

---

## IL LOOP RECORDER IMPIANTABILE: NUOVE INDICAZIONI

---

Menozzi C., Lolli G., Bottoni N., Tomasi C., Quartieri F.

U.O. Cardiologia Interventistica. Ospedale Santa Maria Nuova. Reggio Emilia.

### Introduzione

Il percorso diagnostico dei pazienti con sincope è condizionato dal fatto che essa si caratterizza per la transitorietà della sintomatologia e non si configura come malattia in senso stretto. I pazienti sono asintomatici al momento della valutazione e la probabilità di cogliere un evento spontaneo durante la stessa è molto rara. Di conseguenza, la valutazione si fonda sulla ricerca di alterazioni che si suppone possano determinare la perdita di coscienza, per cui vi è incertezza nello stabilire la causa degli eventi sincopali; inoltre non esistono standard di riferimento per la maggior parte dei test. Data la natura episodica della sincope, comunque, la correlazione di episodi sincopali spontanei con il riscontro di alterazioni durante la valutazione, può essere considerato come uno standard di riferimento.

Il loop-recorder impiantabile (ILR) è un dispositivo messo a punto di recente che viene posizionato in regione sottoclaveare sinistra nel tessuto sottocutaneo, in anestesia locale. Esso è dotato di una memoria "ciclica", con una durata della batteria di 15-18 mesi ed esegue una registrazione bipolare dell'elettrocardiogramma (ECG). Il ILR può essere programmato secondo varie modalità, potendo registrare l'ECG del paziente fino ad un massimo di 40 minuti prima e 2 minuti dopo la sua attivazione. Il paziente, dopo aver ripreso coscienza da un evento sincopale, attiva il dispositivo, consentendo di dimostrare, con buona probabilità, una correlazione "sintomo-ritmo". L'esperienza clinica iniziale è stata pubblicata nel 1995 da Krahn e coll. (1). Successivamente, uno studio multicentrico ha valutato la sicurezza e l'efficacia di una strategia diagnostica basata sul ILR in un gruppo eterogeneo di 85 pazienti con sincope di origine inspiegata (2). Una correlazione sintomo-ECG è avvenuta nel 27% dei casi ed una correlazione sincope-ECG nel 32% dei casi. Il ritmo cardiaco al momento dei sintomi era vario, riflettendo così l'eterogeneità della popolazione arruolata: 29 pazienti mostrarono un normale ritmo sinusale, 3 una ta-

chiaritmia sopraventricolare e 18 una bradiaritmia, presubilmilmente di origine neuro-mediata, in 7 casi.

### Lo studio ISSUE

Lo studio internazionale sulla sincope di origine indeterminata ISSUE (International Study of Syncope of Uncertain Etiology), è uno studio multicentrico prospettico che ha inteso analizzare il contributo diagnostico del ILR in gruppi predefiniti di pazienti con sincope di origine indeterminata. Il primo gruppo – *sincope isolata* – ha incluso pazienti senza cardiopatia strutturale o con alterazioni cardiache minori, considerate come clinicamente non rilevanti e non suggestive di una causa cardiaca di sincope (3). I pazienti non avevano difetti di conduzione intraventricolare e l'intero percorso diagnostico, compreso il tilt-test, era negativo. Il secondo gruppo – *tilt-test positivi* – era simile al primo con l'eccezione che il tilt-test aveva indotto sincope (3). I pazienti del terzo gruppo – *sospetta bradicardia* – avevano un blocco di branca ed uno studio elettrofisiologico negativo (4). I pazienti del quarto gruppo – *sospetta tachicardia* – avevano una cardiopatia nota a rischio di aritmie ventricolari; erano pazienti con pregresso infarto miocardico o cardiomiopatia, funzione ventricolare depressa e/o tachicardie ventricolari non sostenute, nei quali lo studio elettrofisiologico non aveva indotto aritmie ventricolari sostenute (5).

Per poter includere un paziente, in uno dei gruppi sopracitati, doveva essere eseguita una accurata indagine anamnestica, un completo esame obiettivo, un elettrocardiogramma di base, il massaggio dei seni carotidei, un ecocardiogramma ed una registrazione Holter. Lo studio elettrofisiologico veniva eseguito nel caso di alterazioni cardiache o storia di palpitazioni e così pure ogni altra indagine, qualora ritenuta utile, per definire in modo chiaro la causa della sincope. Una volta stabilita l'eligibilità, i pazienti erano sottoposti all'impianto sottocutaneo di ILR. La programmazione raccomandata era quella atta a registrare un solo evento, dopo attivazione del paziente, con 21 minuti di registrazione

ECG preattivazione e 1 minuto postattivazione. I pazienti erano istruiti ad attivare il dispositivo dopo ogni episodio di sincope o presincope. L'end-point primario era l'analisi dei tracciati ECG ottenuti dopo il primo episodio sincopale correttamente registrato dal dispositivo.

