

La Sincope: Fisiopatologia, Diagnosi e Terapia

G. Piccirillo¹, F. Moscucci¹, D. Magri²

¹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, Policlinico Umberto I, "Sapienza" University of Rome, Italy; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare - Azienda Ospedaliera Sant' Andrea, University of Rome, Italy

Riassunto

L'inquadramento diagnostico della sincope è un problema complicato per il medico per l'allarme che determina questo sintomo nel paziente, ma al contempo per l'estrema numerosità delle cause che possono generare l'episodio di perdita di coscienza transitoria. In circa due terzi dei casi la sincope è neuromediata, nel giovane è vasovagale, mentre nell'anziano è dovuta ad ipersensibilità seno-carotidea. Queste due sincopi hanno, però, un percorso diagnostico e terapeutico completamente diverso, soprattutto nel secondo caso andrà consigliato l'impianto di un pacemaker come profilassi per possibili altri episodi ed eventuali traumi che ne conseguono. In un quinto dei casi la causa è aritmica e più spesso è una bradiaritmia e anche in questo caso l'impianto di pacemaker ridurrà il rischio di recidiva. In una piccola parte dei casi la sincope è dovuta a tachiaritmie ventricolari che possono recidivare ed indurre anche morte improvvisa, in questo caso l'impianto di defibrillatore insieme all'uso corretto di farmaci antiaritmici ridurrà il rischio di morte improvvisa. Nell'articolo vengono esaminate dettagliatamente tutte le cause di sincope, e il loro razionale percorso diagnostico e terapeutico. *Clin Ter 2015; 166(3):e216-233. doi: 10.7417/CT.2015.1857*

Parole chiave: morte improvvisa, ripolarizzazione, QT, QT/QTc

Introduzione

La più nota definizione di sincope è: *la transitoria perdita di coscienza dovuta ad ipoafflusso cerebrale, associata a risoluzione del tono muscolare e, quindi, spesso a caduta in terra, con spontaneo ripristino della coscienza. Questa sintomatologia è sovente preceduta da sintomi prodromici come, malessere generale, astenia, alterazione del visus, diaforesi, pallore, epigastralgia, nausea, vomito, sensazione di testa vuota etc.* I sintomi prodromici sono chiamati sintomi presincopali o lipotimici. La pronta e spontanea risoluzione distingue la sincope da altre perdite di coscienza come ad esempio il coma che è una perdita di coscienza senza risoluzione spontanea. La sincope di per sé è un sintomo e la sua causa va sempre chiarita perché, anche se nella maggior parte delle volte, specie in soggetti giovani, la prognosi è del tutto

Abstract

Syncope: physiopathology, diagnosis and therapy

Nowadays, syncope still generates complicated challenges for clinicians for the alarm it arises in patients and, at the same time, for the multiple causes it has determined by. In almost one third of cases, syncope is neuromediated, in young subjects in vasovagal, whereas in elderly is often determined by carotid sinus hypersensitivity. These two kinds of syncope have two completely different diagnostic approach. In some cases pace-maker implantation will be suggested to avoid new syncope episodes. In a 20% of cases, the underlying cause is arrhythmic, most of all bradiarrhythmia which is treated with pace-maker implantation. In a little number of cases, syncope is caused by ventricular arrhythmias, that require the implantation of a defibrillator device. In this review, we analyze in detail every cause of syncope with its diagnostic and therapeutic approach. *Clin Ter 2015; 166(3):e216-233. doi: 10.7417/CT.2015.1857*

Key words: sudden cardiac death, repolarization, QT, QT/QTc

benigna, negli anziani e quando è sostenuta da cause cardiache strutturali o aritmiche la prognosi può essere infausta (1) o causa di traumi importanti (fratture del femore, polso o del massiccio facciale e del cranio, ematomi subdurali). In altre parole in diverse condizioni cliniche la sincope è un campanello di allarme per aritmie ventricolari maligne che possono condurre a morte improvvisa. Va anche sottolineato che oggi abbiamo molti mezzi tecnologici che ci possono aiutare ad individuare e curare le cause che hanno condotto alla sincope, ma che visto il loro ampio spettro va individuato un percorso terapeutico specifico che ci faccia fare diagnosi in breve tempo ed ai più bassi costi possibili.

Le dimensioni del problema sono state messe in evidenza dallo studio di Framingham. Infatti, questo studio ha osservato una coorte di 7814 individui per 17 anni ed ha riportato una incidenza della sincope del 6,2 per 1000 per

Corrispondenza: Gianfranco Piccirillo, MD, PhD. Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche University of Rome, Rome, Italy. Tel.: +39.06.4997.0118. E-mail: gianfranco.piccirillo@uniroma1.it

sone all'anno (1). Invece, in popolazioni selezionate, come quella di anziani istituzionalizzati, l'incidenza di sincope era dieci volte superiore cioè del 6% annuo e con un tasso di recidiva del 30% (2). In rapporto all'età, lo studio di Framingham evidenziava che: i soggetti con età inferiore ai 18 anni avevano una frequenza di sincope del 15%, i soggetti con età compresa dai 18 ai 45 un frequenza di 20-25%, i soggetti con età compresa tra i 45 ed i 59 un frequenza del 16-19% ed infine i soggetti con età maggiore di 70 anni una incidenza intorno al 23% (1).

Classificazione eziologica

Per individuare un percorso diagnostico efficace bisogna tenere ben presenti le cause che possono provocare una sincope e cogliere i pochi elementi che ci possono indirizzare verso un percorso diagnostico efficace. In altre parole caratteristiche cliniche come l'età, la modalità di insorgenza, la frequenza degli episodi e la presenza di precedenti anamnestici potrà farci individuare un percorso diagnostico più efficace e breve rispetto ad un altro.

Scolasticamente possiamo distinguere cinque cause di sincope: neuro-mediate, ortostatiche, da cause aritmiche, da cause cardiopolmonari strutturali, da cause neurologiche.

Sincope Neuromediata

La forma neuromediata è la più frequente causa di sincope, infatti circa i due terzi di tutte le sincopi sono di questo tipo (3). A questa famiglia di sincopi appartengono: le sincopi vasovagali, quelle da ipersensibilità seno carotidea e quelle situazionali. In questo tipo di sincope gioca un ruolo importante il sistema nervoso autonomo; poiché il controllo autonomo dell'apparato cardiovascolare cambia con l'età (4-7), la sincope vasovagale, dovuta ad un'esacerbazione di un riflesso autonomo, sarà specialmente ad appannaggio di soggetti giovani, mentre l'ipersensibilità seno carotidea, dovuta a mancata inibizione di un riflesso, sarà esclusivamente presente in età adulta e geriatrica.

Sincope vasovagale

Le sincopi vasovagali sono quelle che hanno un decorso più benigno, sono prevalentemente giovanili, tendono a scomparire nel tempo, sono facilmente riconoscibili dal soggetto per la presenza più o meno lunga di sintomi presincopali. Generalmente non hanno bisogno di iter diagnostico strumentale, perché la storia clinica muta e le modalità di insorgenza chiariscono facilmente la diagnosi. Il soggetto, che talvolta presenta anche bassi livelli pressori, racconta più spesso di eventi sincopali accaduti in luoghi o stagioni calde, con lunghe permanenze in stazione eretta (file, mezzi pubblici affollati etc) e un periodo di prodromi caratterizzati da astenia, pallore, sintomi gastrici, nausea, sensazione di testa vuota. La frequenza di questi episodi determina la gravità di questo disturbo. Infatti, la maggior parte dei soggetti ha un paio di episodi nella vita e poi molti imparano ad evitare la sincope guadagnando la posizione clinostatica, che rimane la difesa più semplice e valida. Molti soggetti si espongono a questi eventi decidendo senza una chiara indicazione medica

alla restrizione salina. Basterà convincere questi soggetti ad introdurre un più elevato contenuto di cloruro di sodio con la dieta per vedere aumentare i livelli pressori di base e ridurre drammaticamente gli episodi di sincope vasovagale.

Dal punto di vista fisiopatologico la sincope vasovagale è dovuta allo scatenarsi di un riflesso autonomo che porta alla riduzione del tono adrenergico ed ad aumento di quello vagale con ipotensione, bradicardia, ipoperfusione cerebrale e transitoria perdita di coscienza. I soggetti che presentano ripetuti episodi di sincope vasovagale hanno una maggiore predisposizione a questo riflesso per un proprio assetto autonomo caratterizzato da un maggiore controllo vagale con una relativa minore capacità di attivazione simpatica a livello cardiovascolare (8). Il riflesso che almeno all'inizio scatena la sincope vasovagale è conosciuto come riflesso di Bezold-Jarisch (9) ed è riprodotto nel tilt-test. Fisiopatologicamente è una soppressione simpatica, vago-mediata, indotta per protezione del miocardio. Il trigger di attivazione vagale è l'eccesso di contrattilità delle pareti del ventricolo sinistro. Questa ipercontrattilità è in grado di stimolare dei recettori di stiramento, che tramite fibre C attivano il nucleo del tratto solitario; quest'ultimo promuove la riduzione di contrattilità miocardica attraverso l'inibizione dei centri di controllo simpatici e l'attivazione di quelli vagali e, oltre alla riduzione di contrattilità, si hanno anche bradicardia ed ipotensione che scatenano la sincope.

Questo tipo di sincope non è frequente nell'anziano, ma talvolta è presente, ed è particolarmente grave, perché gli anziani non percepiscono l'insorgenza dei sintomi prodromici e presentano la sincope improvvisamente senza possibilità di porre in essere meccanismi di protezione del corpo e rimangono spesso contusi specialmente testa e arti. Pertanto le forme gravi, definite anche in passato maligne, sono quelle che avvengono improvvisamente e non sono precedute da sintomi prodromici. Altro elemento che preoccupa sia il paziente che il medico è la numerosità degli eventi e la loro imprevedibilità. In alcuni soggetti, fortunatamente rari, la sincope si presenta con una ritmicità giornaliera rendendo particolarmente difficile il normale svolgimento delle attività quotidiane.

Qualora la storia clinica e le modalità dell'evento non chiariscono la diagnosi o semplicemente per assicurare il soggetto dimostrando l'innocuità del problema si può ricorrere ad un test provocativo: il tilt test. Il tilt test consiste nell'esecuzione di un ortostatismo passivo su un lettino dotato di motore elettrico ribaltabile, il paziente viene mantenuto in ortostatismo passivo per 20 minuti con l'inclinazione del lettino di circa 70°. Questa durata e questa inclinazione sono il miglior compromesso; infatti, un'inclinazione maggiore ridurrebbe i tempi di attesa della positività, ma sarebbe meno specifica. Il protocollo Westmister (45 minuti per 60°), usato raramente per la lunghezza eccessiva, ha una sensibilità del 75% e una specificità del 93%; tuttavia, ora si tende ad abbreviare l'esame sensibilizzando il test farmacologicamente. Sono in uso due schemi: infusione endovenosa di isoprotenerolo fino ad incrementare la frequenza cardiaca del 20-25% (<3 µg/minuto) o quella che prevede la somministrazione sublinguale di nitroglicerina (300-400 µg); segue un ortostatismo passivo di 20 minuti a 70°. In entrambi i casi la sensibilità è tra il 61 ed il 69% con una specificità tra il 92-94%. Da un punto di vista fisiopatologico questo test

predispone alla sincope vasovagale poiché durante ortostatismo passivo si verifica un aumento del volume nelle zone declivi per incapacità della pompa venosa degli arti inferiori. A questo, quindi, segue una riduzione del ritorno venoso che viene percepito dai barorecettori come una vera e propria ipovolemia. Questa induce un potente stimolo simpatico, con tachicardia ed aumento della contrattilità cardiaca. A questo punto, se il soggetto è predisposto, si può innescare il riflesso di Bezold-Jarisch; il trigger che scatena il riflesso è la contrazione del ventricolo sinistro in una situazione di scarso riempimento come descritto precedentemente. I farmaci che sensibilizzano il tilt test agiscono aumentando la contrattilità (l'isoproterenolo) o riducendo il ritorno venoso (il nitroderivato).

Le risposte al tilt test sono di tre tipi: normale (Fig. 1a), vasovagale (Fig. 1b), disautonomica (ipotensione posturale)

(Fig. 1c) ed intolleranza ortostatica. Quest'ultima è una condizione caratterizzata da un eccesso di tachicardia dopo ortostatismo prolungato; è caratterizzata da malessere generale durante questa posizione, non comporta sincope ed è spesso associata alla sindrome da fatica cronica. La risposta vasovagale può essere caratterizzata solo dalla riduzione della pressione (risposta vasodepressiva) o soltanto da una riduzione della frequenza cardiaca fino all'asistolia (risposta cardioinibitoria) o da entrambe (risposta mista).

