
LA SINCOPE E LE PATOLOGIE ASSOCIATE

N. Mathieu

La sincope è una sindrome di frequente riscontro nei pazienti afferenti alle strutture di Pronto Soccorso (1-5% degli accessi al DEA) e nei pazienti ricoverati in ospedale (1-3% dei ricoveri ospedalieri).

Nella realtà dei reparti di tipo internistico la sincope può essere:

- causa del ricovero ospedaliero stesso (sempre meno rappresentata come patologia isolata, in quanto considerata di per sé causa di ricovero inappropriato)
- sintomo di accompagnamento ad altra patologia che ha motivato il ricovero, conferendo spesso un elemento di maggiore gravità clinica
- evento da prendere in considerazione per la diagnosi differenziale con altre patologie.

Nella presente relazione vengono brevemente esaminate soltanto alcune tra le patologie associate alla sincope, peraltro individuate tra quelle di più frequente riscontro in ambito internistico sulla base dei dati epidemiologici relativi ai ricoveri ospedalieri.

Scompenso cardiaco

Nell'ambito delle recenti Linee-guida per la diagnosi ed il trattamento della sincope pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia, la presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (intesa come frazione di eiezione < 40%) rientra negli esempi di cardiopatie in cui la sincope di origine cardiaca è "probabile".

Tuttavia, nei principali trial clinici di terapia dello scompenso cardiaco scarse informazioni sono fornite in merito all'incidenza di sincope in soggetti affetti da tale patologia.

Estrapolando alcuni dati clinici da questi trials, è possibile ipotizzare un tasso di incidenza di sincope in pazienti con scompenso cardiaco, in fascia di età tra 60 e 65 anni, dell'ordine di grandezza del 2-3% per anno, superiore ai dati registrati negli studi di popolazione in soggetti di pari età non affetti da scompenso cardiaco (incidenza del 5.4-5.7/1.000 persone/anno). In una casistica di pazienti con scompenso cardiaco

in classe NYHA avanzata, seguiti presso una "Heart failure clinic" americana, il tasso di incidenza annuale di sincope risulta assai più elevato (12%), essendo da considerare quali fattori favorevoli la presenza di fibrillazione atriale, i valori di pressione polmonare, la precedente applicazione di pace-maker.

In una popolazione di 650 pazienti affetti da sincope afferenti al Pronto soccorso di un ospedale svizzero, il 9% presentava quale patologia concomitante uno scompenso cardiaco.

Lo scompenso cardiaco è accompagnato da uno squilibrio della bilancia simpato-vagale, con incremento del tono simpatico e riduzione del tono vagale.

Ciò comporta una alterazione della attività chemo-riflessa e baro-riflessa, nonché della distensibilità arteriosa.

Le cause più frequenti di sincope nei pazienti con scompenso cardiaco sono da attribuire ad aritmie maggiori (tachicardia ventricolare e bradi-aritmie) e a ipotensione ortostatica.

Da una meta-analisi dei principali trials clinici riguardanti l'uso di ACE-inibitori nello scompenso cardiaco (SOLVD-p e SOLVD-t, SAVE, AIRE, TRACE) la comparsa di ipotensione arteriosa sintomatica risulta doppia rispetto al placebo, con dati non conclusivi sull'importanza delle dosi utilizzate. Dati simili sono ricavabili dai principali trials clinici riguardanti l'impiego di beta-bloccanti nello scompenso cardiaco.

La presenza in anamnesi di un episodio di sincope aumenta notevolmente il rischio di morte improvvisa in un paziente con scompenso cardiaco avanzato (rischio relativo pari a 13). Così pure, in un paziente con pregresso episodio di sincope, la storia clinico-anamnestica di scompenso cardiaco (insieme alla età > 45 anni, alla storia clinica di aritmie ventricolari, ad un ECG con anomalie) aumenta il rischio di aritmie cardiache maggiori e/o morte improvvisa. La comparsa di sincope in un paziente affetto da scompenso cardiaco costituisce indicazione al ricovero ospedaliero per la valutazione clinico strumentale e la terapia del caso.

