, il paziente non manifestò più angina né aritmie. Studi successivi confermarono l'efficacia della stellectomia nei pazienti con angina [18-20] tuttavia l'avvento dei farmaci beta-bloccanti, risultati estremamente efficaci, mise la stellectomia in secondo piano.

Nel 1970, Moss e McDonald effettuarono per la prima volta una stellectomia sinistra in un paziente affetto da una forma di LQTS refrattaria alla terapia beta-bloccante [21]. Nel 1973 Schwartz e Malliani praticarono una LCSD in un paziente di 9 anni affetto da LQTS che seguiva ad avere episodi sincopali ed arresti cardiaci nonostante l'assunzione della terapia beta-bloccante a dose massimale; il paziente rimase asintomatico per i successivi 36 anni di follow-up. Il razionale alla base di tale operazione fu rappresentato da un esperimento eseguito su gatti anestetizzati: la stimolazione del ganglio stellato provocava sia il prolungamento dell'intervallo QT che l'alternanza delle onde T, dimostrando come questa regione anatomica potesse dare origine ad una spiccata instabilità elettrica [22]. Infatti, la stimolazione del ganglio stellato di sinistra determina varie alterazioni del ritmo cardiaco, dalle aritmie sopraventricolari alle aritmie ventricolari pericolose per la vita. Al contrario, la stimolazione del nervo cardiaco simpatico di destra provoca una tachicardia sinusale [14].

Nel 2004 Schwartz et al. confermarono l'estrema efficacia della LCSD in un gruppo di ben 147 pazienti affetti da forme particolarmente gravi di LQTS (il 99% di essi era sintomatico per sincopi e il QTc medio della popolazione era di  $563\pm 65$  ms). In tale studio fu verificata soprattutto l'efficacia a lungo termine della LCSD, con un follow-up medio di 8 anni durante il quale si registrò una riduzione del 91% degli eventi aritmici. Tra i pazienti arruolati, cinque erano portatori di ICD e fu posta indicazione alla LCSD a causa degli shock multipli e degli electrical storms che ne riducevano notevolmente la qualità di vita; nel corso di un follow-up di 4 anni vi fu una riduzione del 95% nel numero di scariche dell'ICD, con un notevole incremento della qualità di vita dei pazienti stessi e delle loro famiglie. Altro dato assai rilevante è rappresentato dall'accorciamento medio del QTc (39 ms) in seguito a LCSD; questo sottolinea come l'intervento chirurgico non modifica unicamente il trigger aritmico, ma ha un'azione anche sul substrato. In particolare, un QTc post-operatorio inferiore a 500 ms è indicatore di un outcome molto favorevole. Considerando poi i 51 pazienti genotipizzati, lo studio evidenziò una maggior efficacia della LCSD nei pazienti LQT1 e LQT3; la maggior incidenza di eventi cardiaci dopo l'operazione si ebbe invece nei pazienti LQT2 e in quelli affetti dalla forma Jervell e Lange-Nielsen a trasmissione recessiva, che solitamente si associa a una patologia più severa [23]. Operativamente, la LCSD consiste nella rimozione della metà inferiore del ganglio stellato di sinistra, insieme con i gangli toracici da T2 a T4. La LCSD si attua con approccio extrapleurico, che rende non necessaria la toracotomia; si effettua una piccola incisione (5-6 cm) nella regione sovraclaveare sinistra e il tempo totale richiesto per l'operazione è di soli 35-40 minuti. Una volta isolati

i gangli toracici che devono essere rimossi, prima della dissezione, si procede all'applicazione locale di lidocaina all'1%, allo scopo di prevenire il rilascio di noradrenalina a livello ventricolare [24].