Una applicazione del tilt test che riveste una certa importanza è l'uso di questo test nella diagnosi differenziale tra episodi sincopali e quelli di natura epilettica in bambini e adolescenti (10). Va tenuto conto che l'informazione data dal tilt test deve essere considerata con prudenza e non come un *gold standard*, infatti in età giovanile il tilt test è meno sensibile e specifico (11, 12).

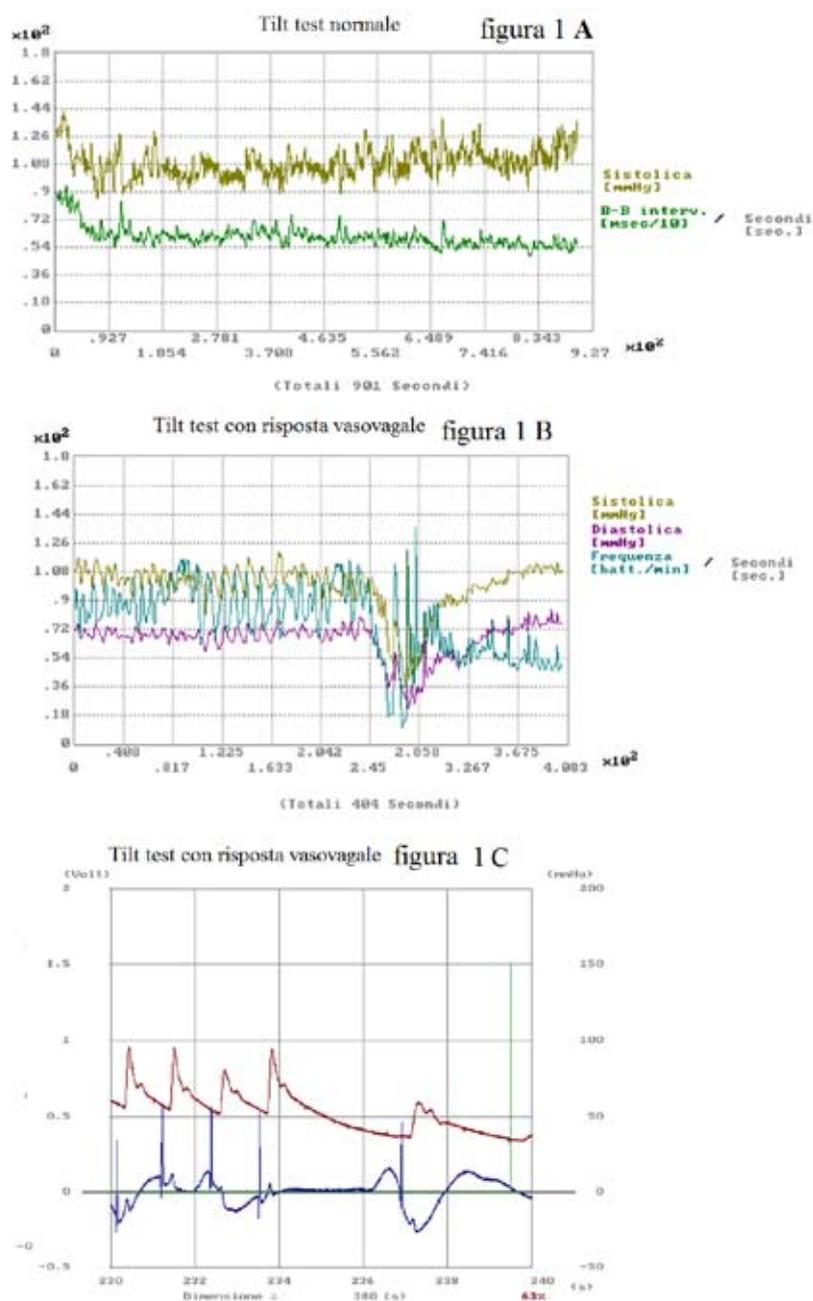


Fig. 1. Sono riportati i livelli pressori e di frequenza cardiaca (battito per battito) durante tre tilt test. In ascisse il tempo, nelle ordinate i mmHg per la pressione e gli intervalli BB o la frequenza. Nella figura A una risposta normale; nella B una risposta vasovagale con brusca caduta della pressione e della frequenza cardiaca; la figura C è un particolare della figura B tra il 233° ed il 237° secondo, durante questo periodo si verifica asistolia ed ipotensione

Nella maggior parte dei casi la sincope vasovagale sporadica non ha bisogno di uno specifico trattamento, anzi l'unico trattamento consiste nel rassicurare il paziente e informare il soggetto sui sintomi prodromici e sulla maniera di evitare traumi guadagnando velocemente una posizione clinostatica in Trendelenburg. Altro trattamento non farmacologico, ma fondamentale, è ripristinare l'introito di cloruro di sodio e di acqua, qualora fosse basso. Per controllare l'introito di cloruro di sodio, non basta il dosaggio ematico routinario di sodio, ma è necessaria la valutazione dell'escrezione urinaria delle 24 ore che un maker fedele di introito salino nelle precedenti 24 ore (13). È di notevole interesse, un trattamento, non farmacologico, chiamato *tilt training*, che ha lo scopo di aumentare il ritorno venoso potenziando la pompa venosa (14) e riducendo di conseguenza l'attivazione vagale (15). Questo trattamento richiede un notevole impiego di tempo e di impegno del paziente: il soggetto deve eseguire una specie di tilt test tra le mura domestiche per 30-40 minuti al giorno per 1-3 mesi, pertanto va riservato a soggetti giovani fortemente motivati per la presenza di tanti episodi sincopali.

La somministrazione di vasocostrittori (midodrina) (16) o di corticosteroidi (fluoridrocortisone) o di betabloccanti (17) va considerata solo in condizioni estreme e spesso non è risolutiva.

Ipersensibilità senocarotidea

L'ipersensibilità senocarotidea è una esacerbazione del riflesso barocettivo senocarotideo e rappresenta la maggior causa di sincope nell'anziano. Infatti, la biforcazione carotidea, nel collo sotto il muscolo sterno-cleido-mastoideo, è una delle più importanti stazioni barocettive che regola il flusso cerebrale. Normalmente un aumento di pressione a livello carotideo induce una riduzione di frequenza e di pressione. Nella ipersensibilità seno carotidea una lieve, o più spesso, inavvertita pressione esterna sulla regione latero-cervicale o una torsione del collo, è in grado di evocare il riflesso, con bradicardia, ipotensione e sincope. Come precedentemente detto questa ipersensibilità si verifica al di sopra dei 40 anni. Comunque, solo un ristretto numero di soggetti è in grado di ricondurre la perdita di coscienza ad una pressione sul collo, la maggior parte dei pazienti non ricorda assolutamente nulla del meccanismo che ha portato alla sincope. L'esacerbazione di questo riflesso è dovuta ad una mancata inibizione, infatti, questo riflesso è regolato da fibre somatiche sensitive che innervano i muscoli sterno-cleido-mastoideo e il trapezio. Queste fibre somatiche inibiscono il riflesso barocettivo durante i movimenti del capo che possono comportare un aumento di pressione a livello carotideo. Purtroppo, questa regolazione è persa in alcuni soggetti per degenerazione di queste fibre inibitorie (18, 19). Il processo fisiopatologico di base prevede: stimolazione del seno carotideo con conseguente attivazione dei barocettori del seno carotideo e invio di un impulso al tronco encefalico attraverso il nervo di Hering; si innesca pertanto, così, una risposta inibitoria delle fibre ortosimpatiche efferenti dirette al cuore o ai vasi sanguigni e una attivazione delle fibre vagali efferenti. Per avere una diagnosi di sincope da ipersensibilità seno carotidea, cioè di sindrome del seno carotideo, devono essere

presenti le seguenti condizioni: età del paziente maggiore di 40 anni; una storia di sincope, meglio se comprovata da testimoni o da evidenti lesioni traumatiche; massaggio seno carotideo positivo e cioè: una asistolia di più di tre secondi o una caduta pressoria maggiore di 50 mm Hg (Fig. 2); ed infine che durante il massaggio del seno carotideo viene riprodotta la sintomatologia sincopale. Il massaggio viene eseguito durante monitoraggio elettrocardiografico e pressorio con il paziente in posizione seduta e l'operatore alle spalle del paziente. La durata di ogni singolo massaggio deve essere di 15 secondi e il massaggio viene eseguito sia sulla regione carotidea destra che sinistra, ma mai contemporaneamente. Deve essere evitato il massaggio in soggetti con recente storia di ictus o attacchi ischemici transitori. Se un soggetto ha una sindrome del seno carotidea di tipo cardioinibitoria (asistolia di almeno 3 secondi dopo massaggio) o mista (asistolia ed ipotensione) con tutti i criteri sopra elencati soddisfatti non resta altro che impiantare una pacemaker, che ridurrà drammaticamente le sincopi e le cadute (20). Per le forme totalmente vasodepressive non verrà indicato l'impianto di pacemaker perché inutile, ma si dovrà agire sui fattori di rischio e cioè: ridurre la terapia antipertensiva, specie nei mesi caldi ed in questo periodo aumentare l'introito di liquidi e di sodio, considerando che, con l'incremento della temperatura, si ha una prevalenza delle forme vasodepressive (21).

Sincopi situazionali

Anche le sincopi situazionali sono prevalentemente di età geriatrica e favorite dalla bassa volemia o da una concomitante terapia antipertensiva o comunque da farmaci con effetto ipotensivo ne aumentano il rischio. Le più frequenti nell'anziano sono quelle post minzionali, ma possono avvenire dopo defecazione, tosse, sbadiglio. Tipiche del giovane sono quelle emozionali (estrazione di sangue, dolore, visita odontoiatrica etc). Dal punto di vista fisiopatologico hanno dei meccanismi riflessi simili a quelle vasovagali in cui il trigger non è la riduzione del ritorno venoso, ma l'attivazione di fibre viscerali di altri organi (vescica, intestino, faringe, etc.). Non necessitano di particolare terapia se il

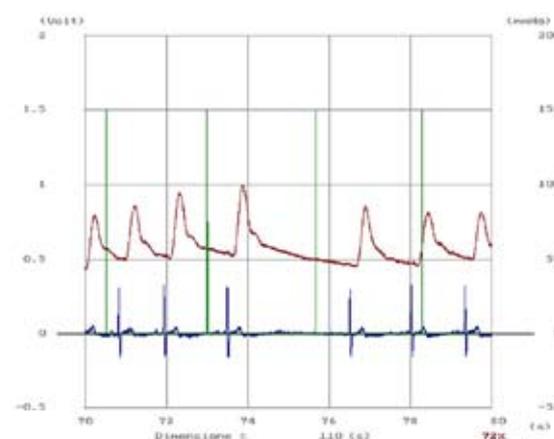


Fig. 2. Asistolia di tre secondi durante massaggio del seno carotideo destro associato a sintomatologia sincopale. In ascisse il tempo, nelle ordinate i mmHg per la pressione e il voltaggio per ECG.

sogetto sarà in grado di gestire queste perdite transitorie di coscienza o se il medico sarà in grado di riaggiustare la terapia e l'introito salino. Se l'anziano riporta traumi dovrà essere valutata la possibilità di impianto di pacemaker, nei giovani non si pone nessuna indicazione a questo tipo di trattamento.

Sincopi ortostatiche

Le sincopi ortostatiche sono dovute ad una incapacità del sistema nervoso autonomo di adattare la pressione arteriosa al cambio di postura e presentano una prevalenza del 12%, che aumenta fino al 55% nei pazienti istituzionalizzati(22). In altre parole il soggetto ha ipotensione al passaggio dal clino all'ortostatismo. Per fare diagnosi basterà valutare la pressione arteriosa in clino ed ortostatismo. Una riduzione della pressione sistolica di 20 mmHg e della pressione diastolica di 10 mmHg dopo 3 minuti all'assunzione della posizione ortostatica indicherà la presenza di ipotensione

posturale. Possiamo suddividere scolasticamente le ipotensioni posturali in primitive, secondarie e dovute a farmaci (Tabella 1). Le primitive sono dovute ad una alterazione dei nuclei centrali del sistema nervoso simpatico e sono: l'insufficienza autonoma pura, quella associata a atrofia multi sistemica (MSA) e quella associata a Parkinsonismo (Figura 3). Le secondarie sono dovute a malattie del sistema simpatico dovute a malattie sistemiche come la neuropatia diabetica (Figura 4), l'insufficienza renale etc. Un trattamento specifico per questa tipo di ipotensione non esiste, aumentare la volemia con corticosteroidi ad azione prevalentemente sodioritensiva riduce l'ipotensione ma non risolve tutti i problemi, specialmente perché i soggetti presentano ipertensione in clinostatismo ed ipotensione in ortostatismo ed i farmaci aumentano indiscriminatamente la pressione in qualsiasi posizione. Recentemente è stata riportata una riduzione della caduta sistolica della pressione con l'atomexetina, un farmaco simpatico mimetico, in un piccolo studio controllato (23).

