

Valore diagnostico del loop recorder nella sospetta sincope neuromediata. Cosa ci ha insegnato lo studio ISSUE-2 ?

Michele Brignole *per conto degli Investigatori ISSUE 2*

Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna

Nel “International Study on Syncope of Unexplained Etiology 2” i risultati del tilt test (TT) e del test ATP sono stati correlati con i rilievi elettrocardiografici (ECG) documentati mediante loop recorder impiantabile (ILR) al momento di una recidiva sincopale spontanea.

Infatti la documentazione ECG degli episodi spontanei può essere considerata come lo standard di riferimento quando una aritmia è sospettata essere la causa della sincope e lo studio “ISSUE 2 terapia” ha dimostrato che circa metà delle sincopi neuromediate spontanee sono dovute ad una asistolia e che la terapia con pacemaker è efficace nel prevenire le ulteriori recidive sincopali. Pertanto la capacità di TT e test ATP di predire il meccanismo della sincope spontanea ha una importanza pratica diagnostica e terapeutica.

Nello studio ISSUE 2 sono stati inclusi 392 pazienti con diagnosi clinica (fatta in base alle raccomandazioni delle Lineeguida della ESC) di sincope neuromediata. Dopo l’impianto di ILR i pazienti sono stati seguiti in follow-up fino alla prima recidiva sincopale. Di questi pazienti, 343 eseguirono TT che fu positivo in 164 (48%) e 180 eseguirono test ATP che fu positivo in 53 (29%). Durante il successivo follow-up medio di 12 ± 8 mesi sincope recidivò in 143 casi (36%). Sincope fu documentata da ILR in 106 casi (26%) dopo un periodo mediano di 3 mesi (1-7 mesi).

I pazienti con TT positivo avevano caratteristiche basali simili (Tab 1), incidenza di recidive sincopale (Fig 1) e meccanismo di sincope documentato con ILR (Tab 2) simile a quelli con TT negativo. Tra i pazienti con TT positivo, il quadro ECG documentato al momento della sincope spontanea con ILR fu scarsamente correlato con il quadro riscontrato con TT (Fig 2). Una pausa asistolica fu più frequente durante la sincope spontanea che durante quella indotta (45% vs 21%, $p=0.02$), ma i pazienti con pause asistoliche documentate con TT avevano più probabilità di avere una asistolia con ILR che non quelli con TT non asistolico (75% vs 37%)(Tab 3).

I pazienti con test ATP positivo avevano incidenza di recidiva sincopale (Fig 3) e meccanismo di sincope documentato con ILR (Tab 4) simile a quelli con test ATP negativo e non ci fu alcuna correlazione tra eventi spontanei ed indotti (Fig 4).

In conclusione, nei pazienti con sincope neuromediata le caratteristiche cliniche, la prognosi ed i meccanismi della sincope sono scarsamente correlati e non sono predetti dai risultati del TT e del test ATP. Pertanto tali test sono di poca o nulla utilità nel guidare la terapia specifica.

Table 1. Characteristics of the patients at enrolment

	Total n=392	Tilt positive n=164	Tilt negative n=179	<i>P</i> <i>value</i>	ATP positive n=54	ATP negative n=128	<i>P</i> <i>value</i>
Mean age – yr	66±14	64±14	65±14	0.521	69±13	62±13	0.002
Male gender - n (%)	177 (45)	61 (37)	89 (50)	0.019	13 (24)	58 (45)	0.007
Syncope events							
Syncope - median (interquartile range)	6 (4-10)	6 (4-11)	6 (4-10)	0.469	5 (4-10)	6 (4-15)	0.529
Syncope, last 2 years - median (interquartile range)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0.628	4 (3-5)	4 (3-5)	0.230
Interval between first and last episode – median yr (interquartile range)	7 (4-14)	8 (4-19)	6 (4-13)	0.179	7 (5-22)	7 (5-18)	0.701
Age at first syncope	54±20	51±20	53±20	0.289	55±22	50±19	0.146
History of presyncope - n (%)	212 (54)	90 (55)	98 (55)	0.977	30 (56)	69 (54)	0.838
Presyncope, median (interquartile range)	5 (3-10)	6 (4-10)	5 (3-10)	0.411	5 (3-9)	6 (3-10)	0.250
Hospitalization for syncope - n (%)	219 (56)	84 (52)	106 (60)	0.137	30 (56)	68 (53)	0.764
Injuries related to fainting - n (%)	230 (59)	105 (64)	101 (57)	0.148	39 (72)	74 (58)	0.067
- Major injuries (fractures, brain concussion)	82 (21)	36 (22)	37 (21)	0.791	11 (20)	24 (19)	0.818
- Minor injuries (bruises, etc)	185 (47)	85 (52)	81 (46)	0.239	32 (59)	61 (48)	0.167
No warning at the onset of the attack (last and/or previous episode) - n (%)	194 (50)	82 (50)	96 (54)	0.468	25 (46)	63 (50)	0.684
Typical vasovagal/situational presentation (last and/or previous episode) - n (%)	161 (41)	76 (47)	72 (40)	0.250	27 (50)	55 (43)	0.384
Atypical presentation (uncertain) - n (%)	230 (59)	87 (53)	106 (60)	0.250	27 (50)	73 (57)	0.384
Normal electrocardiogram - n (%)	338 (87)	145 (89)	154 (87)	0.581	50 (93)	116 (91)	0.781
No structural heart disease - n (%)	336 (86)	140 (86)	152 (86)	0.885	48 (89)	109 (86)	0.578
Medical history - n (%)							
- Cardiac disease	53 (14)	22 (14)	25 (14)	0.885	6 (11)	18 (14)	0.578
- Hypertension	178 (45)	69 (42)	81 (46)	0.555	32 (59)	50 (39)	0.012
- Any neurological disease	35 (9)	13 (8)	16 (9)	0.752	8 (15)	11 (9)	0.217
- Diabetes	30 (8)	14 (9)	12 (7)	0.521	7 (13)	9 (7)	0.251
Any therapy at the time of enrolment - n (%)							
- antihypertensive	111 (28)	41 (25)	51 (29)	0.467	21 (39)	34 (27)	0.098
- psychiatric	34 (9)	16 (10)	13 (7)	0.406	6 (11)	15 (12)	0.907
- antiarrhythmic	19 (5)	5 (3)	11 (6)	0.175	1 (2)	4 (3)	1.000
- others	28 (7)	13 (8)	12 (7)	0.662	1 (2)	11 (9)	0.113