La prevenzione delle sincope nello scompenso cardiaco si attua attraverso:

- ottimizzazione della terapia dello scompenso cardiaco (farmacologica e non)
- utilizzo corretto dei farmaci (in particolare diuretici, ACE-inibitori, beta-bloccanti)
- terapia anti-aritmica farmacologica (amiodarone)
- terapia 'elettrica' delle aritmie ventricolari maggiori (ICD)

Le recenti Linee-guida congiunte dell'American College Cardiology/American Heart Association/NASPE pongono quale indicazione di classe IB all'impianto di ICD, nelle sincope di origine indeterminata, la documentazione di uno studio elettrofisiologico positivo per tachicardia ventricolare sostenuta (sintomatica o emodinamicamente significativa), se la terapia farmacologica risulta inefficace o non tollerata o non desiderata.

Inoltre costituiscono indicazioni di classe IIC:

- gravi sintomi (sincope) attribuibili a tachicardia ventricolare in pazienti in attesa di trapianto di cuore
- sincope ricorrente di origine indeterminata, in presenza di disfunzione ventricolare e SEF positivo per aritmie ventricolari, se sono escluse altre cause di sincope
- sincope di origine indeterminata anche dopo esami invasivi, in presenza di grave cardiopatia organica
- sincope di origine indeterminata (storia familiare di morte improvvisa) in associazione di Sindrome di Brugada.

Non costituisce indicazione ad impianto di ICD una sincope di origine indeterminata in assenza di SEF positivo per inducibilità di tachicardia ventricolare e in assenza di cardiopatia organica.

Embolia polmonare

L'embolia polmonare è un evento frequente, a prognosi spesso severa, di difficile diagnosi, in cui il precoce riconoscimento può facilitare il percorso terapeutico e migliorare l'outcome clinico. Nello studio ICOPER la sincope rappresenta il 4° sintomo in ordine di frequenza, presente soltanto in circa il 13.6% dei pazienti con embolia polmonare critica e non critica. In casistiche riferibili ad

embolie polmonari di elevata gravità clinica la sincope può essere presente anche in ¼ dei casi, costituendo elemento di gravità sotto il profilo prognostico.

I meccanismi fisiopatologici che intervengono nella genesi della sincope in corso di embolia polmonare sono riconducibili alla dilatazione e sovraccarico del ventricolo destro determinati dalla ostruzione meccanica, a livello pre-capillare, all'efflusso del ventricolo destro. L'ipossia con vaso-costrizione riflessa delle arterie polmonari contribuisce all'aumento delle resistenze vascolari polmonari ed in ultima analisi all'aumento della pressione arteriosa polmonare. L'aumento delle resistenze a livello dell'arteria polmonare insieme al rimodellamento del ventricolo destro, all'aumento della frequenza cardiaca, all'aumento della tensione di parete del ventricolo destro, contribuisce a determinare una riduzione della gettata sistolica del ventricolo destro e di conseguenza del pre-carico ventricolare sinistro. Ne deriva una riduzione della pressione arteriosa sistemica e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro con ipoperfusione periferica.

Sotto il profilo diagnostico, una ridotta saturazione di O₂ aumenta il sospetto di embolia polmonare, ma un parametro normale non consente di escluderla.

L'elettrocardiogramma può risultare normale o presentare alterazioni aspecifiche; è abitualmente presente tachicardia o il reperto classico S1Q3T3.

L'esame Rx torace è normale solo nel 10-20% dei casi ma più spesso sono presenti alterazioni non specifiche quali una atelettasia, un versamento pleurico, cardiomegalia; più raro è il riscontro di segni indicativi quali il segno di Hampton o quello di Westermark.

L'ecocardiogramma risulta molto utile nella diagnosi di embolia polmonare con l'evidenziazione di segni indiretti quali la dilatazione del VDx, l'alterato rapporto VDx/VSin, una disfunzione del VDx a livello medio o basale, una discinesia apicale; l'assenza di questi segni in presenza di diagnosi alternative o al contrario un loro riconoscimento in presenza di forte sospetto clinico permette di meglio definire dal punto di vista diagnostico il quadro clinico presente.

La scintigrafia polmonare è stata un tempo considerata la procedura di scelta, con un

elevato valore predittivo positivo (85-90%) in pazienti con elevata probabilità pre-test; il potere predittivo positivo diminuisce notevolmente in pazienti con probabilità pre-test medio-bassa.

L'angio TAC spirale, specie a strato sottile (2mm), permette di evidenziare direttamente le arterie polmonari a livello dei rami segmentari e sub-segmentari, con elevata specificità (91-93%) ma con sensibilità minore (70-86%).

L'angio-RMN con contrasto dinamico (gadolinio) offre il vantaggio di una minore tossicità legata al mezzo di contrasto, pur con una soddisfacente accuratezza.