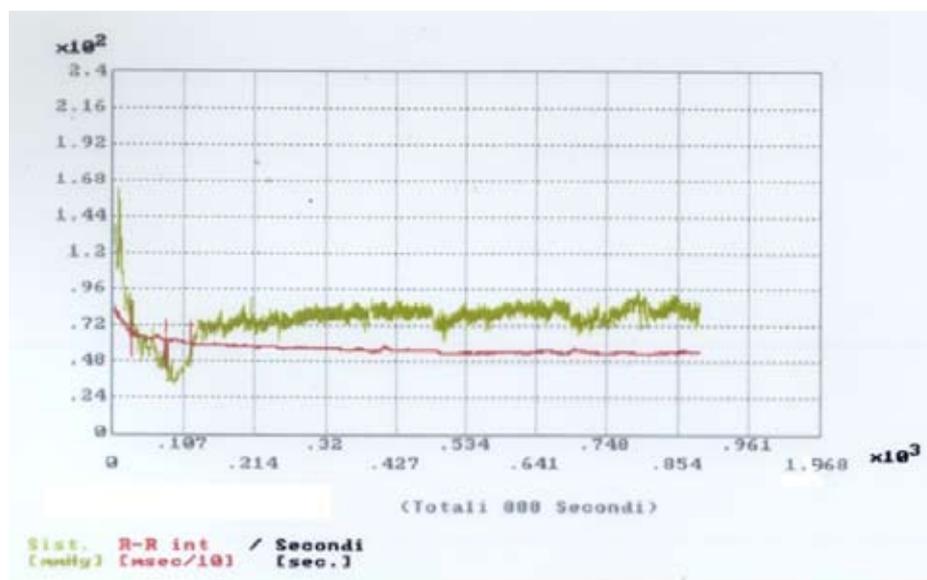


Fig. 3. Ipotensione posturale in soggetto con Parkinsonismo durante tilt test passivo, notare le oscillazioni della pressione (linea gialla) per gli artefatti dovuti al tremore. All'inizio del test si osserva una marcata riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 165 a 30 mmHg) con scarsa variazione della frequenza cardiaca espressa come intervallo RR (linea rossa).

Tabella 1. Classificazione eziologica delle cadute a terra con perdita di coscienza

Neuromediate	Ortostatiche	Aritmiche	Cardiopulmonari	Neurologiche
Vasovagali Ipersensibilità senocarotidea Situazionali	Primitive insufficienza SNA (PAF, MSA, M. di Parkinson e Parkinsonismi, Lewy body dementia)	Bradiaritmie (m. del nodo del seno) Tachicardie ventricolari ereditarie o secondarie	Stenosi Aortica Infarto acuto del mio- cardio Cuore polmonare acuto Ipertensione polmonare	Furti vascolari TIA
	Secondarie insufficienze SNA (diabete, insuff renale etc) Farmaci (antipertensivi, va- sodilatatori, antidepressivi, fenotiazine antistaminici, levodopa,)	Tachiaritmie sopravven- tricolari		

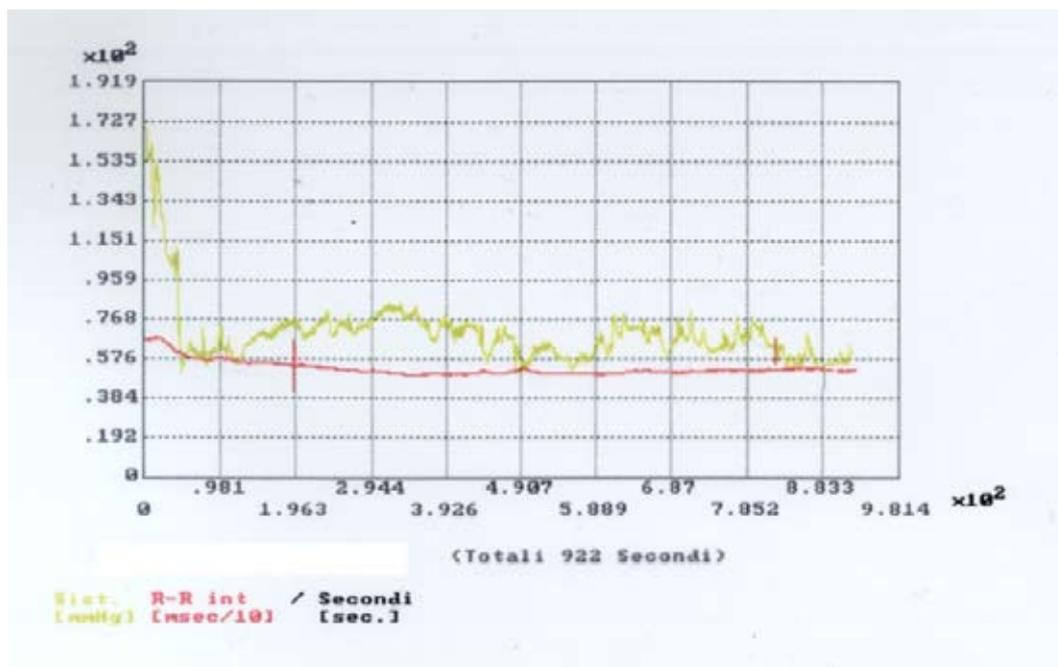


Fig. 4. Ipotensione posturale in soggetto con diabete durante tilt test passivo. All'inizio del test si osserva una marcata riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 170 a 57 mmHg)(linea gialla) con scarsa variazione della frequenza cardiaca espressa come intervallo RR (linea rossa).

Sincopi cardiache aritmiche

Le sincopi da aritmie cardiache sono la seconda causa di sincope e rappresentano circa il 20% di tutte le transitorie perdite di coscienza (3).

Bradiaritmie

Bradycardia spiccata, blocchi sinusali, blocchi atrioventricolari dal secondo grado avanzato al terzo, fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare sono in grado di ridurre la portata cerebrale e procurare sincope. Sclerosi, degenerazione, infiltrazione, infiammazione, ischemia delle strutture deputate alla genesi ed alla conduzione dell'impulso possono esserne la causa. Una entità nosografica che necessita di una citazione particolare è la sindrome del seno malato o sindrome tachi-bradi. Il secondo nome deriva dal tipico comportamento di questa malattia che si presenta in modo caratteristico al di sopra dei 65 anni ed è caratterizzata da periodi in cui la frequenza è bassa per arresti sinusali, blocchi AV di secondo grado e con bradicardia spiccata che può indurre sincope e periodi caratterizzati da fibrillazione o flutter o tachicardia atriale (Figura 5). Inoltre il paziente presenta la caratteristica incompetenza cronotropa, cioè l'incapacità di aumentare la frequenza cardiaca durante sforzo. Le cause che possono determinare questa patologia sono innumerevoli e sono suddivisibili in intrinseche ed estrinseche (Tabella 2). Tra le intrinseche c'è da segnalare l'ischemia e la fibrosi generata dall'aterosclerosi che colpisce l'arteria del nodo del seno che origina nel 65 % dalla coronaria destra prossimale e il remodeling del nodo seno atriale nello scompenso cardiaco e nella fibrillazione atriale (24-26). Naturalmente soltanto

Tabella 2. Cause che determinano la Sindrome del Seno Malato

<p>Cause Intrinseche Fibrosi degenerativa Malattie infiltrative (Amiloidosi, Connettiviti, Emocromatosi, Sarcoidosi) Disfunzione di canali ionici Remodeling seno-atriale</p> <p>Cause Estrinseche che mimano o esacerbano una sindrome del seno malato Disfunzione autonoma (ipersensibilità senocarotidea, sincope vasovagale) Aumento del controllo vagale (atleti in allenamento e durante sonno) Disturbi metabolici (Ipercalemia, ipocalcemia, ipocalcemia, ipotermia, ipotiroidismo, ipossemia) Apnea ostruttive notturne</p> <p>Agenti Farmacologici Antiaritmici (classe I e III) Beta bloccanti Calcio antagonisti (verapamil , diltiazem) Digossina Litio Simpatico litici Tossine</p>
--

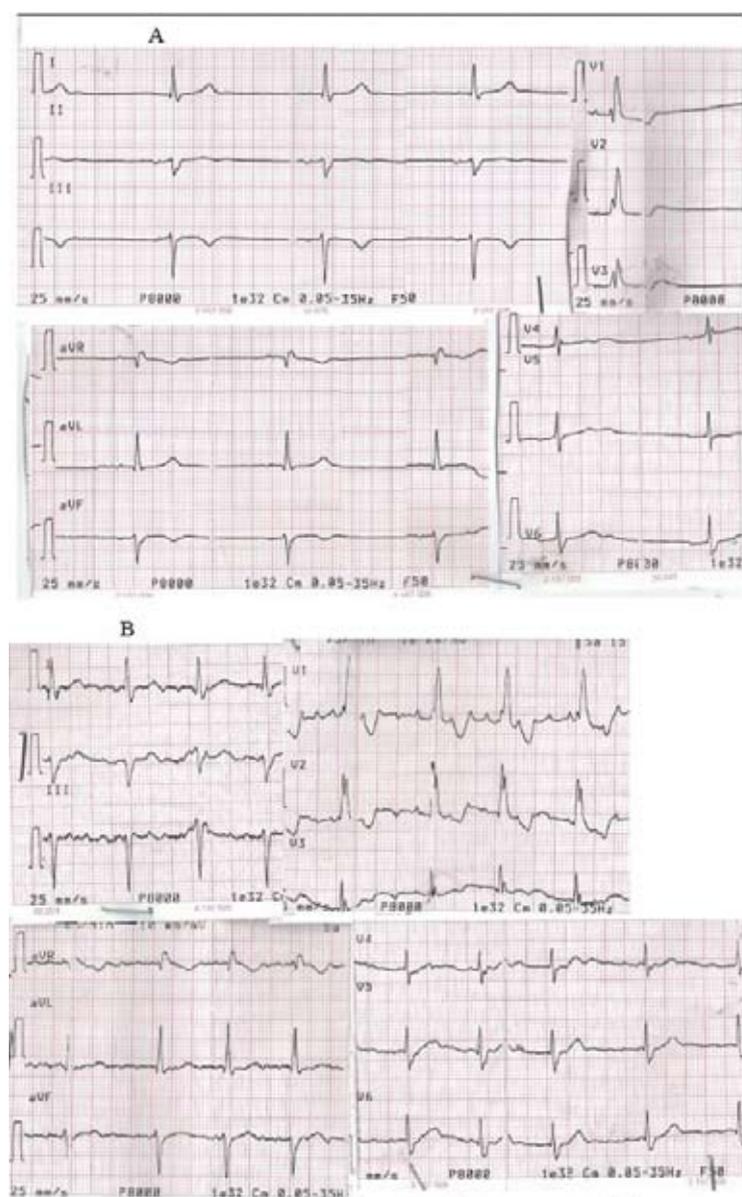


Fig. 5. Malattia del nodo del seno. Nel tracciato in alto estrema bradicardia sinusale (38/batt/min) in corso di blocco completo di branca destra (A). Lo stesso paziente qualche ora dopo con un fibrillazione atriale a frequenza ventricolare media.

le cause estrinseche che sono removibili andranno trattate con approccio specifico, mentre le altre andranno trattate con impianto di pacemaker. Da questo punto di vista e vale per tutte le bradiaritmie, ogni volta che sarà evidenziato un arresto sinusale con un intervallo RR maggiore di 3 secondi, anche asintomatico sarà indicato l'impianto di pacemaker. fanno eccezione i soggetti con persone giovani che si sono sottoposte a allenamento fisico marcato e se le pause sono state riscontrate durante il sonno o durante l'assunzione di farmaci bradicardizzanti. Altre indicazioni all'impianto di pacemaker sono la presenza di blocchi atrioventricolari completo o al secondo grado avanzato se associati a sincope. Più complessa è la situazione in corso di blocco di branca e la sua possibile evoluzione in blocco atrio ventricolare completo. La storia clinica di sincope è sicuramente un'indicazione all'impianto di pacemaker, l'esecuzione di una misurazione della conduzione tra il fascio di His ed il miocardio ventricolare (HV) maggiore di 100 millisecondi, mediante

esame elettrofisiologico, è una indicazione all'impianto di pacemaker. Come pure è una indicazione in soggetti con bradicardia sinusale un prolungamento del tempo di recupero del nodo del seno maggiore di 523 millisecondi.

È chiaro che è possibile osservare queste alterazioni del ritmo soltanto se il soggetto si sottopone ad elettrocardiogramma durante una sincope o a breve distanza da questa.

