
SINCOPE INSPIEGATA E RISCHIO DI MORTE IMPROVVISA: QUANDO È GIUSTIFICATO L'IMPIANTO DI UN ICD?

Rossillo A., Raviele A.

Unità Operativa di Cardiologia

Ospedale Umberto I, Mestre-Venezia

La sincope di natura inspiegata dopo la valutazione clinica iniziale può riconoscere, almeno nei soggetti cardiopatici una causa aritmica, in particolare una tachiaritmia ventricolare con conseguente rischio di morte improvvisa.

E' pertanto necessario una serie di indagini ulteriori per quantificare questo rischio nel singolo soggetto e mettere in atto, quando necessario, le adeguate misure profilattiche. In genere l'indagine più utile al riguardo viene considerato lo studio elettrofisiologico per la valutazione della vulnerabilità ventricolare.

Introduzione

L'induzione di aritmie ventricolari sostenute in pazienti con sincope di natura inspiegata è per lo più generalmente considerato un segno prognostico sfavorevole che suggerisce l'impianto di un defibrillatore impiantabile (ICD). In realtà però il reale significato dell'inducibilità di aritmie ventricolari in pazienti con sincope di origine sconosciuta dipende da una serie di fattori quali il protocollo di induzione utilizzato, il tipo di aritmia indotta, le caratteristiche cliniche del paziente ed in particolare il tipo e la severità della cardiopatia sottostante.

Come regola generale, la proporzione dei pazienti che sono indicibili alla stimolazione ventricolare programmata (sensibilità dell'esame) è più alta e la specificità e più bassa quando viene utilizzato un protocollo particolarmente aggressivo (≥ 3 extrastimoli, intervalli di accoppiamento molto corti < 200 msec, 2 siti di stimolazione) [1,2].

E' universalmente accettato che l'induzione di tachicardia ventricolare monomorfa è un evento specifico che dovrebbe essere sempre trattato con una terapia adeguata mentre l'induzione di una tachicardia ventricolare polimorfa o di una fibrillazione ventricolare sono eventi meno specifici, specialmente quando ottenuti con protocolli molto aggressivi [3,4]. In ultimo il significato dell'induzione di un'aritmia ventricolare sostenuta nei casi di sincope di natura indeterminata è strettamente

correlato al contesto clinico del paziente. In particolare è molto meglio conosciuto nell'ambito della cardiopatia, soprattutto quella ischemica ed è ancora poco chiaro nei pazienti con cuore apparentemente sano [2].

Nel presente testo si cercherà di rivedere il ruolo della stimolazione ventricolare programmata per stabilire la responsabilità di aritmie potenzialmente letali come causa di sincope in differenti contesti clinici e l'utilità dell'ICD nei pazienti in cui tali aritmie sono inducibili.

Valore della stimolazione ventricolare programmata

Nei pazienti con una cardiopatia organica e con una sincope inspiegata è possibile indurre frequentemente un'aritmia ventricolare sostenuta durante uno studio elettrofisiologico (20-26% dei casi) [5-9]. I pazienti in cui questo avviene più facilmente sono i soggetti di sesso maschile, portatori di una cardiopatia ischemica (in particolare post-infartuale), con una frazione di eiezione $< 40\%$, in cui è presente un ritardo intraventricolare completo, pazienti in cui è possibile evidenziare la presenza di post-potenziali ventricolari, quelli con una tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG dinamico secondo Holter e i pazienti che hanno sviluppato un trauma legato alla perdita di coscienza [7-13]. La prognosi di questi soggetti è generalmente scarsa allo stesso modo di quella dei pazienti con aritmie ventricolari sostenute spontanee [7] e, almeno per i pazienti portatori di cardiopatia ischemica, significativamente peggiore dei pazienti non inducibili [9,14]. Per esempio, nell'ESVEM trial (prima dello sviluppo degli ICD) la mortalità aritmica e la mortalità per tutte le cause nei pazienti con sincope e studio elettrofisiologico positivo era del 21% e del 24% rispettivamente a un anno e del 37% e del 42% a 4 anni [9]. Mentre certa sembra l'importanza prognostica della tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa come predittore di morte improvvisa, ancora dubbio è il significato dell'induzione di tachicardie

polimorfe e di fibrillazione ventricolare nei soggetti con cardiopatia ischemica.