Table 2. Correlation between tilt test response and the mechanism of syncope as documented by ILR in 94 patients

ILR response	Tilt positive n=38	Tilt negative n=56	P
Type 1, asystole	17 (45%)	30 (54%)	0.53
Type 2, bradycardia	0 (0%)	4 (7%)	0.14
Type 3, no or slight rhythm variations	17 (45%)	12 (21%)	0.02
Type 4, tachycardia	4 (10%)	10 (18%)	0.39

Table 3. Correlation between asystolic responses to tilt testing (VASIS type 2B) and the mechanism of syncope as documented by ILR in 38 patients

ILR	Positive tilt testing		P
	Asystole \geq 3 s (n=8)	No asystole (n=30)	
Asystole \geq 3 s (n=17)	6 (75%)	11 (37%)	0.10
No asystole (n=21)	2 (25%)	19 (63%)	

Table 4. Correlation between ATP response and the mechanism of syncope as documented by ILR in 52 patients

ILR response	ATP positive n=14	ATP negative n=38	P
Type 1, asystole	8 (57%)	18 (47%)	0.76
Type 2, bradycardia	0 (0%)	2 (5%)	1.0
Type 3, no or slight rhythm variations	5 (36%)	13 (34%)	1.0
Type 4, tachycardia	1 (7%)	5 (13%)	1.0

Tilt testing

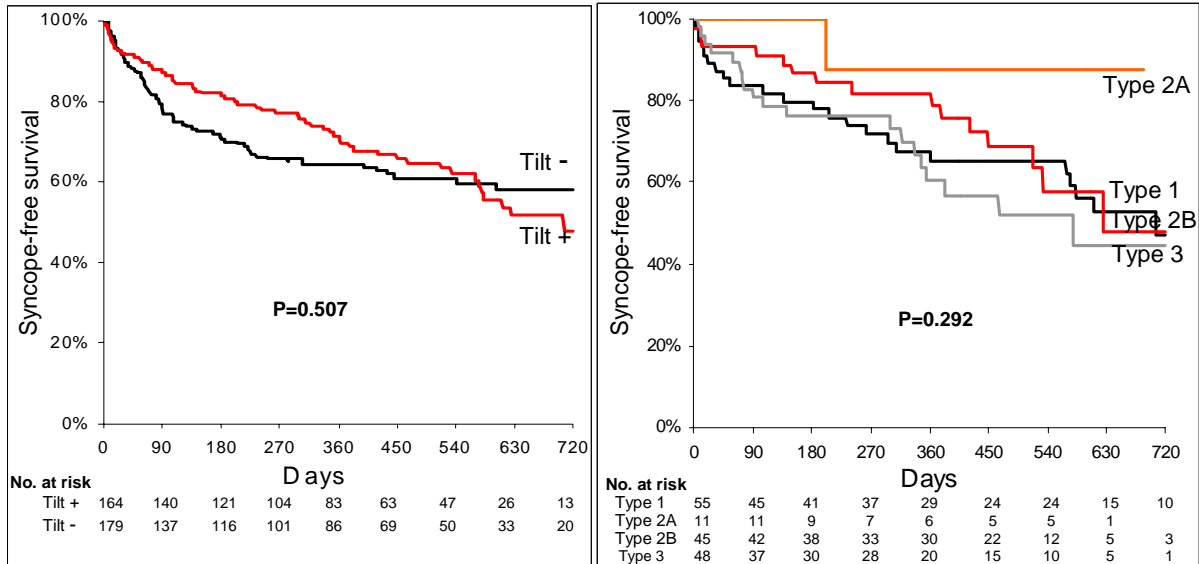


Figure 1

Left panel. Kaplan-Meier estimates of syncopal recurrence in patients with positive and negative responses to tilt testing. Right panel. Kaplan-Meier estimates of syncopal recurrence in patients with cardioinhibitory (Type 2A and 2B) , mixed (type 1) and vasodepressor (type 3) responses according to the New VASIS classification (10).