Ma nella stragrande maggioranza dei casi questo non avviene. Allora bisogna decidere una strategia in base al numero delle sincope. In altre parole se la sincope ha una ritmicità giornaliera è facile pensare che eseguendo una registrazione elettrocardiografica di 24-48 ore, si potrà osservare l'eventuale aritmia associata a sincope. Invece, se la periodicità degli eventi è settimanale, potrà essere utilizzata una registrazione con un dispositivo chiamato loop recorder da applicare sul torace e che ha una durata di circa 15 giorni. Se, ancora, la periodicità degli eventi fosse superiore, è possibile impiantare sotto cute un *loop recor-*

der che può registrare eventi fino a due anni. Nei casi di pazienti anziani, ove coesistesse un serio pericolo di trauma dovuto a sincope, anche in assenza di una diagnosi precisa, è raccomandato l'impianto di un pacemaker, al fine di non mettere a repentaglio la salute del paziente per il mero fine di ottenere una diagnosi di certezza. A questo proposito un trial multicentrico pubblicato nel 2012 raccomanda di eseguire in soggetti anziani con storia di sincope da cause sconosciute, il test con ATP (bolo di 20 mg ev di ATP) per evidenziare un blocco AV completo ed impiantare un pacemaker in caso di positività (blocco atrioventricolare completo è superiore a 10 secondi)(27).

Tachicardie ventricolari

Le tachicardie ventricolari (TV) non sono soltanto causa di perdita di coscienza transitoria, ma possono essere causa di morte improvvisa cardiaca. Si ritiene che perché si generi tachicardia da uno o più foci nei ventricoli e, quindi possa indurre morte improvvisa cardiaca, si debbano creare diverse condizioni a crescente gravità (28): una **predisposizione genetica** (vedi avanti polimorfismi genetici dei canali ionici e riserva di ripolarizzazione), una **malattia strutturale** nota od ignota perché ancora silente, l'istaurarsi di un **meccanismo elettrofisiologico** (attività triggerata e meccanismo rientro), ed un **evento casuale** di induzione (uno stress, ischemia, febbre, ipossia, acidosi, disturbi elettrolitico ecc.). La perdita di coscienza è dovuta all'elevata frequenza ventricolare che impedisce il fisiologico riempimento ventricolare diastolico; la frequenza cardiaca capace di ridurre la gittata cardiaca e quindi il flusso cerebrale è chiamata **frequenza critica**, ed è relata alle condizioni preesistenti del cuore e all'età del paziente. Generalmente una frequenza cardiaca superiore a 130/150 a riposo in un soggetto anziano anche con frazione di eiezione normale tende a far perdere la coscienza se il soggetto è in ortostatismo (Fig. 6). Se le tachicardie ventricolari durano un tempo superiore a 30 secondi è chiamata Tachicardia Ventricolari Sostenute (TVS) e sono associate spesso a morte improvvisa. Il de-

cesso avviene direttamente per TVS o perché essa degenera in fibrillazione o flutter ventricolare. Se questa aritmia si genera da un'unica zona o da vie accessorie ed il cuore è strutturalmente sano, l'ablazione per via transcateretere sarà il trattamento d'elezione, se, invece, non è individuabile un unico focus e/o coesistesse una patologia strutturale cardiaca, l'impianto di defibrillatore/cadiovertitore impiantabile (ICD) troverà specifica indicazione. La cardioversione (erogazione sull'onda R) o la defibrillazione (erogazione casuale) con corrente continua sono estremamente dolorose, pertanto vengono riservate soltanto in pochi casi selezionati in cui la terapia tradizionale non ha sortito effetti. La funzione anti tachicardia è un pacing superiore alla frequenza della TV; la base fisiopatologica di questo intervento è basata sul fatto che generalmente le TVS è indotta o almeno sostenuta da un circuito di rientro e che la frequenza ventricolare della TVS è data dal compimento del circuito. L'induzione di una frequenza ventricolare maggiore ha come possibilità di indurre una soppressione elettrica del circuito per induzione di una frequenza di periodi refrattari più veloce del circuito. La profilassi farmacologica degli episodi di TV è specifica per la patologia che la sostiene e, soprattutto, dalla funzione ventricolare sinistra.

Eziologicamente possiamo suddividere le TV in quelle dovute a patologie cardiache strutturali acquisite ed in quelle ereditarie.

Tachicardia ventricolari secondarie a patologie cardiache strutturali acquisite

L'ischemia miocardica e lo scompenso cardiaco secondario a cardiomiopatia dilatativa post ischemica o primitiva sono le maggiori cause di tachicardia ventricolare. Il substrato strutturale è dovuto alla formazione della cosiddetta zona grigia, cioè una zona periferica di miocardio malato in cui si alternano fibrosi, che è tessuto miocardico elettricamente inattivo, ad isole di tessuto miocardico elettricamente funzionale. In questa zona si formano dei circuiti di rientro in grado di sostenere una TVS. Allo stato attuale non c'è

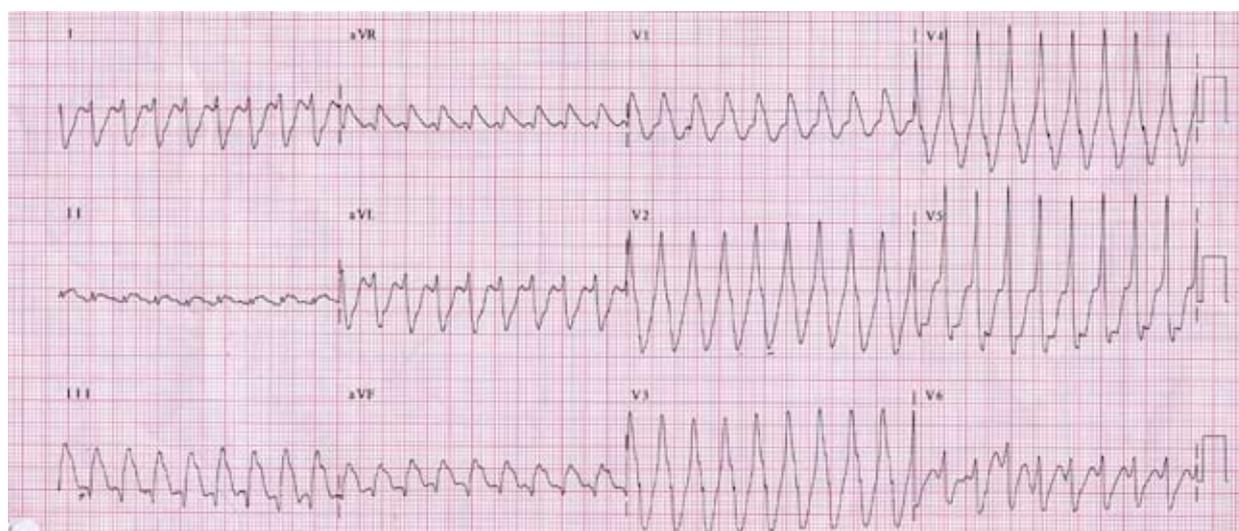


Fig. 6. Tachicardia ventricolare sostenuta a frequenza critica.

accordo tra gli autori su quale sia l'iter diagnostico migliore per stratificare il rischio nei pazienti, soprattutto perché le industrie che costruiscono ICD non supportano studi in cui si usano strumenti che possano limitare l'indicazione all'impianto di ICD. Pertanto, nello scompenso cardiaco la funzione ventricolare sinistra e la classe funzionale (NYHA) sono i criteri maggiori che guidano l'impianto di ICD; tuttavia, questi sono criteri tutt'altro che efficienti, considerando che per salvare un paziente selezionato in questo modo, dobbiamo impiantarne più di 10 che non ne avranno bisogno (29). Per contro si stanno sviluppando tecniche alternative non invasive per l'approfondimento delle quali rimandiamo a vasta e specifica letteratura: sulla variabilità della frequenza cardiaca (30); e sulla cosiddetta turbolenza della frequenza cardiaca (31), dell'intervallo QT (32, 33), dell'intervallo tra il picco e la fine dell'onda T (7, 34-36), all'intervallo QT dopo extrasistoli ventricolari (37, 38), al fenomeno dell'alternanza dell'onda T (39).

L'infarto del miocardio rappresenta una delle condizioni più importanti per sincope aritmica e morte improvvisa. Il rischio di aritmie fatali è 10 volte più alto di una popolazione normale nei primi trenta giorni dall'evento, con un frequenza di 1,4% e si riduce esponenzialmente fino a 0,14% nel periodo che va da i due mesi ai due anni successivi. Nel periodo iniziale le aritmie legate ad ischemia miocardica, oltre a trovare un terreno fertile per presenza della cosiddetta zona grigia che abbiamo spiegato in precedenza, ha anche un assetto autonomico favorevole alle aritmie caratterizzato da iperattività simpatica ed riduzione del contro vagale (34, 40), e per questo motivo l'uso di β -bloccanti ha ridotto il numero di queste aritmie. Nella miocardiopatia dilatativa post ischemica, quindi, l'uso di β bloccanti, ace-inibitori o sartani e di antialdosteronici ha notevolmente ridotto il numero degli eventi, mentre l'impianto di ICD ha ulteriormente ridotto il numero di eventi aritmici con sincope e morte improvvisa. Ulteriore protezione al paziente che ha ricevuto l'impianto di ICD, più volte entrato in funzione, potrà essere garantita grazie alla profilassi degli eventi con un antiaritmico, in particolare l'amiodarone, farmaco d'elezione per questo tipo di indicazione. Tra le tachicardie ventricolari quella idiopatica ha un'incidenza intorno al 10%, il 60-70% origina dal tratto di efflusso, di queste l'80-90% da quello di destra e il 10-20% da quello di sinistra. Nel 30-40% originano dai fascicoli del ventricolo sinistro (TV idiopatica fascicolare o verapamil sensibile), intorno al 10% ha origine dal subepicardio. Interessa prevalentemente il sesso femminile e l'età di insorgenza è dai 30 ai 50 anni. È del tutto benigna, può dare sincope, non dà mai morte improvvisa, è monomorfa, si scatena prevalentemente durante sforzo con meccanismo elettrofisiologico di attività triggerata. È interrotta da manovre vagali, dall'adenosina, β -bloccanti, calcioantagonisti ed acetilcolina. Durante la TV, l'ECG mostra blocco di branca sinistra con asse inferiore (positivo QRS in II-III-aVF e negativo in aVL). Il trattamento in acuto si avvale: di manovre di stimolazione vagale, adenosina, verapamile. Siccome l'adenosina non è efficace nelle TV da rientro l'interruzione con questo farmaco è anche un utile test diagnostico. β -bloccanti e calcioantagonisti sono efficaci nel 25-60% dei casi nella profilassi di recidive, come anche gli antiaritmici di I e III classe. L'ablazione transcateretere resta in ogni caso il trattamento risolutivo.

Tachicardia ventricolari ereditarie

La cardiomiopatia ipertrofica è la condizione più frequente di morte improvvisa e sincope da causa aritmica sotto i quarant'anni nei giovani atleti, si eredita con meccanismo autosomico dominante ed è molto frequente. Infatti, circa 1 soggetto su 500 presenta questa patologia e più di 1400 mutazioni genetiche sono state riportate in letteratura. Questa patologia è caratterizzata da ipertrofia ventricolare ed ispessimento patologico della parete ventricolare con disorganizzazione delle fibre muscolari e fibrosi. Sebbene nella maggior parte dei casi questa patologia sia totalmente asintomatica è un reperto occasionale ecocardiografico. La morte improvvisa aritmica non è frequente ed i fattori di rischio per eventi aritmici fatali in questi soggetti sono: la presenza di sincope aritmica, la familiarità di episodi di morte cardiaca improvvisa in corso di cardiomiopatia ipertrofica, lo spessore della parete ventricolare sinistra maggiore di 30 mm, frequenti episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, anomala risposta pressoria durante sforzo. Anche in questo caso per una più approfondita trattazione rimandiamo a specifiche rassegne (41). Gli strumenti usati per valutare il rischio di aritmie nella cardiomiopatia ipertrofica sono: l'ecocardiografia, registrazione elettrocardiografica dinamica, la risonanza magnetica nucleare. Il primo esame ci dà informazioni sul grado di ipertrofia ed eventualmente sull'ostruzione al flusso, la seconda indaga la presenza di aritmie ventricolari maligne e la terza metodica, oltre alla morfologia, ci dà informazioni sul grado di fibrosi (gadolinio enhancement); quest'ultimo aspetto correla anche clinicamente con la possibile insorgenza di aritmie ventricolari (42).