### **Risultati**

Sincope isolata o positivi al tilt-test. Il ILR è stato impiantato in 111 pazienti con sincope (età media  $63\pm 16$  anni; 56 uomini), assenza di significativa cardiopatia strutturale e normale ECG (3). Il tilt test aveva causato una sincope in 29 pazienti; mentre in 82 non era stata riprodotta la perdita di coscienza. I pazienti avevano avuto tre o più episodi sincopali nei 2 anni precedenti e sono stati seguiti dopo l'impianto del ILR per 3-15 mesi. Le caratteristiche di base erano simili in entrambi i gruppi. Anche i risultati al follow-up erano paragonabili (tabella 1); vi è stata una recidiva sincopale in 28 e 10 pazienti (34% di ciascun gruppo), rispettivamente, ed una correlazione ECG è stata verificata in 24 e 8 pazienti.

Il riscontro più frequente, registrato nel 46% dei pazienti con sincope isolata e nel 62% dei pazienti con tilt test positivo, era una o più pause asistoliche prolungate, prevalentemente secondarie ad arresti sinusali, precedute da alcuni minuti di progressiva bradicardia o progressiva tachicardia-bradicardia. Una bradicardia in assenza di pause è stata riscontrata nell'8% e nel 12% dei casi. I restanti pazienti avevano un normale ritmo sinusale o tachicardia sinusale ad eccezione di uno in cui era stata registrata una tachicardia atriale ectopica. Nel gruppo dei positivi al tilt-test, si sono registrate sincopi asistoliche anche in pazienti con risposta al tilt di tipo vasodepressivo o misto. Gli episodi presincopali non sono mai stati caratterizzati da pause asistoliche ed il riscontro più frequente è stato quello di un normale ritmo sinusale. Solo un paziente (1%) ha subito un grave trauma in occasione della recidiva sincopale. Nessun paziente è deceduto durante il periodo dello studio. Alla fine dello stesso 10 pazienti con sincope isolata e 4 con tilt-test positivo sono stati sottoposti ad impianto di pacemaker sulla base delle documentazioni del loop-recorder.

Sincope e blocco di branca. Un ILR è stato

impiantato in 52 pazienti (età media  $71\pm 8$  anni; 43 uomini) con sincope, blocco di branca e un percorso diagnostico normale incluso uno studio elettrofisiologico completo (4). I pazienti avevano avuto una mediana di tre episodi sincopali nei precedenti due anni. Durante un follow-up di 3-15 mesi, vi è stata una recidiva sincopale in 22 pazienti (42%), in 19 dopo una mediana di 48 giorni.

Il riscontro più frequente, registrato in 17 pazienti, è stata la presenza di una o più pause asistoliche prolungate principalmente secondarie a blocco atrioventricolare (12 casi) o arresto sinusale (5 casi). Gli altri due pazienti presentavano documentazione di un normale ritmo sinusale o tachicardia sinusale. L'insorgenza della bradicardia era sempre improvvisa, a volte preceduta da battiti prematuri ventricolari. La mediana della durata dell'evento aritmico era di 47 secondi. Altri tre pazienti hanno sviluppato un blocco atrioventricolare di terzo grado non responsabile di sincope e due pazienti hanno avuto una presincope secondaria a blocco atrioventricolare ed asistolia. E' stato dunque osservato un blocco atrioventricolare permanente o parossistico in 17 pazienti (33%). Le stime attuariali di blocco atrioventricolare erano di 24%, 34% e 34% a 3,6 e 15 mesi (tabella 1).

Nessuna variabile clinica di base era predittiva dello sviluppo del blocco atrioventricolare permanente o parossistico durante il follow-up, ma i pazienti con blocco di branca destro senza deviazione assiale e quelli con anamnesi di sincopi da più di due anni, avevano una tendenza a non sviluppare un blocco atrioventricolare. Nessun paziente ha subito traumi nel corso del follow-up. A seguito dei riscontri dello studio, 23 pazienti (44%) sono stati sottoposti all'impianto di pacemaker; nei restanti non fu eseguita nessuna terapia.