Dal 2003, vari gruppi hanno riportato il successo di operazioni di LCSD eseguite con chirurgia toracica video-assistita (VATS). In particolare, Collura et al. nel 2009 hanno riportato buoni risultati della LCSD realizzata con tecnica VATS su di una popolazione di 18 pazienti principalmente pediatrici (età media di 9 anni, incluso anche un paziente di soli 2 mesi), tutti con patologia piuttosto severa. [25]. Permangono, tuttavia, dubbi riguardo ai vantaggi della tecnica VATS rispetto alla chirurgia tradizionale; il principale concerne la possibilità di sanguinamento dell'arteria del ganglio stellato. Infatti, quando tale evento accade in corso di chirurgia tradizionale, il campo aperto permette al chirurgo di clampare l'arteria senza difficoltà; invece, se il sanguinamento avvenisse in VATS, il chirurgo dovrebbe procedere ad una rapida apertura della regione sovraclaveare e l'identificazione dell'arteria lesa potrebbe essere resa difficoltosa dall'accumulo di sangue [26]. Inoltre, la tecnica toracoscopica, così come la tecnica tradizionale, richiede l'anestesia totale e non presenta perciò particolari vantaggi dal punto di vista anestesiológico [24]. Un vantaggio della denervazione simpatica cardiaca sinistra è dato dalla scarsa incidenza di effetti collaterali. Da un punto di vista strettamente operatorio, il principale rischio è lo sviluppo di uno pneumotorace sinistro; molto raramente, si può verificare un'emorragia arteriosa, rapidamente tamponabile dal chirurgo in caso di operazione in campo aperto. È comunque necessario proteggere adeguatamente alcune strutture anatomiche durante la dissezione: oltre ai menzionati vasi intercostali e sovraclaveari e all'apice della pleura, il dotto toracico (se lesionato, deve essere identificato e legato per scongiurare lo sviluppo di una fistola linfatica), il nervo frenico (se compresso, si può verificare una transitoria sopraelevazione dell'emidiaframma sinistro) e il plesso brachiale. L'utilizzo di farmaci anestetici che non prolungano l'intervallo QT rende il rischio anestesiológico sovrapponibile a quello della popolazione generale di pari età e condizione di salute. Per quanto concerne le complicanze a lungo termine, si può verificare anidrosi della mano sinistra e della porzione sinistra della fronte. L'incidenza della Sindrome di Bernard-Horner, caratterizzata da ptosi palpebrale, miosi, enoftalmo apparente, è notevolmente ridotta, in quanto non si asporta la porzione cefalica del ganglio stellato, dalla quale in genere si diparte la maggior parte delle fibre dirette alla regione oculare; ciò non influenza l'adeguatezza della denervazione cardiaca. Talora, si può verificare una forma transitoria di Sindrome di Horner, che rimane permanente nel 2% circa dei pazienti [24]. Invece, circa il 30% dei pazienti presenta una ptosi molto modesta (1-2 mm) che può essere notata solo grazie ad un attento esame fisico, ma difficilmente si evidenzia nel corso delle normali interazioni sociali [12]. Assai sporadicamente si può verificare in pazienti adulti dolore alla spalla sinistra, in relazione al fatto che i nervi somatici sono stirati dalla crescita del tessuto connettivo della cicatrice; tale sintomatologia risponde al cortisone e scompare rapidamente. Da un punto di vista estetico, vi sono problemi minimi, per le piccole dimensioni della cicatrice, che diviene praticamente invisibile trascorso un anno dall'operazione [24]. È importante sottolineare che l'intervento di LCSD non si associa ad una riduzione della contrattilità miocardica, né a riposo né durante esercizio fisico [27], come confermato da osservazioni anche in pazienti affetti da Sindrome di Raynaud [28]. Ciò è verosimilmente dovuto all'effetto compensatorio del ganglio controlaterale, che rimane intatto [14]. La LCSD non determina una riduzione della frequenza cardiaca media, poiché il nodo del seno è principalmente innervato dal nervo cardiaco simpatico di destra; ciò ha certamente un impatto positivo sulla qualità di vita del paziente, poiché limita gli effetti collaterali legati ad un'eccessiva bradicardia nel caso di terapia beta-bloccante a dose sovramassimale. La reinnervazione è inoltre preclusa, in quanto la LCSD consiste in una denervazione pregangliare con rimozione delle sinapsi [14]; ciò significa che l'intervento è eseguito una sola volta e l'efficacia permane invariata per tutta la vita.