Tra le tachicardie ereditarie che si presentano con sincope e morte improvvisa dobbiamo ricordare la sindrome di Brugada, che colpisce prevalentemente soggetti maschi con una meccanismo ereditario autosomico dominante a penetranza incompleta ed ha una incidenza sulla popolazione di 0,5-0,6 per mille soggetti. La sua tipica presentazione elettrocardiografica, ne rende semplice l'individuazione (Fig. 7), il pattern elettrocardiografico diagnostico è quello di tipo 1 nelle derivazioni precordiali destre, detto anche a tenda (Fig. 7), gli altri due pattern non sono diagnostici (Fig. 7), sempre nelle derivazioni precordiali destre. Per la diagnosi, oltre al pattern di tipo 1 deve essere presente anche un episodio di sincope aritmica, cioè non preceduta da sintomatologia vagale o la familiarità per morte improvvisa. Se, il paziente presenta un pattern di tipo 2 o 3 (Fig. 7), per ottenere un pattern diagnostico di tipo 1 basterà spostare le derivazioni precordiali destre al primo o al secondo spazio intercostale (Fig. 8) o eseguire un test farmacologico con la flecainide (Fig. 9). Questo test può anche indurre una tachicardia ventricolare, pertanto va eseguito in regime di ricovero. Dal punto di vista fisiopatologico nel 20% dei casi si osserva una mutazione del canale del sodio chiamato $Na_v1.5$, precedentemente noto con il nome di SCN5A; questa mutazione produce una ridotto flusso di entrata di ioni sodio specialmente nel miocardio del ventricolo destro ed il tipico pattern elettrocardiografico. In un altro 10% dei casi, la sindrome di Brugada è associata ad almeno altre 11 mutazioni genetiche di altri canali ($I_{Ca,L}$, I_{K-ATP} , I_{to} , etc.) e nel 70% non è associata a mutazioni conosciute. In letteratura ne sono state descritte almeno altre 300 e per una specifica

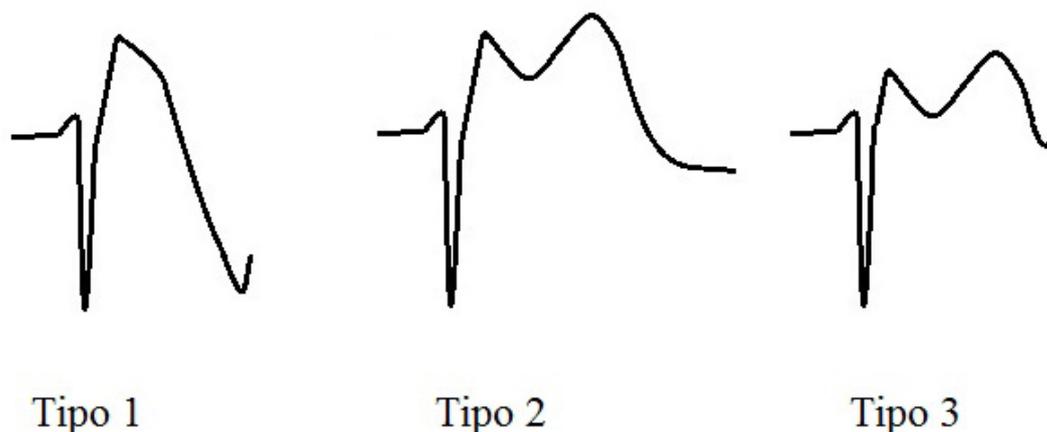


Fig. 7. Pattern elettrocardiografici della sindrome di Brugada nelle derivazioni precordiali destre. Solo il pattern di tipo I è patognomonico per m.di Brugada.

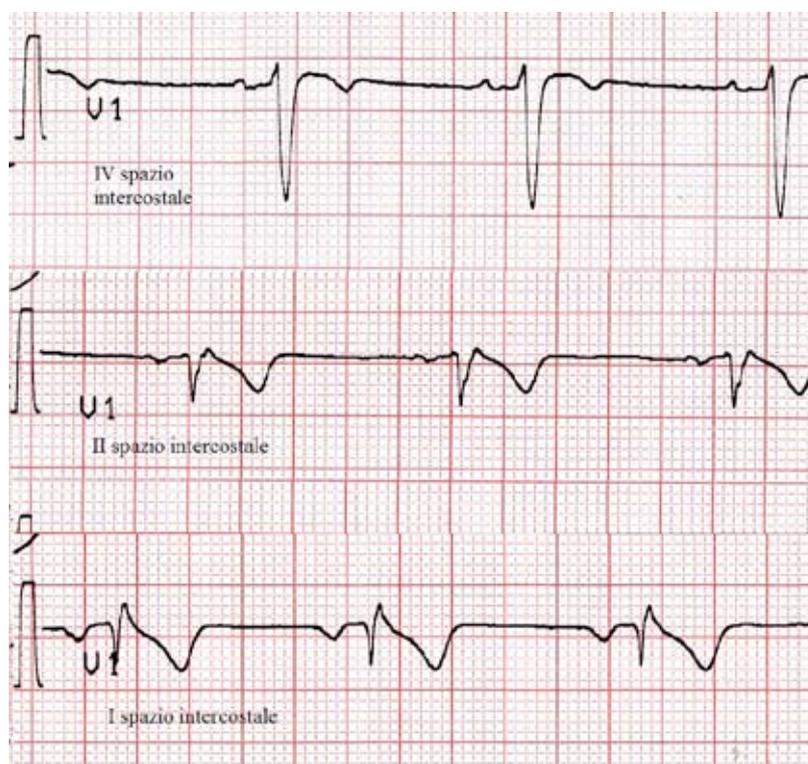


Fig. 8. Semplice test per svelare una malattia di Brugada. In V1 in alto è presente un pattern tipo 2 di Brugada, spostando più in alto V1 (II e I spazio intercostale) compare il pattern di tipo 1.

trattazione si rimanda a più ampie recenti rassegne sul tema (43, 44). L'impianto di un ICD ed il trattamento con Chinidina è indicato per i soggetti con alta familiarità per morte improvvisa aritmica o un episodio di sincope aritmica ed il pattern elettrocardiografico di tipo 1 o di base o dopo spostamento di V1 sul primo spazio intercostale o dopo induzione di test farmacologico con flecainide o con ajmalina. È stata riportata in letteratura una associazione tra sindrome di Brugada e tachicardia ventricolare del tratto di efflusso del ventricolo destro. L'ablazione con radiofrequenza del

tratto di efflusso del ventricolo destro in sede epicardica o endocardica ha ridotto notevolmente il rischio di tachicardia ventricolare in questi soggetti.

La cardiomiopatia aritmogena ventricolare (acronimo internazionale: AVC) è la corrente denominazione della vecchia displasia o cardiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC/D). È ereditata più spesso con meccanismo autosomica dominante a penetranza incompleta ed è caratterizzata microscopicamente da perdita di miocardiociti, infiltrazione adiposa, fibrosi ed atrofia, inizialmente nel ventricolo de-

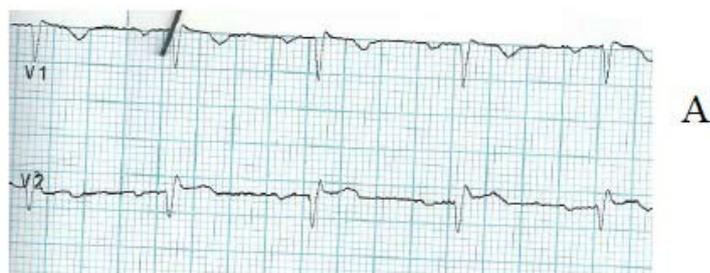


Fig. 9. Test della flecainide in soggetto con m.di Brugada. Nella figura A il tracciato di base con pattern di tipo 3, nella figura B il tipico pattern di tipo 1 dopo infusione di flecainide.

stro e poi anche nel setto e nel ventricolo sinistro. A livello strutturale si nota una distruzione dei dischi intercalari che potrebbe essere la chiave fisiopatologica per l'induzione di morte improvvisa, recentemente è stato osservata una perdita dell'integrità dei desmosomi che coinvolge le *gap junction* ed i canali del sodio facilitando le aritmie ventricolari. Colpisce prevalentemente il sesso maschile con una prevalenza nella popolazione di 1 soggetto su 2000 abitanti, in alcune regioni (Veneto) rappresenta il 22% di tutte le morti improvvise nei soggetti con età inferiore ai 35 anni. La sincope o la morte improvvisa avvengono per tachicardia ventricolare e/o fibrillazione ventricolare, la morfologia della tachicardia ventricolare è a blocco di branca sinistra poiché si genera più spesso nel ventricolo destro, che nella maggior parte dei casi è maggiormente colpito (forma classica dominante destra). Da un punto di vista patogenetico l'ottanta per cento dei casi soffre di mutazioni di alcune proteine desmosomiali: della placofilina 2 (locus: 12p11) che causa la ARVC/D 9 (dal 11% al 43%); della desmoplachina (locus: 6p24) che causa la ARVC/D 8 (dal 6% al 16%); della Desmogleina 2 (locus: 18q12) che causa la ARVC/1: 10 (dal 7% al 26%). Inoltre sono state descritte mutazioni anche di proteine che interagiscono con le proteine desmosomiali: transforming del fattore crescita $\beta 3$ (TGF $\beta 3$)(ARVC/D 1; locus: 14q23-q24), il recettore della rianodina 2 (Ry2R) (ARVC/D 2; locus: 1q42-q43); la proteina transmembrana 43 (TMEM43) (ARVC/D 5; 3p23); il filamento intermedio della desmina; la proteina tumorale 63; la proteina Titina (ARVC/D 4; locus 2q32). Il sintomo principale di questa patologia è costituito

dalle palpitazioni (70%) e sincope più o meno preceduta da palpitazioni (32%). Purtroppo nel 9% dei casi la morte improvvisa aritmica è la prima manifestazione clinica. In un buona parte dei casi di morte improvvisa è associata a strenua attività fisica, pertanto nei soggetti a rischio vanno limitate le attività ad alta impatto fisico. Oltre alla presenza di extrasistoli ventricolari e/o tachicardia ventricolare sostenute e non sostenute, specie con morfologia di blocco di branca sinistra con asse superiore (negativo o indeterminato QRS in II-III-aVF e positivo in aVL), anche questa cardiopatia può presentare un quadro elettrocardiografico specifico che ne facilita la diagnosi: la presenza della tipica onda ϵ (deflessione positiva di bassa ampiezza alla fine del QRS in V1 e V2) (Fig. 10); inversione dell'onda T in V_{1-2} (in assenza di blocco di branca destro completo) in soggetti con età superiore ai 14 anni oppure inversione dell'onda T in V_{4-6} ; inversione dell'onda T in V_{1-4} (in presenza di blocco di branca destro completo) in soggetti con età superiore ai 14 anni.

L'esame ecocardiografico, invece, può mostrare acinesia o discinesia regionale o aneurisma del ventricolo destro, ma segni più specifici sono: in proiezione parasternale asse lungo, un tratto di efflusso del ventricolo destro maggiore o uguale di 32 mm (corretto per la superficie corpora ≥ 19 mm); in proiezione parasternale asse corto, un tratto di efflusso del ventricolo destro maggiore o uguale di 36 mm (corretto per la superficie corpora ≥ 21 mm); cambiamento dell'area frazionale del ventricolo destro inferiore o uguale 33%. L'esame ecocardiografico può mostrare acinesia o discinesia regionale o dissincronia di contrazione del ven-



Fig. 10. Onda ε V1 in paziente con cardiomiopatia aritmogena ventricolare.