Sincope e cardiopatia strutturale. È stato impiantato un ILR a 35 pazienti con cardiopatia strutturale conclamata a rischio di aritmie ventricolari, tra cui pazienti con pregresso infarto miocardico o cardiomiopatia con funzione ventricolare depressa o tachicardie ventricolari non sostenute in cui lo studio elettrofisiologico non era stato significativo (Gruppo sospetta tachicardia) (5). Durante un follow-up di 3-15 mesi vi è stata una recidiva sincopale in 6 pazienti (17%) dopo una media

di 6±5 mesi: in 3 pazienti il meccanismo della sincope era stato una bradicardia con pause prolungate (insorgenza improvvisa di blocco AV in due casi ed arresto sinusale in un caso); in un paziente si è documentata una tachicardia sinusale stabile; in due pazienti, che al momento dell'impianto del loop-recorder in fibrillazione atriale, il riscontro era stato di un incremento della frequenza ventricolare media. Sono stati documentati 23 episodi presincopali in 8 pazienti (23%); la registrazione ottenuta dal ILR non ha documentato variazione del ritmo o lieve tachicardia in 12 casi, fibrillazione atriale parossistica o tachicardia atriale in 10 casi; tachicardia ventricolare sostenuta in un caso (tabella 1). Nessun paziente è deceduto o ha subito traumi secondari a recidive sincopali durante lo studio. Alla fine dello stesso è stato impiantato un pacemaker in tre pazienti e un defibrillatore in un paziente. È stato intrapreso un trattamento antiaritmico in 4 pazienti ed antiepilettico in un altro.

### **Conclusioni**

Dallo studio ISSUE emergono alcuni importanti risultati. I pazienti con sincope isolata da causa non spiegata e quelli con risposta al tilt-test patologica hanno caratteristiche cliniche ed andamento simile, cioè una bassa frequenza di recidiva a un anno e un basso rischio di traumi e eventi avversi. Ciò suggerisce che i due gruppi potrebbero appartenere alla stessa popolazione (2). Nei pazienti di entrambi i gruppi con una recidiva documentata, il riscontro più frequente è stato quello di una bradicardia al momento dell'episodio. Al momento della sincope tali pazienti presentavano una progressiva bradicardia sinusale, il più spesso delle volte seguita da una asistolia secondaria ad arresto sinusale, o una progressiva tachicardia seguita da una progressiva bradicardia e asistolia ventricolare secondaria ad arresto sinusale.

Tali riscontri suggeriscono che, in entrambi i gruppi, la sincope era probabilmente neuromediata e che il meccanismo più frequentemente coinvolto era un riflesso cardionibitorio. Il riscontro che l'episodio sincopale è prevalentemente associato a pause asistoliche prolungate non era mai stato in precedenza evidenziato. Ciò potrebbe essere riferito a quelle forme di sincope neuromediata caratte-

rizzate da età avanzata ed una specifica presentazione clinica in assenza di prodromi.

Nei pazienti con tilt-test positivo, veniva registrata una sincope asistolica pur in presenza di una risposta vasodepressiva o mista al tilt. Sembra quindi che la sincope spontanea sia più frequentemente asistolica di quanto ci si possa aspettare sulla base dei risultati del tilt test, che non può quindi essere utilizzato per predire il tipo di risposta nel caso di un evento spontaneo. Tale riscontro conferma quello di un piccolo studio retrospettivo e offre una spiegazione del motivo per cui la terapia con pacemaker è più efficace del previsto nella prevenzione delle recidive sincopali (3,4).

In pazienti con blocco di branca e normale studio elettrofisiologico, la maggior parte delle recidive sincopali hanno un meccanismo comune caratterizzato da pause asistoliche prolungate principalmente secondarie ad esordio improvviso di blocco atrioventricolare parossistico. Uno studio elettrofisiologico negativo non può quindi escludere un blocco atrioventricolare parossistico come causa di sincope. Inoltre, nei pazienti con sincope isolata o con tilt-test positivo si riscontrava un'alta incidenza di bradicardia correlata alla sincope, ma il meccanismo era ampiamente differente dal blocco AV. In tali gruppi le pause asistoliche non erano improvvise, ma precedute da una progressiva bradicardia o tachicardia; vi era poi, come evento successivo, la documentazione di un arresto sinusale e non di un blocco atrioventricolare. Tali differenti riscontri sono in accordo con cause diverse: la patologia intrinseca del sistema di His-Purkinje nei pazienti con blocco di branca e il riflesso neuromediato patologico negli altri gruppi.