Inoltre, la stimolazione ventricolare programmata non ha un buon valore predittivo in tutte le condizioni cliniche. Questo è particolarmente vero per i pazienti con cardiomiopatia dilatativa o con severo scompenso cardiaco e sincope di origine indeterminata in cui l'aumentato rischio di morte improvvisa non è correlato all'esito dello studio elettrofisiologico [15-18]. Nei pazienti portatori di cardiomiopatia ipertrofica e sincope o presincope è molto probabile indurre una tachicardia ventricolare polimorfa [19,20] ma il significato clinico e prognostico di tale induzione rimane ancora incerto [19,21,22]. Un'aritmia ventricolare sostenuta è inducibile nel 43% dei pazienti con cardiopatia valvolare e sincope inspiegata (tachicardia ventricolare monomorfa nel 14% e fibrillazione ventricolare nel 29%); in ogni caso solamente la induzione di tachicardia ventricolare monomorfa sembra predire eventi aritmici futuri [23]. Nei pazienti con prolasso della valvola mitrale la percentuale di inducibilità è simile (23%) ma sfortunatamente, fino ad ora, non è possibile sapere in quale tipologia di pazienti questo risultato è importante e quando esso è invece una risposta aspecifica alla stimolazione ventricolare programmata [24]. L'induzione di aritmie potenzialmente mortali nei pazienti con blocchi bifascicolari e sincope di origine inspiegata è un evento particolarmente frequente (dal 20% al 34%). Nonostante ciò, sulla base dei dati della letteratura, tale inducibilità non sembra predire la presenza di eventi aritmici durante il follow-up [25,26].

L'utilità dello studio elettrofisiologico per stratificare il rischio aritmico dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra non è stata ancora validata [27]. E' stato invece provato che la stimolazione ventricolare programmata ha un valore limitato nella diagnosi e nella scelta del trattamento dei pazienti con sindrome del QT lungo con sincope o arresto cardiaco [28]. Nei pazienti con sindrome di Brugada, un'aritmia ventricolare sostenuta è facilmente inducibile con la stimolazione ventricolare programmata dal 67% al 80% dei casi sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici per sincope o arresto cardiaco [29,30]. Tuttavia l'induzione di

tali aritmie non sembra essere correlata con eventi aritmici durante il follow-up [29,30].

Infine, nei pazienti con cuore apparentemente sano e sincope di origine sconosciuta, lo studio elettrofisiologico raramente risulta positivo (< 5% dei casi) [5,31,32]. Inoltre, quando è possibile indurre un'aritmia, solamente l'induzione di una tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta sembra avere una rilevanza clinica. L'induzione di forme polimorfe o di fibrillazione ventricolare è generalmente considerato una risposta aspecifica a un protocollo di stimolazione aggressivo [3,4]; forse un concetto che dovrebbe essere modificato.

Valore dell'impianto di ICD

L'avvento dell'ICD e il suo uso in pazienti con sincope di natura inspiegata e aritmie ventricolari inducibili allo studio elettrofisiologico consente di documentare accuratamente gli eventi aritmici durante il follow-up e conseguentemente di verificare la reale accuratezza diagnostica e prognostica della stimolazione ventricolare programmata in diverse categorie di pazienti. La maggior parte dei dati presenti in letteratura si riferisce ai pazienti con cardiopatia ischemica o con cardiomiopatia dilatativa idiopatica.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica uno shock appropriato dell'ICD dovuto a una recidiva di tachicardia o fibrillazione ventricolare è riscontrabile in una larga porzione dei pazienti (dal 36% al 57%) durante un follow-up di 11-34 mesi [33-38]. Questa percentuale è sovrapponibile a quella osservata nei pazienti con aritmie ventricolari sostenute documentate [36-38]. Questi dati suggeriscono che lo studio elettrofisiologico nella sincope inspiegata è efficace nell'identificare i pazienti a rischio di aritmie ventricolari potenzialmente letali che necessitano dell'impianto di un ICD. E' ben noto che l'incidenza di shock appropriati da parte dell'ICD in pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$) è significativamente più alta di quella riscontrata nei pazienti emodinamicamente meno compromessi ($FE > 35\%$): 82% vs 44% a 1 anno [33]. Questo è in accordo con il risultato di due analisi secondarie degli studi AVID e del CIDS che hanno dimostrato che i pazienti con ICD che hanno maggiori benefici dell'impianto del device

sono quelli con una frazione di eiezione ventricolare sinistra severamente depressa ($\leq 35\%$) [39,40]. E' particolarmente interessante segnalare che, i pazienti con sincope inspiegata e aritmie ventricolari sostenute inducibili rimangono ad alto rischio di morte durante il follow-up nonostante l'impianto del defibrillatore e nonostante le numerose terapie appropriate rilasciate dal device [35]. La prognosi di questi pazienti, come già segnalato in studi eseguiti prima dell'avvento dell'ICD, è significativamente peggiore di quella dei pazienti non inducibili [35] e simile a quella dei pazienti con tachiaritmie ventricolari [36, 37] documentate, con una mortalità per tutte le cause ad un anno del 33% e a due anni del 55% [35].