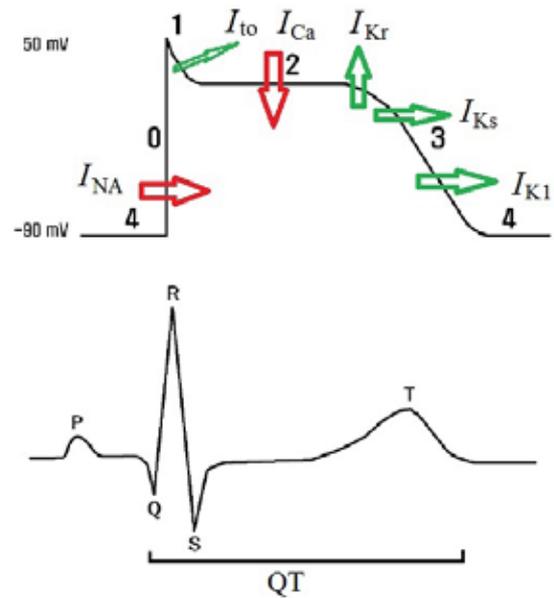


Fig. 11. Potenziale d'azione di una cellula del Purkinje in alto, corrispettivo elettrocardiografico in basso. La durata del QT rappresenta la durata del potenziale d'azione.

tricolo destro associata ad almeno uno dei seguenti dati: rapporto tra volume telediastolico del ventricolo destro diviso la superficie corporea $\geq 110 \text{ ml/m}^2$ (maschi) $\geq 100 \text{ ml/m}^2$ (femmine); frazione di eiezione ventricolo destro $\leq 40\%$. La

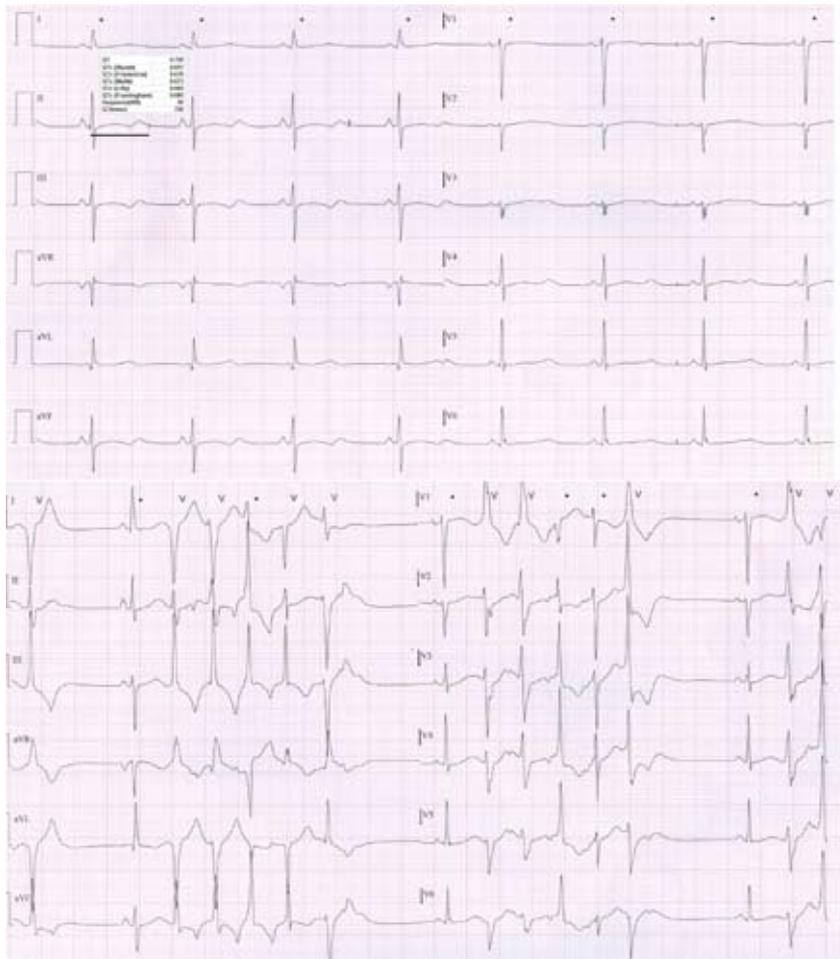


Fig. 12. Tachicardia ventricolare non sostenuta polimorfa in soggetto con sindrome del QT lungo, nell'ECG in basso. Notare l'ECG in alto con più di 600 ms di QT corretto.

diagnosi di certezza di AVC è basata sulla biopsia endomiocardica. Tra i criteri maggiori di diagnosi figurano la presenza di meno del 60% di cardiomiociti, in più di un campione della parete laterale del ventricolo destro e sostituzione con tessuto fibroso o lipidico. La distruzione dei dischi intercalari, individuata con colorazione immunohistochemica.

Il trattamento si basa sulla prevenzione della morte improvvisa e della sincope indotta da tachicardia ventricolare con ICD, la prevenzione degli shock può avvenire tramite somministrazione di amiodarone, betabloccante o sotalolo. Per ulteriori approfondimenti rimandiamo ad apposite review (45, 46).

Le sindromi del QT sono tipiche malattie dei canali ionici della membrana cellulare cardiaca (Fig. 11). Si dividono in sindromi del QT lungo (acronimo internazionale: LQTS) e del QT breve (acronimo internazionale: SQTs), in entrambe, i meccanismi ereditari sono autosomici dominanti con penetranza incompleta. Ambedue le patologie sono caratterizzate da sincope e morte improvvisa, e la sincope aritmica rappresenta un importante fattore di rischio per tachicardia ventricolare e/o torsione di punta (QT lungo) e fibrillazione ventricolare (QT breve), configurando una indicazione di impianto di ICD (Fig. 12). La misurazione del QT è fondamentale

per la diagnosi: si definisce un QT lungo se la durata del QT corretto, con la correzione di Bazett ($QT/RR^{0.5}$), di Friedericia ($QT/RR^{0.33}$) (47-49) o altre, è maggiore maschile 460 ms per il soggetti di sesso maschile e di 480 ms per sesso femminile. Si ritiene che QT corretto compreso tra 440 ms e i 460 ms sia borderline rispettivamente nel sesso maschio e compresi tra 461 ms e 480 ms nel sesso femminile. Una durata del QT corretto minore 340 ms è positiva per la presenza di un QT breve. Le LQTS e SQTs sono dovute ad un difetto, geneticamente trasmesso, della componente proteica dei canali ionici che regolano la durata della fase di ripolarizzazione cardiaca, nei quali un allungamento o una riduzione troppo marcata possono innescare un episodio di tachiaritmia maligna con sincope o morte improvvisa. A tutt'oggi sono stati identificate tredici LQTS e sei SQTs, tutte con una propria mutazione genetica. Per quanto riguarda le QTS, sebbene ne siano state identificate tredici, quelle con maggiore frequenza sono le prime tre (LQTS 1-2-3), che insieme rappresentano il 70% di tutte le LQTS, il 5% è rappresentato dalle tutte le altre sindromi conosciute, nel restante 20% non è stato ancora scoperta nessuna mutazione. In particolare la LQTS 1 è un deficit di funzione del canale I_{Ks} per alterazione della proteina di membrana K_vLQT1 che si osserva per la mutazione de locus 1p15 del gene *KCNQ1* (vecchia denominazione *KvLQT1*). In questi soggetti I_{Ks} non permette l'uscita di potassio durante la fase 2 e 3 del potenziale di azione (Fig. 11) e quindi il QT si allunga. Colpisce generalmente il sesso femminile, costituisce il 36% di tutte le LQTS, e la sincope avviene specialmente durante sforzo e prevalentemente durante il nuoto. La gravità della malattia è data dalla lunghezza del QT corretto, ma anche dalla familiarità per morte improvvisa in consanguinei, dalla presenza di sincope. Tra i familiari è possibile osservare che taluni soggetti sono totalmente asintomatici, ma hanno un QT corretto lungo e sono portatori della mutazione, altri sono asintomatici hanno un QT corretto di base normale, ma sono portatori della mutazione genetica, in alcuni di questi soggetti basterà valutare il QT corretto (per frequenze cardiache maggiori di 90 è meglio usare la correzione di Friedericia) durante prova da sforzo per svelare una forma nascosta di LQTS 1 (in inglese concealed LQTS1). Queste forme sono le più insidiose per la mancanza di sintomatologia e per la presenza di un QT a riposo normale. In questi soggetti la morte improvvisa può essere scatenata anche da febbre e da alcuni farmaci, il cui elenco aggiornato può essere scaricato (www.crediblemeds.org). La somministrazione di β -bloccanti (nadololo o propanololo) o la denervazione sembrano eradicare completamente le sincopi ed il rischio di morte improvvisa in questi pazienti, il nuoto va sconsigliato. La LQTS 2, che rappresenta il 20% di tutte le LQTS, è, invece, dovuta ad un deficit del canale I_{K1} per una alterazione della proteina di membrana $K_{v11.1}$. Questo deficit è dovuto a una mutazione de locus 7p35 del gene *KCNH2* (vecchia denominazione *hERG*). Elettrofisiologicamente si osserva una riduzione dell'uscita del potassio nella cellula nella fase 1, 2 e 3 del potenziale d'azione (Fig. 11) con allungamento del QT. Le sincopi e la morte improvvisa avvengono prevalentemente durante il sonno o reazioni di allarme, mai durante esercizio fisico. Questa sindrome è meno responsiva della precedente alla somministrazione di β -bloccanti e la torsione di punta è facilmente inducibile

con ipocalemia, pertanto in questi soggetti il potassio non dovrebbero mai scendere al di sotto di 4 mEq/L. La LQT 3 rappresenta il 10% di tutte le LQTS, è dovuta ad un eccesso di funzione del canale I_{Na} , con prolungata ingresso del sodio nella fase di upstroke (fase 0) del potenziale di azione (figura 11) che determina un allungamento del QT. Questa alterazione si ha per una disfunzione della proteina di membrana $Na_v1.5$ che avviene per una mutazione de locus 3p21 del gene *SCN5A*. Elettrofisiologicamente si osserva un eccesso dell'entrata del sodio nella cellula che si prolunga oltre la fase 0 del potenziale d'azione. Anche in questo caso le sincopi e la morte improvvisa avvengono prevalentemente durante il sonno o reazione di allarme (stimolo acustico improvviso, per esempio il suono della sveglia), raramente durante esercizio fisico. Più difficile il trattamento di questa sindrome, mexiletina (bloccante del canale del calcio), β -bloccanti ed impianto di ICD sono le possibilità terapeutiche. Le forme più rare sono: la LQTS 4 per mutazione del gene dell'anchirina-B (gene: *ANKB*, locus: 4q25) con disfunzione del Na_v , dello scambiatore Cl^-/HCO_3^- , *Kir6.2*, dello scambiatore Na^+-Ca^{++} , della Na^+-K^+ ATPase e del recettore dell'inositolo 1,4,5 trifosfato o del rilascio del Ca^{++} mediata dal recettore 2 della rianodina; la LQTS 5 con perdita di funzione, per mutazione genetica, del canale del potassio I_{Ks} (gene: *KCN1*, vecchia denominazione: *mink*, locus: 21q22); la LQTS 6 con perdita di funzione, per mutazione genetica, del canale del potassio I_{Kr} (gene: *KCNE2*, vecchia denominazione: *MiRP1*, locus: 21q22); la LQTS 7 o sindrome di Andersen-Tawil con deficit del canale del potassio I_{K1} (gene: *KCNJ2*, vecchia denominazione: *Kir 2.1*, locus: 17q23); LQTS 8 o sindrome di Timothy con aumento di funzione del canale del calcio I_{CaL} (gene: *Ca_v1.2*, vecchia denominazione: *CACNA1C*, locus: 6q8A); la LQTS9 con aumento di funzione del canale del sodio $Na_v1.5$ per deficit della proteina Caveolina-3 (gene: *CAV3*, locus: 3p25.3); LQTS 10 con aumento di funzione del canale del sodio per alterazione della subunità β ($Na_v\beta4$) (gene: *SCN4B*, locus: 11p23.3); LQTS11 per l'alterazione della proteina Yotiao che è utilizzata per l'assemblaggio della subunità α del canale del potassio I_{Ks} durante stimolazione β_2 -adrenergica e determina un deficit di questo canale (gene: *AKAP9*); LQTS 12 per l'alterazione della proteina α -1-sintrofina che determina indirettamente un'aumento della funzione del canale del sodio $Na_v1.5$, questa mutazione provoca, infatti, una riduzione del legame della α -1-sintrofina con l'ATPasi del Ca^{++} e la nNOS permettendo una nitrosilazione maggiore del canale del $Na_v1.5$ (gene: *SNTA1*); la LQTS 13 per perdita di funzione, per mutazione del gene, del canale del potassio I_{KAch} (gene: *KCNJ5*, vecchia denominazione: *Kir3.4*); la LQTS 14 disfunzione del calcio intracellulare come segnale per mutazione del gene della calmodulina (gene: *CALM1*); la LQTS 14 disfunzione del calcio intracellulare come segnale per mutazione del gene della calmodulina (gene: *CALM2*). Come la LQTS 1 anche la LQTS 4-6-7-10-11 avvengono durante esercizio fisico, ma la LQTS6-7 anche a riposo. Come la LQTS3 la LQTS 9 e la 12 avvengono durante il sonno, ma anche reazioni di allarme, ma non durante esercizio. La LQTS 8 avviene durante esercizio fisico e dopo reazione di allarme. Dobbiamo, infine, citare due sindromi autosomiche recessive associate a sordità, la sindrome di Lange-Nielsen e quella di Jervell.

Entrambe fenotipicamente presentano un deficit della fuoriuscita di potassio come nella LQTS 1 per alterazione del canale del potassio I_{Ks} , la prima per mutazione di KCNQ1 (vecchia denominazione: KvLQT1; locus 11p15) che rappresenta circa il 1-7% di tutte le mutazioni e la seconda per mutazione di KCNE1 (vecchia denominazione: MinK; locus: 21p22) che ne rappresenta meno 1%. Per ulteriori approfondimenti si rimanda a ad altre rassegne sull'argomento (50-52).