L'angiografia tradizionale è gravata di complicanze fatali (0.2-0.5%) o non fatali (1%); complicanze minori sono presenti inoltre nel 5% dei casi. Esistono, con questa metodica, casi falsi-negativi (1-2%) o indeterminati (3%).

La determinazione del D-Dimero con tecnica ELISA offre una elevata sensibilità (97%), con bassa specificità (42%) che peraltro tende ad aumentare con l'utilizzo di altre tecniche pur a scapito della specificità. L'approccio terapeutico in pazienti emodinamicamente stabili fa riferimento all'uso di eparina e.v., mentre in pazienti con shock da embolia massiva o con disfunzione del VDX l'uso di trombolitici sembra ridurre il rischio di mortalità e recidive rispetto alla terapia con eparina.

Emorragie digestive

Le emorragie acute del tratto digestivo rappresentano un evento di frequente riscontro nelle strutture ospedaliere dedicate alla gestione delle urgenze e/o emergenze (in USA si stima che siano effettuati circa 350.000 ricoveri/anno per questa evenienza clinica, pari a circa il 10% di tutti i ricoveri ospedalieri). Questa patologia è spesso gravata da un elevato tasso di mortalità e costituisce, per i servizi sanitari, fonte di complesse problematiche organizzative e di importante consumo di risorse economiche.

Modificazioni significative dei valori pressori in ortostatismo, fino alla comparsa di sincope, intervengono per importanti deplezioni della volemia (almeno 15%) e rappresentano un elemento prognostico sfavorevole sia per l'outcome clinico che per il rischio di possibile ri-sanguinamento.

Le emorragie digestive si distinguono in emorragie a carico del tratto superiore ed inferiore.

Queste ultime sono più frequentemente causate da diverticolosi/diverticolite, malattie infiammatorie dell'intestino, neoplasie, emorroidi/ragadi anali, polipi, angiodisplasie.

Per contro, le emorragie del tratto digestivo superiore sono più frequentemente determinate da varici esofagee e/o gastriche, ulcere esofagee/gastriche/duodenali, gastriti, polipi, sindrome di Mallory Weiss, lesioni di Dieulafoy, neoplasie; non è del tutto infrequente, specialmente se l'indagine endoscopica è procrastinata, la mancata visualizzazione di lesioni significative.

Le procedure endoscopiche interventistiche rappresentano un mezzo terapeutico insostituibile nella gestione terapeutica dei pazienti con emorragie acute del tratto digestivo superiore, ma risulta ancora fonte di controversia stabilire il momento preciso ('timing') in cui ricorrere alle procedure endoscopiche per conseguire il miglior esito clinico. Appare comunque preferibile, quando possibile, stabilizzare il paziente sotto il profilo emodinamico e medico complessivo prima della attivazione della procedura endoscopica stessa.

Diabete mellito

In uno studio 'community-based' sui fattori di rischio per sincope, la presenza di diagnosi di diabete mellito o il riscontro di iperglicemia aumenta, sia pure in modo non significativo, il rischio relativo di comparsa di sincope (OR 1.29 con IC 95% 0.96-1.75).

Il principale meccanismo attraverso il quale il diabete mellito può indurre la comparsa di sincope è prevalentemente riconducibile alla presenza di ipotensione ortostatica, a sua volta correlata alla neuropatia autonoma.

La terapia insulinica può facilitare la comparsa di ipotensione ortostatica, in assenza di ipoglicemia, attraverso vari meccanismi:

- deplezione di volumi per aumento della permeabilità capillare
- effetto sulle giunzioni neuro-vascolari
- aumentato rilascio di NO a livello endoteliale
- sensibilizzazione della muscolatura liscia vascolare agli effetti delle prostaglandine e NO.

Le possibili crisi ipoglicemiche che compaiono in corso di terapia del diabete mellito,

con i relativi disturbi di deterioramento o perdita di coscienza, da classificare come "attacchi non-sincopali", rientrano assai di frequente nella diagnosi differenziale delle sincopi. I fattori di rischio per crisi ipoglicemiche severe in corso di diabete mellito di tipo I sono riconducibili a:

- controllo glicemico intensivo
- durata protratta della malattia diabetica
- presenza di ipoglicemie misconosciute
- età avanzata
- coesistenza di nefropatia diabetica
- condizioni socio-economiche scadenti
- comparsa durante il sonno
- storia clinico-anamnestica di precedenti crisi ipoglicemiche.