Log rank test showed no difference between groups

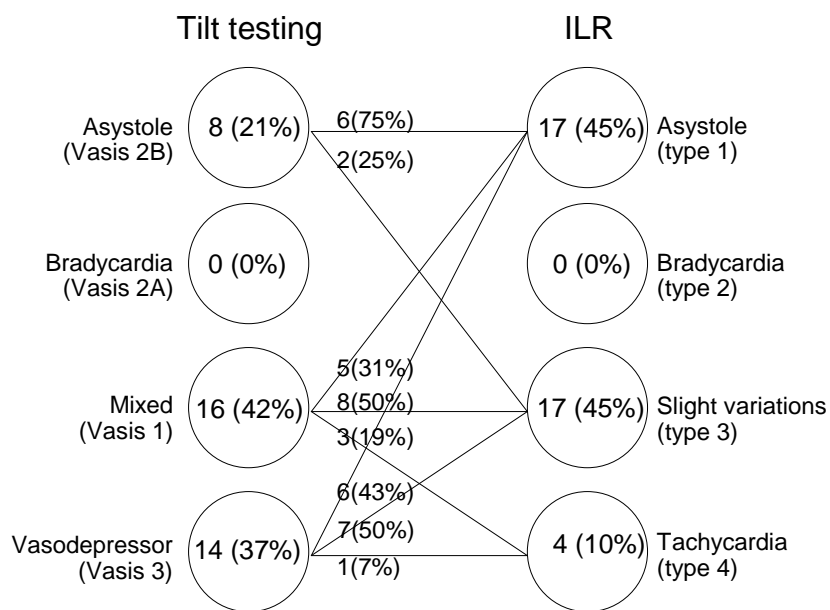


Figure 2

Correlation between the tilt test response and the mechanism of syncope as documented by ILR in 38 patients

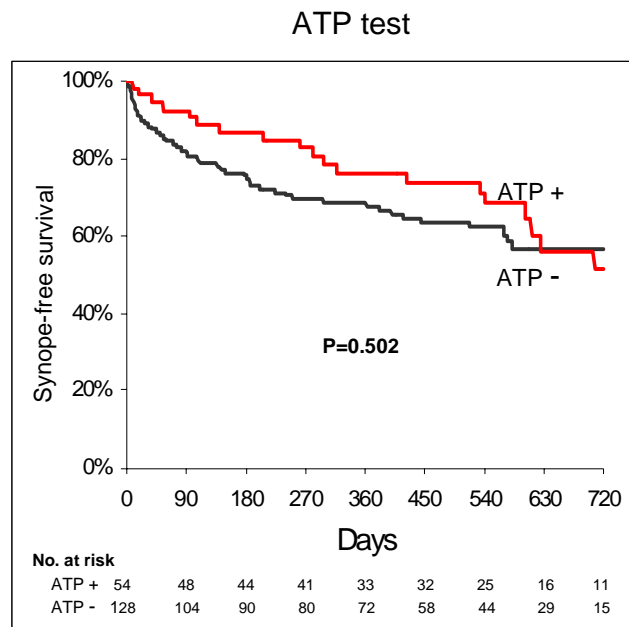


Figure 3

Kaplan-Meier estimates of syncope recurrence in patients with positive and negative responses to the ATP test. Log rank test showed no difference between groups

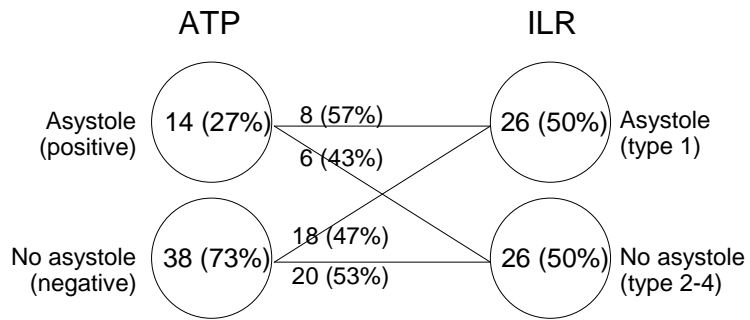


Figure 4

Correlation between the ATP test response and the mechanism of syncope as documented by ILR in 52 patients.