Le SQTS sono ancora più rare dei LQTS, da un punto di vista fisiopatologico sono speculari alle LQTS, ne sono state codificate sei e sono tutte trasmesse con meccanismo autosomico dominante a penetranza incompleta (Fig. 13). La SQTS 1 è dovuta ad un eccesso di perdita di potassio del canale I_{Kr} per una mutazione dal gene KCNH2 (vecchia denominazione hERG; locus: 7q35). Dal punto di vista clinico la sincope e la fibrillazione ventricolare possono insorgere sia durante esercizio che durante reazione di allarme (stimolo acustico). La SQTS 2 è dovuta ad un eccesso di perdita di potassio del canale I_{Ks} per una mutazione del gene KCNQ1 (vecchia denominazione; K_vLQT1 locus: 7q35) è spesso associata a fibrillazione atriale. La SQTS 3 è dovuta ad un eccesso di perdita di potassio del canale I_{K1} per una mutazione della proteina codificata dal gene KCNJ2 (vecchia denominazione Kir2.1; locus: 17q23.1-24.2), la sincope e la morte improvvisa avvengono prevalentemente durante il sonno. Le SQTS 4-5-6 sono dovute ad una ridotta entrata nella cellula del calcio dal canale I_{CaL} , rispettivamente per mutazione del gene CACNA1C (vecchia denominazione Cav 1.2; locus 12p13.3) nella SQTS 4; per mutazione del gene CACNB2b (vecchia denominazione CaV2b; locus 10p12.33) nella SQTS 5; per mutazione del gene CACNA2D1 (vecchia denominazione $Ca\alpha 2\delta 1$) nella SQTS 6. In alcuni pazienti la somministrazione di chinidina è in grado di incrementare la durata del QT e prevenire gli eventi aritmici.

La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (acronimo internazionale: CPVT) è una aritmia che induce sincope e morte improvvisa tipicamente da sforzo o stress emozionale. Nel 60% dei casi è dovuta alla mutazione del

recettore della rianodina RyR2 che si ha a livello del reticolo sarcoplasmatico liscio e si eredita con meccanismo autosomico dominante. Questa CPVT 1 si verifica per un eccesso di liberazione di calcio nel citoplasma durante stimoli adrenergici. Lo stesso meccanismo fisiopatologico si verifica nella CPVT 2, ma con mutazione diversa, in questo caso la mutazione è sul gene della proteina che compartimentalizza il calcio, cioè la calsequestrina, e la mutazione avviene nel gene CASQ 2 con meccanismo autosomico recessivo. Sono state descritte altre due forme di TVPC numerate come la 3 e 4, dovute rispettivamente ad un eccesso di perdita di potassio del canale I_{K1} per una mutazione della proteina codificata dal gene KCNJ2 ed una mutazione gene ANKB che codifica la proteina Ancherina-B.

Tachicardia sopraventricolari

Le tachicardie sopraventricolari, il flutter e la fibrillazione atriale parossistica possono dare sincope se associate a frequenza ventricolare molto elevata; la capacità di sviluppare sincope dipende anche da altre caratteristiche del soggetto, come l'età (vedi frequenza critica) e le preesistenti condizioni funzionali. Ad esempio 120-140 battiti al minuto è una frequenza sicuramente tollerata da un adulto con frazione di eiezione normale, ma non da un anziano con frazione di eiezione al di sotto del 30%. Ribadiamo, comunque che sia il flutter che la fibrillazione atriale parossistica possono dare sincope anche in presenza di frequenza ventricolare bassa.

In corso di sindrome da preeccitazione ventricolare o sindrome di Wolf-Parkinson-White si può avere sincope o per insorgenza di tachicardia reciprocante (da movimento circolare) o di fibrillazione atriale, anche in questo caso associata ad elevatissima frequenza ventricolare. Tra le due, la tachicardia reciprocante è molto più frequente e si manifesta in circa il 65% di tutte le sindromi da preeccitazione, mentre la fibrillazione atriale in corso di questa aritmia è presente nel 19% dei casi; tuttavia, possono presentarsi associate nel 16% dei casi. Ricordiamo brevemente che questa aritmia è caratterizzata da un macro rientro dovuta a vie anomale di conduzione tra atrio e ventricolo ed è sempre innescata da

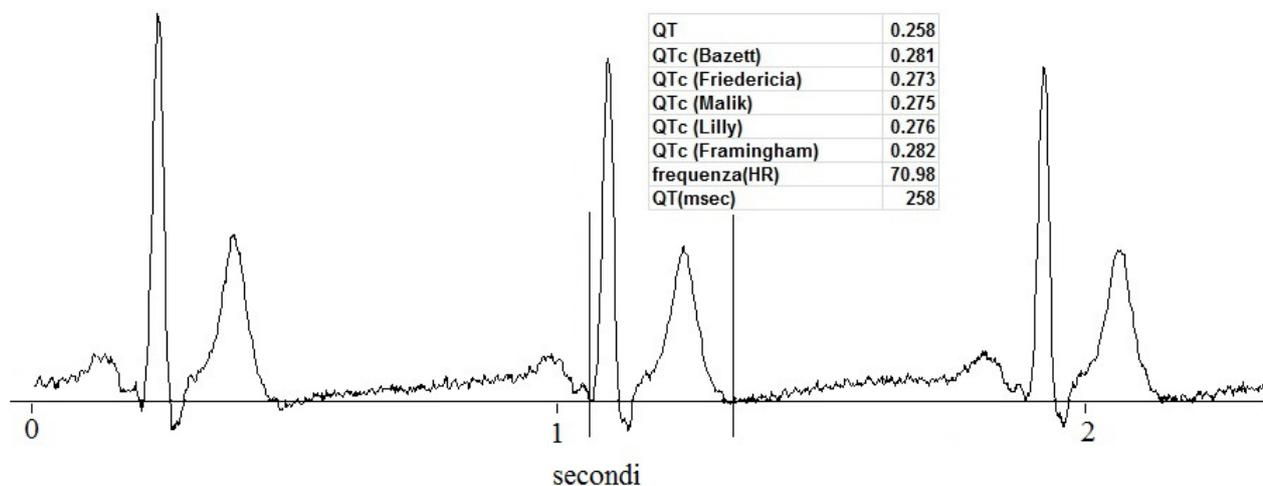


Fig. 13. Misurazione del QT in soggetto con sindrome del QT breve.

battito ectopico e che in condizioni di frequenza normale il soggetto presenta all'elettrocardiogramma un durata del tratto PQ breve e la caratteristica onda δ .

La tachicardia reciprocante è distinta in due forme: tachicardia ortodromica e antidromica. La prima è 15 volte più frequente della seconda. Il circuito di rientro nella forma ortodromica è formato da un braccio anterogrado che passa attraverso il nodo AV, mentre il braccio retrogrado utilizza la via accessoria (atrio → sistema nodo hisiano in senso anterogrado → ventricolo → via anomala in senso retrogrado → atrio). Nella forma antidromica il percorso di rientro avviene in senso inverso, la conduzione atrio-ventricolare avviene attraverso la connessione anomala, mentre quella ventricolo atriale avviene per via retrograda attraverso il nodo atrioventricolare (atrio → via accessoria → ventricoli → sistema nodo hisiano → atrio). L'ECG mostra, nella prima, complessi ventricolari stretti e una P che segue il QRS, la seconda presenta complessi larghi con una caratteristica onda δ e che indica che l'attivazione ventricolare non avviene dal tessuto di conduzione specifico. Le vie accessorie possono avere una conduzione bidirezionale (antero-retrograda); se una via anomala ha solo una conduzione retrograda si chiama via occulta perché non è riconoscibile l'onda δ . Rispetto all'inserzione delle valvole atrio ventricolari le vie accessorie possono trovarsi: nella zona laterale sinistra (50-60%); nella settale posteriore destra-sinistra (30%) e cioè nel setto interatriale vicino allo sbocco del seno coronarico; nella settale anteriore (5-10%) e cioè in prossimità del fascio di Hiss; nella zona laterale destra (15%). A seconda delle diverse localizzazioni del fascio anomalo avremo una diversa localizzazione dell'onda δ : laterale sinistra (QS in I e aVL, onda δ in $V_{1,2}$); postero settale sinistro (QS: II-III aVF, onda δ in $V_{1,2}$); postero settale destro (QS: II-III aVF, onda δ in V_2); laterale destro (blocco di branca sinistra, onda δ in $V_{1,2,5}$); settale anteriore (blocco di branca sinistra, onda δ in $V_{1,2,5}$). Spesso la tachicardia si interrompe da sola. Il verapamil e l'adenosina che sono in grado di allungare la conduzione del nodo atrioventricolare può indurre l'interruzione del rientro, la somministrazione di farmaci di classe IA ed IC è in grado di rallentare la conduzione nella via anomala. L'ablazione trans catetere elimina la via accessoria e risolve il problema in via definitiva.

Cardio-polmonari strutturali

Le più importanti di questa categoria sono: infarto del miocardio, la stenosi aortica, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, l'ipertensione polmonare e la tromboembolia polmonare. Accenneremo solo alcune caratteristiche rimandando per una più approfondita analisi a specifiche rassegne.

L'infarto inferiore può dare sincope o anche morte improvvisa per bradicardia marcata o per arresto sinusale o per blocchi atrioventricolare di II grado avanzato o terzo grado indotti da irritazione del nervo vago. Queste bradiaritmie sono temporanee, pertanto un pacing provvisorio o la somministrazione di atropina indurranno una sufficiente portata cerebrale tale da ridurre il pericolo di sincope. L'infarto anteriore, invece, può determinare sincope per riduzione della gittata sistolica. La riduzione della gittata sarà anche la causa di sincope: nella stenosi aortica e nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, la riduzione della portata cerebrale sarà dovuta ad un ostacolo meccanico e

la sincope avverrà più facilmente durante sforzo. Invece, nell'infarto miocardico acuto la riduzione della gittata sarà dovuta a riduzione della funzione contrattile. Superata la fase acuta dell'infarto, la frazione di eiezione residua sarà l'indice prognostico per questa patologia. La severa riduzione di frazione di eiezione ($\leq 35\%$), una conduzione intraventricolare (QRS > 0.12 sec) e una sintomatologia dispnoica medio grave (classe NYHA II-III) che permangono anche 40 giorni dopo terapia farmacologica a pieno regime (diuretici, sartani/aceinibitori, betabloccanti e digitale) e massima rivascularizzazione saranno indicazioni ad impianto di ICD e pacing definitivo biventricolare. Per quanto riguarda le due patologie ad impronta ostruttiva, la miotomia e la sostituzione valvolare saranno le terapie di scelta, da ricordare anche la controindicazione alla somministrazione di digitale in ambedue le patologie ostruttive per la tendenza all'aumento dell'ostruzione. Nelle forme senili avanzate di stenosi aortica, in cui non è possibile sottoporre un paziente a cardioplegia, può essere utile impiantare la valvola aortica per via transcutanea (sigla internazionale: TAVI). Questa sostituzione non è scevra da rischi perché presenta un aumento del rischio di ictus, non aumenta la sopravvivenza, ma migliora la qualità della vita.

Anche per l'ipertensione polmonare e tromboembolia polmonare la causa di sincope è una riduzione della gittata cardiaca, ma in questi soggetti è la riduzione del ritorno venoso all'atrio sinistro la causa del ridotto flusso cerebrale.

Cerebro-vascolari

La causa maggiore di sincope in questo caso è la sindrome del furto della succlavia. Questa avviene per stenosi dell'arteria succlavia a monte dell'origine dell'arteria vertebrale. La situazione causa un flusso retrogrado dal circolo cerebrale, che specialmente durante esercizio fisico, tende a sottrarre sangue al cervello, con possibile sincope. Le possibili cause sono: presenza di una placca ateromastica, arterite di Takayasu, presenza di una costa sovrannumeraria; lesioni osteofitiche a carico della prima costa; presenza di tessuto fibroso. La valutazione del flusso attraverso un ecocolorodoppler o un esame angiografico con la tomografia computerizzata sarà dirimente per la valutazione del paziente. La rimozione chirurgica o il bypass carotide-succlavia porteranno a risoluzione della sintomatologia.

Raro disturbo neurologico che induce sincope per arresto sinusale è l'asistolia ictale o asistolia indotta da epilessia temporale. Il monitoraggio elettrocardiografico ed elettroencefalografico può aiutare nella diagnosi. Il trattamento di elezione è l'impianto di pacemaker e la terapia anticomiziale.