I pazienti con sincope rimasta inspiegata, cardiopatia strutturale e studio elettrofisiologico negativo avevano una prognosi a medio termine favorevole senza casi di morte e una bassa frequenza di recidiva di sincope senza traumi ad essa correlati. Il meccanismo della sincope era eterogeneo e la tachiaritmia ventricolare improbabile. Quindi, anche nei pazienti con cardiopatia conclamata, la sincope non è necessariamente un riscontro prognosticamente sfavorevole e l'outcome dipende largamente dalle caratteristiche cliniche del paziente. Sembra che solo l'inducibilità di ta-

chicardia ventricolare sostenuta o una funzione sistolica molto depressa possano predire una sincope secondaria ad una aritmia ventricolare e, di converso, che la loro assenza potrebbero predire una prognosi più favorevole.

### Implicazioni cliniche

L'esperienza dell'ISSUE ha mostrato che la strategia guidata dal ILR è sicura ed efficace nell'indicare il trattamento in sottogruppi di pazienti con sincope di origine inspiegata. I sottogruppi dell'ISSUE potrebbero essere considerati come alcune delle indicazioni all'impianto del ILR.

La natura benigna della sincope isolata e di quella con positività al tilt test, la bassa frequenza di recidiva e il basso rischio di traumi associati ad una recidiva suggeriscono un atteggiamento attendistico, in particolare in riferimento all'impianto di pacemaker, fino ad una diagnosi definita dalla documentazione fornita dalla prima recidiva sincopale spontanea. Poiché la presincope non ha dimostrato di fornire efficaci indicazioni al fine di stabilire una diagnosi degli episodi sincopali, il trattamento non dovrebbe essere guidato dai riscontri ricavati in corso di episodio presincopale. In accordo con tale approccio, 16 pazienti (14%) sono stati sottoposti al trattamento indicato dal ILR immediatamente dopo la documentazione della prima recidiva sincopale. Anche se la più frequente causa di sincope nei pazienti con blocco di branca e

normale studio elettrofisiologico era il blocco atrioventricolare parossistico, nella maggior parte dei pazienti il blocco non si è manifestato per più di un anno e nessuno ha subito traumi secondari alla prima recidiva sincopale. Quindi, una strategia di impianto di loop-recorder sembra ragionevole, postponendo in tal modo in sicurezza l'impianto di pacemaker alla prima documentazione di bradiaritmia sintomatica. In accordo con tale approccio, nel 44% dei pazienti studiati l'impianto di pacemaker è stato effettuato dopo aver documentato la prima recidiva sincopale.

Un importante dato che deve essere sottolineato è che la presenza di sincope e cardiopatia strutturale non implicano necessariamente aritmie ventricolari ed elevata mortalità. I pazienti con cardiopatia strutturale, funzione ventricolare sinistra conservata e negatività dello studio elettrofisiologico, sembra che abbiano un comportamento simile a quello di pazienti senza cardiopatia strutturale nella eziologia della sincope e nella prognosi. Una strategia guidata dal ILR sembra ragionevole, rinviando con sicurezza il trattamento fin ad aver definito la diagnosi. In accordo con tale approccio, l'impianto di un pacemaker o di un defibrillatore è stato effettuato nell'11% dei nostri pazienti, mentre il 14% ha iniziato un trattamento farmacologico dopo la prima recidiva sincopale.

**TABELLA.** L'end point primario: Analisi del primo episodio sincopale correttamente registrato.

	<b>S. Isolata. (n = 82)</b>	<b>Tilt-positivo (n = 29)</b>	<b>BBB (n = 52)</b>	<b>Cardiop. Strutt. (n=35)</b>
Follow-up (mesi)	9 ± 5	10 ± 5	9 ± 5	16±11
Sincope documentata, n (%)	24 (29)	8 (28)	19 (37)	6 (17)
Tempo mediano alla prima recidiva, giorni (range)	105 (47-226)	59 (22-98)	48 (16-100)	180 (30-330)
Riscontri al momento della sincope:				
-Pausa asistolica, n (%)	11 (46)	5 (62)	17 (89)	3 (50)
-Durata massima, sec (range)	15 ± 6 (6-24)	17 ± 9 (3-21)	16 ± 12 (4-48)	15±11 (6-27)
-Arresto sinusale, (n)	10	5	4	1
-Blocco atrioventricolare (n)	2	0	13	2
-Bradycardia < 40 bpm, n (%)	2 (8)	1 (12)	0	0
-Nessuna variazione del ritmo, n (%)	9 (37)	2 (25)	1 (5)	2 (33)
-Tachycardia sinusale, n (%)	1 (4)	0	1 (5)	1 (17)
- Tachycardia atriale, n (%)	1 (4)	0	0	0

BBB = blocco di branca

## Bibliografia

1. Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R. The ethiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995; 92: 1819-1826.
2. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999; 26: 99: 406-410.163.
3. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001; 104: 1261-1267.
4. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. The mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2001, 104: 2045-2050.
5. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002; 105: 2741-2745.