Considerando la cardiomiopatia dilatativa idiopatica, i pazienti con sincope inspiegata e studio elettrofisiologico negativo hanno, secondo il lavoro di Knight e coll., la stessa incidenza di scariche appropriate del defibrillatore (50% vs 42%) e la stessa mortalità per tutte le cause (28% vs 32%) rispetto a dei pazienti portatori di ICD per arresto cardiaco dovuto ad aritmie ventricolari che presentino caratteristiche cliniche sovrapponibili [18]. Questo conferma che la stimolazione ventricolare programmata ha uno scarso valore predittivo in pazienti con una cardiopatia di origine non ischemica e suggerisce che la stratificazione del rischio aritmico basata sulla valutazione clinica in questi soggetti è superiore a quella basata su uno studio elettrofisiologico. L'impianto di un ICD in que-

sti pazienti è associato a un'alta incidenza di shock appropriati (40%) e a una riduzione della mortalità improvvisa e della mortalità per tutte le cause quando confrontata con la terapia convenzionale: 15% vs 33% a 2 anni [41].

Il valore della terapia con ICD in altre condizioni cliniche rimane meno chiaro, ma basandosi su evidenze indirette, si potrebbe ritenere utile tale terapia in categorie selezionate di pazienti con sincope inspiegate e studio elettrofisiologico positivo quali soggetti con cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e sindrome di Brugada.

Conclusioni

In conclusione, lo studio elettrofisiologico con la stimolazione ventricolare programmata è un utile esame nei pazienti con cardiopatia ischemica e sincope di origine sconosciuta. Il suo valore predittivo si riduce nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e in altre condizioni cliniche. Il defibrillatore impiantabile è una terapia sicuramente efficace almeno nei pazienti con una cardiopatia ischemica in cui l'aritmia inducibile è una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa. L'impianto di tale device sembra essere utile anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e sincope di origine inspiegata a prescindere dal risultato dello studio elettrofisiologico. Sono invece necessari ulteriori studi prospettici per capire il reale ruolo dell'ICD nelle altre condizioni cliniche.

Bibliografia

1. Raviele A, Di Pede F, Piccolo E (1985) Protocollo di studio elettrofarmacologico seriato per la scelta della terapia antiaritmica cronica più efficace nei pazienti con tachicardie ventricolari sostenute e ricorrenti e nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco secondario a tachiaritmie ventricolari. *G Ital Cardiol.* 15/I:354-357.
2. Bigger JT, Reiffel JA, Livelli FD, Wang PJ (1986) Sensitivity, specificity, and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 73 (suppl II):73-78.
3. Morady F, Di Carlo L, Winston S, Davis JC, Scheinman MM (1984) A prospective comparison of triple extrastimuli and left ventricular stimulation in studies of ventricular tachycardia induction. *Circulation* 70:52-57
4. Brugada P, Green M, Abdollah H, Wellens HJJ (1984) Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of pre-mature stimuli required. *Circulation* 69:87-92.

5. Morady F, Shen E, Schwartz A, Hess D, Bhandari A, Sung RJ, Scheinman MM (1983) Long-Term follow-up of patients with recurrent unexplained syncope evaluated by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2:1053-1059.
6. Doherty JU, Pembroke-Rogers D, Grogane EW, Falcone RA, Buxton AE, Marchlinski FE, Cassidy DM, Kienzle MG, Almendral JM, Josephson ME (1985) Electrophysiologic evaluation and follow-up characteristic of patients with recurrent unexplained syncope and pre-syncope. *Am J Cardiol* 55.:703-708
7. Olshansky B, Mazuz M, Martins JB (1985) Significance of inducible tachycardia in patients with syncope of unknown origin: a long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 5: 216-223.
8. Krol RB, Morady F, Flaker GC, Di Carlo LA, Baerman JM, Hewett J, De Buitler M (1987) Electrophysiologic testing in patients with unexplained syncope: clinical and noninvasive predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 10: 358-363.
9. Bass EB, Elson JJ, Fogoros RN, Peterson J, Arena VC, Kapoor WN (1988) Long - term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 62: 1186-1191.
10. Haissaguerre M, Commenges D, Mathio JL, Lemetayer P, Salamon R, Warin JF (1989) Electrophysiologic study of syncope. Prediction of results. *Presse Med* 18: 212-214.
11. Linzer M, Prystowsky EN, Divine GW, Matchar DB, Samsa G, Harrell F, Pressley JC, Pryor DB (1991) Predicting the outcomes of electrophysiologic studies of patients with unexplained syncope: preliminary validation of a derived model. *J Gen Intern Med* 6: 113-120.
12. Bachinsky WB, Linzer M, Weld L, Estes III NAM (1992) Usefulness of clinical characteristics in predicting the outcome of electrophysiologic studies in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 69: 1044-1049.
13. Winters SL, Stewart D, Gomes JA (1987) Signal averaging at the surface QRS complex predicts inducibility of ventricular tachycardia in patients with syncope of unknown origin: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 10: 775-781.
14. Link MS, Kim KMS, Homoud MK, Estes III NAM, Wang PJ. (1999) Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a nondiagnostic electrophysiologic evaluation. *Am J Cardiol* 83: 1334-1337.
15. Raviele A (1991) Aritmie ventricolari nella cardiomiopatia dilatativa. Significato clinico-prognostico e ruolo della stimolazione elettrica programmata. *G Ital Cardiol* 21: 87-93.
16. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA (1993) Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 21: 100-116.
17. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B (1998) Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and no sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 32: 739-745.
18. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, Strickberger SA (1999) Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 33: 1964-1970.
19. Kuck KH (1997) Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 20: 2706-2713.
20. Zhu DWX, Sun H, Hill R, Roberts R (1998) The value of electrophysiology study and prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 21: 299-302.
21. Fananapazir L, Epstein SE (1991) Value of electrophysiologic studies in hypertrophic cardiomyopathy treated with amiodarone. *Am J Cardiol* 67: 175-182.
22. Primo J, Geelen P, Brugada J, Filho AL, Mont L, Wellens F, Valentino M, Brugada P (1998) Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 31: 1081-1085.

23. Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, Block M, Reinhardt L, Garcia-Alberola A, Sierra G, Shenasa M, Haverkamp W, Scheld HH, Breithardt G, Borggrefe M (1997) Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope. *Circulation* 96: 500-508.
24. Morady F, Shen E, Bhandari A, Schwartz A, Scheinman MM (1984) Programmed ventricular stimulation in mitral valve prolapse: analysis of 36 patients. *Am J Cardiol* 53: 135-138.
25. Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, Scheinman MM, Sauvè MJ (1984) Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 54: 587-591.
26. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M (1995) Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 26: 1508-1515.
27. Corrado D, Basso C, Thiene G (2000) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis and treatment. *Heart* 83: 588-595.
28. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, Shen EN, Mason J, Scheinman MM (1985) Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 71: 63-71.
29. Brugada J, Brugada R, Brugada P (1998) Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. *Circulation* 97: 457-460.
30. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ (2000) Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. *Circulation* 102: 2509-2515.
31. Gulamhusein S, Naccarelli GV, Ko PT, Prystowsky EN, Zipes DP, Barnett HJ, Heger JJ, Klein GJ (1982) Value and limitations of clinical electrophysiologic study in assessment of patients with unexplained syncope. *Am J Med* 73: 700-5.
32. Silka MJ, Kron J, Cutler JE, McAnulty JH (1990) Analysis of programmed stimulation methods in the evaluation of ventricular arrhythmias in patients 20 years old and younger. *Am J Cardiol* 66: 826-830.
33. Militianu A, Salacata A, Seibert K, Kehoe R, Baga JJ, Meissner MD, Pires LA, Schuger CD, Steinman RT, Mosteller RD, Palti AJ, David JB, Lessmeier TJ, Lehmann MH (1997) Implantable cardioverter defibrillator utilization among device recipients presenting exclusively with syncope or near-syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 8: 1087-1097.
34. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, Colburn CD, Estes III NAM, Wang PJ (1997) High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 29: 370-375.
35. Mittal S, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB (1999) Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era. *J Am Coll Cardiol* 34: 1082-1089.
36. Andrews NP, Fogel RI, Pelargonio G, Evans JJ, Prystowsky EN (1999) Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 34: 2023-2030.
37. Pires LA, May LM, Ravi S, Parry JT, Lal VR, Nino CL (2000) Comparison of event rates and survival in patients with unexplained syncope without documented ventricular tachyarrhythmias versus patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias both treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 85: 725-728.
38. Menon V, Steinberg JS, Akiyama T, Beckman K, Carillo L, Kutalek S (2000) Implantable cardioverter defibrillator discharge rates in patients with unexplained syncope, structural heart disease, and inducible ventricular tachycardia at

- electrophysiologic study. *Clin Cardiol* 23: 195-200.
39. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, Lancaster S, Schron E (1999) Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 34: 1090-1095.
 40. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M (2000) Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* 101: 1660-1664.
 41. Fonarow GC, Feliciano Z, Boyle NG, Knight L, Woo MA, Moriguchi JD, Laks H, Wiener I (2000) Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 85: 981-985