Vogliamo sottolineare, infine, che l'ischemia cerebrale transitoria (acronimo internazionale: TIA) non dà sincope, perché un eventuale perdita transitoria di coscienza non rientra nella definizione di sincope (vedi definizione). In particolare i TIA del territorio della carotide non dà mai perdita di coscienza, ma deficit neurologico nell'emilato controlaterale della carotide colpita. ad eccezione delle forme bilaterali sub-occlusive con sincopi ricorrenti favoriti dalla stazione eretta. La perdita transitoria di coscienza, invece, può avvenire per un TIA nel territorio vertebrobasilare,

ma sono associati a sintomi caratteristici: atassia, deficit di forza dell'arto o disturbo della deambulazione.

Conclusioni

Infine, dopo tutto questo dettagliato excursus sul management della sincope, sentiamo l'esigenza di consigliare un percorso diagnostico razionale che permetta al medico di arrivare più velocemente possibile alla diagnosi senza dilapidare risorse economiche in esami che poi possono rivelarsi non congrui. Come è possibile osservare nel diagramma di flusso proposto nella Figura 14, i pazienti vengono studiati in base al numero di episodi sincopali e all'età del soggetto. Nella sincope ricorrente, insieme alla valutazione clinica e all'ECG di base andrà eseguita una valutazione ecocardiografica, indipendentemente dall'età. Invece, l'esame ecocardiografico, come esame di primo livello, sarà riservato soltanto ai soggetti con età superiore ai 40 anni in occasione della prima sincope. Infine se soggetti con età inferiore a 40 presentano una sintomatologia francamente vasovagale, devono essere solo rassicurati, ma non studiati.

Bibliografia

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002; 347(12):878-85
2. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. Q J Med 1985; 55(216):45-54
3. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37(7):1921-8
4. Piccirillo G, Fimognari FL, Viola E. Age-adjusted normal confidence intervals for heart rate variability in healthy subjects during head-up tilt. See comment in PubMed Commons below. Int J Cardiol 1995; 50(2):117-24
5. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. Int J Cardiol 1998; 63(1):53-61
6. Piccirillo G, Cacciafesta M, Viola E, et al. Influence of aging on cardiac baroreflex sensitivity determined non-invasively by power spectral analysis. See comment in PubMed Commons below Clin Sci (Lond) 2001; 100(3):267-74

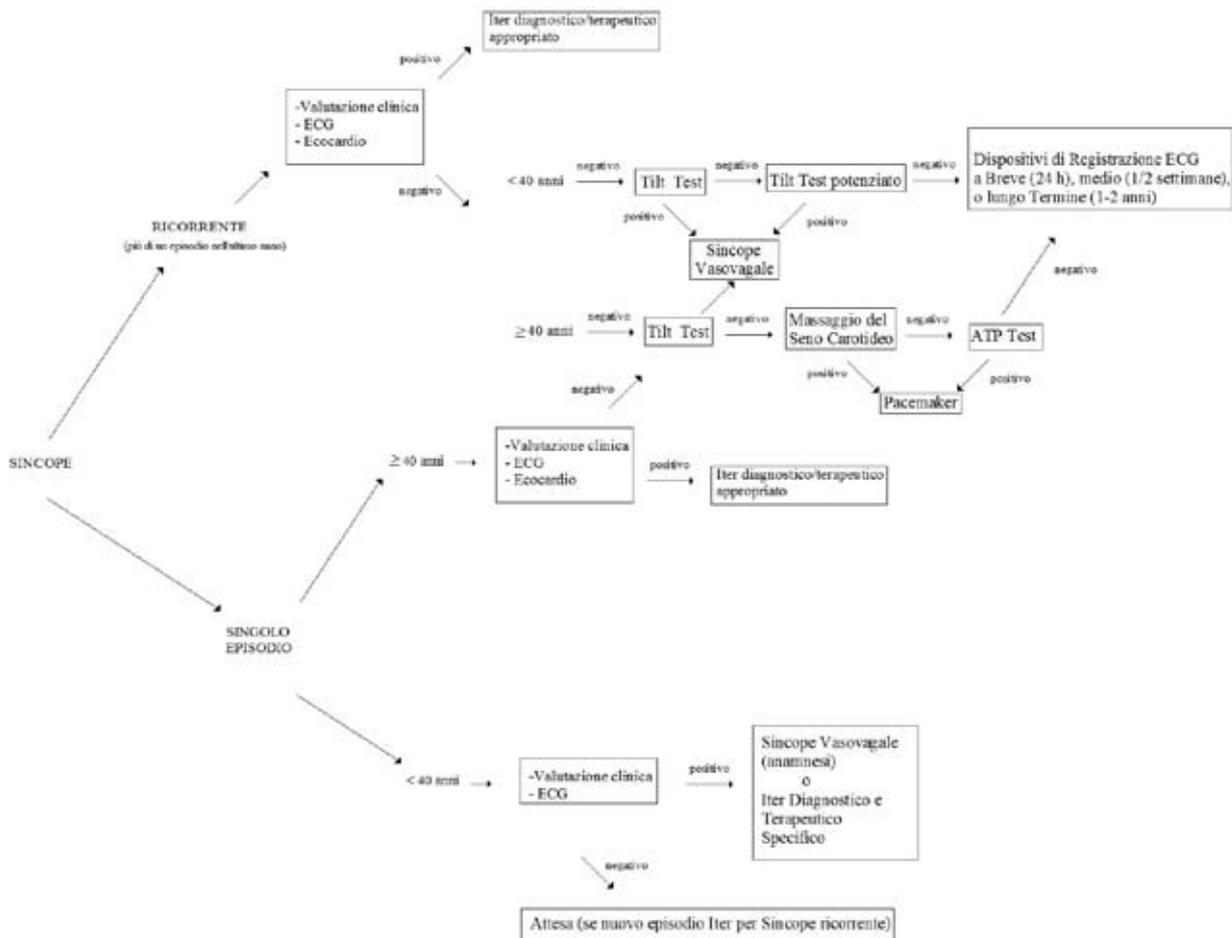


Fig. 14. Diagramma di flusso per arrivare alla diagnosi eziologica di una sincope

7. Piccirillo G, Moscucci F, Pascucci M, et al. Influence of aging and chronic heart failure on temporal dispersion of myocardial repolarization. *Clin Interv Aging* 2013; 8:293-300. doi: 10.2147/CIA.S41879. Epub 2013 Mar 10
8. Piccirillo G, Naso C, Moisé A, et al. Heart rate and blood pressure variability in subjects with vasovagal syncope. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107(1):55-61
9. Iwase S, Nishimura N, Mano T. Role of sympathetic nerve activity in the process of fainting. *Front Physiol* 2014; 5:343. doi: 10.3389/fphys.2014.00343. eCollection 2014
10. Donfrancesco R, Dell'Uomo A, Piccirillo G, et al. The head-up tilt test and the differential diagnosis between epileptic attacks and syncope. *Case report* 2005; 57(2):105-9
11. Sabri MR, Mahmoodian T, Sadri H. Usefulness of the head-up tilt test in distinguishing neurally mediated syncope and epilepsy in children aged 5-20 years old. *Pediatr Cardiol* 2006; 27(5):600-3
12. Rangel I, Freitas J, Correia AS, et al. Seizure. The usefulness of the head-up tilt test in patients with suspected epilepsy. 2014 ;23(5):367-70
13. Piccirillo G, Bucca C, Durante M, et al. Heart rate and blood pressure variabilities in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1996; 28(6):944-52
14. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999; 100(17):1798-801
15. Piccirillo G, Magri D, Di Carlo S, et al. Power spectral analysis of heart rate variability as a predictive test in choosing the most effective length for tilt-training. *Int J Cardiol* 2006; 111(1):59-66. Epub 2005 Aug 2
16. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurol* 2014; 83(13):1170-7
17. Coffin ST, Raj SR Non-invasive management of vasovagal syncope *Auton Neurosci* 2014; 184:27-32. doi: 10.1016/j.autneu.2014.06.004. Epub 2014 Jun 21
18. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, et al. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome *Circulation* 1996; 93(7):1411-6
19. Blanc JJ, L'Heveder G, Mansourati J, et al. Assessment of a newly recognized association. Carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation* 1997; 95(11):2548-51
20. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, et al. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1491-6
21. Piccirillo G, Moscucci F, Pascucci M, et al. Effects of weather on neurally mediated syncope tests *Int J Cardiol* 2014 Oct 20; 176(3):1411-3
22. Da Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol* 2014; 8:5:471
23. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. See comment in PubMed Commons below *Hypertension* 2014; 64(6):1235-40
24. Joung B, Shinohara T, Zhang H, et al. Tachybradycardia in the isolated canine right atrium induced by chronic sympathetic stimulation and pacemaker current inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(3):H634-42
25. Joung B, Lin SF, Chen Z, et al. Mechanisms of sinoatrial node dysfunction in a canine model of pacing-induced atrial fibrillation *Heart Rhythm* 2010; 7(1):88-95
26. Piccirillo G, Ogawa M, Song J, et al. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm* 2009; 6(4):546-52
27. Flammang D, Church TR, De Roy L, et al. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012; 125(1):31-6
28. Goldberger JJ, Basu A, Boineau R, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: a plan for the future. *Circulation* 2014; 129(4):516-26
29. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109(3):300-7
30. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, et al. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55(3):321-31
31. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56(2):160-71
32. Piccirillo G, Moscucci F, Magri D. QT Variability Index as a tool for risk stratification of sudden cardiac death. *Rec Prog Med* 2014; 105(10):385-91
33. Dobson CP, Kim A, Haigney M. QT Variability Index. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56(2):186-94
34. Piccirillo G, Moscucci F, D'Alessandro G, et al. Myocardial repolarization dispersion and autonomic nerve activity in a canine experimental acute myocardial infarction model. See comment in PubMed Commons below *Heart Rhythm* 2014; 11(1):110-8
35. Piccirillo G, Rossi P, Mitra M, et al. Indexes of temporal myocardial repolarization dispersion and sudden cardiac death in heart failure: any difference? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18(2):130-9. doi: 10.1111/anec.12005. Epub 2012 Nov 22
36. Piccirillo G, Magri D, Pappadà MA, et al. Autonomic nerve activity and the short-term variability of the Tpeak-Tend interval in dogs with pacing-induced heart failure. See comment in PubMed Commons below *Heart Rhythm* 2012; 9(12):2044-50
37. Tereshchenko LG, Cygankiewicz I, McNitt S, et al. Predictive value of beat-to-beat QT variability index across the continuum of left ventricular dysfunction: competing risks of noncardiac or cardiovascular death and sudden or nonsudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(4):719-27
38. Piccirillo G, Pascucci M, Moscucci F, et al. QT Variability before Premature Ventricular Contraction as a Short Term Predictor of Non Sustained Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure *Exp Clin Cardiol* Vol 20 Issue1 pages 2686-2705/2014
39. Verrier RL, Malik M. Electrophysiology of T-wave alternans: mechanisms and pharmacologic influences. *J Electrocardiol* 2013; 46(6):580-4
40. Han S, Kobayashi K, Joung B, et al. Electroanatomic remodeling of the left stellate ganglion after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(10):954-61
41. Zhang L, Mmagu O, Liu L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Can the noninvasive diagnostic testing identify high risk patients? *World J Cardiol* 2014; 6(8):764-70
42. Magri D, De Cecco CN, Piccirillo G, et al. Myocardial repolarization dispersion and late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2014; 78(5):1216-23. Epub 2014 Mar 17
43. Abriel H, Zaklyazminskaya EV. Cardiac channelopathies:

- genetic and molecular mechanisms. *Gene* 2013;517(1):1-11
44. Sheikh AS, Ranjan K. Brugada syndrome: a review of the literature. *Clin Med* 2014; 14(5):482-9
 45. Romero J, Mejia-Lopez E, Manrique C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review. *Clin Med Insights Cardiol* 2013; 7:97-114
 46. Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease. *World J Cardiol* 2014; 6(4):154-74
 47. Puddu PE, Jouve R, Torresani J, et al. Prolonged electrical systole in acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1980 Oct;13(4):337-40
 48. Puddu PE, Jouve R, Torresani J, et al. Acute phase of ventricular fibrillation in myocardial infarct. Importance of studying electrical systole by determining the QTc. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74(6):649-55
 49. Puddu PE, Torresani J. The QT-sensitive cybernetic pacemaker: a new role for an old parameter? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9(1 Pt 1):108-23
 50. Hsiao PY, Tien HC, Lo CP, et al. Gene mutations in cardiac arrhythmias: a review of recent evidence in ion channelopathies. *Appl Clin Genet* 2013; 6:1-13
 51. Kim JB. Channelopathies. *Korean J Pediatr* 2014; 57(1):1-18
 52. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J* 2014;78(12):2827-33. Epub 2014 Oct 1