Per quanto attiene invece il diabete di tipo II, i principali fattori di rischio per la comparsa di ipoglicemia sono rappresentati da:

- lunga durata di azione del farmaco ipoglicemizzante orale
- età avanzata
- durata protratta della malattia diabetica
- comparsa di danno renale
- grado di controllo metabolico
- ospedalizzazione recente
- presenza di malattie concomitanti
- poli-prescrizione farmacologica.

Sincope indotta da farmaci

La prevalenza di sincopi iatrogeniche negli studi di coorte presenti in letteratura è variabile dal 2.2 al 37%; i dati disponibili sono riconducibili prevalentemente alle ipotensioni ortostatiche correlate all'uso di farmaci. Comunque la connotazione epidemiologica delle sincopi da farmaco risulta indefinita, essendo coinvolti numerosi altri meccanismi patogenetici, quali ad esempio l'ipovolemia e la disidratazione, gli effetti pro-aritmici, il pooling venoso, le anemie ed emorragie.

I farmaci più frequentemente coinvolti nella genesi di sincopi iatrogeniche sono gli anti-ipertensivi, gli anti-depressivi, gli analgesici, i vaso-dilatatori ed anti-anginosi, i diuretici, gli anti-aritmici; tuttavia l'elenco dei farmaci potenzialmente coinvolti risulta assai esteso.

I soggetti più a rischio sono sicuramente gli anziani, specialmente se affetti da co-morbilità e sottoposti a terapie farmacologiche multiple. L'ipotensione ortostatica e le aritmie maggiori sono i 2 meccanismi più frequentemente responsabili della sincope 'farmaco-indotta'.

1) Ipotensione ortostatica da farmaco.

Si stima che l'ipotensione ortostatica 'drug-induced' sia responsabile di sintomi sincopali o syncope-like nel 12-15% degli anziani.

In uno studio su una popolazione di 579 pazienti consecutivi afferenti al Pronto soccorso di un ospedale svizzero, 24% presentavano ipotensione ortostatica, nel 37% dei casi 'drug-induced'.

L'effetto ipotensivo I° dose degli ACE-inibitori (in analogia a quanto avviene per i beta-bloccanti) è accentuato da situazioni concomitanti quali valori pressori basali bassi (<90 mmHg), bradicardia (< 50'), ipovolemia e/o disidratazione (diarrea, diuretici), attivazione del sistema PRA-A, insufficienza renale, scompenso cardiaco severo, età avanzata, dosi iniziali elevate o utilizzo di farmaco a lunga emivita.

In uno studio di prevenzione dello stroke in pazienti anziani con ipertensione arteriosa sistolica isolata, l'incidenza di ipotensione ortostatica dopo l'inizio della terapia anti-ipertensiva è risultata compresa tra 10.4 e 12%.

2) Effetti pro-aritmici da farmaco

Numerosi risultano essere i farmaci che possono indurre la comparsa di aritmie maggiori, talora fatali o 'life-threatening', comunque spesso fonte di disabilità temporanea o permanente e prolungamento della degenza ospedaliera. La coesistenza di numerose condizioni cliniche (cardiopatologia organica, instabilità emodinamica, ischemia cardiaca, squilibrio elettrolitico, co-morbilità, pluri-prescrizioni farmacologiche) aumenta il rischio di effetti pro-aritmici da farmaco.

Tra le aritmie più frequenti e potenzialmente più gravi si può citare la sindrome da QT lungo con possibile insorgenza di episodi di torsione di punta.

Fattori favorevoli alla comparsa di aritmie maggiori in corso di sindrome da QT lungo sono correlati alle condizioni cliniche del paziente (bradicardia significativa < 50', cardiopatologia organica, squilibrio elettrolitico, coesistenza di altre patologie epatiche-renali-tiroidee, storia clinica di precedenti aritmie) ovvero al trattamento farmacologico concomitante (interazioni farmaco-cinetiche o farmaco-dinamiche). L'elenco dei farmaci a rischio per la comparsa di sindrome da QT lungo è assai esteso e vede la presenza di

anti-aritmici, anti-fungini, antibiotici, pro-cinetici, anti-depressivi ed anti-istaminici. Altre aritmie indotte da farmaci e potenzialmente fatali o comunque gravi sotto il profilo prognostico sono le tachicardie ventricolari e la 'sick sinus syndrome'.

Nel percorso diagnostico della sincope, specialmente in pazienti anziani e sottoposti a terapie farmacologiche multiple, occorre sempre ricordare il possibile ruolo patogenetico rappresentato dai meccanismi 'drug-induced'.