In conclusione, la denervazione simpatica cardiaca sinistra rappresenta un importante presidio terapeutico nella sindrome del QT lungo. Nel caso di pazienti affetti da LQTS che continuano ad avere episodi sincopali nonostante l'assunzione massimale della terapia beta-bloccante, è importante considerare l'opzione della LCSD, confrontandone i benefici e le limitazioni rispetto all'impianto di un ICD. In tal modo, il paziente e la famiglia dovrebbero essere posti in condizione di effettuare una scelta ragionata, valutando l'impatto di ciascuna delle due opzioni terapeutiche sia in termini di efficacia che di qualità di vita [26].

### Bibliografia

1. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electr* 2011, in press.
2. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation* 2006;113:783-790.
3. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
4. Schwartz PJ. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital long QT syndrome: the rationale. *Pharmacol Ther* 2011;131:171-177.
5. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T- syndrome. *Fundamentals of clinical cardiology* 1975;89:378-390.
6. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J* 1985;109:399-411.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall W et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-623.
8. Wolf M, Zeltser I, Salerno J et al. Electrical storm in children with an implantable cardioverter defibrillator: clinical features and outcome. *Heart Rhythm* 2007;4(Suppl May):S43.
9. Mohamed U, Gollob MH, Gow RM et al. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2006;3:1486-1489.
10. Link MS, Hill SL, Cliff DF et al. Comparison of frequency complications of implantable cardioverter-defibrillators in children versus adults. *Am J Cardiol* 1999;83:263-266.
11. Schwartz PJ, Zaza A, Locati E et al. Stress and sudden death. the case of the long QT syndrome. *Circulation* 1991;83(suppl. II):II71-II80.
12. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT-syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-1833.
13. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: *Cardiac electrophysiology: From Cell to Bedside*. WB Saunders C, Philadelphia, USA 1990.
14. Schwartz PJ. The rationale and the role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 1984;427:199-221.
15. Danielopolu D. Etat actuel du traitement chirurgical de l'angine de poitrine. *Cardiologia* 1949;14:45-80.
16. Francois-Frank. Signification physiologique de la resection du sympathique dans la maladie de Basedow, l'épilepsie, l'idiotie et le glaucome. *Bull Acad Med Paris* 1899;41:565-594.
17. Jonnesco T. Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la resection du sympathique cervico-thoracique. *Presse Med* 1921;20:221-230.
18. Jonnesco T. Heart function after sympathectomy. *JAMA* 1925;85:1921.
19. Leriche R, Fontaine R. Role du ganglion étoile gauche dans le déterminisme de la crise de l'angine de poitrine. *C R Acad Sci* 1929;188:279-280.
20. Apthrop GH, Chamberlain DA, Hayward GW. The effects of sympathectomy on the ECG and effort tolerance in angina pectoris. *Br Heart J* 1964;26:218-226.
21. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971;285:903-904.
22. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave. Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
23. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT-syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-1833.

24. Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM et al. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart Rhythm* 2010;7:1161-1165.
25. Collura CA, Johnson JN, Moir C et al. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm* 2009;6:752-759.
26. Schwartz PJ. Cutting nerves and saving lives. *Heart Rhythm* 2009;6:760-763.
27. Schwartz PJ, Stone LH. Effects of unilateral stellectomy upon cardiac performance during exercise in dogs. *Circ Res* 1979;44:637-645.
28. Austoni P, Rosati R, Gregorini L et al. Effects of stellectomy on exercise-induced Q-T changes in man. *Circulation* 1977;56(suppl. III):710.